(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202393087 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.15

(22) Дата подачи заявки
2022.05.06

(51) Int. Cl. *C07D 403/10* (2006.01)

(54) ДЕСТРУКТОРЫ CDK2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **63/185,929**
(32) **2021.05.07**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/028076**
(87) **WO 2022/236058 2022.11.10**

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

(72) Изобретатель:
Чжэн Сяочжан, Чжан И, Аверса Роберт, Чжу Сяо, Колльер Филип (US)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение предлагает соединения, их композиции и способы применения таковых.

202393087 A1

202393087 A1

ДЕСТРУКТОРЫ CDK2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/185,929, поданной 7 мая 2021 г., вся полнота которой включена в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, пригодным для модуляции белка циклинзависимой киназы 2 (“CDK2”) посредством убиквитинирования и/или деструкции соединениями в соответствии с настоящим изобретением. Изобретение также предлагает фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения настоящего изобретения, и способы применения указанных композиций для лечения различных нарушений.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Убиквитин-протеасомный путь (UPP) является особо важным путем, который регулирует ключевые регуляторные белки и вызывает деструкцию неправильно уложенных или аномальных белков. UPP играет центральную роль во многих клеточных процессах, и в случае его дефекта или дисбаланса он приводит к патогенезу различных заболеваний. Ковалентное присоединение убиквитина к специфическим белковым субстратам достигается посредством действия E3 убиквитинлигаз.

[0004] Существует более 600 E3 убиквитинлигаз, которые способствуют убиквитинированию различных белков *in vivo*, и которые можно разделить на четыре семейства: HECT-доменные E3, U-бокс E3, мономерные RING E3 и мультисубъединичные E3. См., в общем, статью Li и др. (PLOS One, 2008, 3, 1487), озаглавленную “ Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle’s dynamics and signaling”; Berndsen и др. (Nat. Struct. Mol. Biol., 2014, 21, 301-307), озаглавленную “New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism”; Deshaies и др.

(Ann. Rev. Biochem., 2009, 78, 399-434), озаглавленную “RING domain E3 ubiquitin ligases”; Spratt и др. (Biochem. 2014, 458, 421-437), озаглавленную “RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions”; и Wang и др. (Nat. Rev. Cancer., 2014, 14, 233-347), озаглавленную “Roles of F-box proteins in cancer”.

[0005] UPP применяется для индукции селективной деструкции белков, включая применение слитых белков для искусственного убиквитинирования целевых белков и синтетических низкомолекулярных зондов для индукции протеасом-зависимой деструкции. Бифункциональные соединения, состоящие из лиганда, связывающего целевой белок, и лиганда E3 убиквитинлигазы, индуцируют протеасом-опосредованную деструкцию выбранных белков посредством их рекрутирования к E3 убиквитинлигазе и последующего убиквитинирования. Эти молекулы, подобные лекарствам, предоставляют возможность временного контроля над экспрессией белка. Такие соединения способны индуцировать инактивацию интересующего белка при добавлении к клеткам или введении животному или человеку, и могут быть полезными в качестве биохимических реагентов и привести к новому подходу для лечения заболеваний путем удаления патогенных или онкогенных белков (Crews C, Chemistry & Biology, 2010, 17(6):551-555; Schnnekloth JS Jr., Chembiochem, 2005, 6(l):40-46).

[0006] В данной области техники существует постоянная потребность в эффективных средствах для лечения заболеваний, в особенности, злокачественных новообразований. Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой семейство серин/треонинкиназ. Гетеродимеризованные с помощью регуляторных субъединиц, известных как циклины, таких как циклин E1 (“CCNE1”), CDK полностью активируются и регулируют ключевые клеточные процессы, включая прогрессию клеточного цикла и деление клеток. Неконтролируемая пролиферация является отличительной чертой раковых клеток. Нарушение регуляции активности CDK связано с аномальной регуляцией клеточного цикла и обнаруживается практически при всех формах злокачественных новообразований человека. Таким образом, низкомолекулярные терапевтические средства, которые задействуют деструкцию белка, опосредованную UPP, для целевого воздействия на белки, связанные со злокачественными новообразованиями, такие как циклинзависимая киназа 2

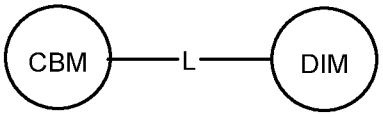
("CDK2") или CDK2 и белок CCNE1, являются перспективными в качестве терапевтических средств. Соответственно, сохраняется потребность в поиске соединений, которые являются деструкторами CDK2 или CDK2 и CCNE1, пригодные в качестве терапевтических средств.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Настоящая заявка относится к новым бифункциональным соединениям, функция которых заключается в рекрутировании белка CDK2 или CDK2 и CCNE1 к E3 убиквитинлигазе для деструкции, а также к способам их получения и применения. В частности, настоящее раскрытие предлагает бифункциональные соединения, которые находят применение в качестве модуляторов целенаправленного убиквитинирования CDK2 или CDK2 и CCNE1, которые затем подвергаются деструкции и/или иным образом ингибируются бифункциональными соединениями, как описано в настоящей заявке. Также предложены одновалентные соединения, которые находят применение в качестве индукторов целенаправленного убиквитинирования CDK2 или CDK2 и CCNE1, которые затем подвергаются деструкции и/или иным образом ингибируются одновалентными соединениями, как описано в настоящей заявке. Преимущество соединений, предлагаемых в настоящей заявке, заключается в том, что возможен широкий диапазон фармакологической активности, согласующийся с деструкцией/ингибированием CDK2 или CDK2 и CCNE1. Кроме того, в описании предложены способы применения эффективного количества соединений, описанных в настоящей заявке, для лечения или облегчения болезненного состояния, например, вызванного аберрантной активностью CDK2 или CDK2 и CCNE1.

[0008] Настоящая заявка дополнительно относится к целенаправленной деструкции белка CDK2 или CDK2 и CCNE1 посредством применения бифункциональных молекул, включая бифункциональные молекулы, которые присоединяют цереблон-связывающий фрагмент с лигандом, который связывает CDK2 или CDK2 и CCNE1.

[0009] В настоящее время обнаружено, что соединения настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве деструкторов белков CDK2 или CDK2 и CCNE1. Такие соединения представляют собой соединения общей формулы **I**:



I

или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящей заявке.

[0010] Соединения настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые композиции полезны для лечения различных заболеваний, нарушений или состояний, связанных с регуляцией белка CDK2. Такие заболевания, нарушения или состояния включают те, которые описаны в настоящей заявке.

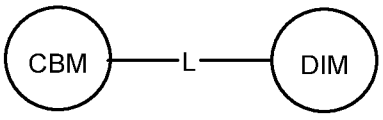
[0011] Соединения предлагаемые настоящим изобретением, также полезны для изучения функции белка CDK2 в биологических и патологических процессах; и сравнительной оценки новых ингибиторов CDK2 или деструкторов CDK2, *in vitro* или *in vivo*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Общее описание некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения:

[0012] Соединения настоящего изобретения и их композиции полезны в качестве деструкторов и/или ингибиторов белка CDK. В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение вызывает деструкцию и/или ингибирует белок CDK2. В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение вызывает деструкцию и/или ингибирует белки CDK2 и CCNE1.

[0013] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

CBM означает CDK-связывающий фрагмент, способный связывать CDK2 или CDK2 и CCNE1;

L означает двухвалентный фрагмент, который соединяет CBM с DIM; и

DIM означает вызывающий деструкцию фрагмент, такой как фрагмент, связывающий лигазу (LBM), имитатор лизина или атом водорода.

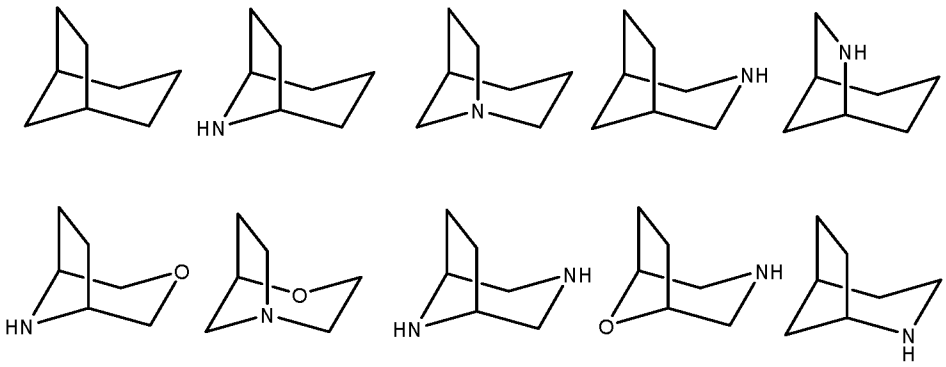
2. Соединения и определения:

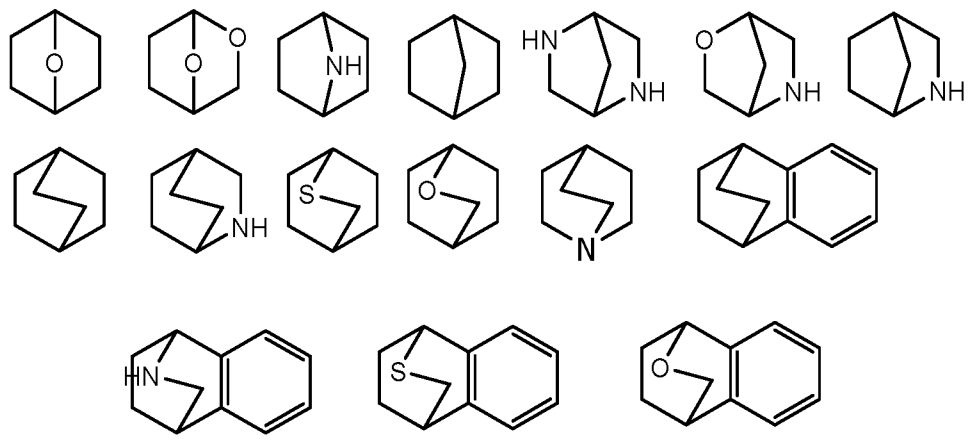
[0014] Соединения настоящего изобретения включают соединения, которые в настоящей заявке описаны в общих чертах и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и типами, раскрытыми в настоящей заявке. В контексте настоящей заявки, если не указано иное, применяются следующие определения. В целях настоящего изобретения, химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75-е изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5-е изд., ред.: Smith, M.B. и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[0015] Термин “алифатический” или “алифатическая группа” в контексте настоящей заявки означает прямую (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, или моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим (также упоминается в настоящей заявке как "карбоцикл", “циклоалифатическая группа” или “циклоалкил”), которая(-ый) имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В еще других вариантах осуществления, алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, и еще в других вариантах, алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах осуществления, “циклоалифатический” (или “карбоцикл” или “циклоалкил”) относится к моноциклическому C_3-C_6

углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим, и который имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются перечисленными, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0016] В контексте настоящей заявки, термин “мостиковая бициклическая” относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной системе, имеющей по меньшей мере один мостик. Согласно определению ИЮПАК, “мостик” означает неразветвленную цепь атомов или атом или валентную связь, соединяющую два узловых атома, где “узловой атом” представляет собой любой атом скелета кольцевой системы, который присоединен к трем или большему числу атомов скелета (за исключением водорода). В некоторых вариантах осуществления, мостиковая бициклическая группа имеет 7-12 кольцевых членов и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, приведенные ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы через любой замещаемый атом углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа является необязательно замещенной одним или несколькими заместителями, как указано для алифатических групп. Кроме того или альтернативно, любой замещаемый атом азота мостиковой бициклической группы является необязательно замещенным. Иллюстративные мостиковые бициклические группы включают:





[0017] Термин “низший алкил” относится к прямой или разветвленной C_{1-4} алкильной группе. Иллюстративными низшими алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и *трет*-бутил.

[0018] Термин “низший галогеналкил” относится к прямой или разветвленной C_{1-4} алкильной группе, которая является замещенной одним или несколькими атомами галогена.

[0019] Термин “гетероатом” означает один или несколько из атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; четвертичную форму любого основного азота или; замещаемый азот гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

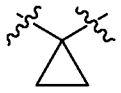
[0020] Термин "ненасыщенный" в контексте настоящей заявки означает то, что фрагмент имеет одну или несколько единиц ненасыщенности.

[0021] В контексте настоящей заявки, термин “двухвалентная насыщенная или ненасыщенная, прямая или разветвленная C_{1-8} (или C_{1-6}) углеводородная цепь”, относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются прямыми или разветвленными, как определено в настоящей заявке.

[0022] Термин “алкилен” относится к двухвалентной алкильной группе. “Алкиленовая цепь” означает полиметиленовую группу, т.е., $-(CH_2)_n-$, где n означает целое положительное число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2, или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь означает полиметиленовую группу, в которой один или несколько метиленовых атомов

водорода заменены на заместитель. Подходящие заместители включают описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0023] Термин “алкенилен” относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь означает полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или несколько атом водорода заменены на заместитель. Подходящие заместители включают описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0024] В контексте настоящей заявки, термин “циклопропиленил” относится к двухвалентной циклопропильной группе следующей структуры:  .

[0025] Термин “галоген” означает F, Cl, Br или I.

[0026] Термин “арил”, используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в случае “аралкила”, “аралкокси” или “арилоксиалкила”, относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых членов, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов. Термин “арил” может использоваться взаимозаменяемо с термином “арильное кольцо”. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, “арил” относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается перечисленным, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т.п., и которая может нести один или несколько заместителей. Также в объем термина “арил”, как он используется в настоящей заявке, включена группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими неароматическим кольцами, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т .п.

[0027] Термины “гетероарил” и “ гетероар-”, используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, например, “гетероаралкила” или “гетероаралкокси,” относятся к группам, имеющим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; имеющим 6, 10 или 14 π электронов, распределенных по циклической структуре; и имеющим, в дополнение к атомам углерода, от одного до пяти гетероатомов. Термин “гетероатом” относится к азоту, кислороду или сере, и включает любую окисленную форму азота или серы, и любую четвертичную форму основного

азота. Гетероарильные группы включают, без ограничений, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины “гетероарил” и “гетероар-” в контексте настоящей заявки также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными, циклоалифатическими или гетероциклильными кольцами, где радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Гетероарильное кольцо может включать один или несколько оксо (=O) или тиоксо (=S) заместителей. Термин “гетероарил” может использоваться взаимозаменяемо с терминами “гетероарильное кольцо”, “гетероарильная группа” или “гетероароматический”, причем любой из этих терминов включает кольца, которые необязательно замещены. Термин “гетероаралкил” относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, где алкильная и гетероарильная части независимо необязательно замещены.

[0028] В контексте настоящей заявки, термины “гетероцикл”, “гетероциклил”, “гетероциклический радикал” и “гетероциклическое кольцо” используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5-7-членному моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является либо насыщенным, либо частично ненасыщенным, и имеет в дополнение к атомам углерода один или несколько, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании по отношению к кольцевому атому гетероцикла, термин "азот" включает замещенный азот. В качестве примера, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азот, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2*H*-

пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или $^{+}$NR (как в *N*-замещенном пирролидиниле).

[0029] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей пендантной группе по любому гетероатому или атому углерода, если это приводит к стабильной структуре, и любой кольцевой атом может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничений, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины “гетероцикл”, “гетероциклил”, “гетероциклильное кольцо”, “гетероциклическая группа”, “гетероциклический фрагмент” и “гетероциклический радикал”, используются в настоящей заявке взаимозаменяемо, и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3*H*-индолил, хроманил, фенантридинил, или тетрагидрохинолинил. Гетероциклильная группа может быть моноциклической, бициклический, мостиковой бициклической или спироциклической. Гетероциклическое кольцо может включать один или несколько заместителей оксо (=O) или тиоксо (=S). Термин “гетероциклилалкил” относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильная и гетероциклильная части независимо необязательно замещены.

[0030] В контексте настоящей заявки, термин “частично ненасыщенный” относится к кольцевому фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Полагают, что термин “частично ненасыщенный” охватывает кольца, имеющие несколько центров ненасыщенности, но не включает арильные или гетероарильные фрагменты, соответствующие приведенному в настоящей заявке определению.

[0031] Как описано в настоящей заявке, соединения изобретения могут содержать “необязательно замещенные” фрагменты. В общем, термин “замещенный” означает, что один или несколько атомов водорода обозначенного фрагмента заменены на подходящий заместитель. Если не указано иное, “необязательно замещенная” группа может иметь подходящий заместитель на

каждом замещаемом положении группы, и в случае если несколько положений в любой данной структуре могут быть замещены несколькими заместителями, выбранными из указанной группы, заместители в каждом таком положении могут быть либо одинаковыми, либо разными. Комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, предпочтительно являются такими, которые приводят в результате к образованию стабильных или возможных с химической точки зрения соединений. Термин “стабильный” в контексте настоящей заявки относится к соединениям, которые не претерпевают существенных изменений в условиях их получения, обнаружения и, в определенных вариантах осуществления, их выделения, очистки и применения для достижения одной или нескольких раскрытых в настоящей заявке целей.

[0032] Подходящие одновалентные заместители на замещаемом атоме углерода “необязательно замещенных” групп независимо означают галоген; -$(CH_2)_{0-4}R^\circ$;

-$(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; -$O(CH_2)_{0-4}R^o$, -O-$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; -$(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}$Ph, который может быть замещен посредством R°; -$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$Ph, который может быть замещен посредством R°; -CH=CHPh, который может быть замещен посредством R°; -$(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-пиридил, который может быть замещен посредством R°; -NO_2; -CN; -N_3; -$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; -$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; -$N(R^\circ)C(S)R^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; -$N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; -$(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; -$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; -$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; -$N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$;

-$C(S)R^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; -$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; -$OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; -$C(S)NR^\circ_2$; -$C(S)SR^\circ$; -$SC(S)SR^\circ$, -$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; -$C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; -$C(O)C(O)R^\circ$; -$C(O)CH_2C(O)R^\circ$; -$C(NOR^\circ)R^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; -$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; -$S(O)_2NR^\circ_2$; -$(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; -$N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$;

-$N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; -$N(OR^\circ)R^\circ$; -$C(NH)NR^\circ_2$; -$P(O)_2R^\circ$; -$P(O)R^\circ_2$; -$OP(O)R^\circ_2$; -$OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3; -(C_{1-4} прямой или разветвленный алкилен)O-$N(R^\circ)_2$; или -(C_{1-4} прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-$N(R^\circ)_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо означает водород, C_{1-6} алифатическую группу, -CH_2Ph, -$O(CH_2)_{0-1}$Ph, -CH_2-(5-6 членное

гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, вне зависимости от приведенного выше определения, два независимых R°, взятых вместе с атомом(-ами), находящимся(-ися) между ними, образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное, или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещено, как определено ниже.

[0033] Подходящие одновалентные заместители на R° (или кольце, образованном двумя независимыми R° вместе с атомами, находящимися между ними), независимо представляют собой галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, -(галогенR$^{\bullet}$), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; -O(галогенR$^{\bullet}$), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, -(C_{1-4} прямой или разветвленный алкилен)C(O)OR$^{\bullet}$ или $-SSR^{\bullet}$, где каждый R$^{\bullet}$ является незамещенным или, в случаях когда перед ним стоит “галоген”, является замещенным только одним или несколькими атомами галогена, и независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители на насыщенном атоме углерода в R° включают =O и =S.

[0034] Подходящие двухвалентные заместители на насыщенном атоме углерода “необязательно замещенной” группы включают следующие: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где каждый независимо присутствующий R* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые присоединены к вицинальным замещаемым атомам углерода “необязательно замещенной” группы, включают: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где каждый независимо присутствующий R* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической

группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0035] Подходящие заместители на алифатической группе в R^* включают галоген, $-R^\bullet$, -(галоген$R^\bullet$), -OH, $-OR^\bullet$, -O(галоген$R^\bullet$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, или $-NO_2$, где каждый $R^\bullet$ является незамещенным или, в случаях когда перед ним стоит "галоген", является замещенным только одним или несколькими атомами галогена, и независимо означает C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0036] Подходящие заместители на замещаемом азоте "необязательно замещенной" группы включают $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый $R^\dagger$ независимо означает водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая может быть замещена, как определено ниже, незамещенный -OPh, или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, вне зависимости от приведенного выше определения, два независимо присутствующих $R^\dagger$, взятых вместе с атомом(-ами), находящимся(-ися) между ними, образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0037] Подходящие заместители на алифатической группе в $R^\dagger$ независимо представляют собой галоген, $-R^\bullet$, -(галоген$R^\bullet$), -OH, $-OR^\bullet$, -O(галоген$R^\bullet$), -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$, где каждый $R^\bullet$ является незамещенным или, в случаях когда перед ним стоит "галоген", является замещенным только одним или несколькими атомами галогена, и независимо означает C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное

насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0038] В контексте настоящей заявки, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые, в рамках обоснованного медицинского суждения, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т.п., и характеризуются разумным отношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge и др. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в документе J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, который включен в настоящую заявку посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений настоящего изобретения включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислот являются соли по амино группе, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других методов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *п*-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т.п.

[0039] Соли, образованные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}$алкила$)_4$. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают

соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли включают, когда это целесообразно, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. В некоторых вариантах осуществления, предлагаемые соединения очищают в солевой форме для удобства и/или простоты очистки, например, с использованием кислой или основной подвижной фазы во время хроматографии. Также настоящим изобретением предусматриваются и совершенно очевидны специалистам в данной области техники солевые формы предлагаемых соединений, образующиеся во время хроматографической очистки.

[0040] Если специально не оговорено иное, представленные в настоящей заявке структуры также подразумевают включающие все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы этих структур; например, R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра, Z и E изомеры по двойным, и Z и E конформационные изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений настоящего изобретения включены в объем настоящего изобретения. Если специально не оговорено иное, все таутомерные формы соединений изобретения включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, если специально не оговорено иное, структуры, представленные в настоящей заявке, также подразумевают включающие соединения, которые различаются только присутствием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры, описанные в настоящем изобретении, включающие замену водорода на дейтерий или тритий, или замену углерода на углерод, обогащенный ^{13}C или ^{14}C, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения являются пригодными, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических анализах, или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

[0041] В контексте настоящей заявки, термин “предлагаемое соединение” относится к любому семейству, подсемейству и/или виду, указанным в настоящей заявке.

[0042] В контексте настоящей заявки, термин “ингибитор” определяют как соединение, которое связывается с и/или ингибирует CDK2 или CDK2 и CCNE1 с измеримым сродством. В определенных вариантах осуществления, ингибитор имеет IC_{50} и/или константу связывания меньше, чем приблизительно 50 мкМ, меньше, чем приблизительно 1 мкМ, меньше, чем приблизительно 500 нМ, меньше, чем приблизительно 100 нМ, меньше, чем приблизительно 10 нМ, или меньше, чем приблизительно 1 нМ.

[0043] В контексте настоящей заявки, термин “деструктор” определяют как гетеробифункциональное соединение, которое связывается с и/или ингибирует как CDK2 или CDK2 и CCNE1, так и E3 лигазой(-у) с измеримым сродством, что приводит к убиквитинированию и последующей деструкции CDK2 или CDK2 и CCNE1. В определенных вариантах осуществления, деструктор имеет DC_{50} меньше, чем приблизительно 50 мкМ, меньше, чем приблизительно 1 мкМ, меньше, чем приблизительно 500 нМ, меньше, чем приблизительно 100 нМ, меньше, чем приблизительно 10 нМ, или меньше, чем приблизительно 1 нМ. В контексте настоящей заявки, термин “моновалентный” относится к соединению - деструктору без присоединенного фрагмента, связывающего E3 лигазу.

[0044] Соединение настоящего изобретения может быть связано с обнаруживаемым фрагментом. Следует понимать, что такие соединения полезны в качестве визуализирующих средств. Специалисту в данной области техники будет понятно, что обнаруживаемый фрагмент может быть присоединен к предложенному соединению через подходящий заместитель. В контексте настоящей заявки, термин “подходящий заместитель” относится к фрагменту, который способен ковалентно присоединяться к обнаруживаемому фрагменту. Такие фрагменты хорошо известны специалисту в данной области техники и включают группы, содержащие, например, карбоксилатный фрагмент, амино-фрагмент, тиоловый фрагмент или гидроксильный фрагмент и многие другие. Следует понимать, что такие фрагменты могут быть присоединены к предлагаемому соединению непосредственно или через присоединяющую группу, такую как двухвалентная насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь. В некоторых вариантах осуществления, такие фрагменты могут быть присоединены посредством клик-химии. В некоторых вариантах осуществления, такие фрагменты могут быть присоединены посредством реакции 1,3-циклоприсоединения азида с алкином, необязательно в присутствии

медного катализатора. Методы использования клик-химии известны в данной области техники и включают методы, описанные в статье Rostovtsev *и др.*, Angew. Chem., междун. изд. 2002, 41:2596-9 и Sun *и др.*, Bioconjugate Chem., 2006, 17:52-7.

[0045] В контексте настоящей заявки, термин “обнаруживаемый фрагмент” используется взаимозаменяемо с термином "метка" и относится к любому фрагменту, которую можно обнаружить, например, первичным меткам и вторичным меткам. Первичные метки, такие как радиоизотопы (например, тритий, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S или ^{14}C), масс-метки и флуоресцентные метки представляют собой репортерные группы, генерирующие сигнал, которые можно обнаружить без дополнительных модификаций. Обнаруживаемые фрагменты также включают люминесцентные и фосфоресцирующие группы.

[0046] Термин “вторичная метка” в контексте настоящей заявки относится к фрагментам, таким как биотин и различные белковые антигены, которые требуют присутствия второго промежуточного соединения для генерирования обнаружимого сигнала. В случае биотина, вторичное промежуточное соединение может включать стрептавидин-ферментные конъюгаты. В случае антигенных меток, вторичные промежуточные соединения могут включать антитело-ферментные конъюгаты. Некоторые флуоресцентные группы действуют как вторичные метки, поскольку они переносят энергию другой группе в процессе безизлучательного флуоресцентного резонансного переноса энергии (FRET), а вторая группа генерирует обнаруженный сигнал.

[0047] Термины “флуоресцентная метка”, “флуоресцентный краситель” и “флуорофор” в контексте настоящей заявки относятся к фрагментам, которые поглощают световую энергию на определенной длине волны возбуждения и излучают световую энергию на другой длине волны. Примеры флуоресцентных меток включают, но не ограничиваются перечисленными: красители Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 и Alexa Fluor 680), красители AMCA, AMCA-S, BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), карбоксиродамин 6G, карбокси-X-родамин (ROX), каскадный синий, каскадный желтый, кумарин 343, цианиновые красители (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), дансил, дапоксил,

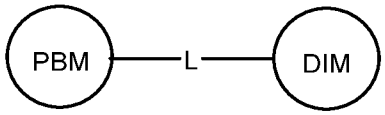
диалкиламинокумарин, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеин, DM-NERF, эозин, эритрозин, флуоресцеин, FAM, гидроксикумарин, красители IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, лиссамин родамин B, Marina Blue, метоксикумарин, нафтофлуоресцеин, ороегон зеленый 488, орегон зеленый 500, орегон зеленый 514, тихоокеанский синий, PyMPO, пирен, родамин B, родамин 6G, родамин зеленый, родамин красный, родол зеленый, 2',4',5',7'-тетрабромсульфонфлуоресцеин, тетраметилродамин (TMR), карбокситетраметилродамин (TAMRA), техасский красный, техасский красный-X.

[0048] Термин “масс-метка” в контексте настоящей заявки относится к любому фрагменту, который можно однозначно обнаружить на основании его массы с использованием методик масс-спектрометрического (МС) обнаружения. Примеры масс-меток включают метки с электрофорным высвобождением, такие как N-[3-[4’-[(*n*-метокситетрафторбензил)окси]фенил]-3-метилглицеронил]изонипекотиновая кислота, 4’-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пентафторфеноксил)]метилацетофенон, и их производные. Синтез и применение этих масс-меток описаны в патентах США 4,650,750, 4,709,016, 5,360,8191, 5,516,931, 5,602,273, 5,604,104, 5,610,020 и 5,650,270. Другие примеры масс-меток включают, но не ограничиваются перечисленными, нуклеотиды, дидезоксинуклеотиды, олигонуклеотиды различной длины и состава оснований, олигопептиды, олигосахариды и другие синтетические полимеры различной длины и мономерного состава. В качестве масс-меток также можно использовать большое количество органических молекул, как нейтральных, так и заряженных (биомолекулы или синтетические соединения), соответствующего диапазона масс (100-2000 дальтон).

[0049] Термины “измеримое сродство” и “измеримое ингибирование” в контексте настоящей заявки, означает измеримое изменение активности CDK2 или CDK2 и CCNE1, между образцом, содержащим соединение настоящего изобретения или его композицию и CDK2 или CDK2 и CCNE1, и эквивалентным образцом, содержащим CDK2 или CDK2 и CCNE1 в отсутствие указанного соединения или его композиции.

3. Описание иллюстративных вариантов осуществления:

[0050] Как описано выше, в определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

CBM означает CDK-связывающий фрагмент, способный связывать CDK2 или CDK2 и CCNE1;

L означает двухвалентный фрагмент, который соединяет CBM с DIM; и

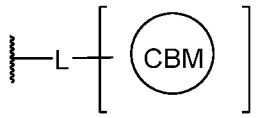
DIM означает вызывающий деструкцию фрагмент, такой как фрагмент, связывающий лигазу (LBM), имитатор лизина или атом водорода.

CDK2-связывающий фрагмент (CBM)

[0051] Как определено в настоящей заявке и описано выше, CBM означает CDK-связывающий фрагмент, способный связывать белок CDK2. В некоторых вариантах осуществления, CBM связывается с белком CDK2, который затем подвергается убиквитинированию, тем самым маркируя CDK2 для деструкции по убиквитин-протеасомному пути (UPP). В некоторых вариантах осуществления, CBM означает CDK-связывающий фрагмент, способный селективно связывать и вызывать деструкцию CDK2 по сравнению с другими белками CDK (например, CDK1, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9 и т.д.). В некоторых вариантах осуществления, CBM означает CDK-связывающий фрагмент, способный селективно связывать и вызывать деструкцию CDK2 по сравнению с одним или несколькими из белков CDK1, CDK4 и CDK9.

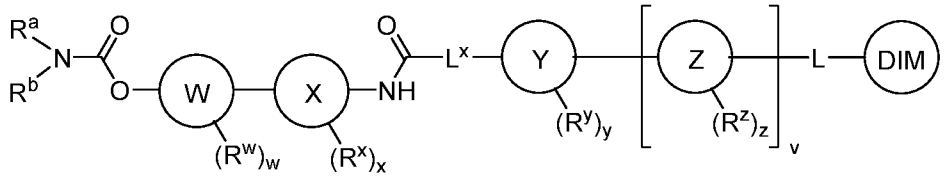
[0052] В некоторых вариантах осуществления, CBM связывается с белком CDK2 и белком CCNE1, которые затем подвергаются убиквитинированию, тем самым маркируя CDK2 и CCNE1 для деструкции по убиквитин-протеасомному пути (UPP). В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение представляет собой двойной деструктор CDK2 и CCNE1.

[0053] Как определено в настоящей заявке и описано ниже, в случаях, когда формула изображена с использованием квадратных скобок, например,



, L присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы в CBM, включая случаи замещения или замены определенной группы в CBM.

[0054] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2- или CDK2- и CCNE1-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-a**:



I-a

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в настоящей заявке, и где:

R^a и R^b независимо означают водород или R^A, или

R^a и R^b взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^A независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо W, Кольцо X и Кольцо Y независимо означают кольцо, выбранное из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Z означает фенил или 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый

бициклический или спироциклический карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^w, R^x, R^y и R^z независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ и $-NRS(O)_2R$;

каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

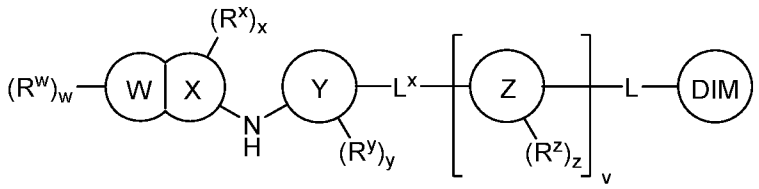
две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^x означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CF_2$-, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$- или -CR=CR-;

v означает 0 или 1; и

w, x, y и x независимо означают 0, 1, 2, 3 или 4.

[0055] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2- или CDK2- и CCNE1-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-b**:



I-b

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в настоящей заявке, и где:

Кольцо W и Кольцо X независимо означают конденсированные кольца, выбранные из бензо, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Y означает кольцо, выбранное из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Z означает фенил или 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^w, R^x, R^y и R^z независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$,

$-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ и $-NRS(O)_2R$; или

две группы R^w, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взяты вместе с образованием спироконденсированного кольца, выбранного из 3-5 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила и 3-5

членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^A независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

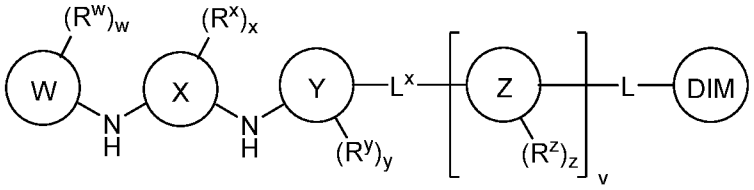
две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

L^x означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CF_2-$, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ или -CR=CR-;

v означает 0 или 1; и

w, x, y и x независимо означают 0, 1, 2, 3 или 4.

[0056] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2- или CDK2- и CCNE1-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-c**:



I-c

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в настоящей заявке, и где:

Кольцо W, Кольцо X и Кольцо Y независимо означают кольцо, выбранное из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Z означает фенил или 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^w, R^x, R^y и R^z независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -$CR_2NRC(O)R$, -$CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)NR_2$, -$OP(O)(NR_2)_2$-, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -$NRC(O)N(R)_2$, -$NRS(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$NRP(O)(OR)_2$,

-$NRP(O)(OR)NR_2$, -$NRP(O)(NR_2)_2$ и -$NRS(O)_2R$;

каждый R^A независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

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

имеющей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

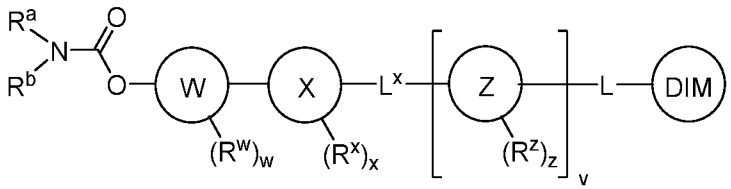
две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^x означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CF_2-$, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ или -CR=CR-;

v означает 0 или 1; и

w, x, y и x независимо означают 0, 1, 2, 3 или 4.

[0057] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2- или CDK2- и CCNE1-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-d**:



I-d

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в настоящей заявке, и где:

R^a и R^b независимо означают водород или R^A, или

R^a и R^b взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^A независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7 членного насыщенного или

частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо W означает кольцо, выбранное из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо X означает бициклическое кольцо, выбранное из нафтила, 9-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 9-10-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Z означает фенил или 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^W, R^X и R^Z независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ и $-NRS(O)_2R$;

каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

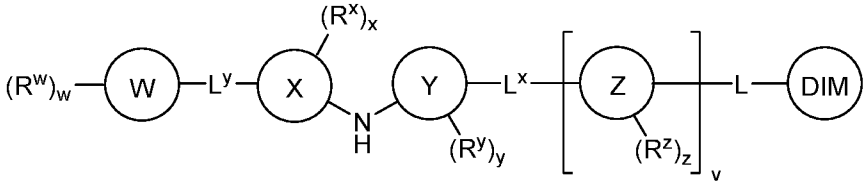
две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^x означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CF_2-$, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ или -CR=CR-;

v означает 0 или 1; и

w, x и z независимо означают 0, 1, 2, 3 или 4.

[0058] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2- или CDK2- и CCNE1-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-e**:



I-e

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в настоящей заявке, и где:

Кольцо W и Кольцо X независимо означают кольца, выбранные из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Y означает кольцо, выбранное из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Z означает фенил или 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^w, R^x, R^y и R^z независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ и $-NRS(O)_2R$; или

две группы R^w, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взяты вместе с образованием спироконденсированного кольца, выбранного из 3-5 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила и 3-5 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^A независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

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

две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного

насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

L^x и L^y независимо означают ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CF_2-$, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ или -CR=CR-;

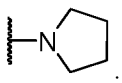
v означает 0 или 1; и

w, x, y и x независимо означают 0, 1, 2, 3 или 4.

[0059] Как определено в целом выше, R^a и R^b независимо означают водород или R^A, или R^a и R^b взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0060] В некоторых вариантах осуществления, R^a означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R^a означает R^A. В некоторых вариантах осуществления, R^b означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R^b означает R^A. В некоторых вариантах осуществления, R^a и R^b взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0061] В некоторых вариантах осуществления, R^a означает изопропил. В некоторых вариантах осуществления, R^a и R^b взяты вместе с образованием



.

[0062] В некоторых вариантах осуществления, R^a и R^b выбраны из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

[0063] Как определено в целом выше, каждый R^A независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы,

фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0064] В некоторых вариантах осуществления, R^A означает необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, R означает C_{1-6} алкил (например, метил, этил, изопропил и т.д.). В некоторых вариантах осуществления, R означает C_{1-6} галогеналкил (например, $-CF_3$, CHF_2 и т.д.). В некоторых вариантах осуществления, R^A означает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления, R^A означает необязательно замещенный 3-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления, R^A означает необязательно замещенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, R^A означает необязательно замещенное 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0065] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^A выбран из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

[0066] Как определено в целом выше, Кольцо W, Кольцо X и Кольцо Y независимо означают кольцо, выбранное из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

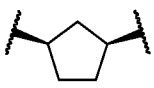
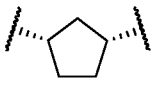
[0067] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько из Кольца W, Кольца X и Кольца Y означают кольцо, выбранное из фенила. В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько из Кольца W, Кольца X и Кольца Y означают 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько из Кольца W, Кольца X и Кольца Y означают 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

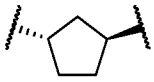
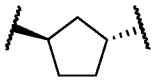
[0068] Как определено в целом выше, Кольцо W и Кольцо X независимо означают конденсированные кольца, выбранные из бензо, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

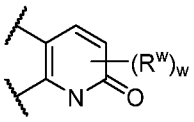
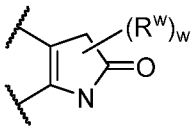
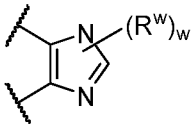
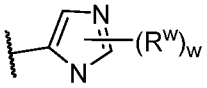
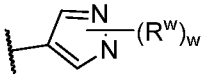
[0069] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько из Кольца W и Кольца X означают бензо. В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько из Кольца W и Кольца X означают 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько из Кольца W и Кольца X означают конденсированный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

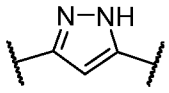
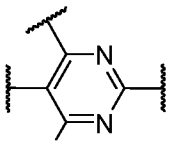
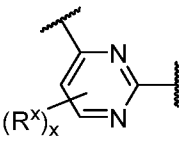
[0070] Как определено в целом выше, Кольцо X означает бициклическое кольцо, выбранное из нафтила, 9-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 9-10-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

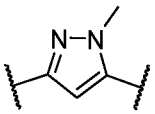
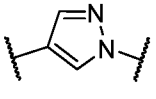
[0071] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо X означает нафтил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо X означает 9-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо X означает 9-10-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

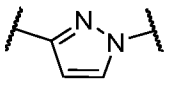
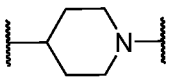
[0072] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W означает циклопентил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W означает циклогексил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W означает

 . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W означает  .

[0073] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W означает  .

[0074] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо X означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо X означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо X означает  .

[0075] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо X означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо X означает  . В

некоторых вариантах осуществления, Кольцо X означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо X означает  .

[0076] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо W, Кольцо X и Кольцо Y выбраны из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

[0077] Как определено в целом выше, Кольцо Z означает фенил или 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0078] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо Z означает фенил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо Z означает 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо Z означает 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0079] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо Z означает циклогексан.

[0080] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо Z выбрано из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

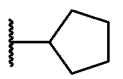
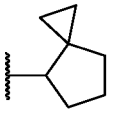
[0081] Как определено в целом выше, R^w, R^x, R^y и R^z независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_2R$,

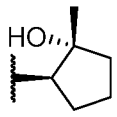
$-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ и $-NRS(O)_2R$, или две группы R^w, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взяты вместе с образованием спироконденсированного кольца, выбранного из 3-5 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила и 3-5

членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0082] В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают водород. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают R^A. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают галоген. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают -CN. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают -OR. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают -SR. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-SiR_3$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают -C(O)NROR. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-CR_2NRC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-CR_2NRC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-OP(O)(NR_2)_2$-. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z

означают -NRC(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают -NRC(O)R. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-NRC(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-NRS(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-NP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-NRP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-NRP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-NRP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из R^w, R^x, R^y и R^z означают $-NRS(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, две группы R^w, присоединенные к одному и тому же атому углерода, взяты вместе с образованием 3-5 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического спироконденсированного кольца. В некоторых вариантах осуществления, две группы R^w, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взяты вместе с образованием 3-5 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического спироконденсированного кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0083] В некоторых вариантах осуществления, R^w означает фтор. В некоторых вариантах осуществления, R^w означает хлор. В некоторых вариантах осуществления, R^w означает бром. В некоторых вариантах осуществления, R^w означает метил. В некоторых вариантах осуществления, R^w означает изопропил. В некоторых вариантах осуществления, R^w означает $-CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^w означает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^w означает $-CH_2CHF_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^w означает $-CH_2CF_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^w означает $-CH(Me)CF_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^w означает $-CONH_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^w означает  . В некоторых вариантах осуществления, R^w означает  . В некоторых вариантах

осуществления, R^w означает  . В некоторых вариантах осуществления, два R^w циклизуются с образованием циклопропиленила.

[0084] В некоторых вариантах осуществления, R^x означает бром. В некоторых вариантах осуществления, R^x означает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^x означает $-O-C_{1-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^x означает -O-циклогексил.

[0085] В некоторых вариантах осуществления, R^y означает метил.

[0086] В некоторых вариантах осуществления, R^w, R^x, R^y и R^z выбраны из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

[0087] Как определено в целом выше, каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной карбоциклической или гетероциклической группы, имеющей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0088] В некоторых вариантах осуществления, R означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, R означает C_{1-6} алкил (например, метил, этил, изопропил и т.д.). В некоторых вариантах осуществления, R означает C_{1-6} галогеналкил (например, $-CF_3$, CHF_2 и т.д.). В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенное 3-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенную 4-7 членную насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, имеющую 1-2 гетероатома,

независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенное 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0089] В некоторых вариантах осуществления, R выбран из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

[0090] Как определено в целом выше, L^x и L^y независимо означают ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -CF_2-, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- или -CR=CR-.

[0091] В некоторых вариантах осуществления, L^x означает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления, L^x означает C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-,

-C(O)-, -C(S)-, -CF_2-, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- или -CR=CR-.

[0092] В некоторых вариантах осуществления, L^y означает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления, L^y означает C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-,

-C(O)-, -C(S)-, -CF_2-, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- или -CR=CR-.

[0093] В некоторых вариантах осуществления, L^x означает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления, L^x означает -$S(O)_2$-.

[0094] В некоторых вариантах осуществления, L^y означает -C(O)-.

[0095] В некоторых вариантах осуществления, L^x и L^y выбраны из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

[0096] Как определено в целом выше, v означает 0 или 1.

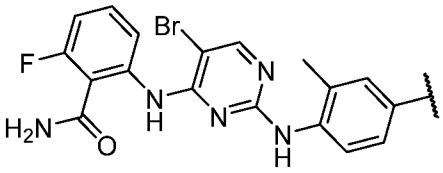
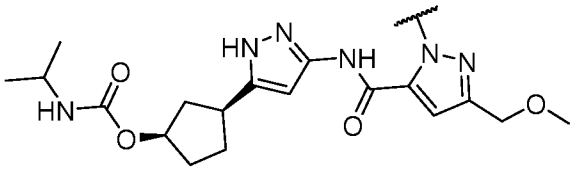
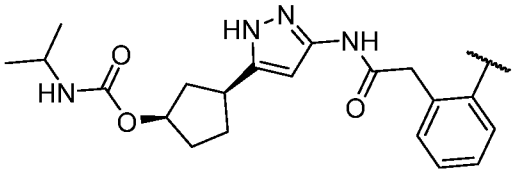
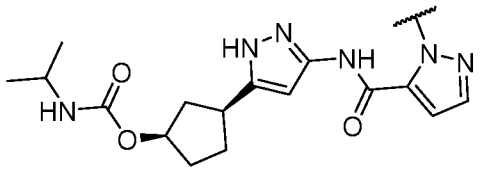
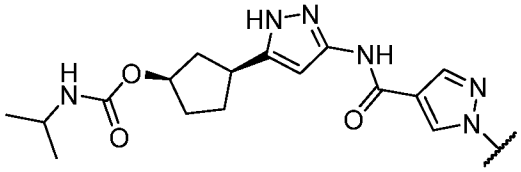
[0097] В некоторых вариантах осуществления, v означает 0. В некоторых вариантах осуществления, v означает 1.

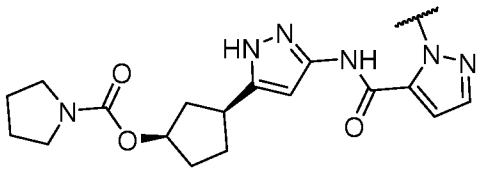
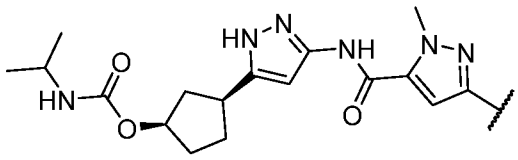
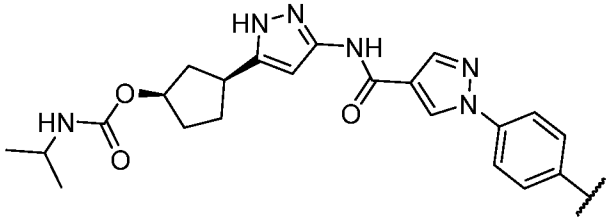
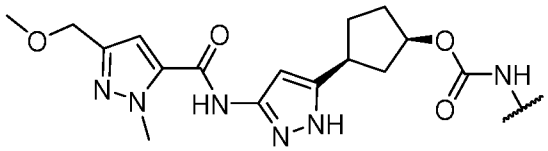
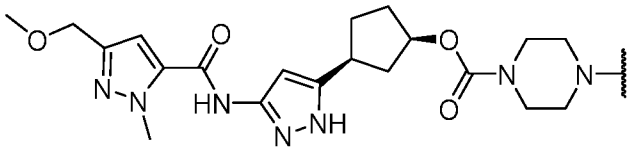
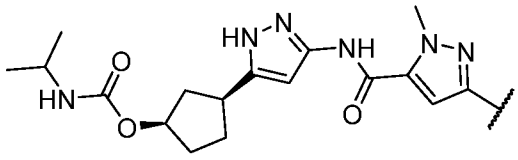
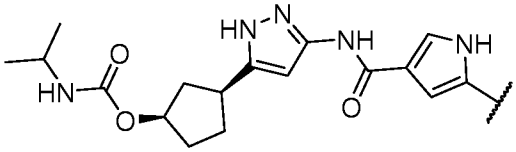
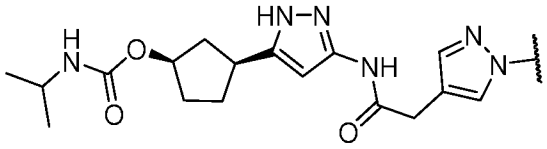
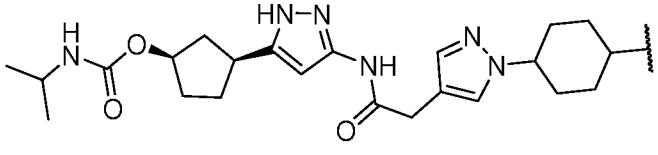
[0098] В некоторых вариантах осуществления, v выбран из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

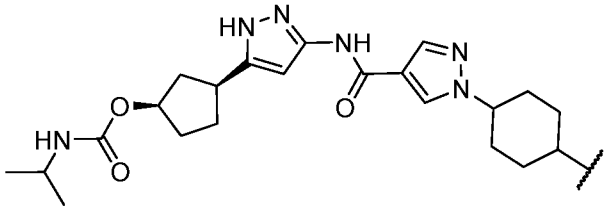
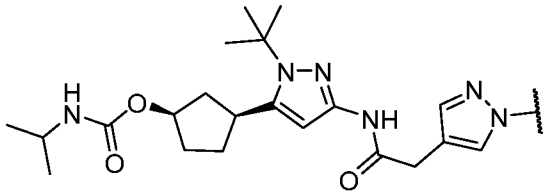
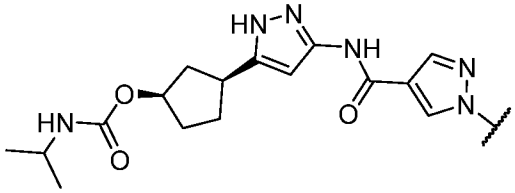
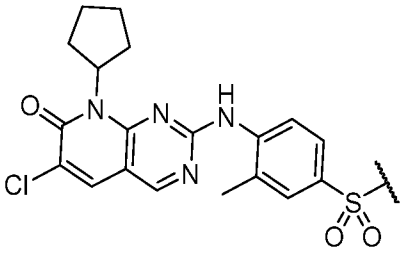
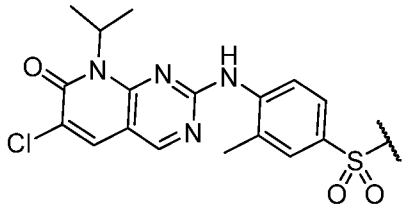
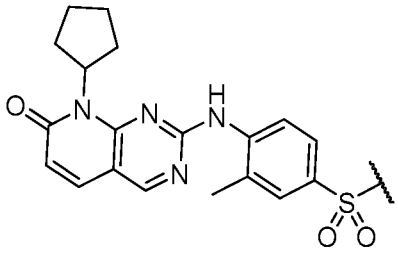
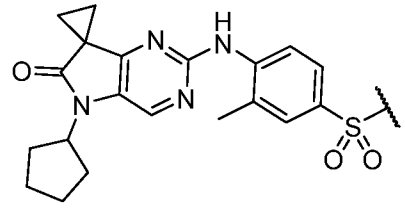
[0099] Как определено в целом выше, w, x, y и x независимо означают 0, 1, 2, 3 или 4.

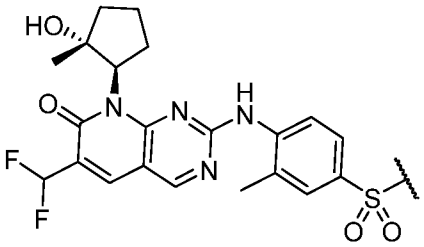
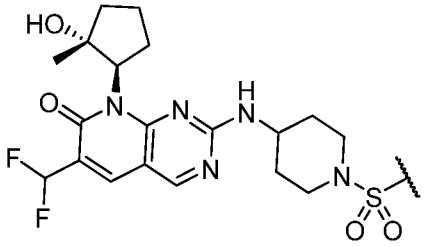
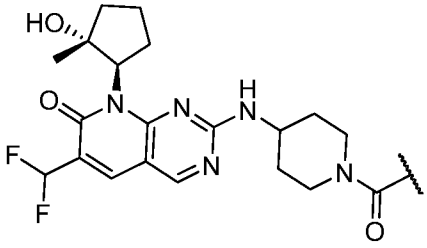
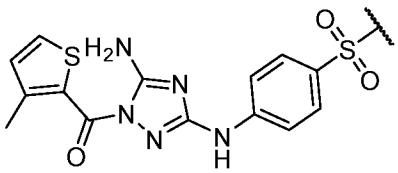
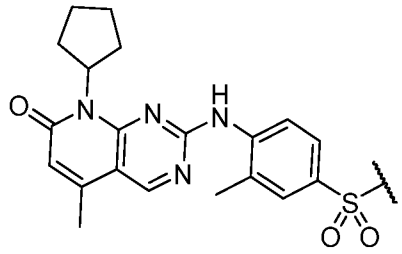
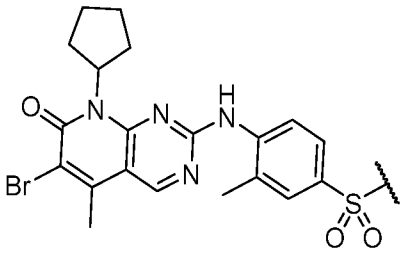
[00100] В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из w, x, y и x означает 0. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из w, x, y и x означает 1. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из w, x, y и x означает 2. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из w, x, y и x означает 3. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько из w, x, y и x означает 4.

[00101] В некоторых вариантах осуществления, w, x, y и x выбраны из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

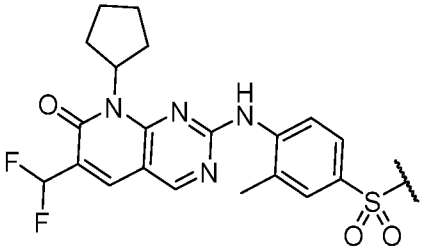
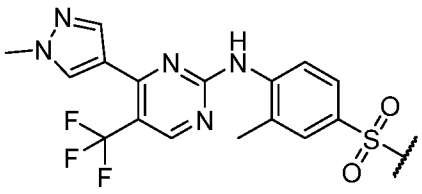
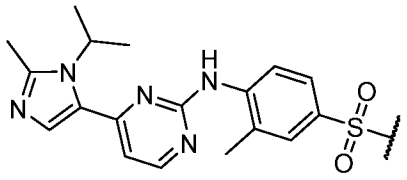
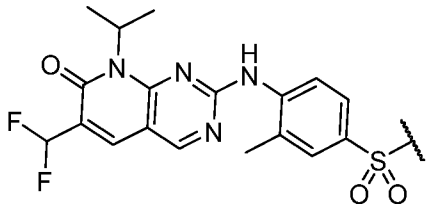
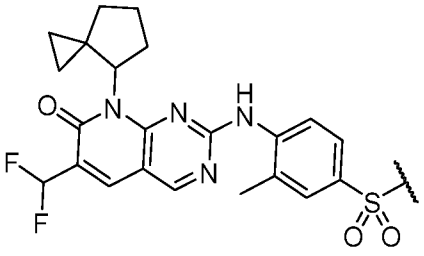
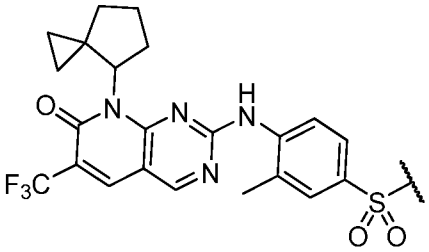
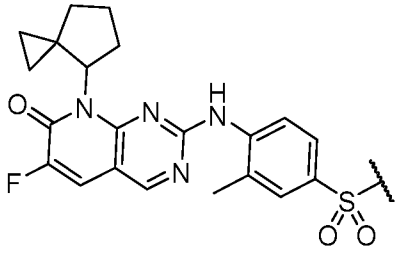
[00102] В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления,

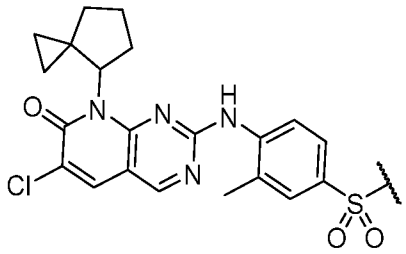
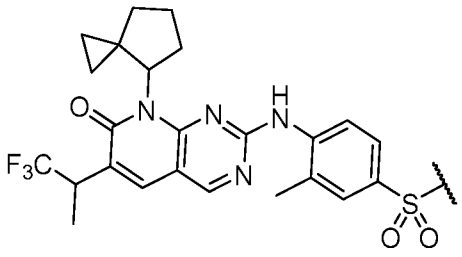
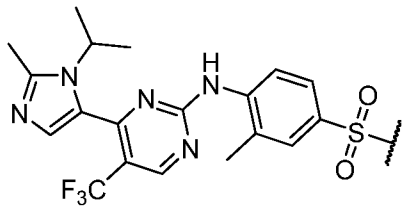
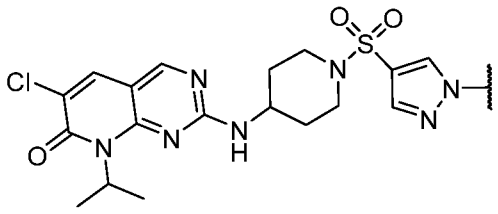
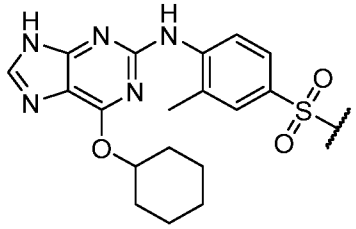
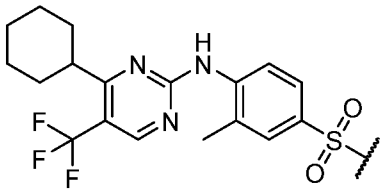
CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  .

вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает

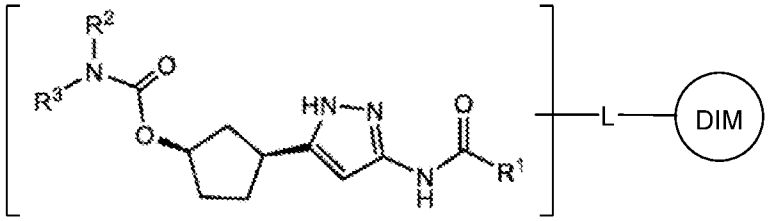

. В некоторых вариантах осуществления, CBM означает 
. В некоторых вариантах осуществления, CBM означает 
. В некоторых вариантах осуществления, CBM означает 
. В некоторых вариантах осуществления, CBM означает 
. В некоторых вариантах осуществления, CBM означает 
.

В некоторых вариантах осуществления, CBM означает


. В некоторых вариантах осуществления, CBM означает 
. В некоторых вариантах осуществления, CBM означает 
. В некоторых вариантах осуществления, CBM означает 
. В некоторых вариантах осуществления, CBM означает 
. В некоторых вариантах осуществления, CBM означает 
. В некоторых вариантах осуществления, CBM означает 
. В некоторых вариантах осуществления,

CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, CBM означает  .

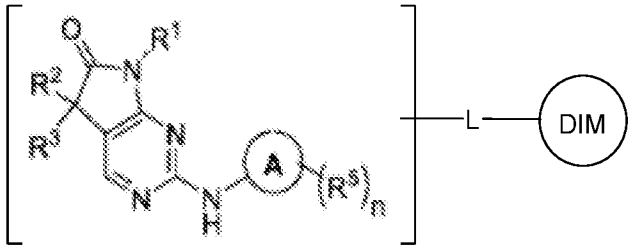
[00103] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-e-1**:



I-e-1

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^2 и R^3 является такой, как определено и описано в WO 2020/157652 и US 2020/247784, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

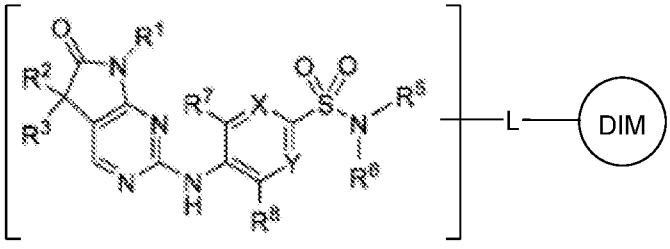
[00104] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-e-2**:



I-e-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^3, R^5, Кольцо A, и n является такой, как определено и описано в WO 2020/168197 и US 2020/392139, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

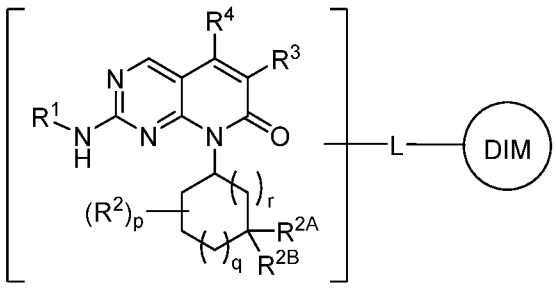
[00105] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-e-3**:



I-e-3

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, X и Y является такой, как определено и описано в WO 2020/205560 и US 2020/399273, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

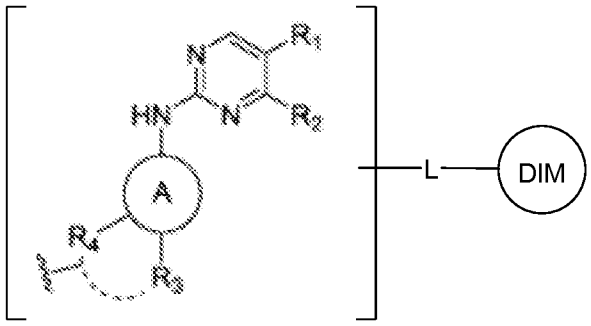
[00106] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2/4/6-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-e-4**:



I-e-4

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, p, q и R является такой, как определено и описано в WO 2018/033815 и US 10,233,188, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[00107] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-e-5**:

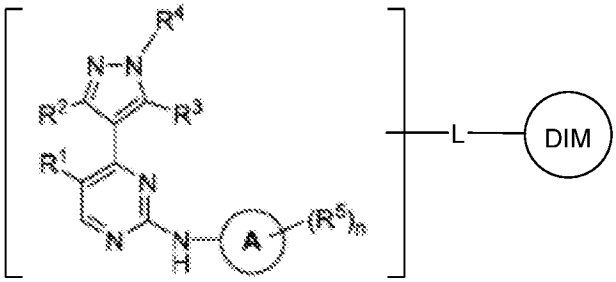


I-e-5

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^3, R^4 и Кольцо A является такой, как

определено и описано в WO 2020/206137, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

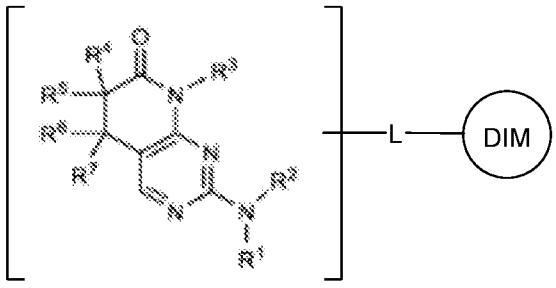
[00108] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-e-6**:



I-e-6

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n и Кольцо A является такой, как определено и описано в WO 2020/180959 и US 2021/017156, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

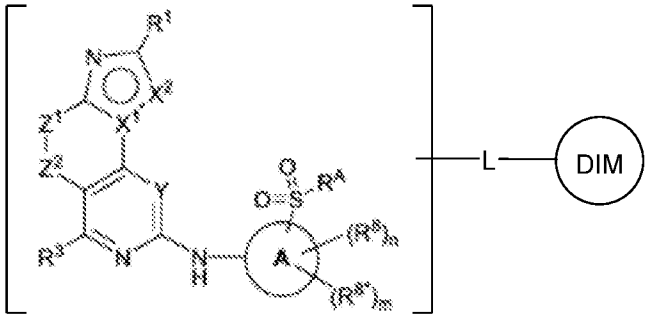
[00109] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-e-7**:



I-e-7

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и R^7 является такой, как определено и описано в WO 2020/168178 и US 2020/316064, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

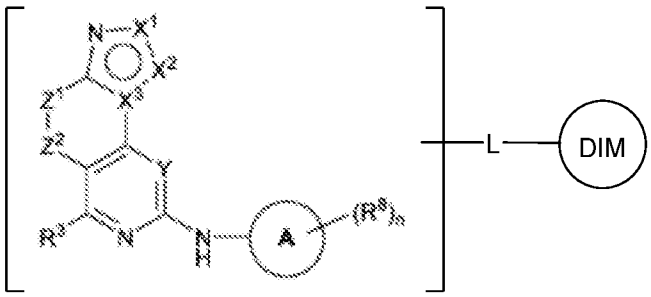
[00110] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-e-8**:



I-e-8

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^3, R^8, $R^{8'}$, R^A, X^1, Y, Z^1, Z^2, n, m и Кольцо A является такой, как определено и описано в WO 2020/223558 и US 2020/347066, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

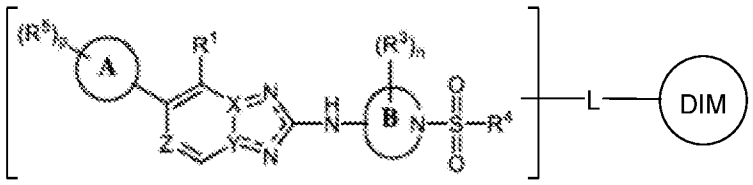
[00111] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-e-9**:



I-e-9

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^3, R^8, X^1, X^2, X^3, Y, Z^1, Z^2, n и Кольцо A является такой, как определено и описано в WO 2020/223469 и US 2020/347067, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[00112] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2-связывающий фрагмент, тем самым образуя соединение формулы **I-e-10**:



I-e-10

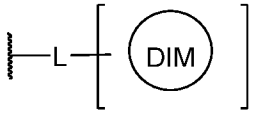
или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^4, R^5, Кольцо A, Кольцо B, X, Y, Z, n, и p является такой, как определено и описано в WO 2021/072232, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

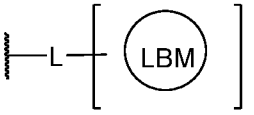
[00113] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где CBM означает CDK2-связывающий фрагмент, выбранный из любой из формул I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XX1, XXII, XXIII и XXIV, или его фармацевтически приемлемую соль, где L и DIM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^3, R^{11}, R^{14}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{31}, R^{32}, R^{32*}, R^x, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, y и y2 является такой, как как определено и описано в WO 2020/206034, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

Фрагмент, связывающий лигазу (LBM)

[00114] В некоторых вариантах осуществления, DIM означает LBM. В некоторых вариантах осуществления, LBM представляет собой лиганд E3 лигазы, хорошо известный специалисту в данной области техники, включая лиганды, которые описаны в M. Toure, C. M. Crews, *Angew. Chem., междун. изд.* 2016, *55*, 1966, T. Uehara *и др. Nature Chemical Biology* 2017, *13*, 675, WO 2017/176708, US 2017/0281784, WO 2017/161119, WO 2017/176957, WO 2017/176958, WO 2015/160845, US 2015/0291562, WO 2016/197032, WO 2016/105518, US 2018/0009779, WO 2017/007612, 2018/0134684, WO 2013/106643, US 2014/0356322, WO 2002/020740, US 2002/0068063, WO 2012/078559, US 2014/0302523, WO 2012/003281, US 2013/0190340, US 2016/0022642, WO 2014/063061, US 2015/0274738, WO 2016/118666, US 2016/0214972, WO 2016/149668, US 2016/0272639, WO 2016/169989, US

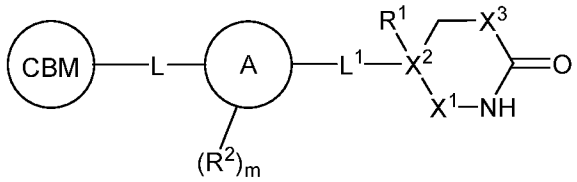
2018/0118733, WO 2016/197114, US 2018/0147202, WO 2017/011371, US 2017/0008904, WO 2017/011590, US 2017/0037004, WO 2017/079267, US 2017/0121321, WO 2017/117473, WO 2017/117474, WO 2013/106646, WO 2014/108452, WO 2017/197036, US 2019/0076540, WO 2017/197046, US 2019/0076542, WO 2017/197051, US 2019/0076539, WO 2017/197055, US 2019/0076541, и WO 2017/197056, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[00115] Как определено в настоящей заявке и описано ниже, в случаях, когда формула изображена с использованием квадратных скобок, как, например, 

или 

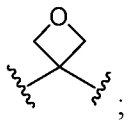
, L присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода или азота в DIM или LBM, включая случаи замещения или замены определенной группы в DIM или LBM.

[00116] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM означает фрагмент, связывающий цереблон E3 убиквитинлигазу, тем самым образуя соединение формулы **I-aa**:



I-aa

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в настоящей заявке, и где:

X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или 

;

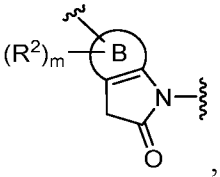
X^2 означает атом углерода или атом кремния;

X^3 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-Si(R_2)-$;

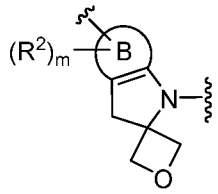
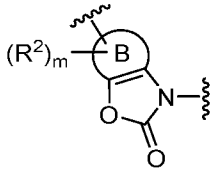
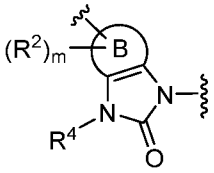
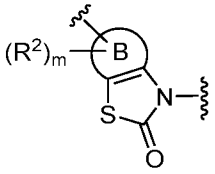
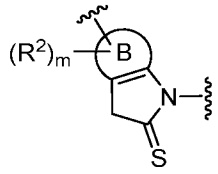
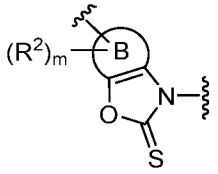
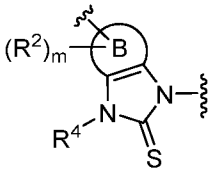
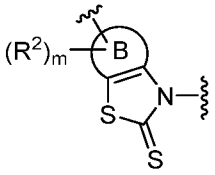
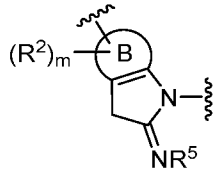
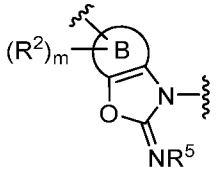
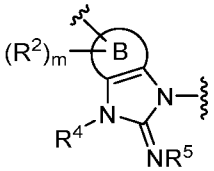
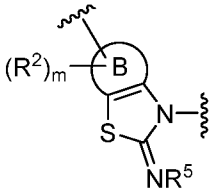
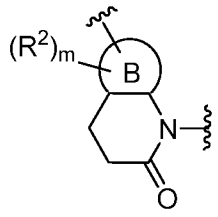
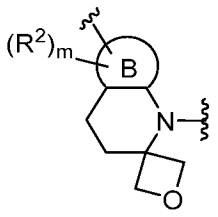
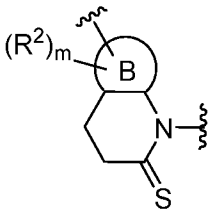
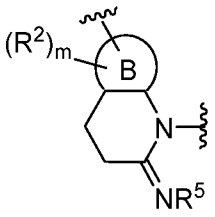
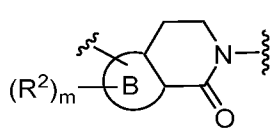
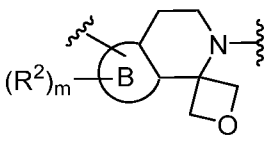
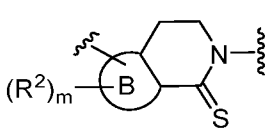
R^1 означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$,

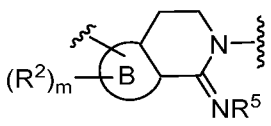
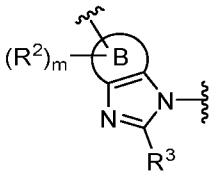
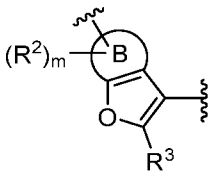
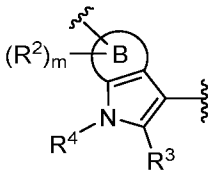
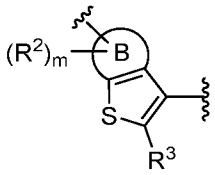
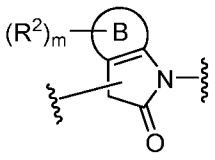
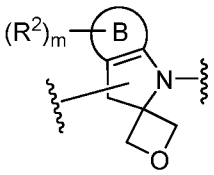
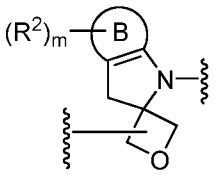
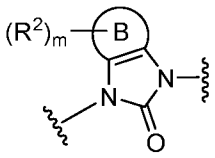
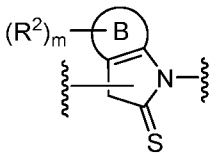
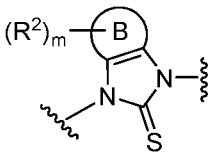
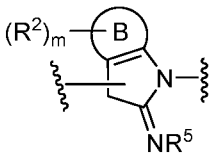
$-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R^2 независимо означает водород, $-R^6$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;



Кольцо A означает би- или трициклическое кольцо, выбранное из

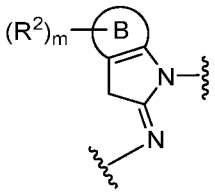
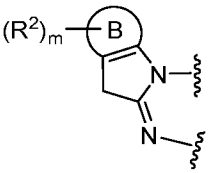
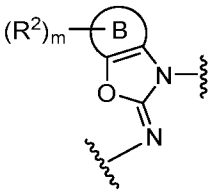
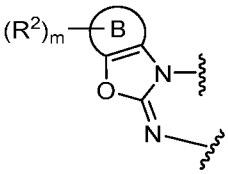
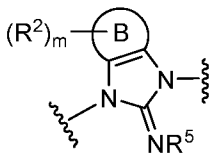
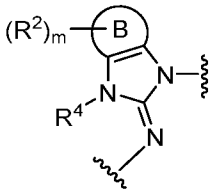
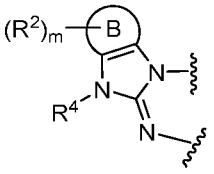
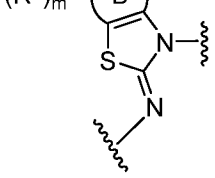

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

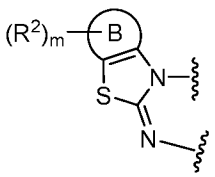
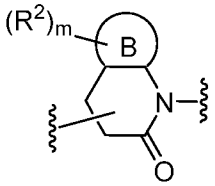
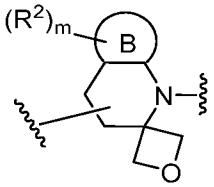
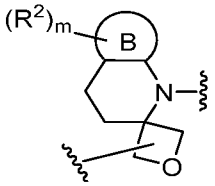
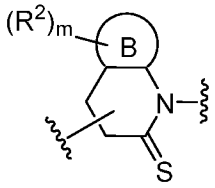
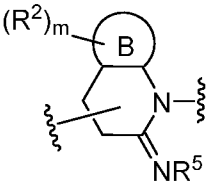
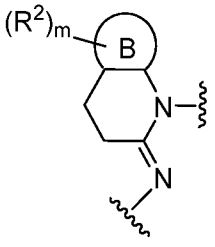
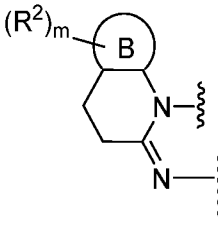
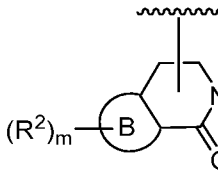
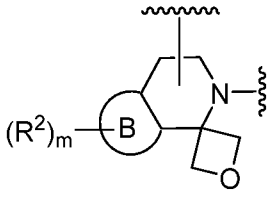
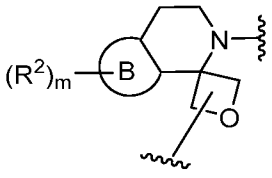
,

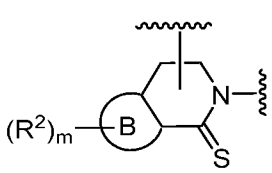
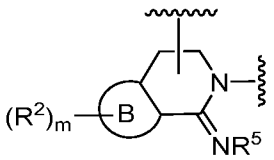
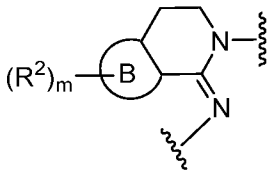
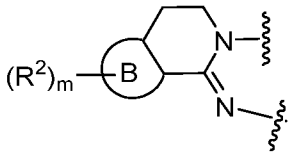
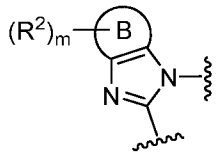
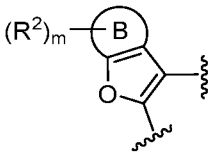
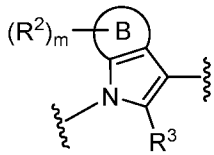
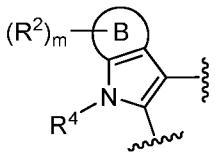
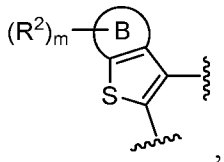
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или , где

Кольцо B означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

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

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

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

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

L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены

на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-;

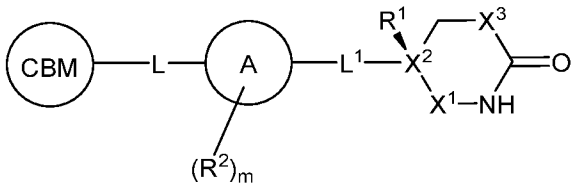
m означает 0, 1, 2, 3 или 4;

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

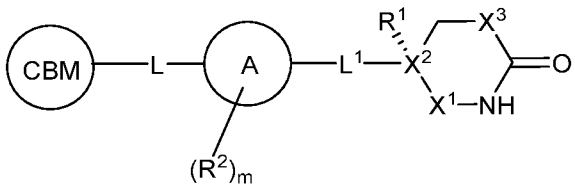
две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00117] В случае, когда точка присоединения $-(R^2)_m$ изображена на Кольце B, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения $-(R^2)_m$ может находиться и на Кольце A, причем у любого доступного атома углерода или азота на Кольце A, включая атом углерода, по которому приконденсировано Кольцо B. В случае, когда $-R^2$ присоединен к атому азота, связанному с R^4 или R^5, R^4 или R^5 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^4 или R^5. В случае, когда $-R^2$ присоединен к атому углерода, связанному с R^3, R^3 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^3.

[00118] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-aa,** представленной выше, предлагается в виде соединения формулы **I-aa′** или формулы **I-aa′′**:



I-aa′

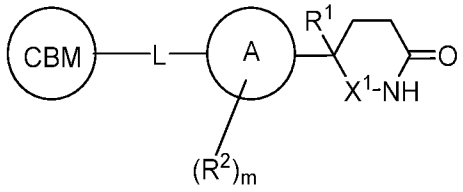


I-aa''

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

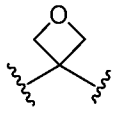
каждый из CBM, Кольца A, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3 и m является таким, как определено выше.

[00119] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-cc**:



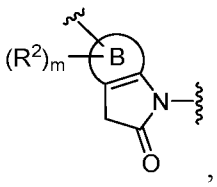
I-cc

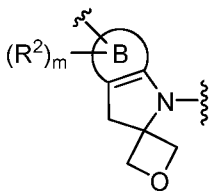
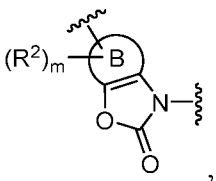
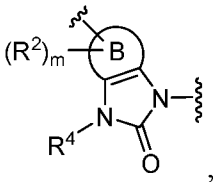
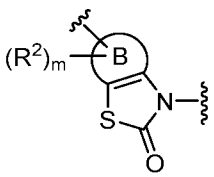
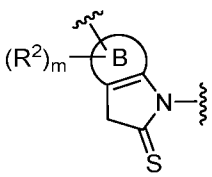
или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

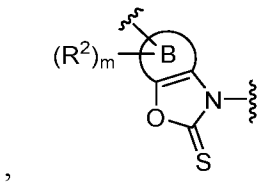
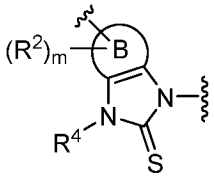
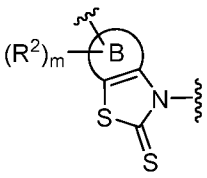
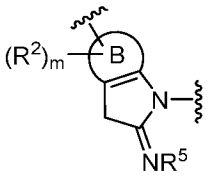
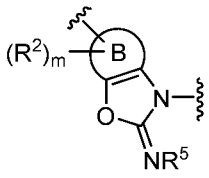
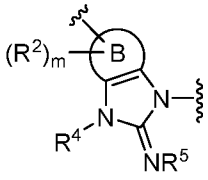
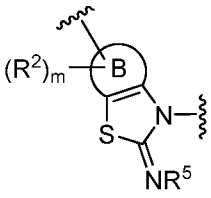
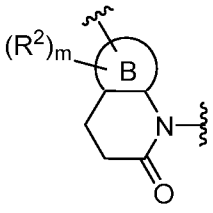
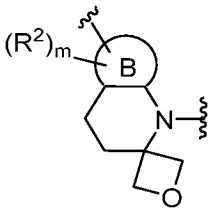
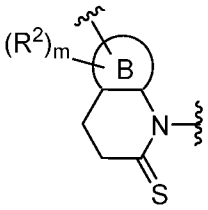
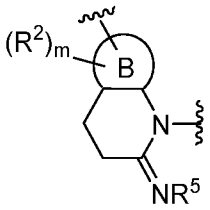
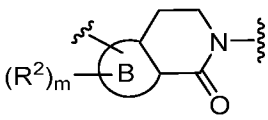
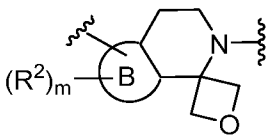
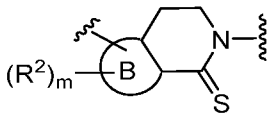
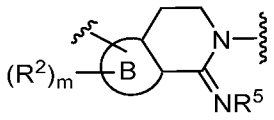
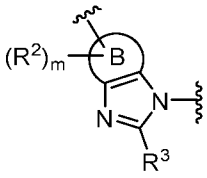
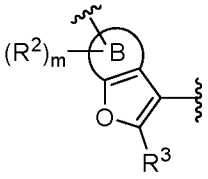
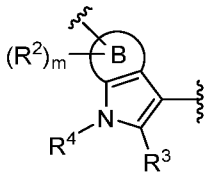
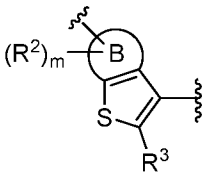
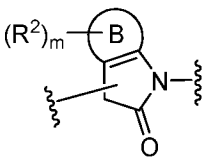
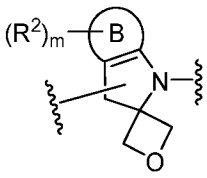
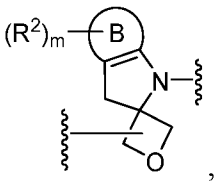
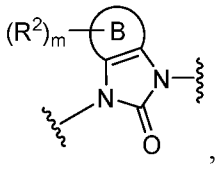
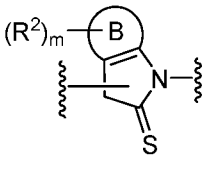
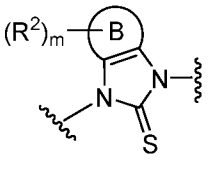
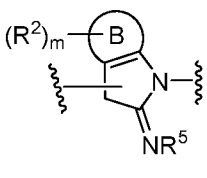
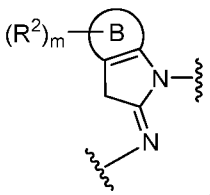
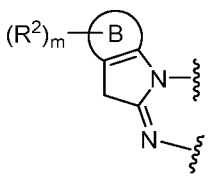
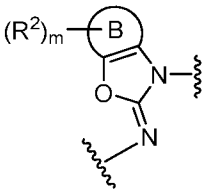
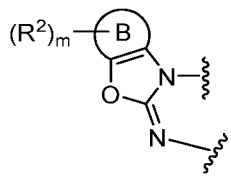
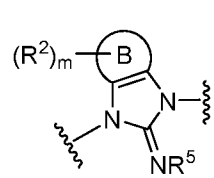
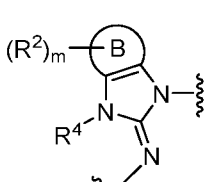
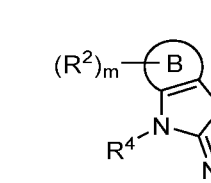
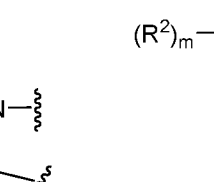
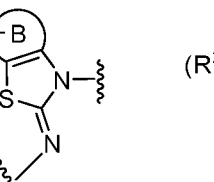
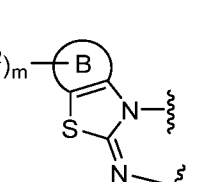
X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

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

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

Кольцо A означает би- или трициклическое кольцо, выбранное из  ,

 ,
 ,
 ,
 ,



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

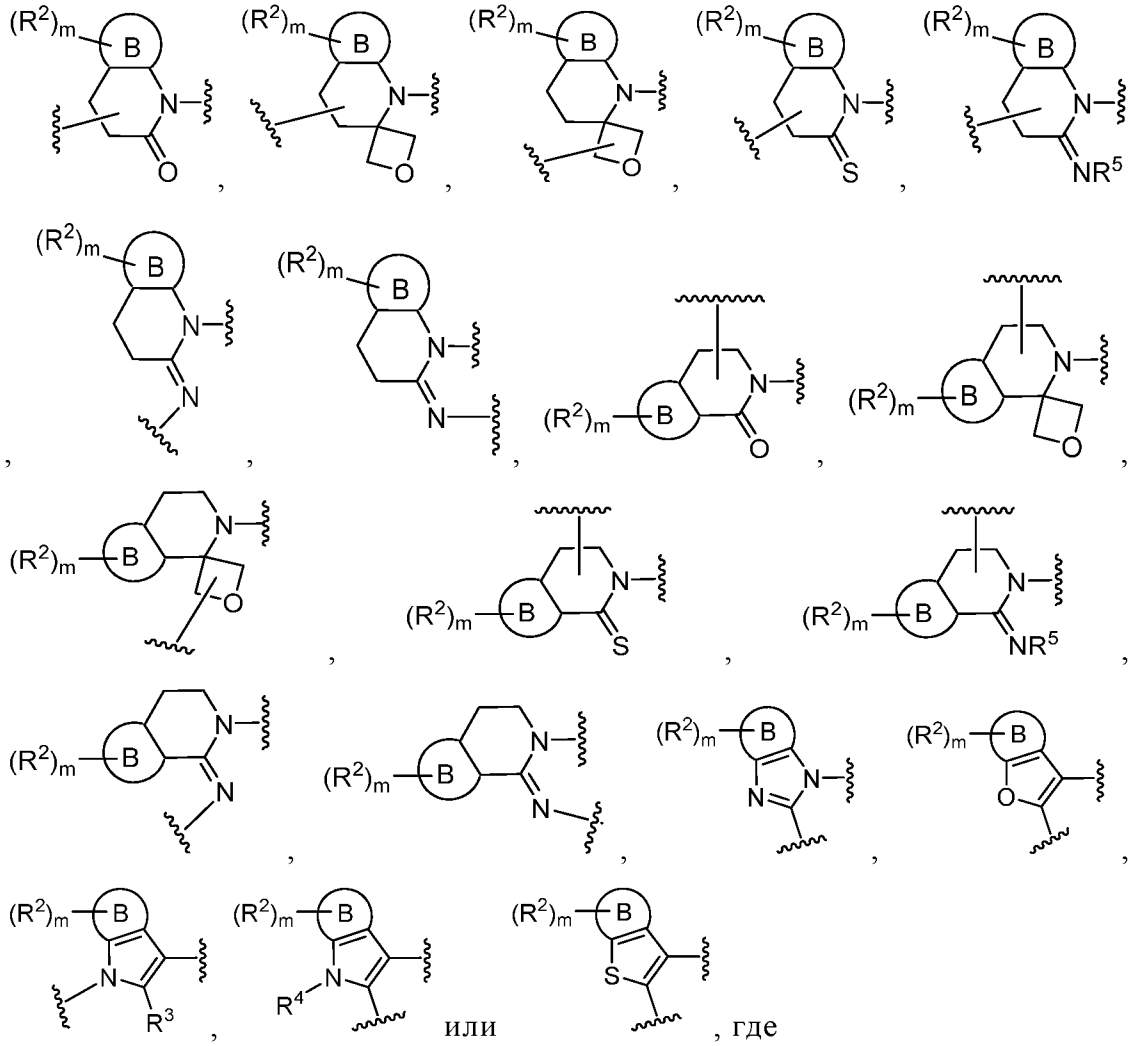
,

,

,

,

,



или , где

Кольцо B означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

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

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

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

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

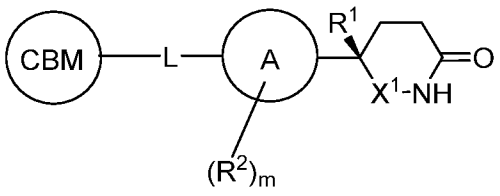
m означает 0, 1, 2, 3 или 4; и

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

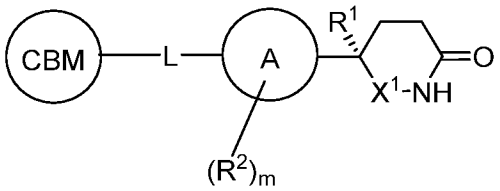
две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00120] В случае, когда точка присоединения $-(R^2)_m$ изображена на Кольце B, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения $-(R^2)_m$ может находиться и на Кольце A, причем у любого доступного атома углерода или азота на Кольце A, включая атом углерода, по которому приконденсировано Кольцо B. В случае, когда $-R^2$ присоединен к атому азота, связанному с R^4 или R^5, R^4 или R^5 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^4 или R^5. В случае, когда $-R^2$ присоединен к атому углерода, связанному с R^3, R^3 отсутствует и $-R^2$ занимает место группы R^3.

[00121] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-cc,** представленной выше, предлагается в виде соединения формулы **I-cc′** или формула **I-cc′′**:



I-cc′

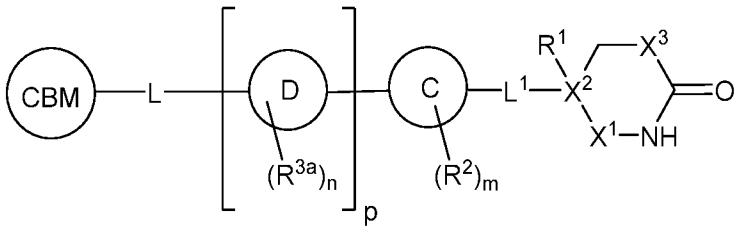


I-cc′′

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

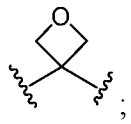
каждый из CBM, Кольца A, L, R^1, R^2, X^1, и m является таким, как определено выше.

[00122] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-dd**:



I-dd

или его фармацевтически приемлемую соль, где, L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

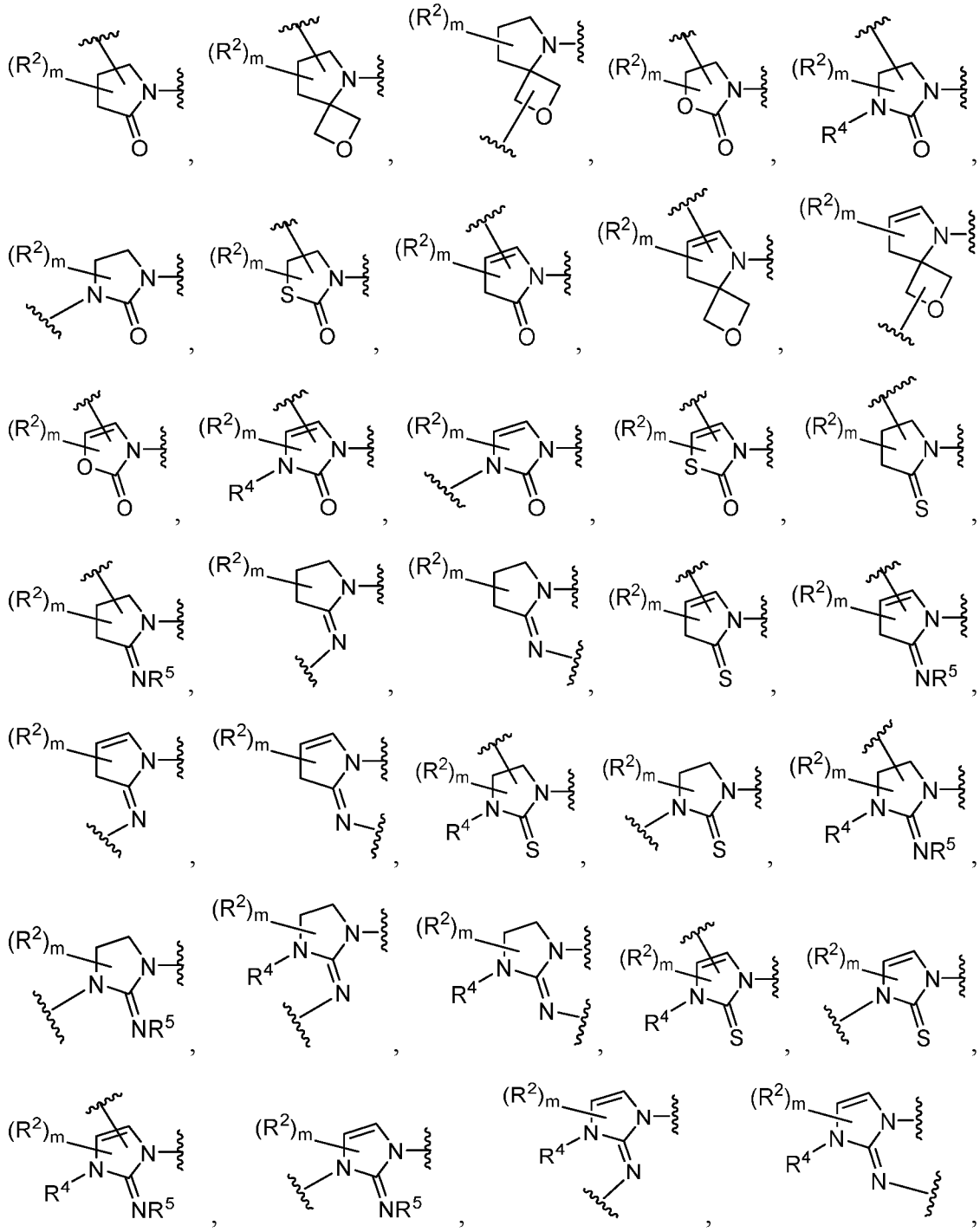
X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

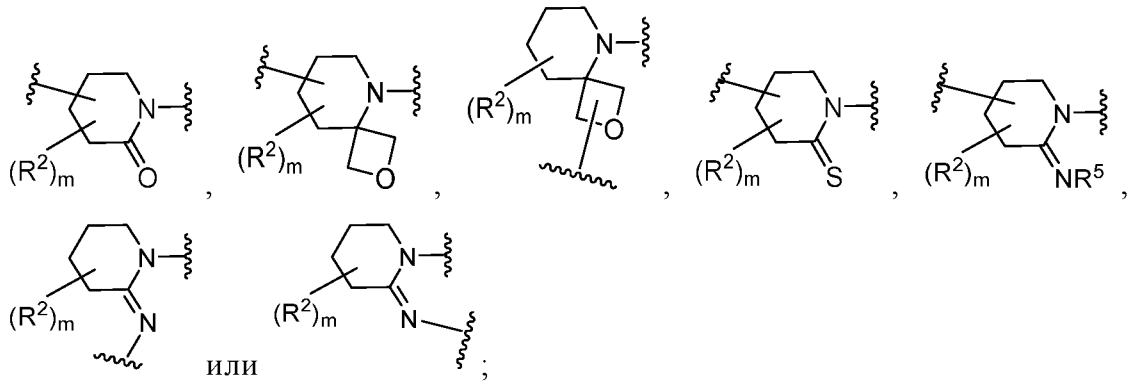
X^2 означает атом углерода или атом кремния;

X^3 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-Si(R_2)-$;

R^1 означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

Кольцо C означает моно- или бициклическое кольцо, выбранное из





или ;

каждый из R^2 и R^{3a} независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

Кольцо D выбрано из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

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

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

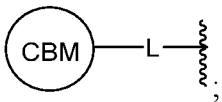
каждый R^6 независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6

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

L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-;

m означает 0, 1, 2, 3 или 4;

n означает 0, 1, 2, 3 или 4;

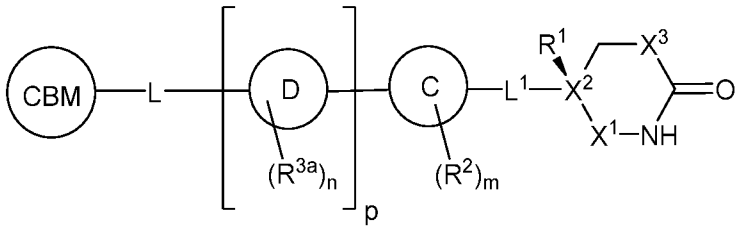
p означает 0 или 1, где, когда p означает 0, связь, соединяющая Кольцо C и Кольцо D, присоединена к 

; и

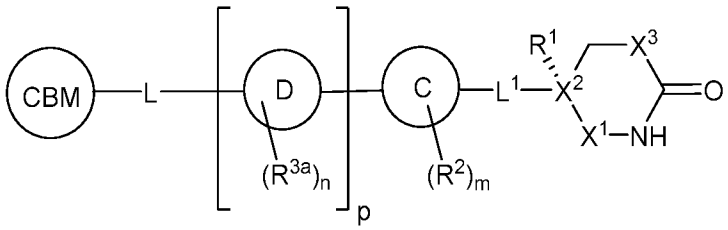
каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного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

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

[00123] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-dd,** представленной выше, предлагается в виде соединения формулы **I-dd′** или формулы **I-dd′′**:



I-dd′

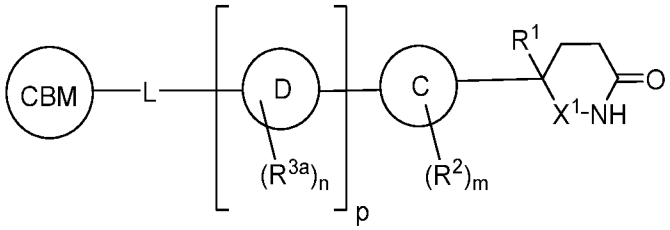


I-dd''

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

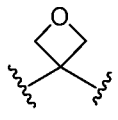
каждый из CBM, Кольца C, Кольца D, L, L^1, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, X^2, X^3, n, m, и p является таким, как определено выше.

[00124] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-ee**:



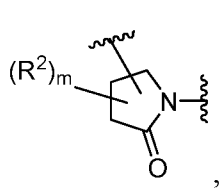
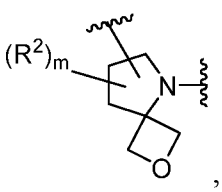
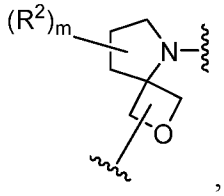
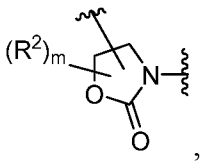
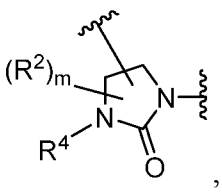
I-ee

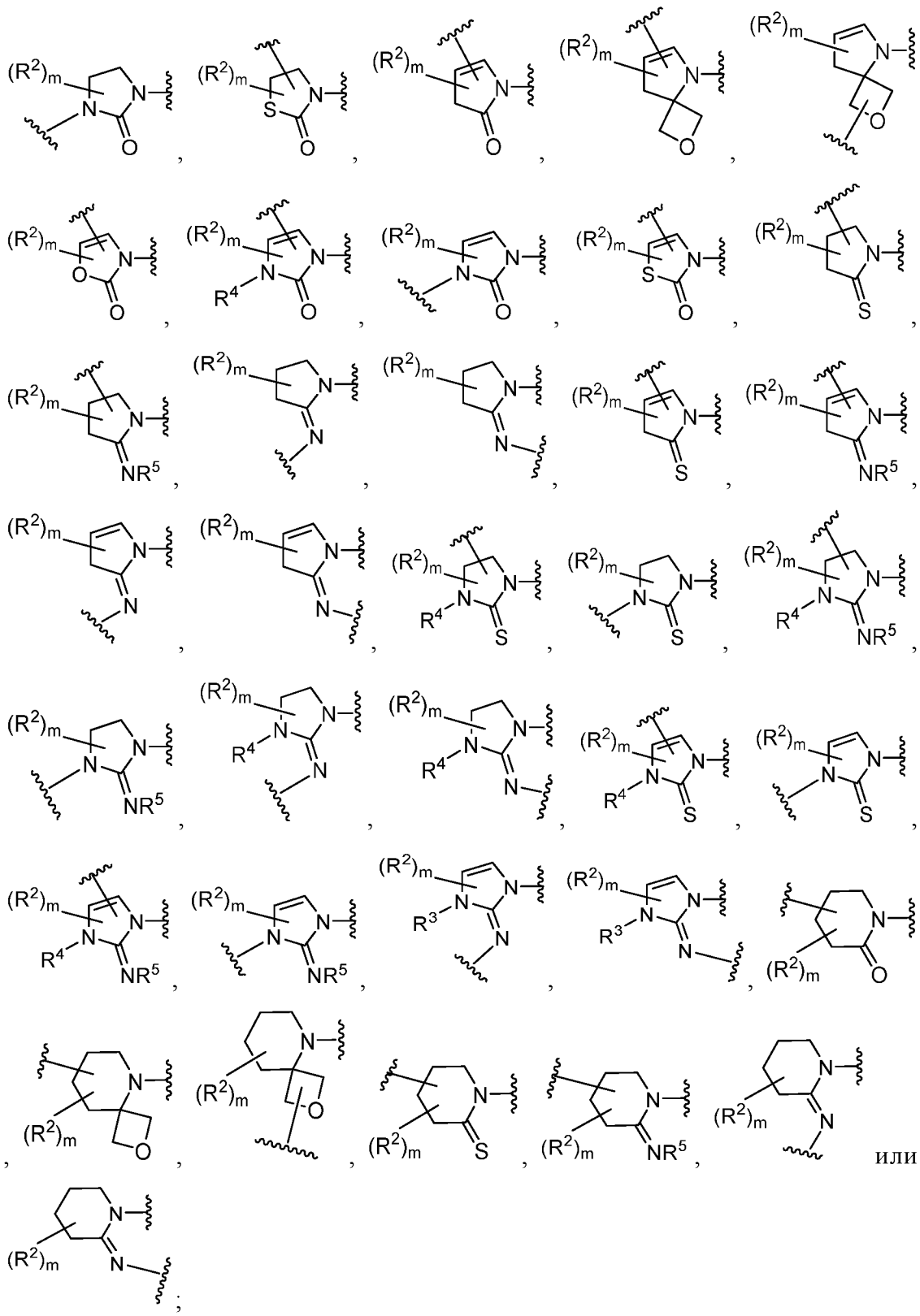
или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

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

Кольцо C означает моно- или бициклическое кольцо, выбранное из

 ,  ,  ,  ,  ,



каждый из R^2 и R^{3a} независимо означает водород, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -$OC(O)NR_2$, -

$N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

Кольцо D выбрано из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

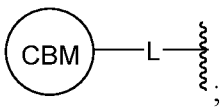
каждый R^4 независимо означает водород, $-R^6$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

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

m означает 0, 1 или 2;

n означает 0, 1, 2, 3 или 4;

p означает 0 или 1, где, когда p означает 0, связь, соединяющая Кольцо C и Кольцо D, присоединена к 

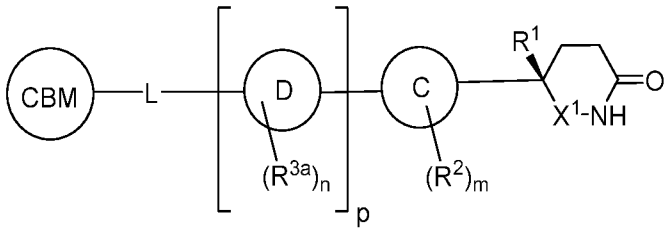
; и

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

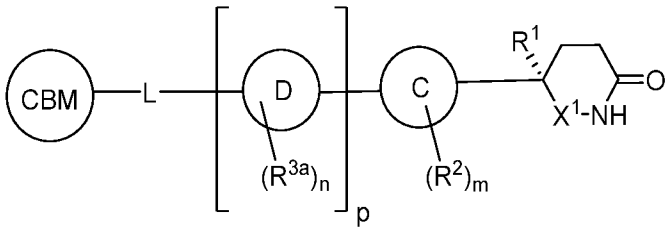
две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного

насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00125] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-ee,** представленной выше, предлагается в виде соединения формулы **I-ee′** или формулы **I-ee′′**:



I-ee′

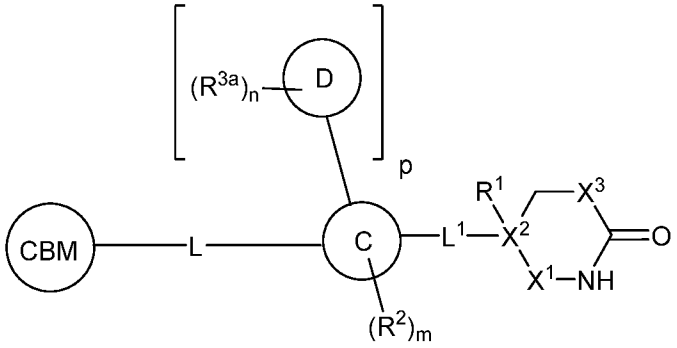


I-ee′′

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

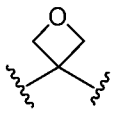
каждый из CBM, Кольца C, Кольца D, L, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, n, m, и p является таким, как определено выше.

[00126] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-ff**:



I-ff

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

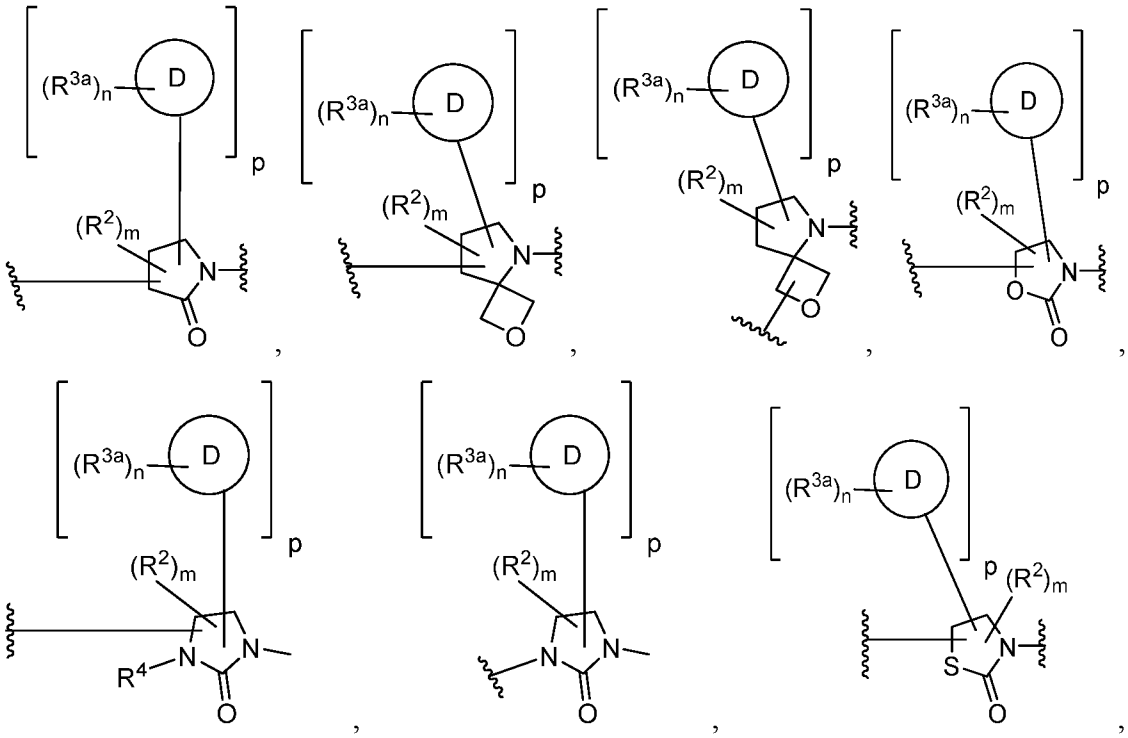
X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

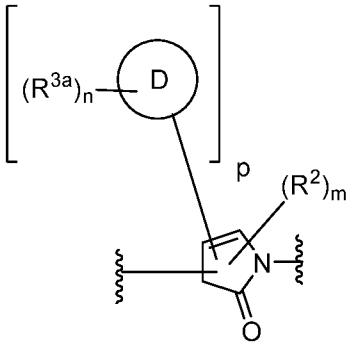
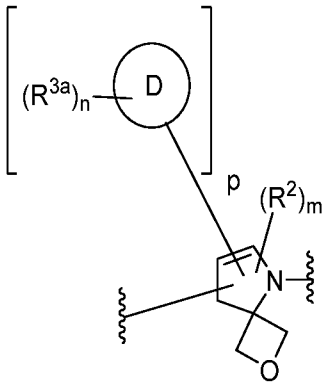
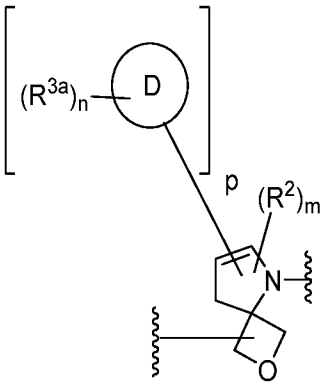
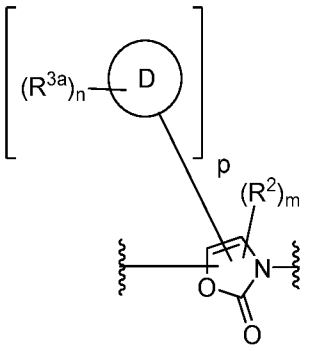
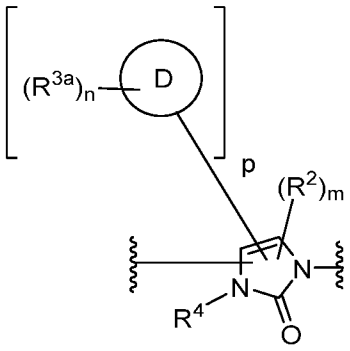
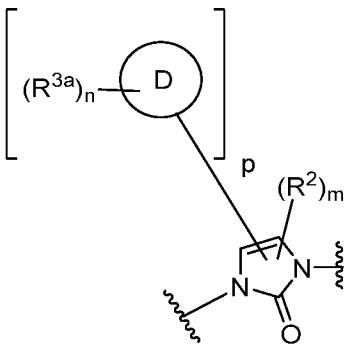
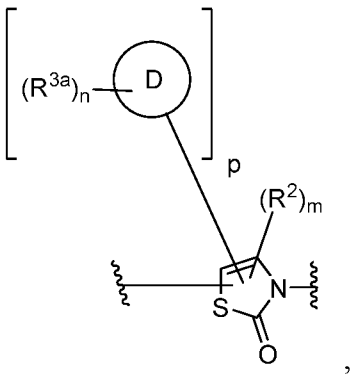
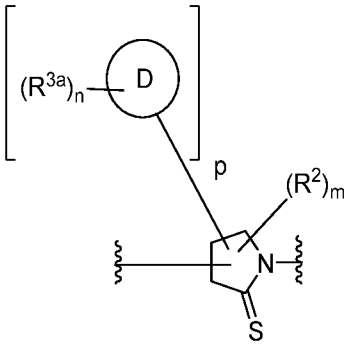
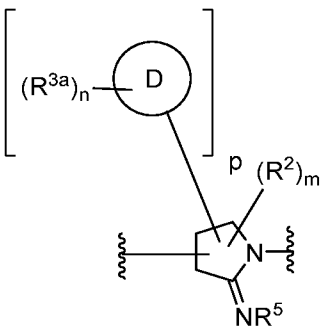
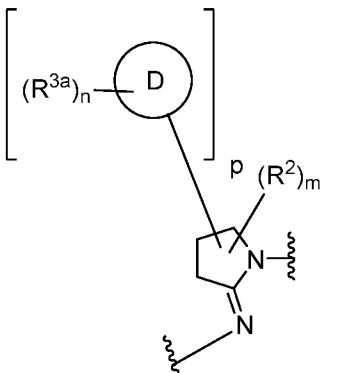
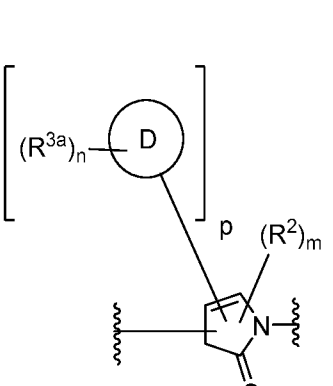
X^2 означает атом углерода или атом кремния;

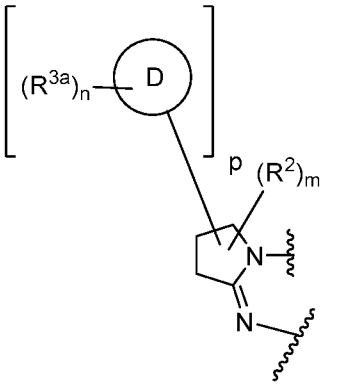
X^3 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-Si(R_2)-$;

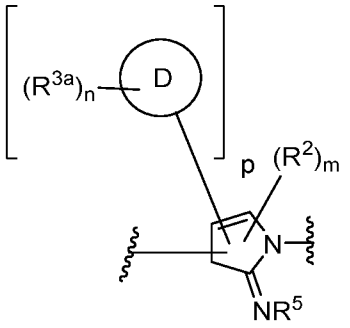
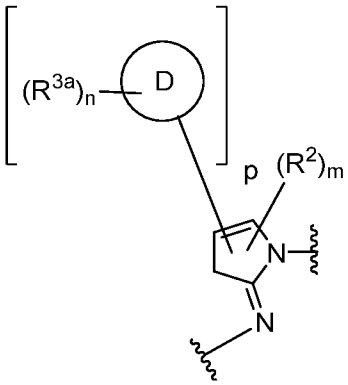
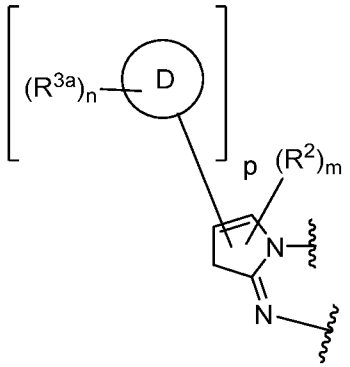
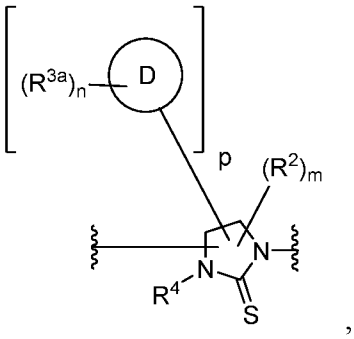
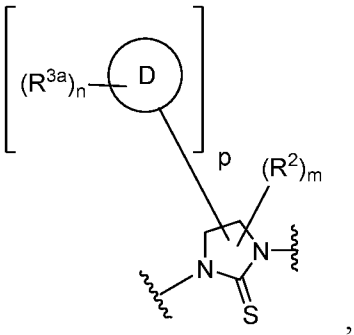
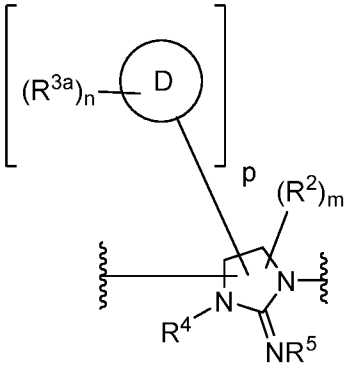
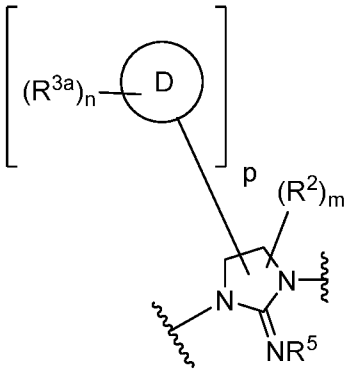
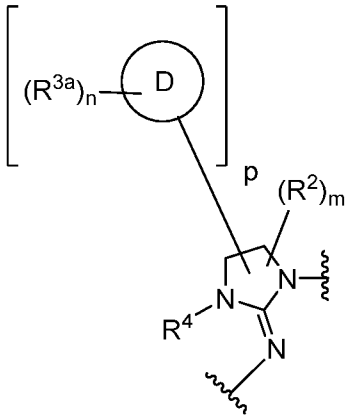
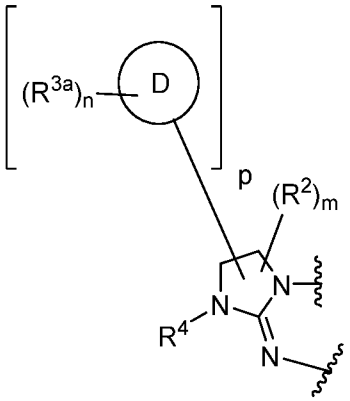
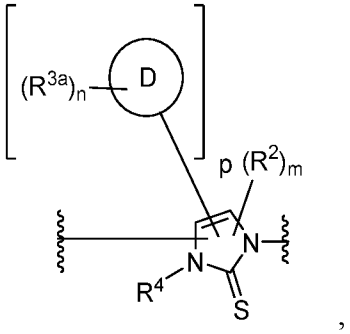
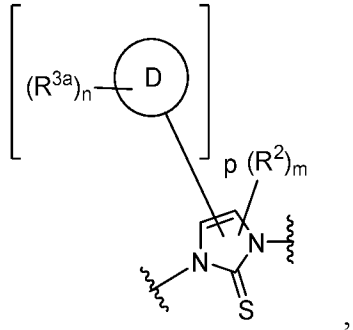
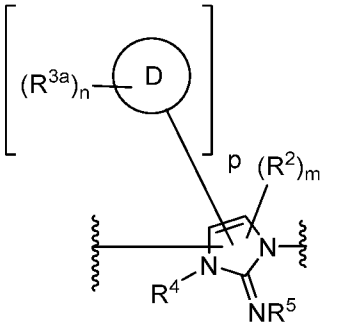
R^1 означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

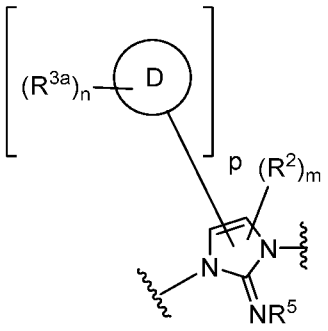
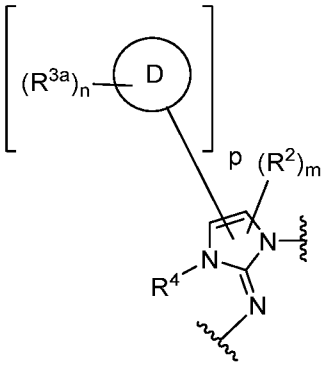
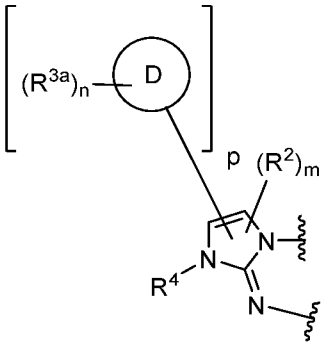
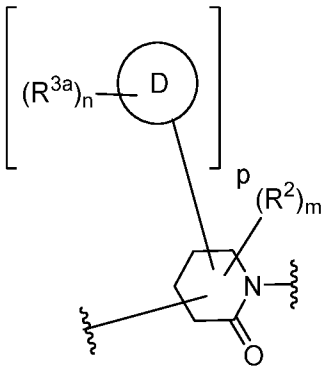
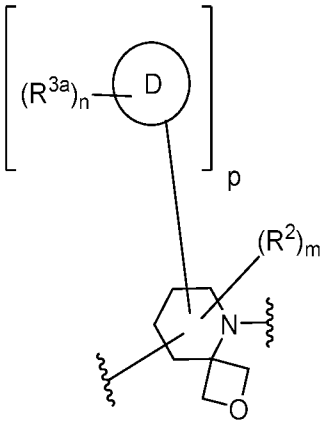
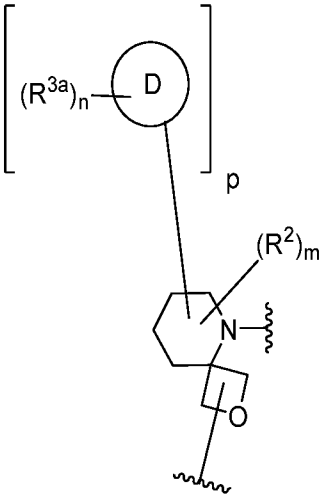
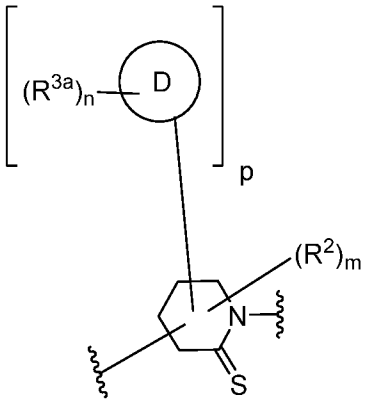
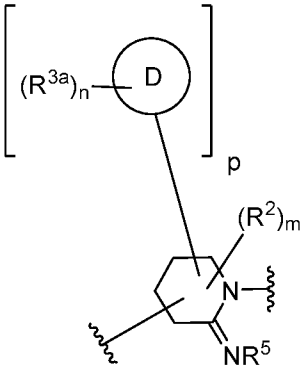
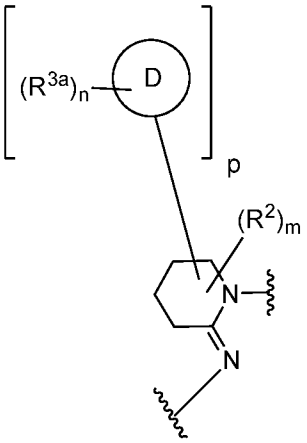
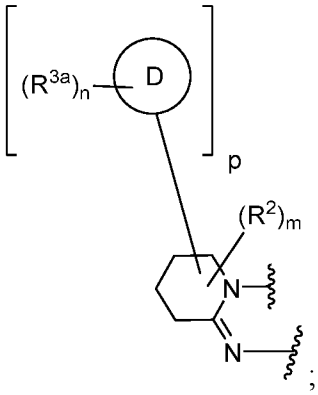
Кольцо C означает моно- или бициклическое кольцо, выбранное из






(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
или

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
;

каждый или R^2 и R^{3a} независимо означает водород, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR, -SR, -$N(R)_2$, -$Si(R)_3$, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -$C(R)_2N(R)C(O)R$, -$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -$OC(O)N(R)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)(NR_2)$, -$OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)N(R)_2$, -$N(R)S(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$N(R)P(O)(OR)_2$, -$N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, -$N(R)P(O)(NR_2)_2$ или -$N(R)S(O)_2R$;

Кольцо D выбрано из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

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

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

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

L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CH(R)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, -$S(O)_2$- или -(C)=CH-;

m означает 0, 1, 2, 3 или 4;

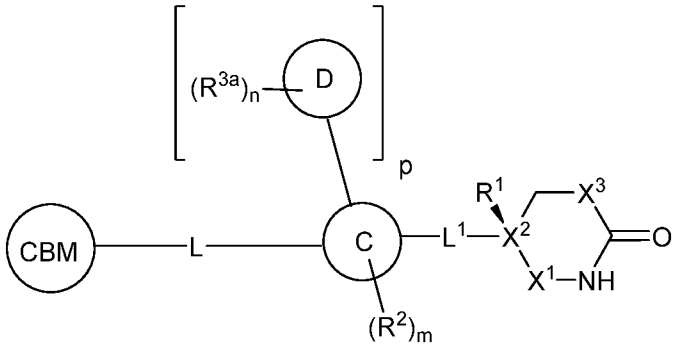
n означает 0, 1, 2, 3 или 4;

p означает 0 или 1; и

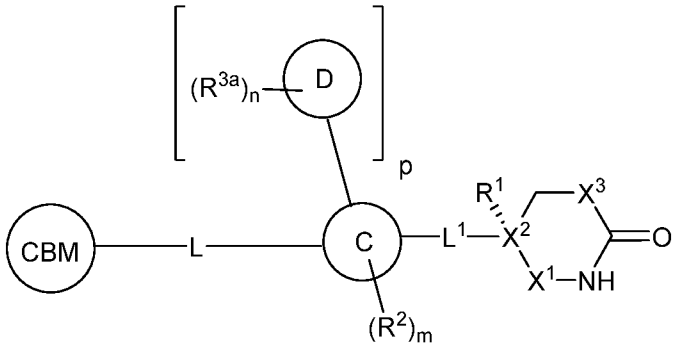
каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного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

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

[00127] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-ff,** представленной выше, предлагается в виде соединения формулы **I-ff′** или формулы **I-ff′′**:



I-ff′

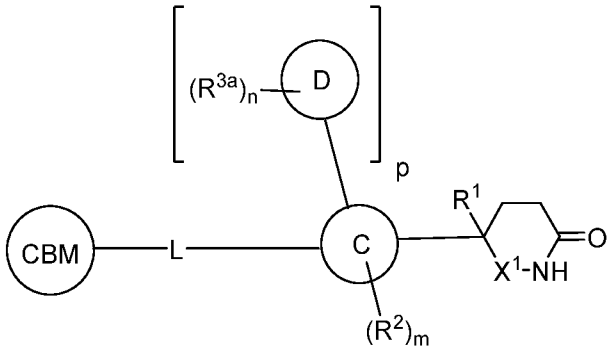


I-ff′′

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

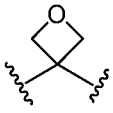
каждый из CBM, Кольца C, Кольца D, L, L^1, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, X^2, X^3, m, n, и p является таким, как определено выше.

[00128] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-gg**:

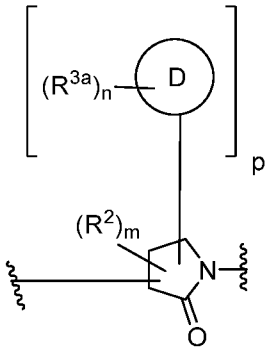
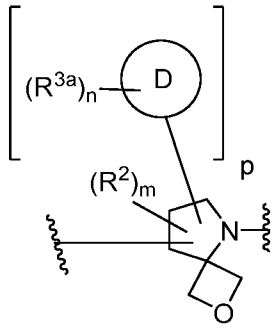
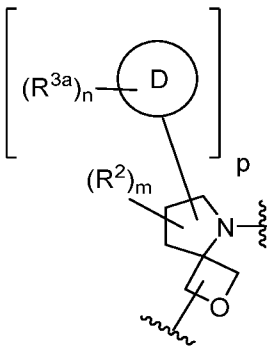
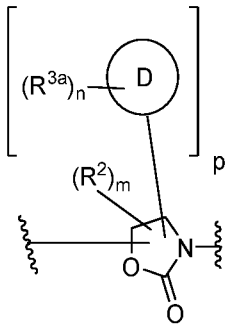


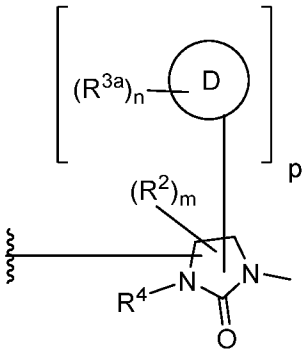
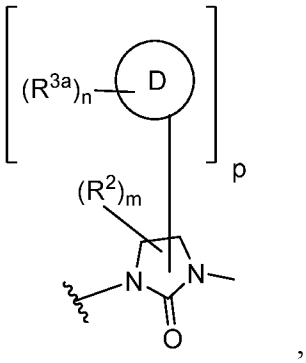
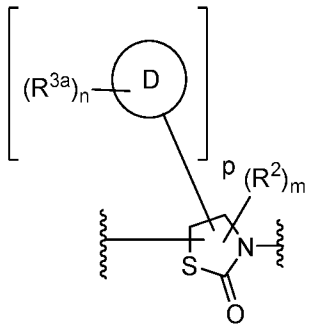
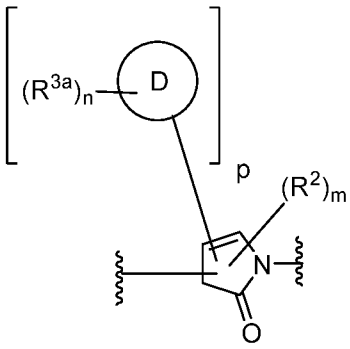
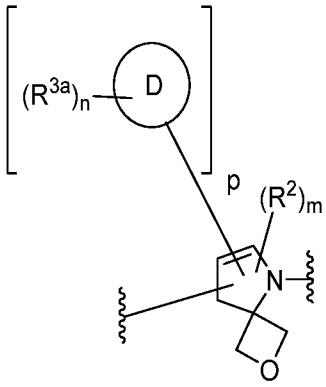
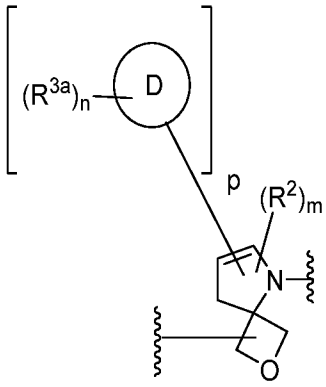
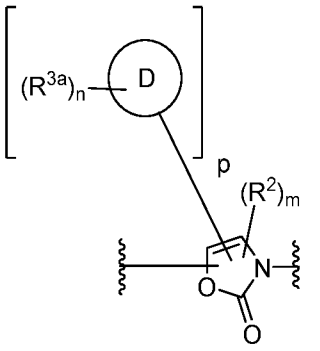
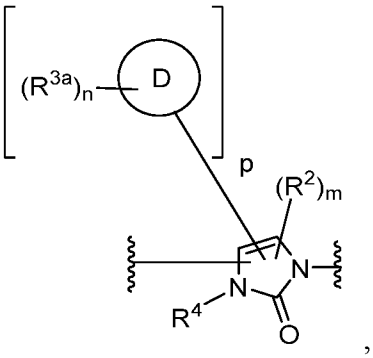
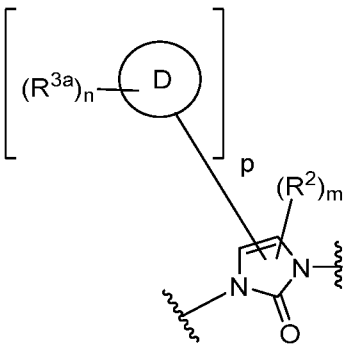
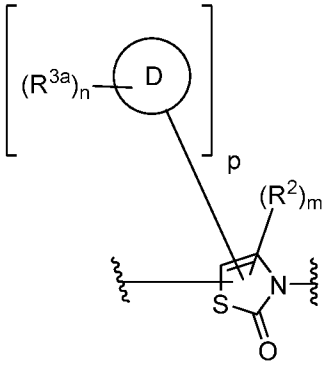
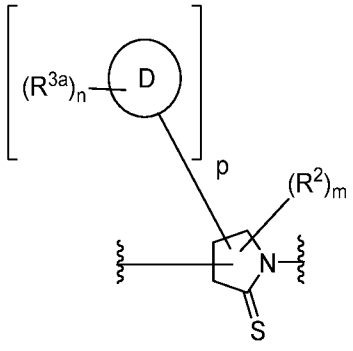
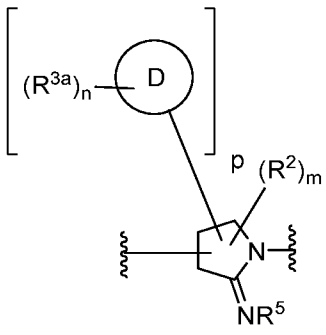
I-gg

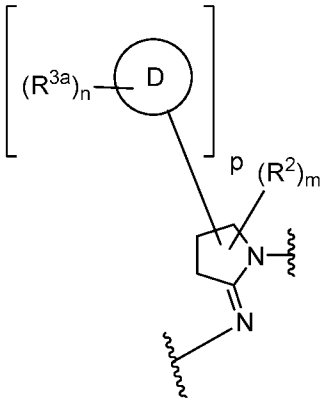
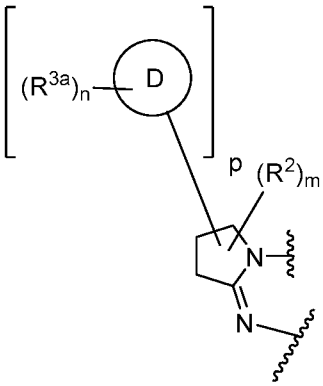
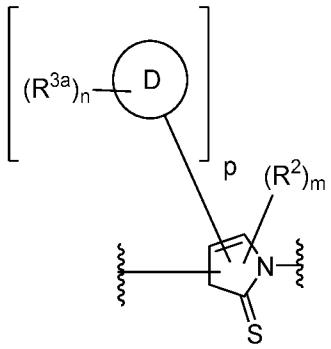
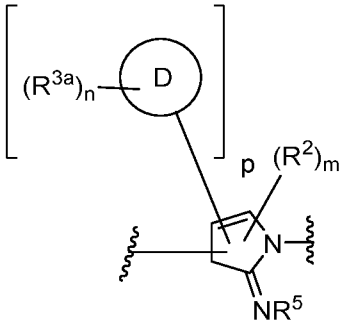
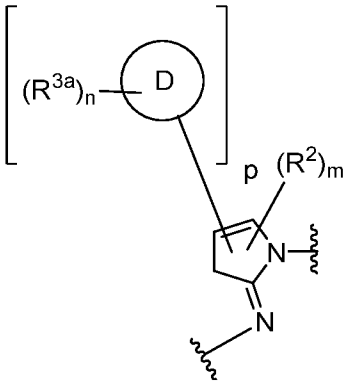
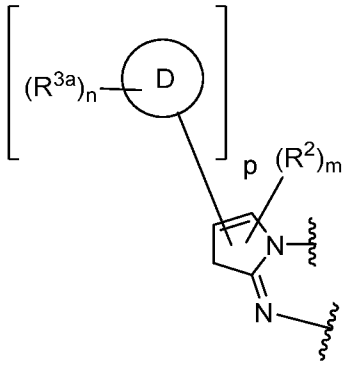
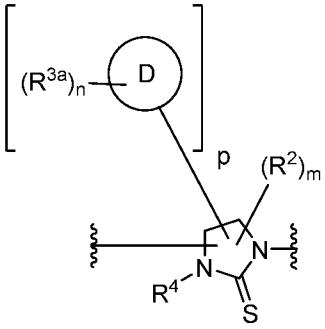
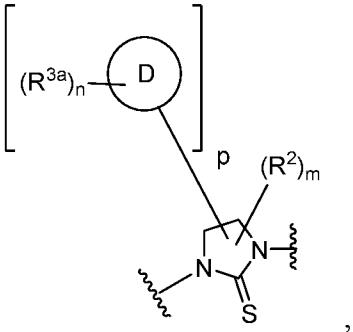
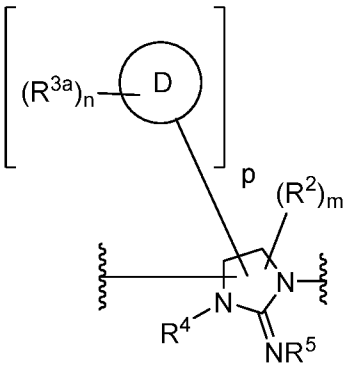
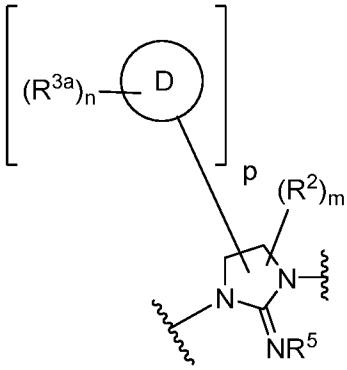
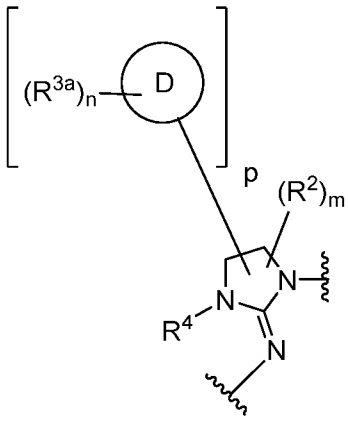
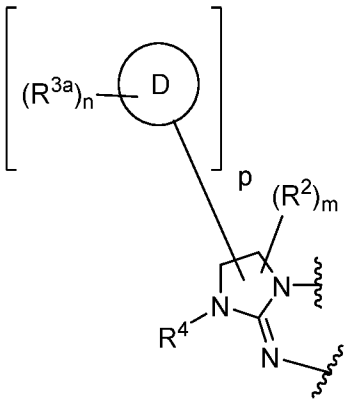
или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

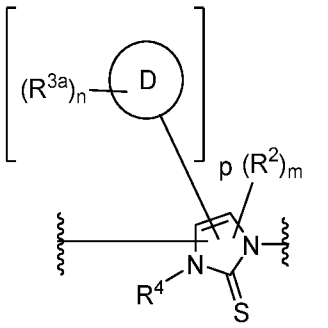
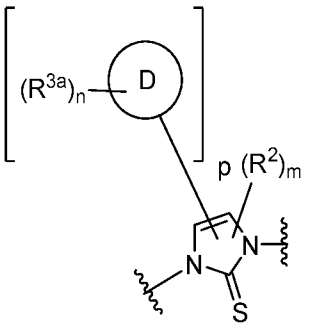
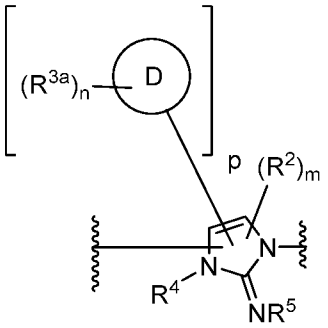
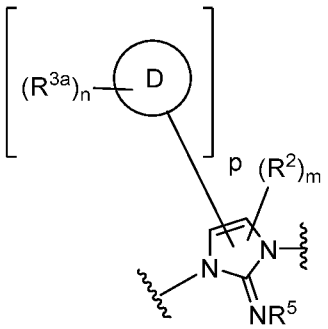
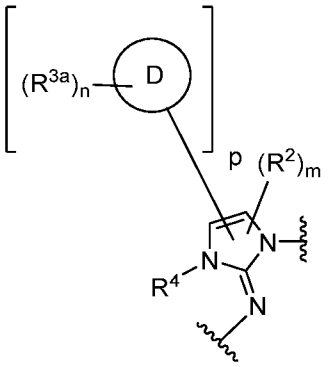
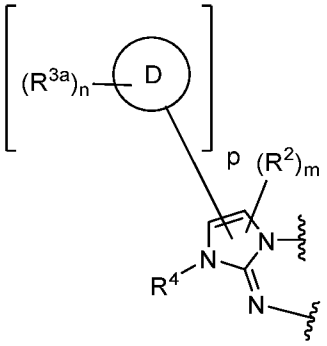
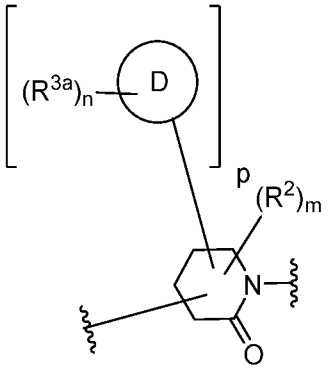
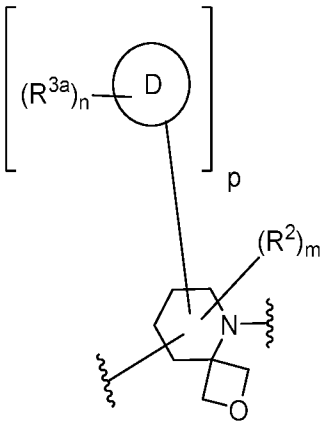
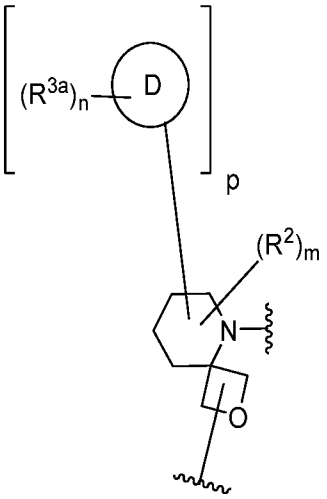
X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

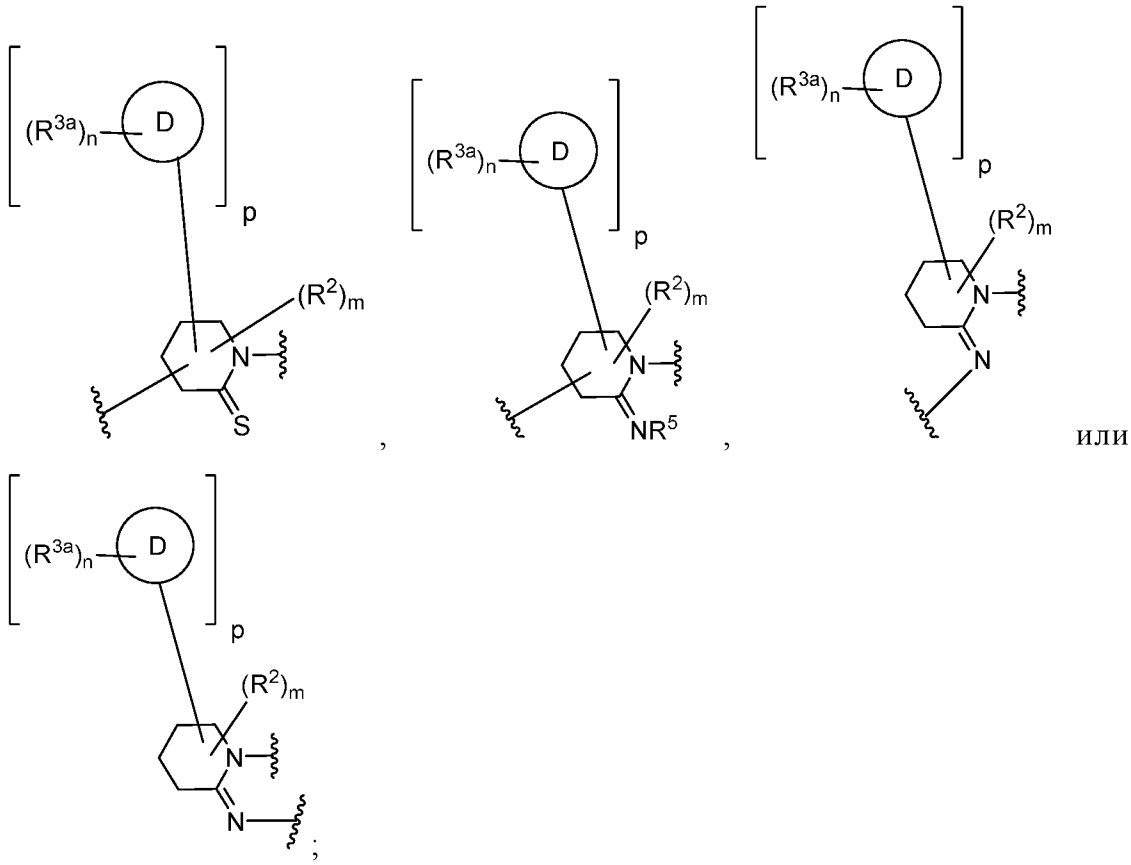
R^1 означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

Кольцо C означает моно- или бициклическое кольцо, выбранное из  ,  ,  ,  ,


(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
S
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
O
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
S
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
NR5
,


(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
N
,


(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
R4
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
R4
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
R4
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,



или

каждый из R^2, R^{3a} и R^4 независимо означает водород, -R^6, галоген, -CN, -NO_2, -OR,

-SR, -NR_2, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -$OC(O)R$, -$OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)NR_2$ или -$N(R)S(O)_2R$;

Кольцо D выбрано из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

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

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

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

m означает 0, 1 или 2;

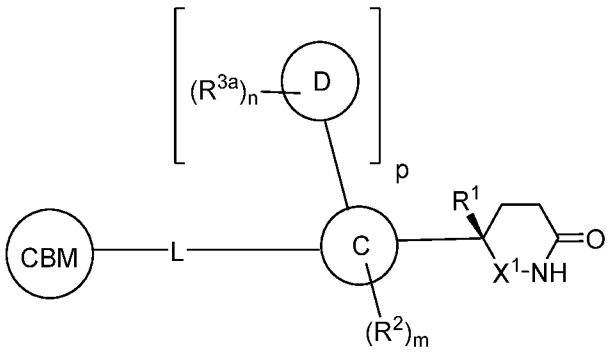
n означает 0, 1, 2, 3 или 4;

p означает 0 или 1; и

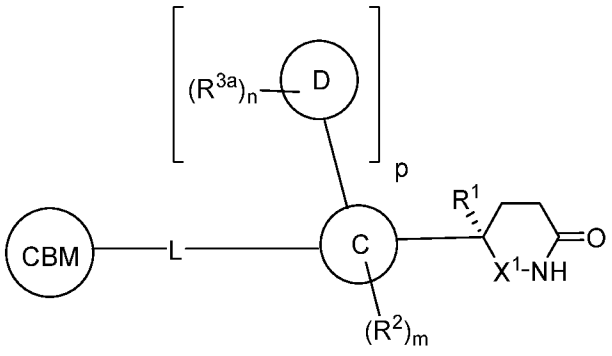
каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного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

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

[00129] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-gg,** представленной выше, предлагается в виде соединения формулы **I-gg′** или формулы **I-gg′′**:



I-gg′

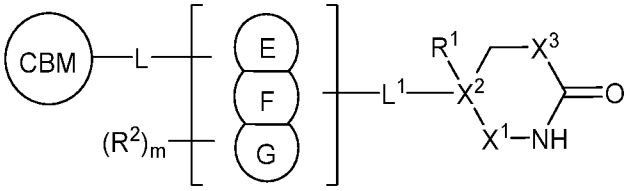


I-gg''

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

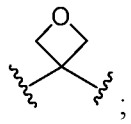
каждый из CBM, Кольца C, Кольца D, L, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, m, n, и p является таким, как определено выше.

[00130] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-hh**:



I-hh

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

X^2 означает атом углерода, атом азота или атом кремния;

X^3 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-SiR_2-$;

R^1 отсутствует, означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)R_2$, $-SiR_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

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

две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

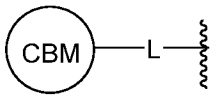
каждый R^2 независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

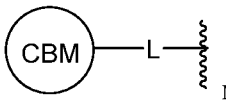
каждый R^6 независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца,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

каждое из Кольца E, Кольца F и Кольца G независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Кольцо E, Кольцо F и Кольцо G независимо и необязательно замещены 1-2 оксогруппами;

L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены

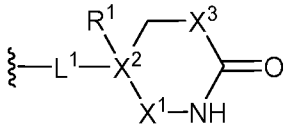
на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-; и m означает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16.

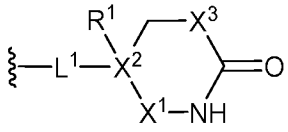
[00131] В случае, когда точка присоединения 

изображена на Кольце E, Кольце F или Кольце G, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E, Кольце F или Кольце G, включая атом углерода, по которому Кольцо E или Кольцо G конденсировано к Кольцу F.

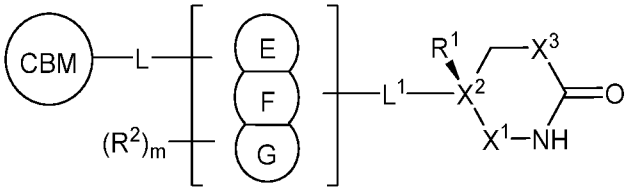
[00132] В случае, когда точка присоединения $-(R^2)_m$ изображена на Кольце E, Кольце F или Кольце G, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения $-(R^2)_m$ может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E, Кольце F или Кольце G, включая атом углерода, по которому Кольцо E или Кольцо G конденсировано к Кольцу F.

[00133] В случае, когда точка присоединения 

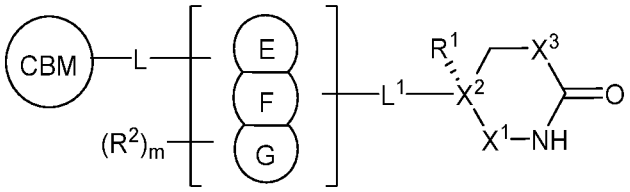
изображена на Кольце E, Кольце F или Кольце G, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E, Кольце F или Кольце G, включая атом углерода, по которому Кольцо E или Кольцо G конденсировано к Кольцу F.

[00134] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-hh** выше предлагается в виде соединения формулы **I-hh′** или формула **I-hh′′**:



I-hh′

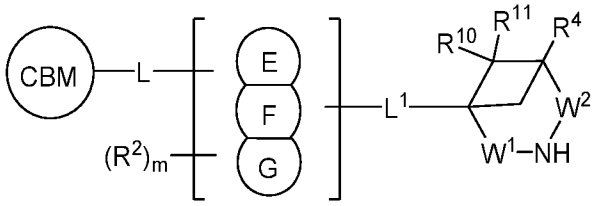


I-hh''

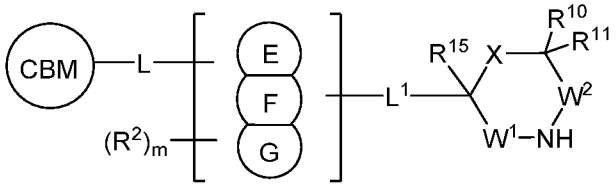
или его фармацевтически приемлемой соли, где:

каждый из CBM, Кольца E, Кольца F, Кольца G, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, и m является таким, как определено выше.

[00135] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-hh-1** или **I-hh-2**:



I-hh-1



I-hh-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

каждый R^2 независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

каждый из Кольца E, Кольца F и Кольца G независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Кольцо E, Кольцо F и Кольцо G независимо и необязательно замещены 1-2 оксогруппами;

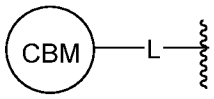
каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного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

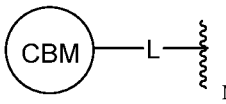
две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-;

m означает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16; и

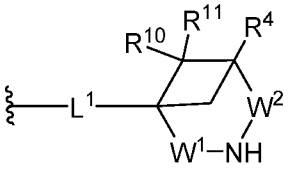
R^4, R^{10}, R^{11}, R^{15}, W^1, W^2 и X являются такими, как определено в WO 2019/099868, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

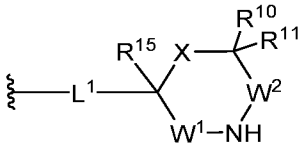
[00136] В случае, когда точка присоединения 

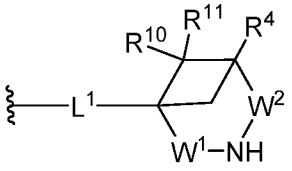
изображена на Кольце E, Кольце F или Кольце G, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

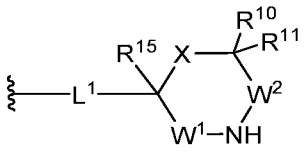
может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E, Кольце F или Кольце G, включая атом углерода, по которому Кольцо E или Кольцо G конденсировано к Кольцу F.

[00137] В случае, когда точка присоединения $-(R^2)_m$ изображена на Кольце E, Кольце F или Кольце G, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения $-(R^2)_m$ может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E, Кольце F или Кольце G, включая атом углерода, по которому Кольцо E или Кольцо G конденсировано к Кольцу F.

[00138] В случае, когда точка присоединения 

или 

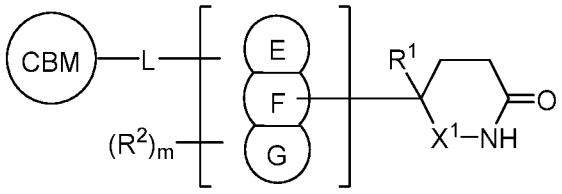
изображена на Кольце E, Кольце F или Кольце G, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

или 

может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E, Кольце F или Кольце G, включая атом углерода, по которому Кольцо E или Кольцо G конденсировано к Кольцу F.

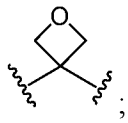
[00139] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент,

связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-ii**:



I-ii

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

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

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

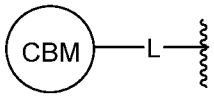
две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

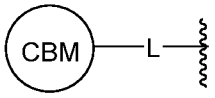
каждый R^2 независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)R$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

каждое из Кольца E, Кольца F и Кольца G независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-3 атома азота, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Кольцо E, Кольцо F и Кольцо G независимо и необязательно замещены 1-2 оксогруппами; и

m означает 0, 1, 2, 3 или 4.

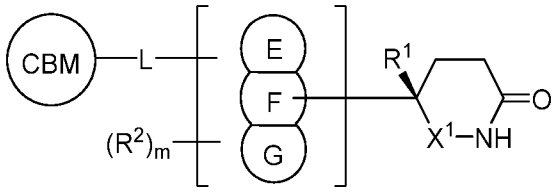
[00140] В случае, когда точка присоединения 

изображена на Кольце E, Кольце F или Кольце G, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

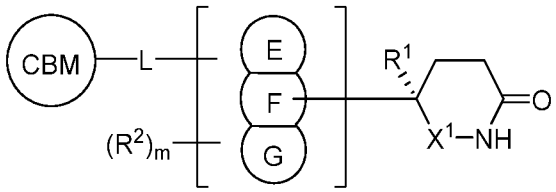
может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E, Кольце F или Кольце G, включая атома углерода, по которому Кольцо E или Кольцо G конденсировано к Кольцу F.

[00141] В случае, когда точка присоединения $-(R^2)_m$ изображена на Кольце E, Кольце F или Кольце G, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения $-(R^2)_m$ может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E, Кольце F или Кольце G, включая атом углерода, по которому Кольцо E или Кольцо G конденсировано к Кольцу F.

[00142] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-ii** выше предлагается в виде соединения формулы **I-ii′** или формулы **I-ii′′**:



I-ii′

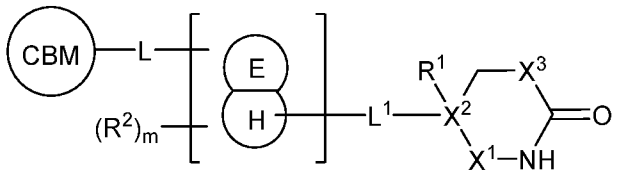


I-ii′′

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

каждый из CBM, L, Кольца E, Кольца F, Кольца G, L, R^1, R^2, X^1 и m является таким, как определено выше.

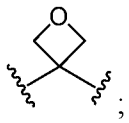
[00143] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-jj**:



I-jj

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или



;

X^2 означает атом углерода, атом азота или атом кремния;

X^3 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-SiR_2-$;

R^1 отсутствует, означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)R_2$, $-SiR_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

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

две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^2 независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

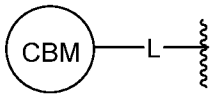
Кольцо E означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-

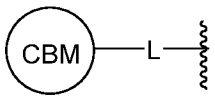
членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо H означает конденсированное кольцо, выбранное из 7-9 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где Кольцо E необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами;

L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-;

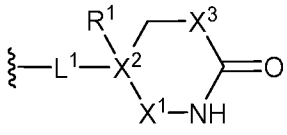
m означает 0, 1, 2, 3 или 4.

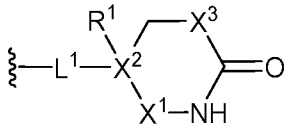
[00144] В случае, когда точка присоединения 

изображена на Кольце E или Кольце H, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E или Кольце H, включая атом углерода, по которому Кольцо E и Кольцо H конденсированы.

[00145] В случае, когда точка присоединения $-(R^2)_m$ изображена на Кольце E и Кольце H, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения $-(R^2)_m$ может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E или Кольце H, включая атом углерода, по которому Кольцо E и Кольцо H конденсированы.

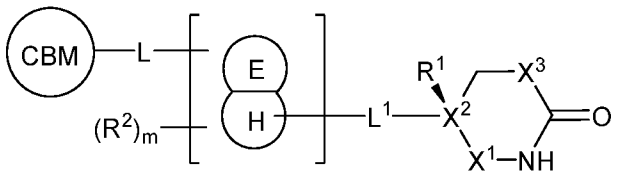
[00146] В случае, когда точка присоединения 

изображена на Кольце E и Кольце H, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

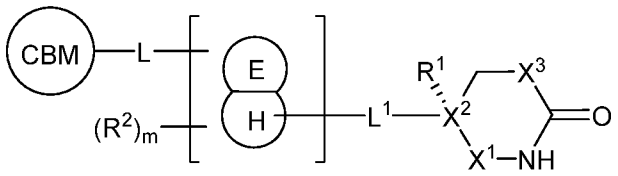
может

находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E или Кольце H, включая атом углерода, по которому Кольцо E и Кольцо H конденсированы.

[00147] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-jj** выше предлагается в виде соединения формулы **I-jj′** или формулы **I-jj′′**:



I-jj′

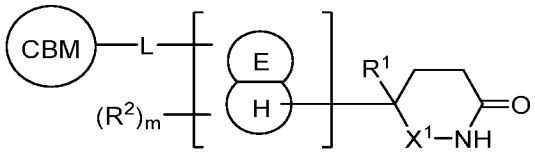


I-jj′′

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

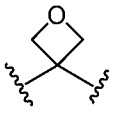
каждый из CBM, Кольца E, Кольца H, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, и m является таким, как определено выше.

[00148] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-kk**:



I-kk

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

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

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

две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^2 независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

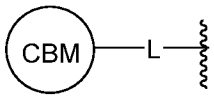
каждый R^6 независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца,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

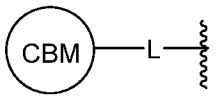
Кольцо E означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо H означает кольцо, выбранное из 7-9 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота,

кислорода, кремния или серы, где Кольцо E необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами; и

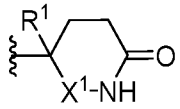
m означает 0, 1, 2, 3 или 4.

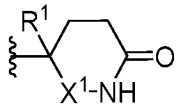
[00149] В случае, когда точка присоединения 

изображена на Кольце E или Кольце H, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E или Кольце H, включая атом углерода, по которому Кольцо E и Кольцо H конденсированы.

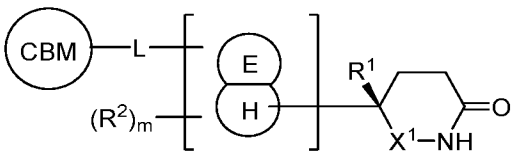
[00150] В случае, когда точка присоединения -$(R^2)_m$ изображена на Кольце E и Кольце H, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения -$(R^2)_m$ может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E или Кольце H, включая атом углерода, по которому Кольцо E и Кольцо H конденсированы.

[00151] В случае, когда точка присоединения 

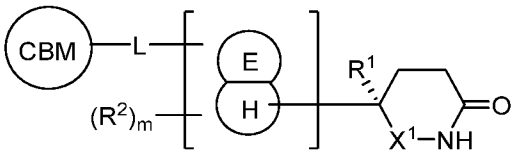
изображена на Кольце E и Кольцо H, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце E или Кольце H, включая атом углерода, по которому Кольцо E и Кольцо H конденсированы.

[00152] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-kk** выше предлагается в виде соединения формулы **I-kk′** или формула **I-kk′′**:



I-kk′

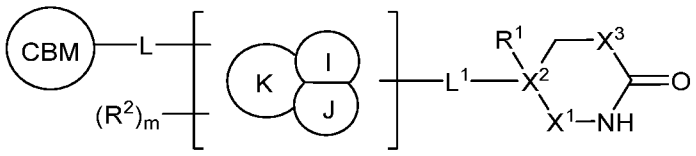


I-kk''

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

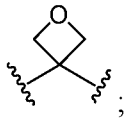
каждый из CBM, Кольца E, Кольца H, L, R^1, R^2, X^1 и m является таким, как определено выше.

[00153] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-ll**:



I-ll

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

X^2 означает атом углерода, атом азота или атом кремния;

X^3 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-SiR_2-$;

R^1 отсутствует, означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)R_2$, $-SiR_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

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

две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного

насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^2 независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

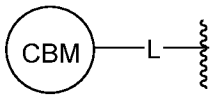
каждый R^6 независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца,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

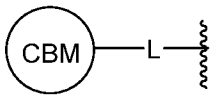
каждое из Кольца I и J независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо K означает конденсированное кольцо, выбранное из 7-12 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где Кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами;

L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены

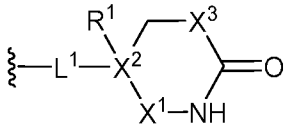
на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-; и m означает 0, 1, 2, 3 или 4.

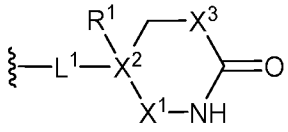
[00154] В случае, когда точка присоединения 

изображена на Кольце I, Кольце J и Кольце K, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце I, Кольце J или Кольце K, включая атом углерода, по которому Кольцо I, Кольцо J и Кольцо K конденсированы.

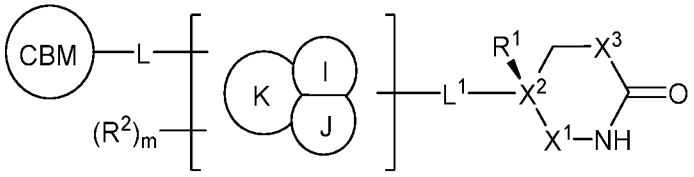
[00155] В случае, когда точка присоединения $-(R^2)_m$ изображена на Кольце I, Кольце J и Кольце K, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения $-(R^2)_m$ может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце I, Кольце J или Кольце K, включая атом углерода, по которому Кольцо I, Кольцо J и Кольцо K конденсированы.

[00156] В случае, когда точка присоединения 

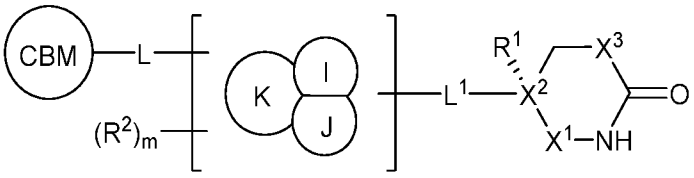
изображена на Кольце I, Кольце J и Кольце K, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце I, Кольце J или Кольце K, включая атом углерода, по которому Кольцо I, Кольцо J и Кольцо K конденсированы.

[00157] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-II** выше предлагается в виде соединения формулы **I-II′** или формулы **I-II′′**:



I-II′

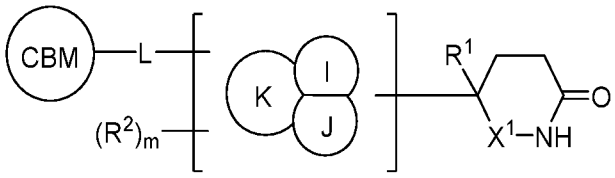


I-ll''

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

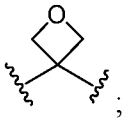
каждый из CBM, Кольца I, Кольца J, Кольца K, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, и m является таким, как определено выше.

[00158] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-mm**:



I-mm

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$ или  ;

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

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

две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

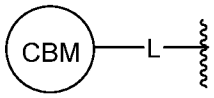
каждый R^2 независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

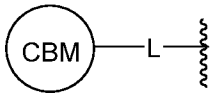
каждый R^6 независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца,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

каждое из Кольца I и J независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо K означает конденсированное кольцо, выбранное из 7-12 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где Кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами; и

m означает 0, 1, 2, 3 или 4.

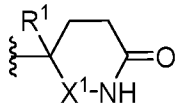
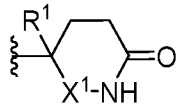
[00159] В случае, когда точка присоединения 

изображена на Кольце I, Кольце J и Кольце K, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения 

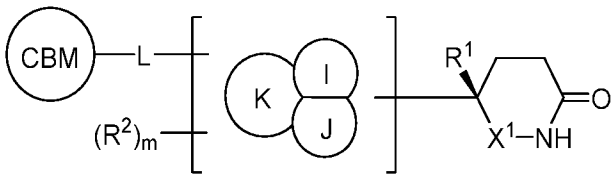
может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце I, Кольце J

или Кольце K, включая атом углерода, по которому Кольцо I, Кольцо J и Кольцо K конденсированы.

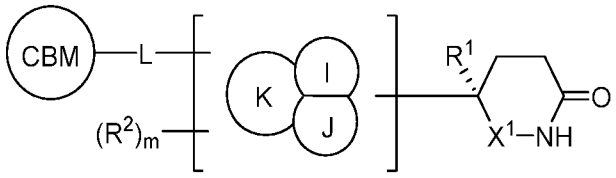
[00160] В случае, когда точка присоединения $-(R^2)_m$ изображена на Кольце I, Кольце J и Кольце K, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения $-(R^2)_m$ может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце I, Кольце J или Кольце K, включая атом углерода, по которому Кольцо I, Кольцо J и Кольцо K конденсированы.

[00161] В случае, когда точка присоединения  изображена на Кольце I, Кольце J и Кольце K, предполагается, и специалисту в данной области техники будет понятно, что точка присоединения  может находиться у любого доступного атома углерода или азота на Кольце I, Кольце J или Кольце K, включая атом углерода, по которому Кольцо I, Кольцо J и Кольцо K конденсированы.

[00162] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **I-mm** выше предлагается в виде соединения формулы **I-mm′** или формулы **I-mm′′**:



I-mm′

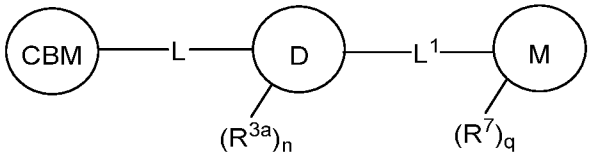


I-mm′′

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

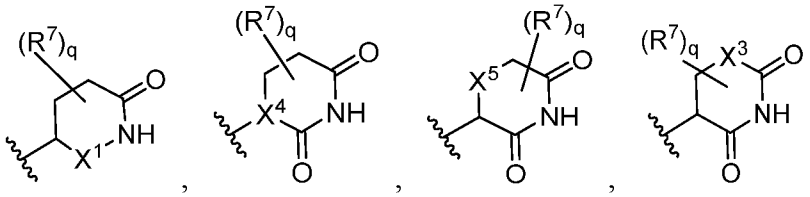
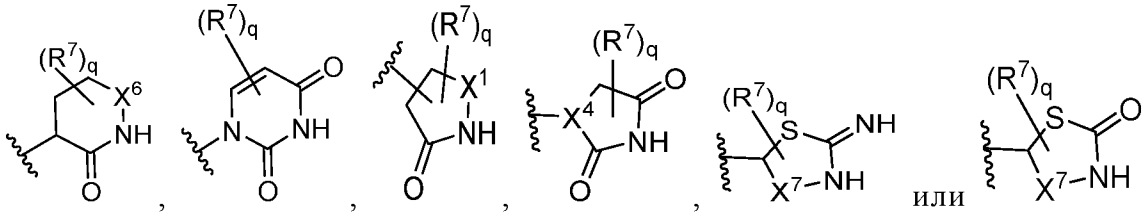
каждый из CBM, Кольца I, Кольца J, Кольца K, L, R^1, R^2, X^1 и m является таким, как определено выше.

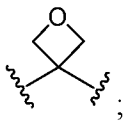
[00163] Как описано выше, в другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-nn**:



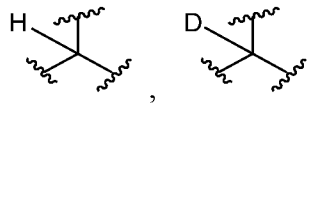
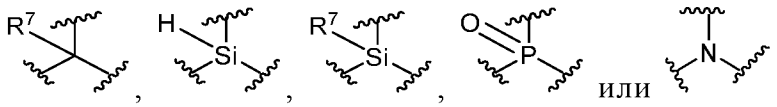
I-nn

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Кольцо M выбрано из  ,  ; или ;

каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

каждый из X^3 и X^5 независимо означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-SiR_2-$;

X^4 означает трехвалентный фрагмент, выбранный из  ,  или ;

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

две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца,

имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{3a} независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

каждый R^7 независимо означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)R_2$, $-Si(OH)_2R$, $-SiR_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу; или

R^7 и X^1 или X^3 взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 5-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного, карбоциклического кольца или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

две группы R^7 на одном и том же атоме углерода необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 3-6 членного спироконденсированного кольца или 4-7 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

две группы R^7 на соседних атомах углерода необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 3-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного, карбоциклического кольца

или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 7-13 членного насыщенного, частично ненасыщенного, мостикового гетероциклического кольца, или спирогетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

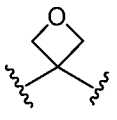
Кольцо D выбрано из 6-10-членного арила или гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-;

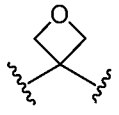
n означает 0, 1, 2, 3 или 4; и

q означает 0, 1, 2, 3 или 4.

[00164] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи,

$-CH_2-$, $-C(R)_2-$, -C(O)-, -C(S)-, -CH(R)-, $-CH(CF_3)-$, -P(O)(OR)-, -P(O)(R)-, $-P(O)(NR_2)-$, -S(O)-, $-S(O)_2-$ или  .

[00165] В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает $-CR_2-$. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо

означает -C(S)-. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает -CH(R)-. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает $-CH(CF_3)-$. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает -P(O)(OR)-. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает -P(O)(R)-. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает $-P(O)NR_2-$. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает  .

[00166] В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00167] Как определено выше и описано в настоящей заявке, X^2 означает атом углерода, атом азота или атом кремния.

[00168] В некоторых вариантах осуществления, X^2 означает атом углерода. В некоторых вариантах осуществления, X^2 означает атом азота. В некоторых вариантах осуществления, X^2 означает атом кремния.

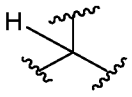
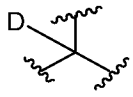
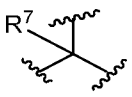
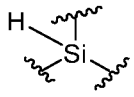
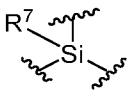
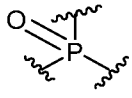
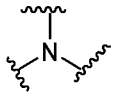
[00169] В некоторых вариантах осуществления, X^2 выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

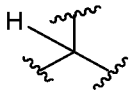
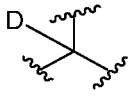
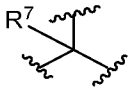
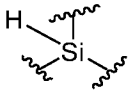
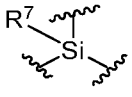
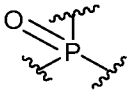
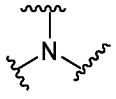
[00170] Как определено выше и описано в настоящей заявке, X^3 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CH_2-$, $-CR_2-$, -NR-, $-CF_2-$, -CHF-, -S-, -CH(R)-, $-SiR_2-$ или -O-.

[00171] В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^3 и X^5 независимо означает $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^3 и X^5 независимо означает $-CR_2-$. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^3 и X^5 независимо означает -NR-. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^3 и X^5 независимо означает $-CF_2-$. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^3 и X^5 независимо означает -CHF-. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^3 и X^5 независимо означает -S-. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^3 и X^5 независимо означает -CH(R)-. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^3 и X^5 независимо

означает $-SiR_2-$. В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^3 и X^5 независимо означает -O-.

[00172] В некоторых вариантах осуществления, каждый из X^3 и X^5 независимо выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00173] Как определено выше и описано в настоящей заявке, X^4 означает трехвалентный фрагмент, выбранный из  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

[00174] В некоторых вариантах осуществления, X^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления, X^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления, X^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления, X^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления, X^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления, X^4 означает  . В некоторых вариантах осуществления, X^4 означает  .

[00175] В некоторых вариантах осуществления, X^4 выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00176] Как определено выше и описано в настоящей заявке, R^1 означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)R_2$, $-SiR_3$, необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, или R^1 и X^1 или X^4 взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 5-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного, карбоциклического кольца или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00177] В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -CN. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -OR. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -SR. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -P(O)(NR_2)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-P(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-Si(OH)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-Si(OH)R_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-SiR_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, R^1 и X^1 или X^4 взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 5-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного, карбоциклического кольца или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00178] В некоторых вариантах осуществления, R^1 выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00179] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4, гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы, или две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы.

[00180] В некоторых вариантах осуществления, R означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, R означает

необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенную 4-7 членную насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, имеющую 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы. В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенное 5-6 членного гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы. В некоторых вариантах осуществления, две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы.

[00181] В некоторых вариантах осуществления, R выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00182] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый из R^2 и R^{3a} независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)R_2$,

-SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R,

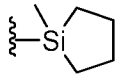
$-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$.

[00183] В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают водород. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-R^6$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -CN. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -OR. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-Si(OH)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-Si(OH)R_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -SR. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-SiR_3$. В

некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -C(O)N(R)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-C(R)_2N(R)C(O)R$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-OP(O)(NR_2)_2$-. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-NP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-N(R)P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-N(R)P(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-N(R)P(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-N(R)S(O)_2R$.

[00184] В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -OH. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-CH_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-CH_2NHCOMe$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают

$-CH_2NHCONHMe$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -NHCOMe. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a}

независимо означают -NHCONHEt. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-SiMe_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-SiMe_2OH$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-SiMe(OH)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают  . В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают Br. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают Cl. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают F. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают Me. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -NHMe. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-NMe_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-NHCO_2Et$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -CN. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-CH_2Ph$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-NHCO_2tBu$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-CO_2tBu$. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают -OMe. В некоторых вариантах осуществления, R^2 и R^{3a} независимо означают $-CF_3$.

[00185] В некоторых вариантах осуществления, R^2 или R^{3a} выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00186] Как определено выше и описано в настоящей заявке, R^3 означает водород, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, $-NR_2$, -SR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR,

$-C(O)NR_2$, -C(O)NR(OR), -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)(R)_2$ или $-Si(R)_3$.

[00187] В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -CN. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -OR. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -SR. В некоторых вариантах

осуществления, R^3 означает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -C(O)NR(OR). В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-N(R)S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-N(R)P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-N(R)P(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-P(O)(NR_2)OR$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-P(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-Si(OH)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-Si(OH)(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-Si(R)_3$.

[00188] В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает метил. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает хлор.

[00189] В некоторых вариантах осуществления, R^3 выбран из значений, представленных в **Таблице 1**.

[00190] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый R^4 независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$,

-S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$ или $-P(O)(NR_2)_2$.

[00191] В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-R^6$. В некоторых вариантах

осуществления, R^4 означает галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает -CN. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает -OR. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает -SR. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает -C(O)N(R)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-OC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-P(O)(NR_2)OR$. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает $-P(O)(NR_2)_2$.

[00192] В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает метил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает этил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает циклопропил.

[00193] В некоторых вариантах осуществления, R^4 выбран из значений, представленных в **Таблице 1**.

[00194] Как определено выше и описано в настоящей заявке, R^5 означает водород, необязательный замещенную C_{1-4} алифатическую группу или -CN.

[00195] В некоторых вариантах осуществления, R^5 означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R^5 означает необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, R^5 означает -CN.

[00196] В некоторых вариантах осуществления, R^5 выбран из значений, представленных в **Таблице 1**.

[00197] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый R^6 независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6}

алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4, гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы.

[00198] В некоторых вариантах осуществления, R^6 означает необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, R^6 означает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления, R^6 означает необязательно замещенное 4-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы. В некоторых вариантах осуществления, R^6 означает необязательно замещенное 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы.

[00199] В некоторых вариантах осуществления, R^6 выбран из значений, представленных в **Таблице 1**.

[00200] Как определено в целом выше, каждый R^7 независимо означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)R_2$, $-Si(OH)_2R$, $-SiR_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу, или R^1 и X^1 или X^3 взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 5-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного, карбоциклического кольца или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или две группы R^7 на одном и том же атоме углерода необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 3-6 членного спироконденсированного кольца или 4-7 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или две группы R^7 на соседних атомах углерода необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 3-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного, карбоциклического кольца или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 7-13 членного насыщенного, частично ненасыщенного, мостикового гетероциклического кольца, или спирогетероциклического кольца,

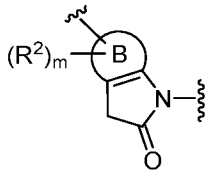
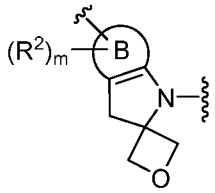
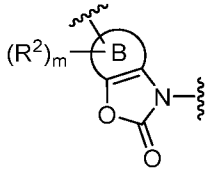
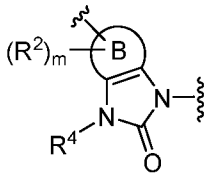
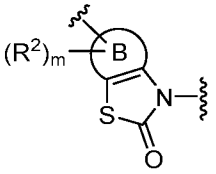
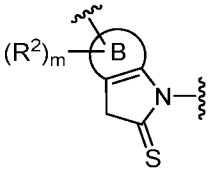
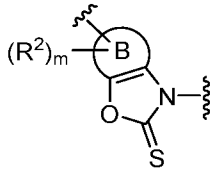
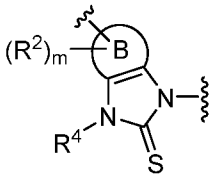
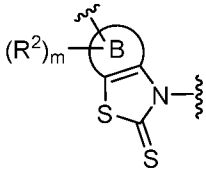
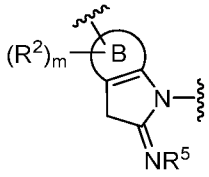
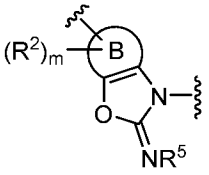
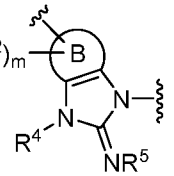
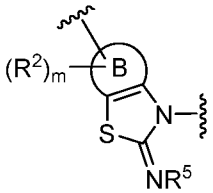
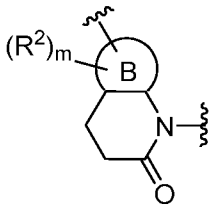
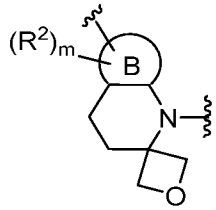
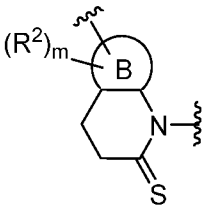
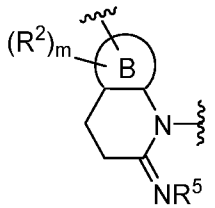
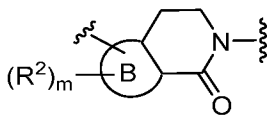
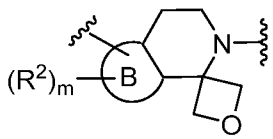
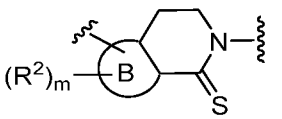
имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы.

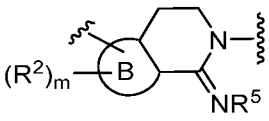
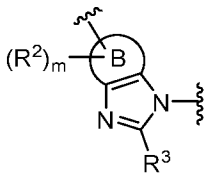
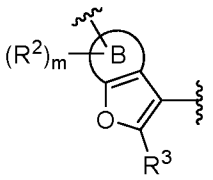
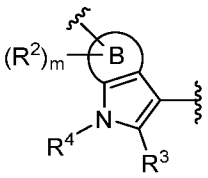
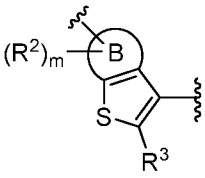
[00201] В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает -CN. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает -OR. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает -SR. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает $-Si(R)_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает $-P(O)(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает $-P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает $-P(O)(NR_2)OR$. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает $-P(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает $-Si(OH)R_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает $-Si(OH)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, R^7 и X^1 или X^3 взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 5-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного, карбоциклического кольца или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления, две группы R^7 на одном и том же атоме углерода необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 3-6 членного спироконденсированного кольца или 4-7 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления, две группы R^7 на соседних атомах углерода необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 3-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного, карбоциклического кольца или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления, две группы R^7 на соседних атомах углерода необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 7-13 членного насыщенного, частично ненасыщенного, мостикового гетероциклического кольца, или

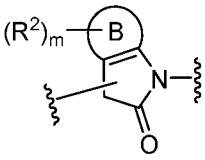
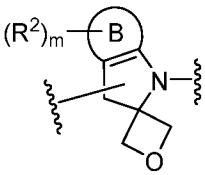
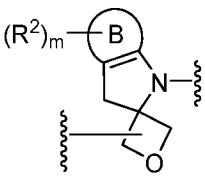
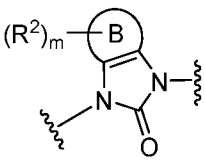
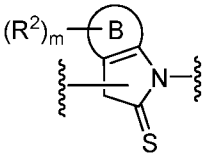
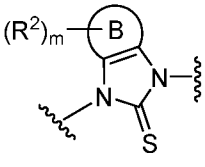
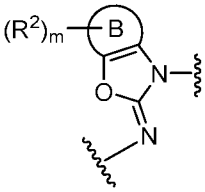
спирогетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы.

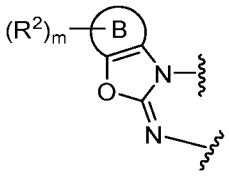
[00202] В некоторых вариантах осуществления, R^7 выбран из водорода, галогена, -CN, -OR, $-NR_2$ или C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах осуществления, R^7 выбран из водорода, галогена, -CN или C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах осуществления, R^7 означает фтор. В некоторых вариантах осуществления, две группы R^7 на одном и том же атоме углерода необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 3- или 4-членного спироконденсироанного кольца.

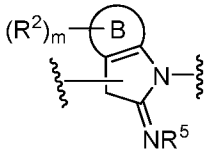
[00203] В некоторых вариантах осуществления, R^7 выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

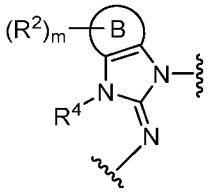
[00204] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо A означает би- или трициклическое кольцо, выбранное из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

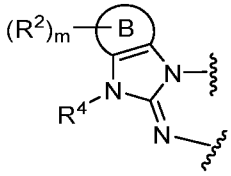

,

,

,

или

.

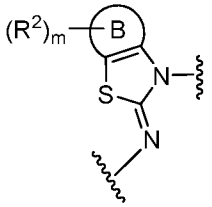
[00205] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

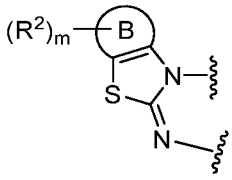

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

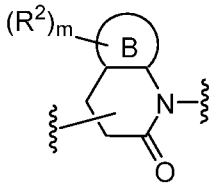

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

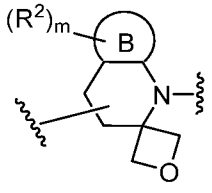

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

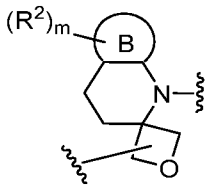

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

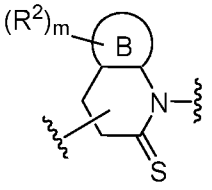

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

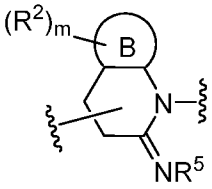

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает

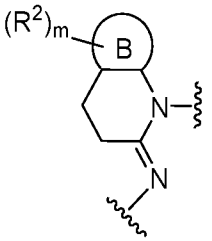

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A означает



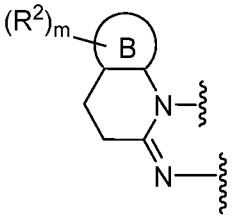
. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает



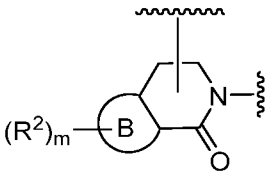
. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает



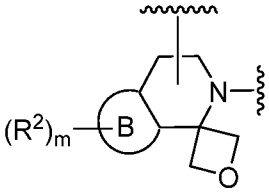
. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает



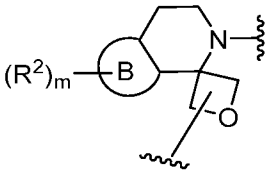
. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает



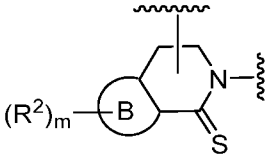
. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает



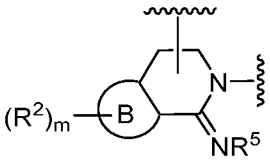
. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает

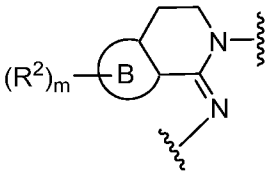


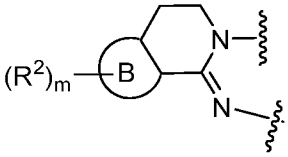
. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает

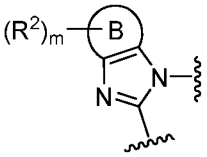


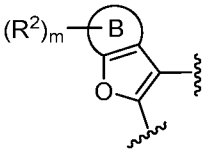
. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает

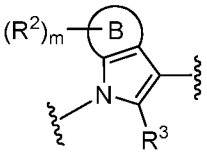

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает

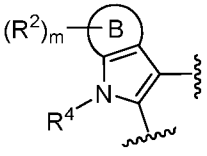

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает

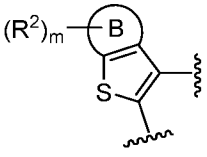

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает

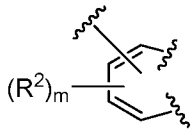
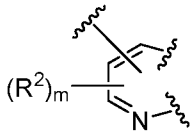
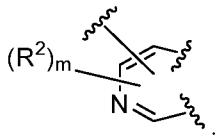

.

[00206] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

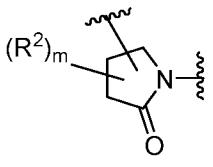
[00207] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо В означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного

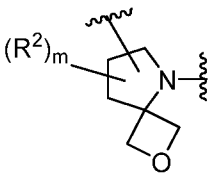
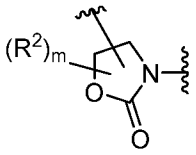
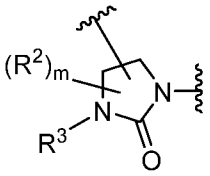
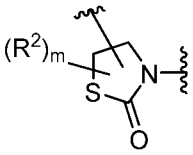
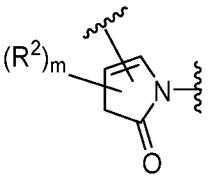
гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

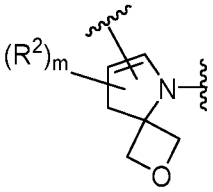
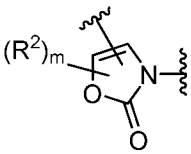
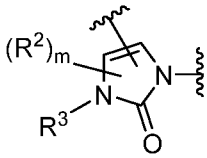
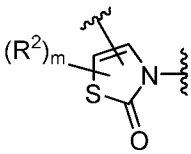
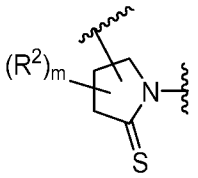
[00208] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B означает конденсированный 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B означает конденсированный 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B означает 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B означает конденсированный 5-7-членный насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B означает конденсированный 5-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы.

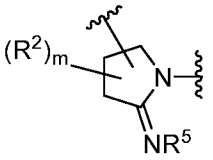
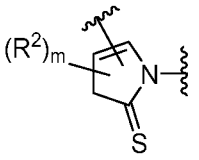
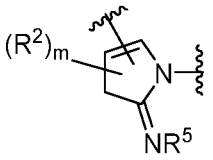
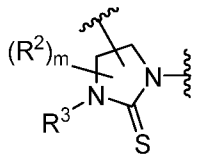
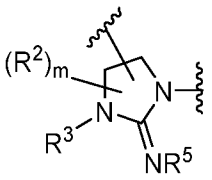
[00209] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B означает  .

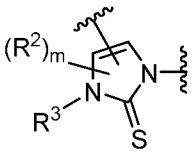
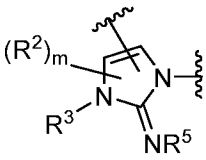
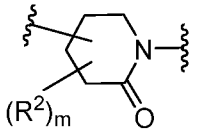
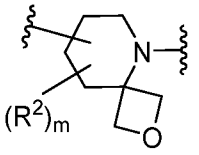
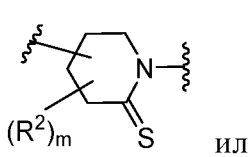
[00210] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

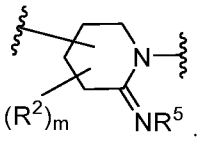
[00211] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо C означает моно- или бициклическое кольцо, выбранное из  ,

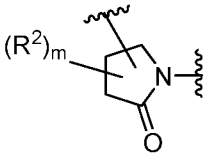
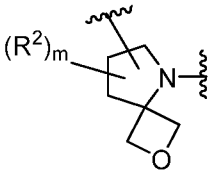
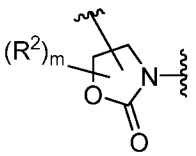
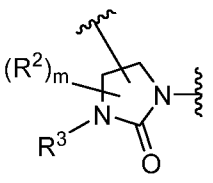
 ,  ,  ,  ,  ,

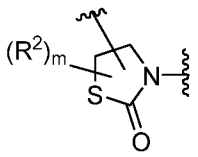
 ,  ,  ,  ,  ,

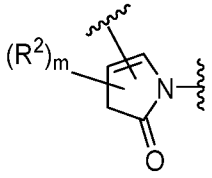
 ,  ,  ,  ,  ,

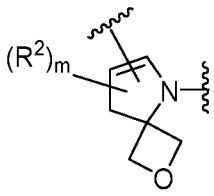
 ,  ,  ,  ,  , или

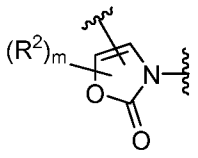
 .

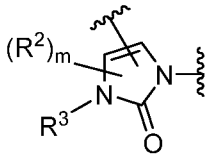
[00212] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

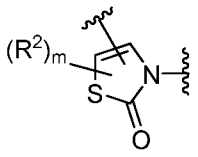

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

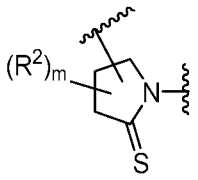

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

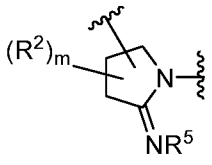

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

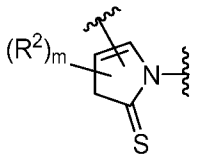

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

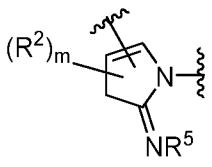

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

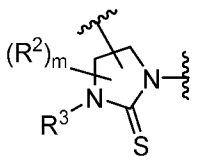

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

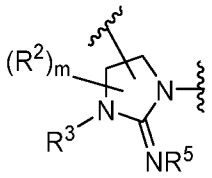

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

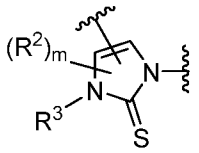

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

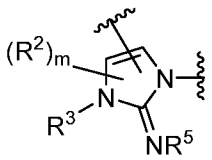

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

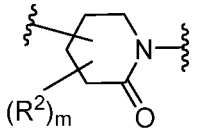

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

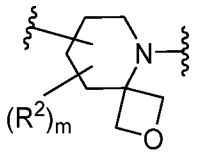

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

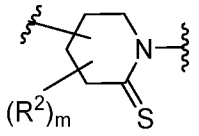

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

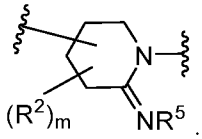

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

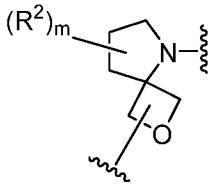

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

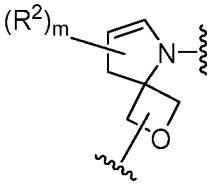

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

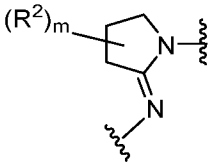

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

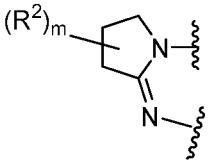

.

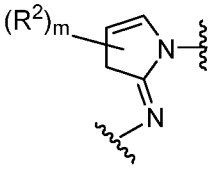
[00213] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

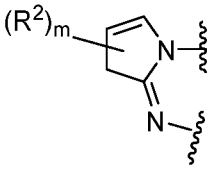

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C означает

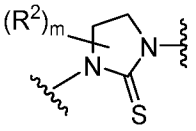

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

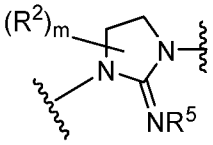

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

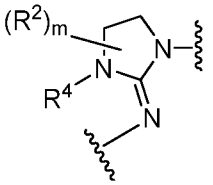

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

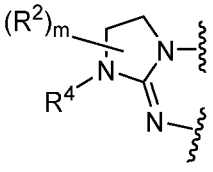

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

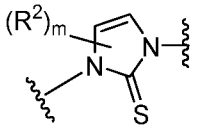

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

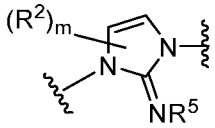

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

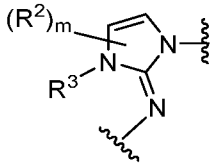

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

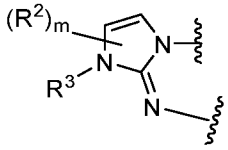

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

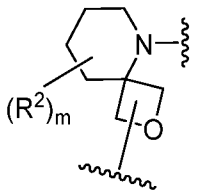

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

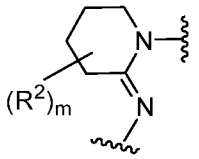

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

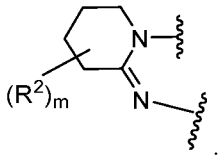

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

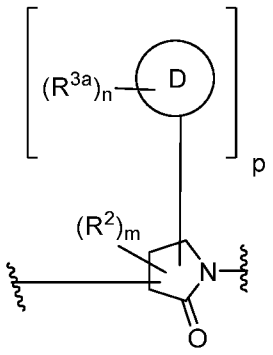

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

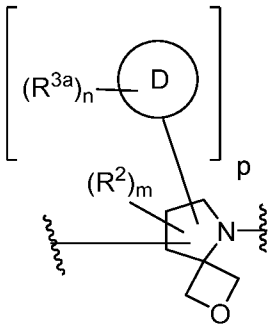

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

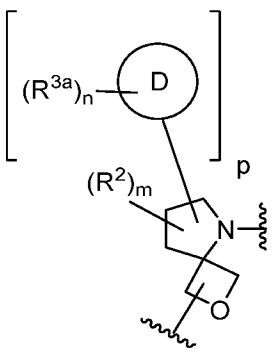
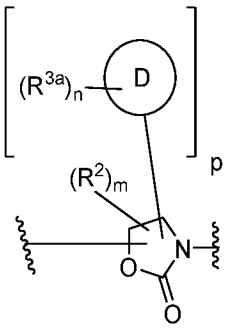
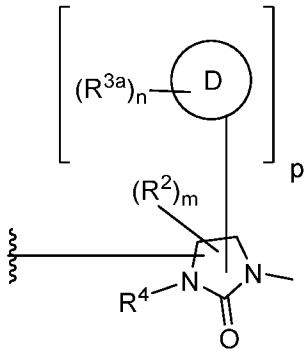
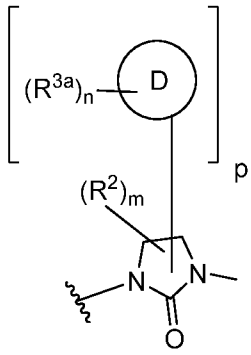
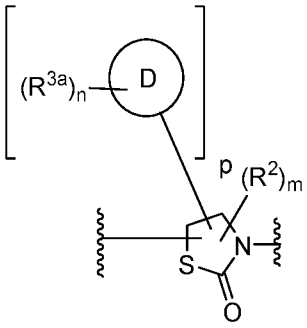
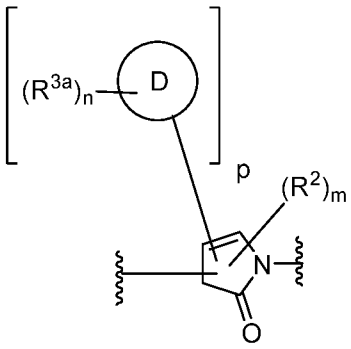
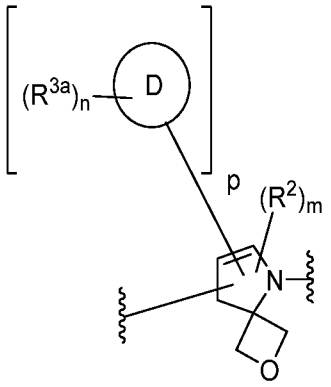
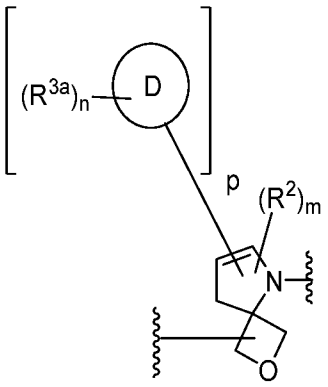
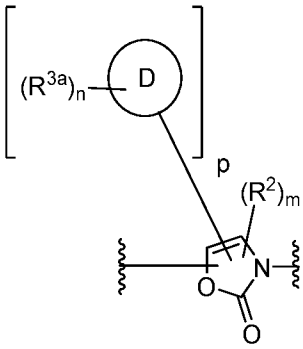
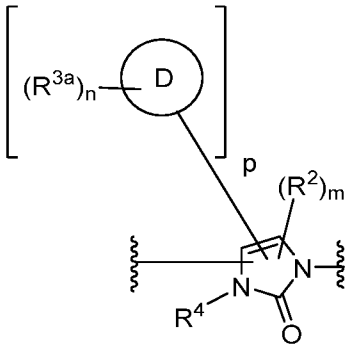
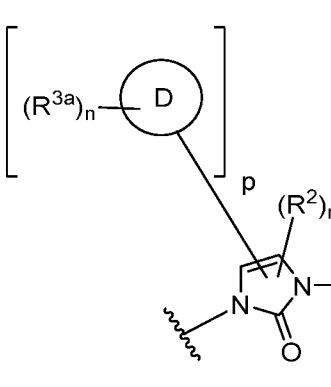
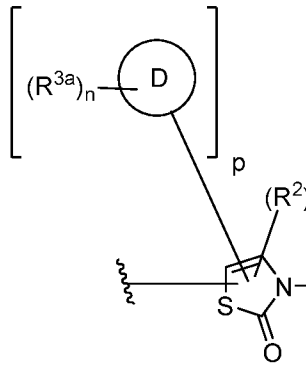
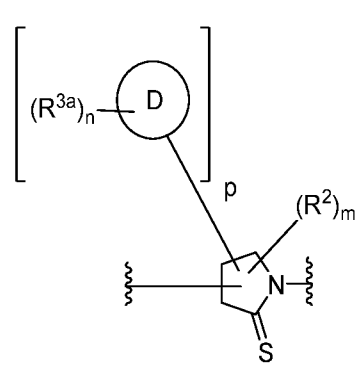

. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает

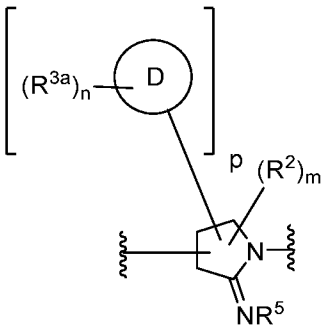
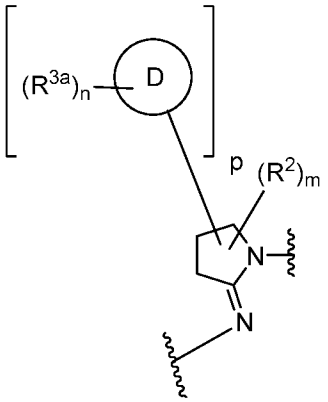
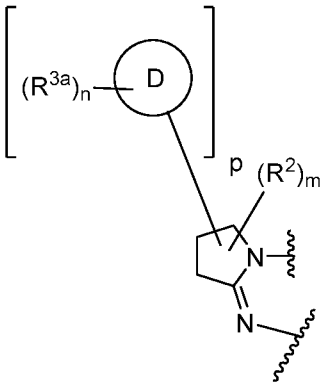
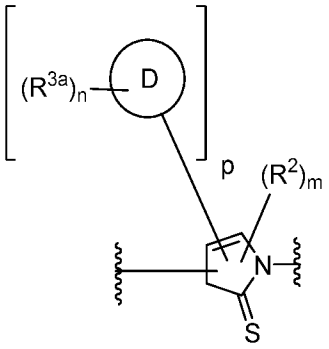
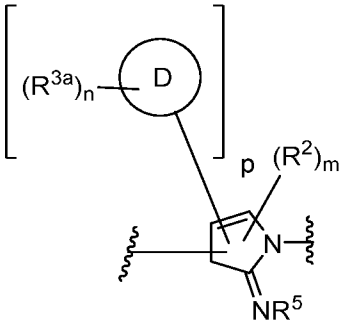
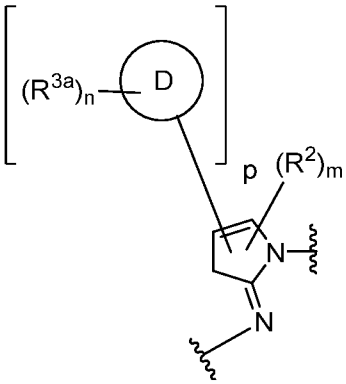
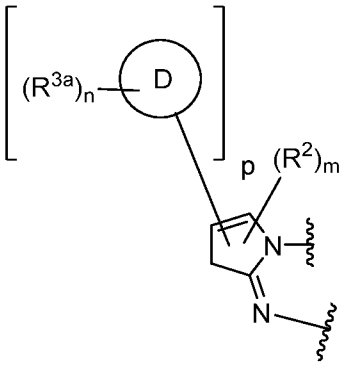
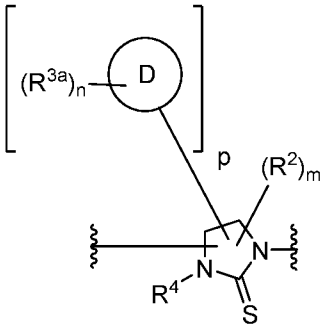
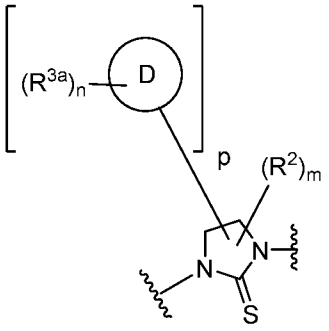
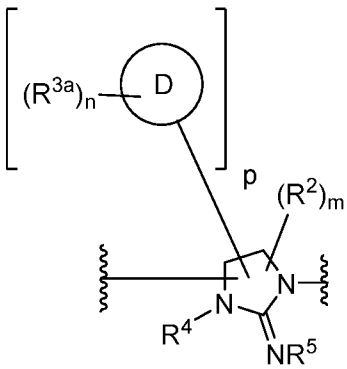

.

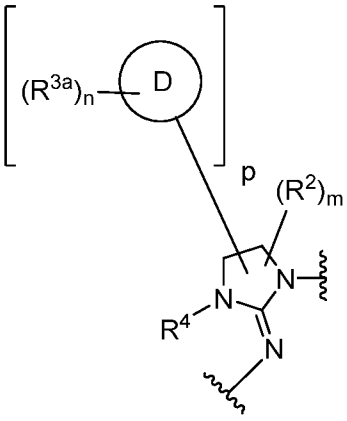
[00214] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо С означает моно- или бициклическое кольцо, выбранное из

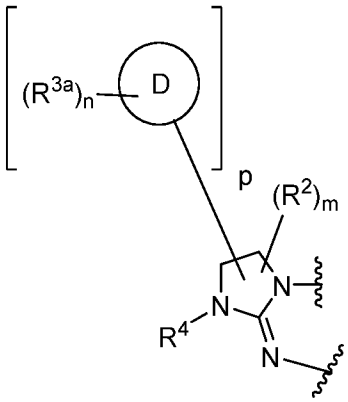
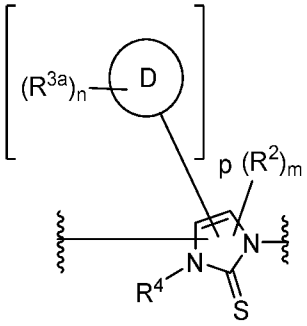
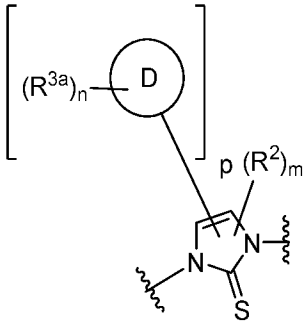
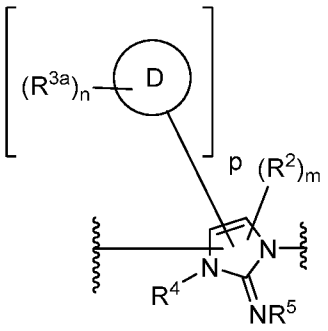
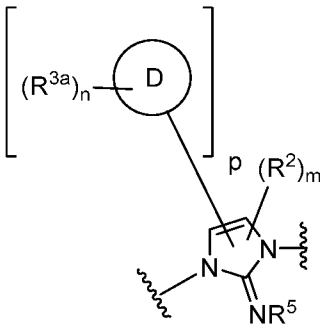
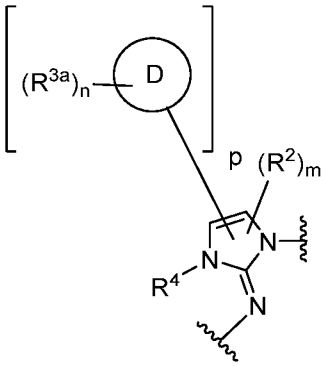
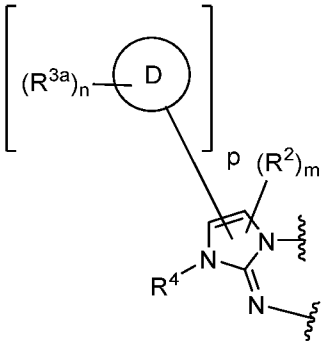
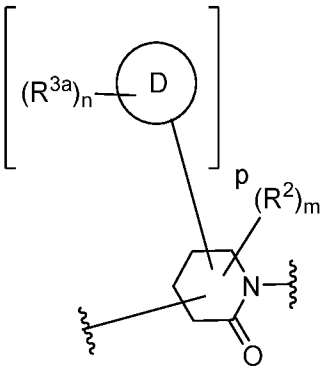
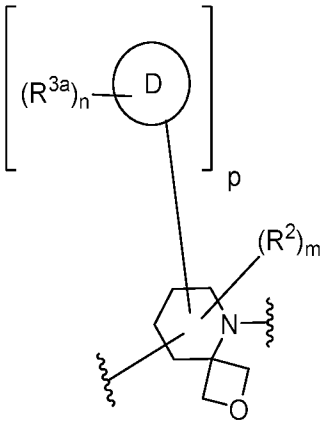

,

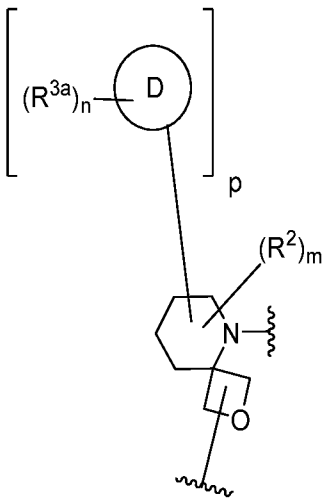

,

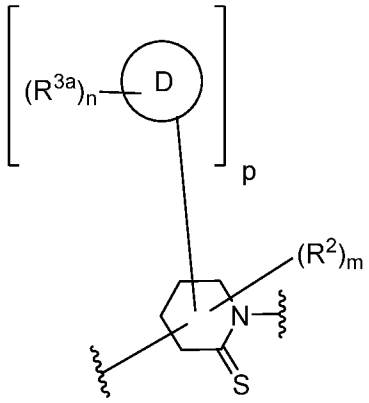














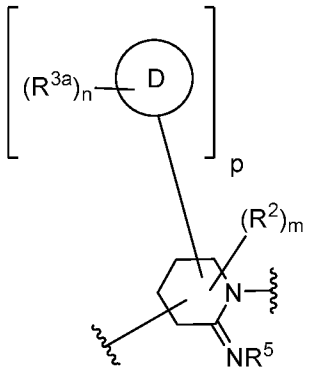











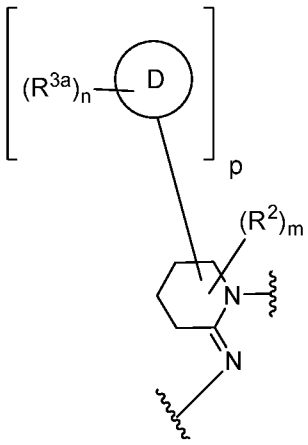


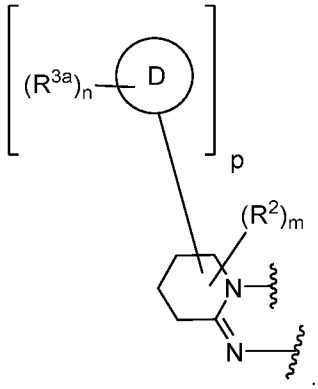

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
R4
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,



,


,


,




или .

[00215] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00216] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо D означает кольцо, выбранное из 6-10-членного арила или гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

[00217] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо D означает 6-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо D означает 6-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо D означает 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо D означает 5-7-членный

насыщенный или частично насыщенный гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо D означает 5-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы.

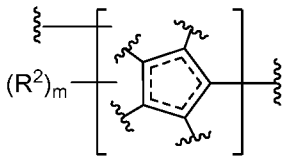
[00218] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо D означает фенил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо D означает пиридил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо D означает изохинолин. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо D означает имидазо[1,2-a]пиридин.

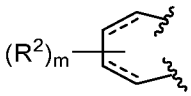
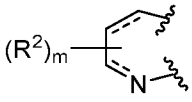
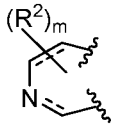
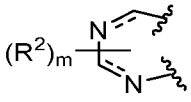
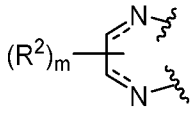
[00219] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо D выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

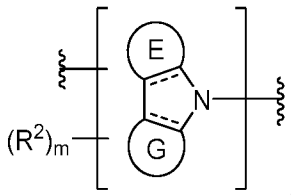
[00220] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждое из Кольца E, Кольца F и Кольца G независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Кольцо E, Кольцо F и Кольцо G независимо и необязательно замещены 1-2 оксогруппами.

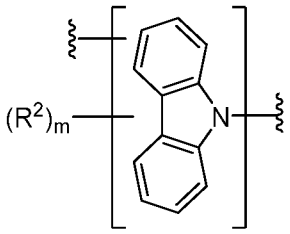
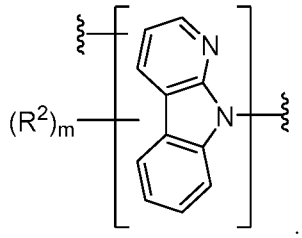
[00221] В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца E, Кольца F и Кольца G независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила. В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца E, Кольца F и Кольца G независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца E, Кольца F и Кольца G независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила. В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца E, Кольца F и Кольца G независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах

осуществления, каждое из Кольца E, Кольца F и Кольца G независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо E, Кольцо F и Кольцо G независимо и необязательно замещены 1-2 оксогруппами.

[00222] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо F означает  .

[00223] В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца E и Кольца G независимо означает  . В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца E и Кольца G независимо означает  . В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца E и Кольца G независимо означает  . В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца E и Кольца G независимо означает  . В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца E и Кольца G независимо означает  .

[00224] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо E, Кольцо F и Кольцо G означают  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо

E, Кольцо F и Кольцо G означают  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо E, Кольцо F и Кольцо G означают  .

[00225] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо E, Кольцо F и Кольцо G выбрано из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

[00226] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо H означает кольцо, выбранное из 7-9 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где Кольцо E необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

[00227] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо H означает кольцо, выбранное из 7-9 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклильного или гетероциклильного кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где Кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

[00228] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждое из Кольца I и Кольца J независимо означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы

[00229] В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца I и Кольца J независимо означает 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца I и Кольца J независимо означает 6-членный гетероарил,

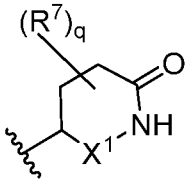
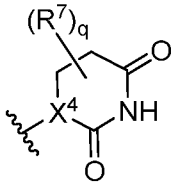
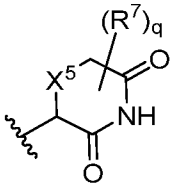
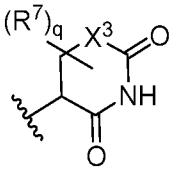
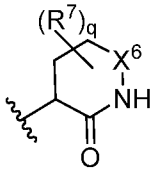
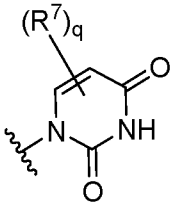
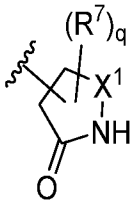
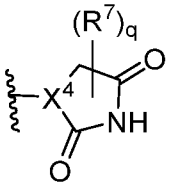
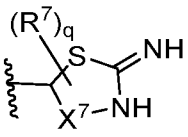
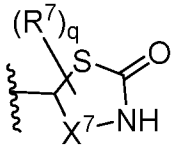
содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца I и Кольца J независимо означает 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца I и Кольца J независимо означает 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления, каждое из Кольца I и Кольца J независимо означает 5-членный гетероарил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

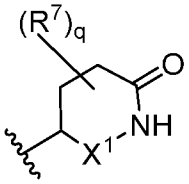
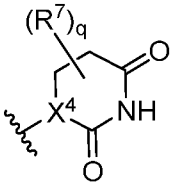
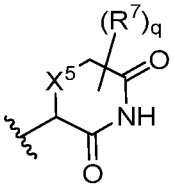
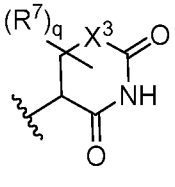
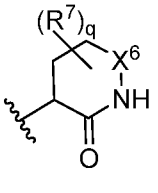
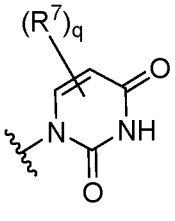
[00230] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо I и Кольцо J выбраны из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

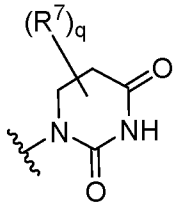
[00231] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо K означает конденсированное кольцо, выбранное из 7-12 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, где Кольцо H необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

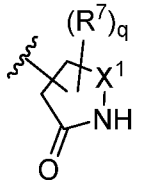
[00232] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо K означает конденсированное кольцо, выбранное из 7-12 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо K означает 7-12 членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо K необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

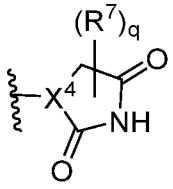
[00233] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо K выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

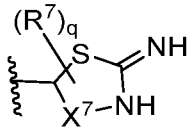
[00234] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо M выбрано из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

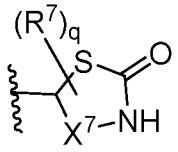
[00235] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M означает  . В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M означает


. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M означает


.

[00236] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо M выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00237] Как определено выше и описано в настоящей заявке, L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CH(R)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, -$S(O)_2$- или -(C)=CH-;

[00238] В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -CH_2-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -C(D)(H)-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -$C(D)_2$-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -CH_2CH_2-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -NR-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -CH_2NR-. В некоторых

вариантах осуществления, L^1 означает-O-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает $-CH_2O-$. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -S-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -OC(O)-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -C(O)O-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает $-NRS(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает $-S(O)_2NR-$. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -NRC(O)-. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -C(O)NR-.

[00239] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо L^1 выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00240] Как определено выше и описано в настоящей заявке, ═ означает одинарную или двойную связь.

[00241] В некоторых вариантах осуществления, ═ означает одинарную связь. В некоторых вариантах осуществления, ═ означает двойную связь.

[00242] В некоторых вариантах осуществления, ═ выбрана из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00243] Как определено выше и описано в настоящей заявке, m означает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16.

[00244] В некоторых вариантах осуществления, m означает 0. В некоторых вариантах осуществления, m означает 1. В некоторых вариантах осуществления, m означает 2. В некоторых вариантах осуществления, m означает 3. В некоторых вариантах осуществления, m означает 4. В некоторых вариантах осуществления, m означает 5. В некоторых вариантах осуществления, m означает 6. В некоторых вариантах осуществления, m означает 7. В некоторых вариантах осуществления, m означает 8. В некоторых вариантах осуществления, m означает 9. В некоторых вариантах осуществления, m означает 10. В некоторых вариантах осуществления, m означает 11. В некоторых вариантах осуществления, m означает 12. В некоторых вариантах осуществления, m означает 13. В некоторых вариантах осуществления, m означает 14. В некоторых вариантах осуществления, m означает 15. В некоторых вариантах осуществления, m означает 16.

[00245] В некоторых вариантах осуществления, m выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00246] Как определено выше и описано в настоящей заявке, n означает 0, 1, 2, 3 или 4.

[00247] В некоторых вариантах осуществления, n означает 0. В некоторых вариантах осуществления, n означает 1. В некоторых вариантах осуществления, n означает 2. В некоторых вариантах осуществления, n означает 3. В некоторых вариантах осуществления, n означает 4.

[00248] В некоторых вариантах осуществления, n выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[00249] Как определено выше и описано в настоящей заявке, p означает 0 или 1.

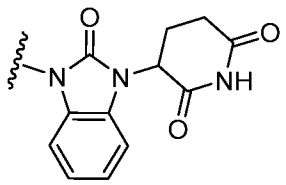
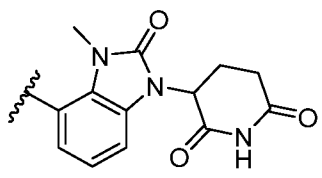
[00250] В некоторых вариантах осуществления, p означает 0. В некоторых вариантах осуществления, p означает 1.

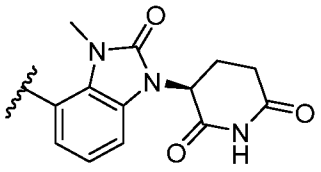
[00251] В некоторых вариантах осуществления, p выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

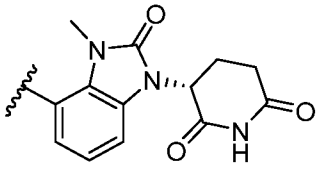
[00252] Как определено выше и описано в настоящей заявке, q означает 0, 1, 2, 3 или 4.

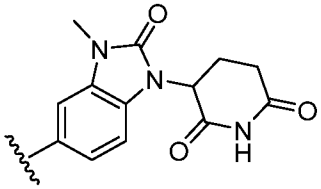
[00253] В некоторых вариантах осуществления, q означает 0. В некоторых вариантах осуществления, q означает 1. В некоторых вариантах осуществления, q означает 2. В некоторых вариантах осуществления, q означает 3. В некоторых вариантах осуществления, q означает 4.

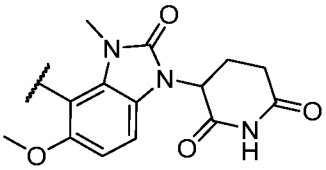
[00254] В некоторых вариантах осуществления, q выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

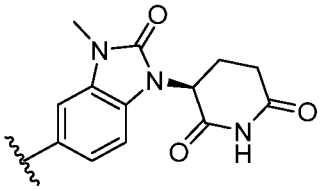
[00255] В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

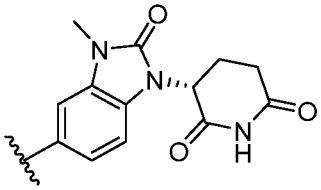

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

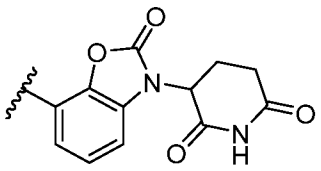

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

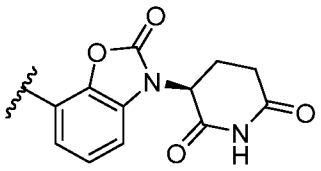

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

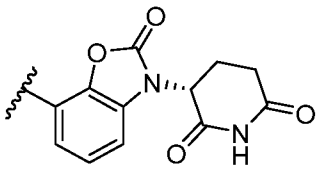

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

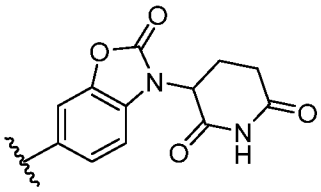

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

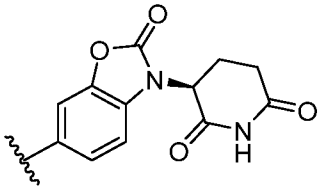

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

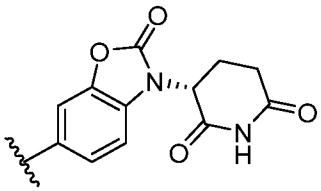

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

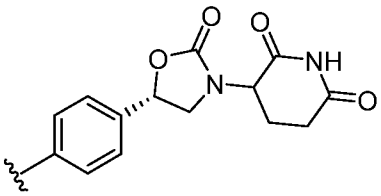

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

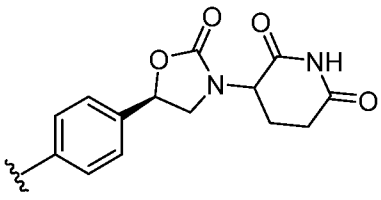
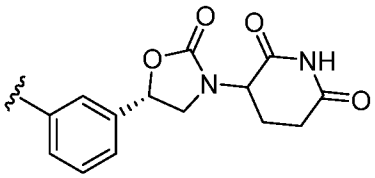

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

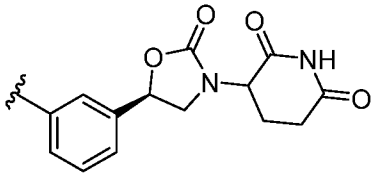

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

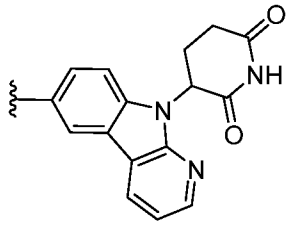

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

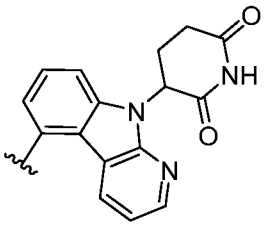

. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает

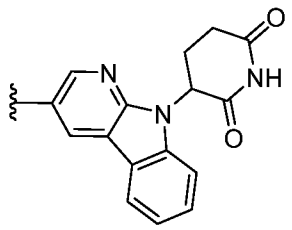

. В некоторых вариантах осуществления, LBM

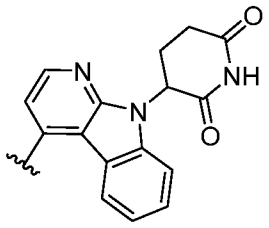
5 означает  ,  . В некоторых

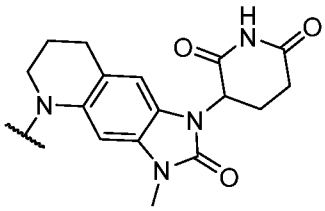
вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

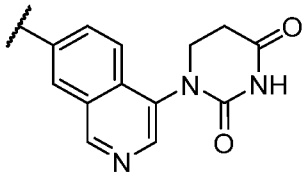
вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

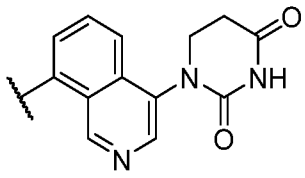
вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

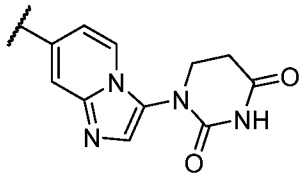
вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

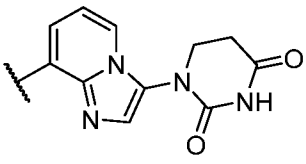
вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

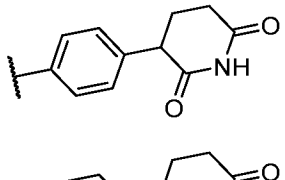
вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

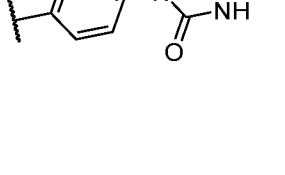
вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

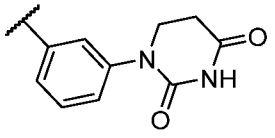
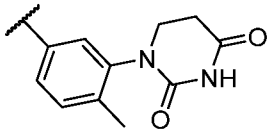
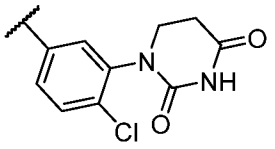
вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

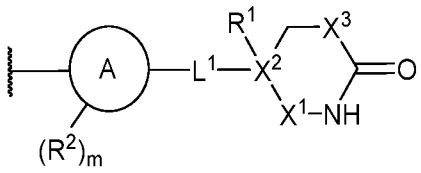
вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

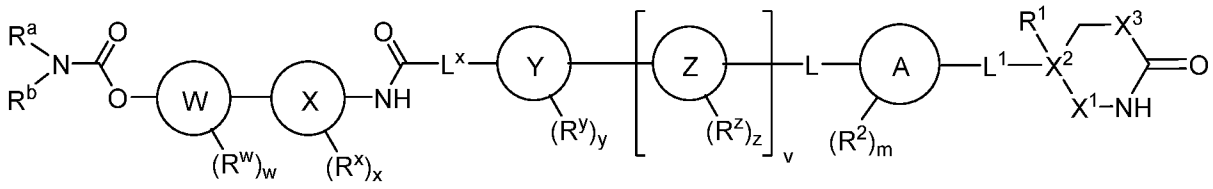
вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых

вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  .

[00256] В некоторых вариантах осуществления, LBM выбран из значений, приведенных в **Таблице 1** ниже.

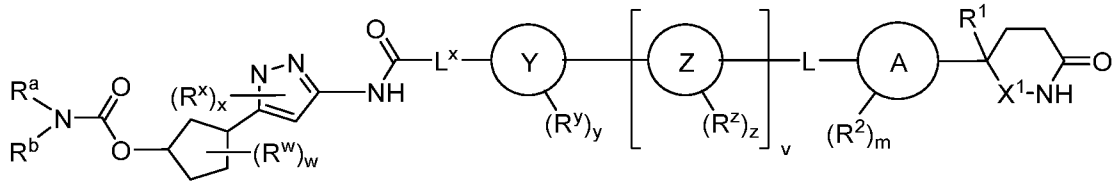
[00257] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-a**, где LBM представляет собой  из формулы **I-aa**, с обеспечением соединения формулы **I-a-1**:



I-a-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из X^1, X^2, X^3, R^a, R^b, R^1, R^2, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^1, L^x, Кольца A, Кольца W, Кольца X, Кольца Y, Кольца Z, m, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

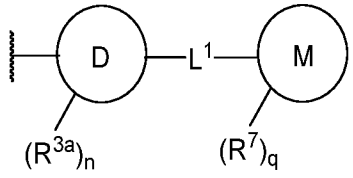
[00258] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-a-1**, где X^2 означает атом углерода, X^3 означает $-CH_2-$, L^1 означает ковалентную связь, Кольцо W означает циклопентил, и Кольцо X означает пиразолил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-a-2**:



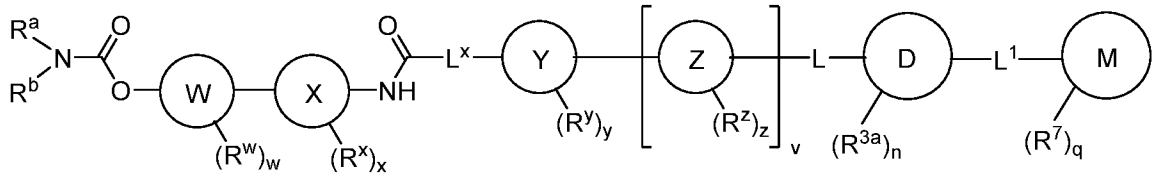
I-a-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из X^1, R^a, R^b, R^1, R^2, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, Кольца A, Кольца Y, Кольца Z, m, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

[00259] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-a**, где LBM представляет собой

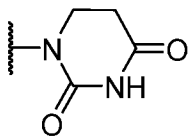


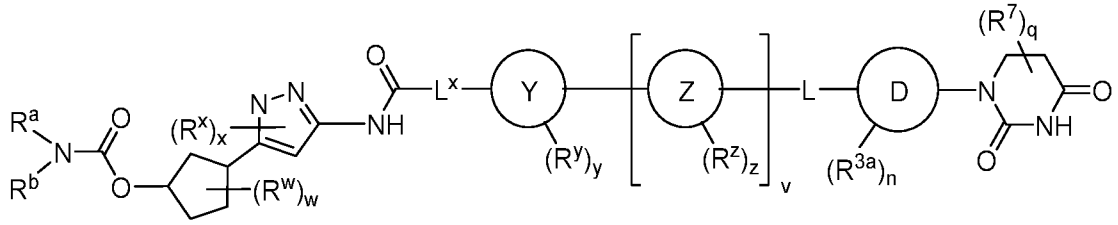
из формулы **I-nn**, с обеспечением соединения формулы **I-a-3**:



I-a-3

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^a, R^b, R^{3a}, R^7, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^1, L^x, Кольца D, Кольца M, Кольца W, Кольца X, Кольца Y, Кольца Z, n, q, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

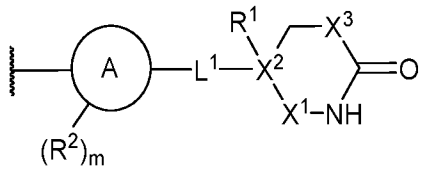
[00260] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-a-3**, где Кольцо M означает  , L^1 означает ковалентную связь, Кольцо W означает циклопентил, и Кольцо X означает пиразолил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-a-4**:



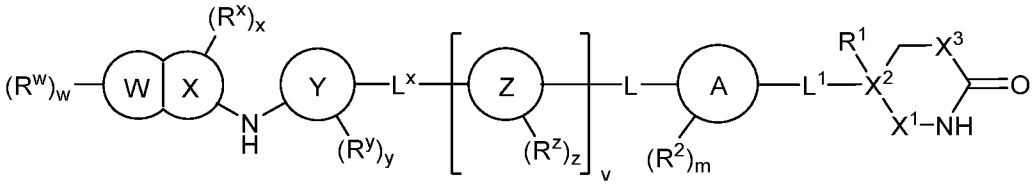
I-a-4

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^a, R^b, R^{3a}, R^7, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, Кольца D, Кольца Y, Кольца Z, n, q, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

[00261] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-b**, где LBM представляет собой



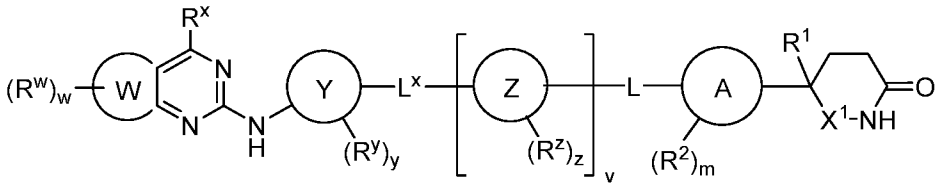
из формулы **I-aa**, с обеспечением соединение формулы **I-b-1**:



I-b-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из X^1, X^2, X^3, R^1, R^2, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^1, L^x, Кольца A, Кольца W, Кольца X, Кольца Y, Кольца Z, m, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

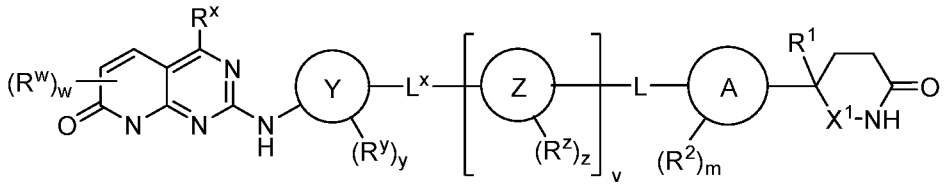
[00262] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-b-1**, где X^2 означает атом углерода, X^3 означает $-CH_2-$, L^1 означает ковалентную связь, и Кольцо X означает пиримидинил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-b-2**:



I-b-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из X^1, R^a, R^b, R^1, R^2, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, Кольца A, Кольца Y, Кольца Z, m, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

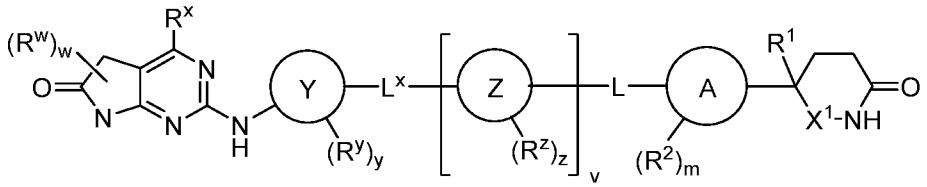
[00263] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-b-1**, где X^2 означает атом углерода, X^3 означает $-CH_2-$, L^1 означает ковалентную связь, Кольцо W означает 2-пиридонил, и Кольцо X означает пиримидинил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-b-3**:



I-b-3

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из X^1, R^a, R^b, R^1, R^2, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, Кольца A, Кольца Y, Кольца Z, m, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

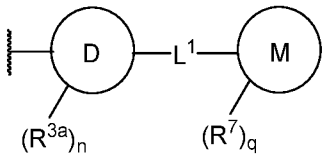
[00264] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-b-1**, где X^2 означает атом углерода, X^3 означает $-CH_2-$, L^1 означает ковалентную связь, Кольцо W означает 2-пирролидонил, и Кольцо X означает пиримидинил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-b-4**:



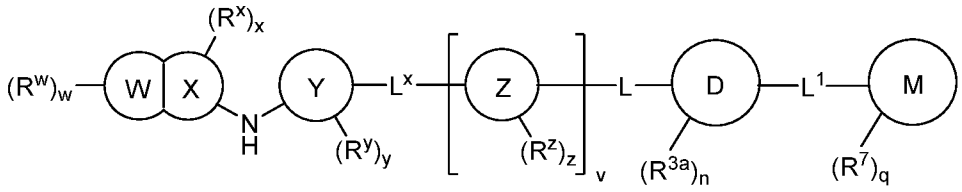
I-b-4

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из X^1, R^a, R^b, R^1, R^2, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, Кольца A, Кольца Y, Кольца Z, m, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

[00265] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-b**, где LBM представляет собой

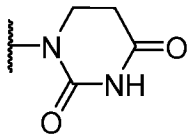


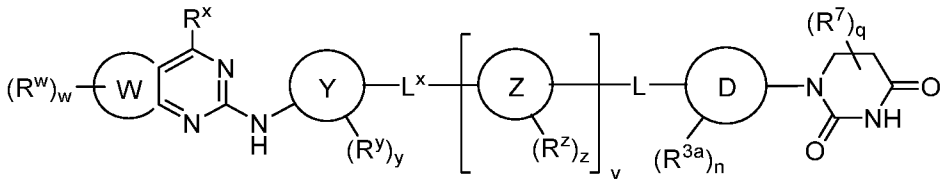
из формулы **I-nn**, с обеспечением соединения формулы **I-b-5**:



I-b-5

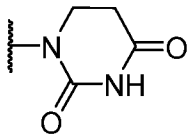
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{3a}, R^7, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^1, L^x, Кольца D, Кольца M, Кольца W, Кольца X, Кольца Y, Кольца Z, n, q, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

[00266] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-b-5**, где Кольцо M означает  , L^1 означает ковалентную связь, и Кольцо X означает пиримидинил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-b-6**:

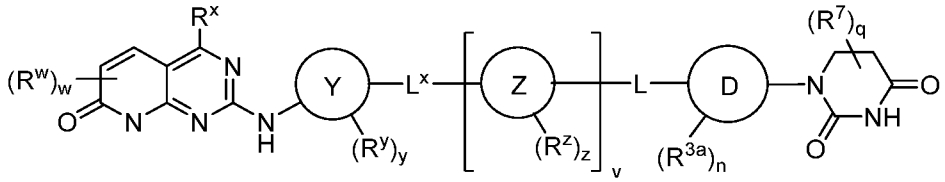


I-b-6

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{3a}, R^7, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, Кольца D, Кольца W, Кольца Y, Кольца Z, n, q, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

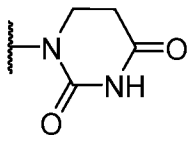
[00267] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-b-5**, где Кольцо M означает  , L^1 означает ковалентную связь, Кольцо W означает 2-пиридонил, и Кольцо X

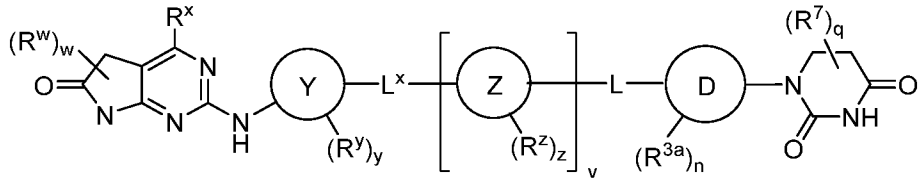
означает пиримидинил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-b-7**:



I-b-7

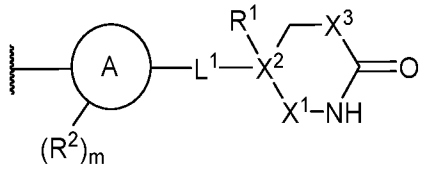
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{3a}, R^7, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, Кольца D, Кольца Y, Кольца Z, n, q, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

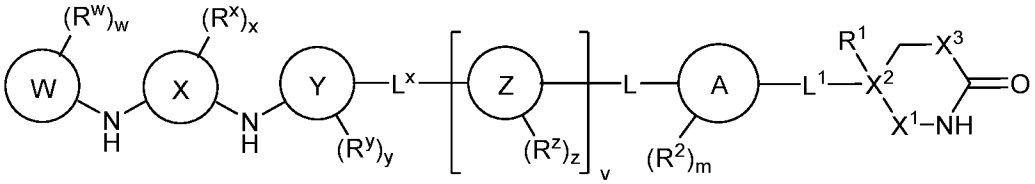
[00268] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-b-5**, где Кольцо M означает  , L^1 означает ковалентную связь, Кольцо W означает 2-пирролидонил, и Кольцо X означает пиримидинил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-b-8**:



I-b-8

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{3a}, R^7, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, Кольца D, Кольца Y, Кольца Z, n, q, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

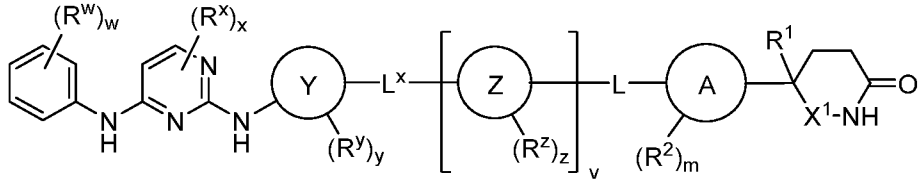
[00269] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-c**, где LBM представляет собой  из формулы **I-aa**, с обеспечением соединения формулы **I-c-1**:



I-c-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из X^1, X^2, X^3, R^1, R^2, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^1, L^x, Кольца A, Кольца W, Кольца X, Кольца Y, Кольца Z, m, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

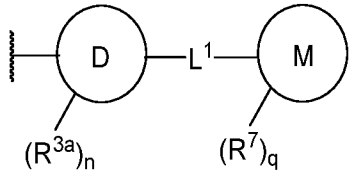
[00270] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-c-1**, где X^2 означает атом углерода, X^3 означает -CH_2-, L^1 означает ковалентную связь, Кольцо W означает фенил, и Кольцо X означает пиримидинил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-c-2**:



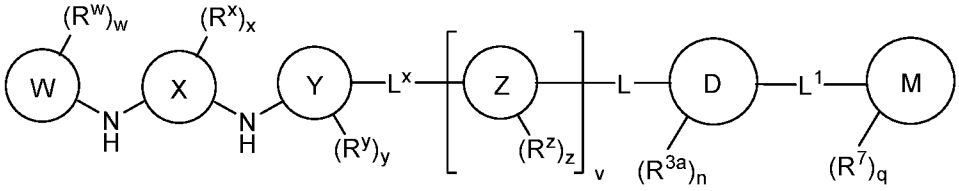
I-c-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из X^1, R^1, R^2, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, Кольца A, Кольца Y, Кольца Z, m, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

[00271] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-c**, где LBM представляет собой

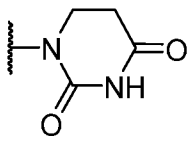


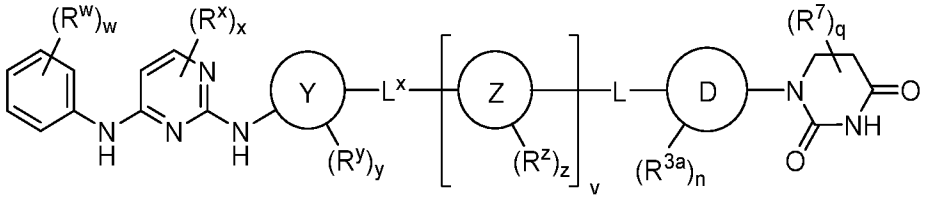
из формулы **I-nn**, с обеспечением соединения формулы **I-c-3**:



I-c-3

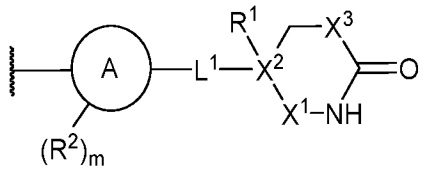
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{3a}, R^7, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^1, L^x, Кольца D, Кольца M, Кольца W, Кольца X, Кольца Y, Кольца Z, n, q, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

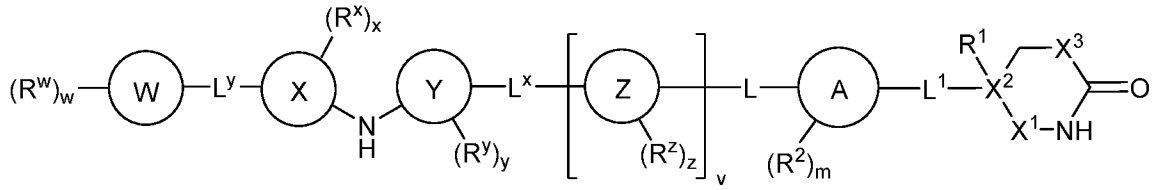
[00272] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-c-3**, где Кольцо M означает  , L^1 означает ковалентную связь, Кольцо W означает фенил, и Кольцо X означает пиримидинил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-c-4**:



I-c-4

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{3a}, R^7, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, Кольца D, Кольца Y, Кольца Z, n, q, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

[00273] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-e**, где LBM представляет собой  из формулы **I-aa**, с обеспечением соединения формулы **I-e-1**:

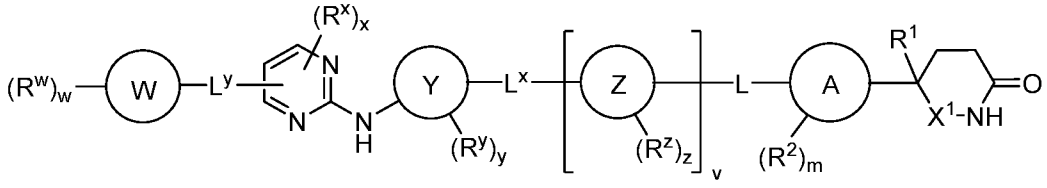


I-e-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из X^1, X^2, X^3, R^1, R^2, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^1, L^x, L^y, Кольца A, Кольца W, Кольца X, Кольца Y, Кольца Z, m,

v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

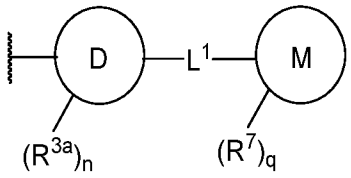
[00274] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-e-1**, где X^2 означает атом углерода, X^3 означает $-CH_2-$, L^1 означает ковалентную связь, и Кольцо X означает пиримидинил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-e-2**:



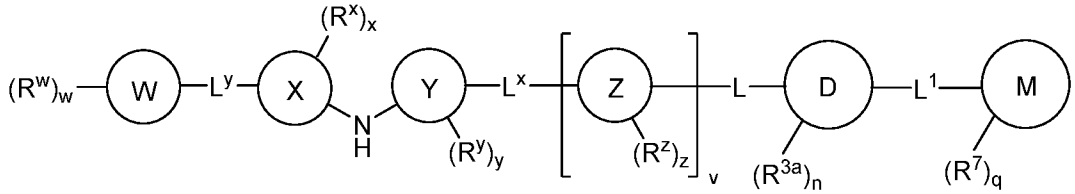
I-e-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из X^1, R^1, R^2, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, L^y, Кольца A, Кольца Y, Кольца Z, m, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

[00275] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-e**, где LBM представляет собой

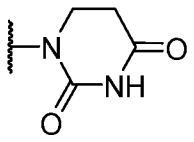


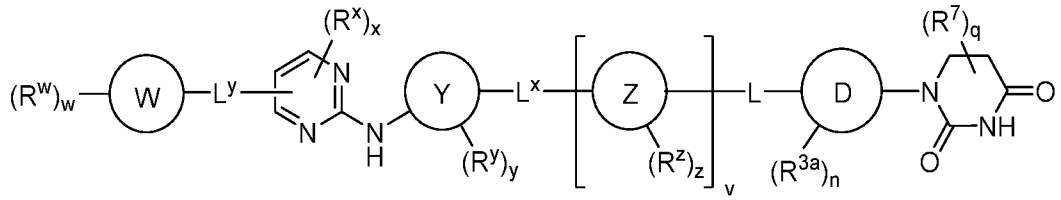
из формулы **I-nn**, с обеспечением соединения формулы **I-e-3**:



I-e-3

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{3a}, R^7, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^1, L^x, L^y, Кольца D, Кольца M, Кольца W, Кольца X, Кольца Y, Кольца Z, n, q, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

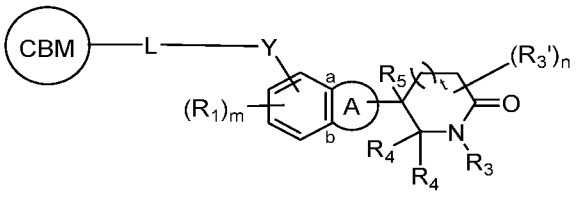
[00276] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-e-3**, где Кольцо M означает  , L^1 означает ковалентную связь, и Кольцо X означает пиримидинил, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-e-4**:



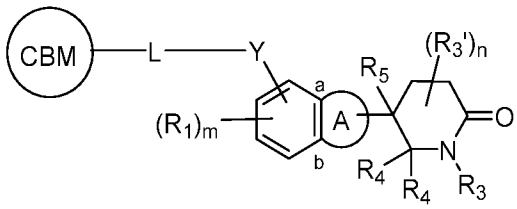
I-e-4

или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{3a}, R^7, R^w, R^x, R^y, R^z, L, L^x, L^y, Кольца D, Кольца W, Кольца Y, Кольца Z, n, q, v, w, x, y и x является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

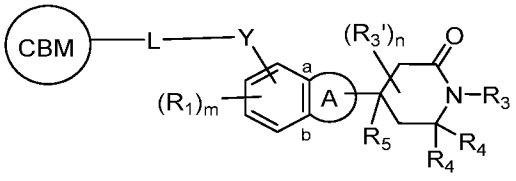
[00277] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-oo-1**, **I-oo-2**, **I-oo-3**, **I-oo-4**, **I-oo-5**, **I-oo-6**, **I-oo-7**, **I-oo-8**, **I-oo-9** или **I-oo-10,** соответственно:



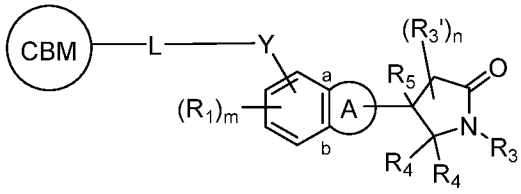
I-oo-1



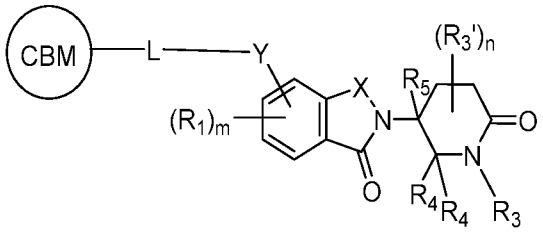
I-oo-2



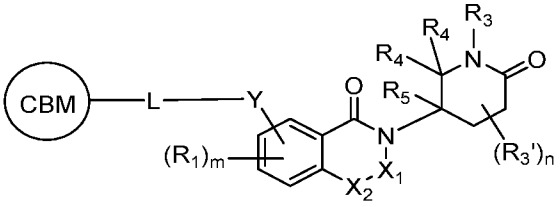
I-oo-3



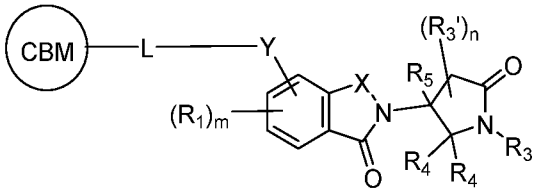
I-oo-4



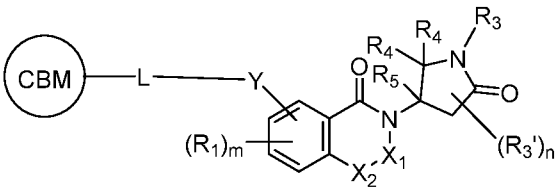
I-oo-5



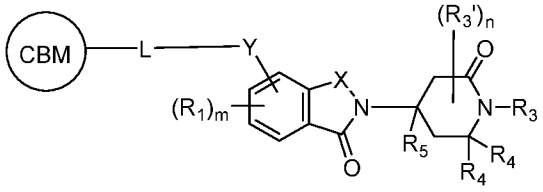
I-oo-6



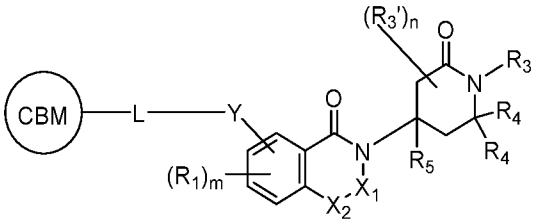
I-oo-7



I-oo-8

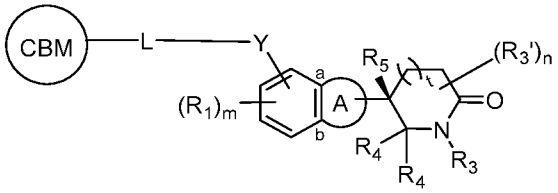


I-oo-9

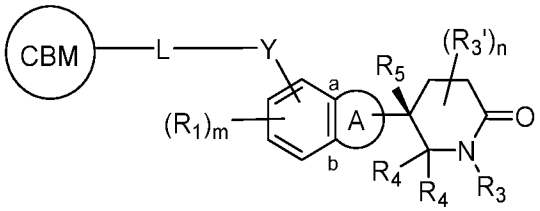


I-oo-10

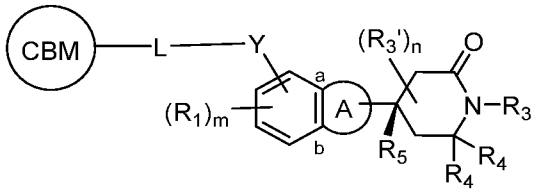
или соединение формулы **I-oo′-1**, **I-oo′-2**, **I-oo′-3**, **I-oo′-4**, **I-oo′-5**, **I-oo′-6**, **I-oo′-7**, **I-oo′-8**, **I-oo′-9** или **I-oo′-10,** соответственно:



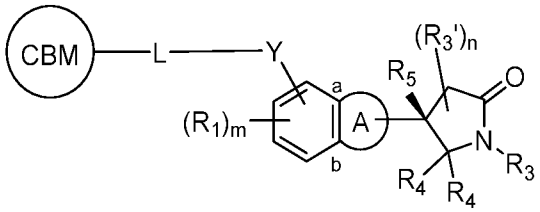
I-oo′-1



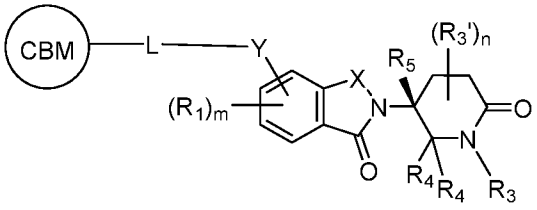
I-oo′-2



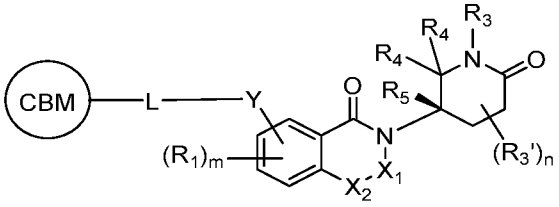
I-oo′-3



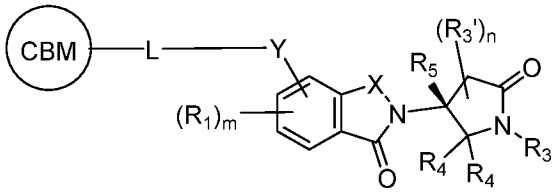
I-oo′-4



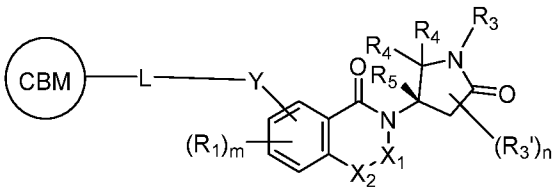
I-oo′-5



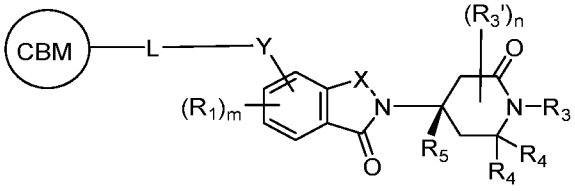
I-oo′-6



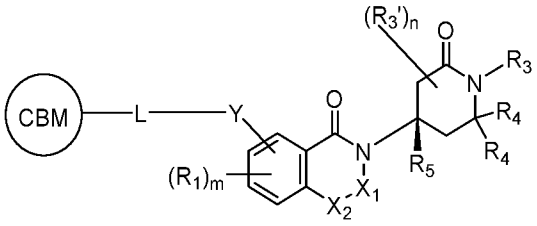
I-oo′-7



I-oo′-8

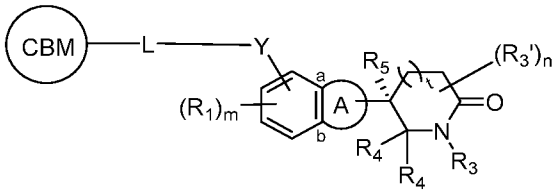


I-oo′-9

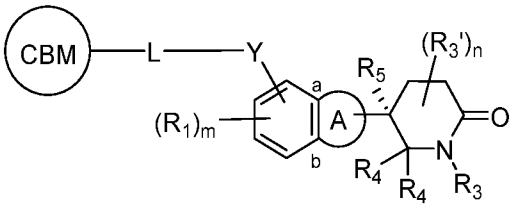


I-oo′-10

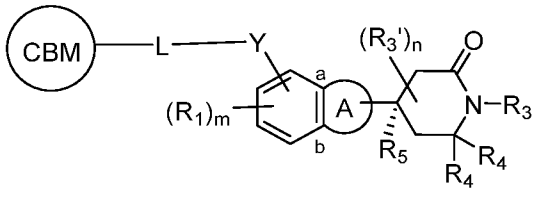
или соединение формулы **I-oo′′-1**, **I-oo′′-2**, **I-oo′′-3**, **I-oo′′-4**, **I-oo′′-5**, **I-oo′′-6**, **I-oo′′-7**, **I-oo′′-8**, **I-oo′′-9** или **I-oo′′-10,** соответственно:



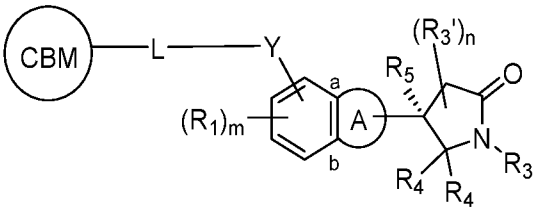
I-oo′′-1



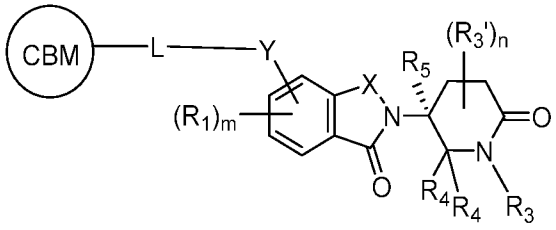
I-oo′′-2



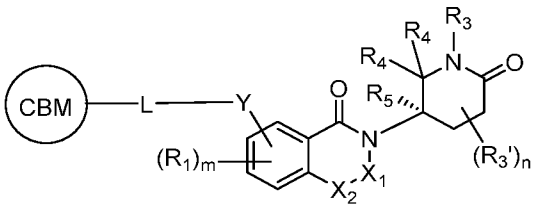
I-oo′′-3



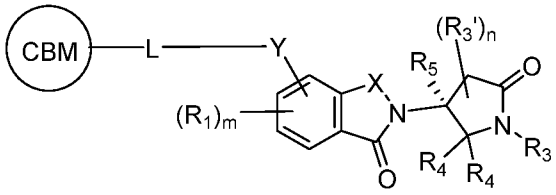
I-oo′′-4



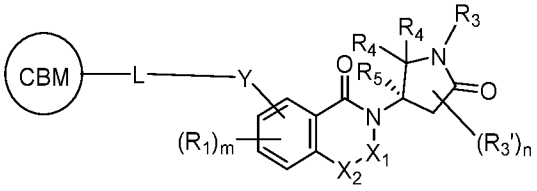
I-oo′′-5



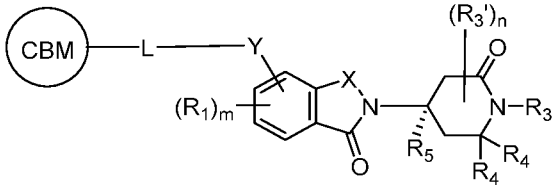
I-oo′′-6



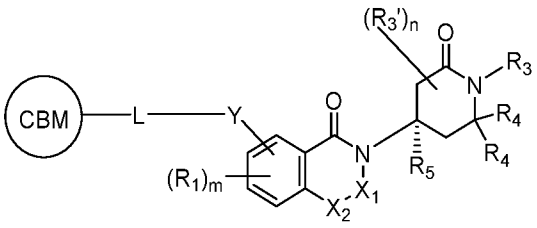
I-oo′′-7



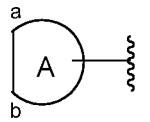
I-oo′′-8



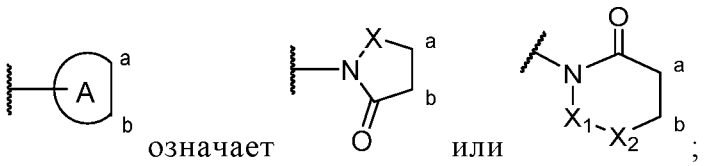
I-oo′′-9



I-oo′′-10

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных  , X, X_1, X_2, Y, R_1, R_3, R_3', R_4, R_5, t, m и n является такой, как определено и описано в WO 2017/007612 и US 2018/0134684, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[0001] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-oo-1**, **I-oo-2**, **I-oo-3**, **I-oo-4**, **I-oo-5**, **I-oo-6**, **I-oo-7**, **I-oo-8**, **I-oo-9**, **I-oo-10**, **I-oo′-1**, **I-oo′-2**, **I-oo′-3**, **I-oo′-4**, **I-oo′-5**, **I-oo′-6**, **I-oo′-7**, **I-oo′-8**, **I-oo′-9**, **I-oo′-10**, **I-oo′′-1**, **I-oo′′-2**, **I-oo′′-3**, **I-oo′′-4**, **I-oo′′-5**, **I-oo′′-6**, **I-oo′′-7**, **I-oo′′-8**, **I-oo′′-9** или **I-oo′′-10**, или его фармацевтически приемлемую соль, где:



Y означает связь, Y_1, O, NH, NR_2, C(O)O, OC(O), $C(O)NR_2'$, $NR_2'C(O)$, Y_1—O, Y_1—NH, Y_1—NR_2, Y_1—C(O), Y_1—C(O)O, Y_1—OC(O), Y_1—$C(O)NR_2'$ или Y_1—$NR_2'C(O)$, где Y_1 означает C_1-C_6 алкилен, C_2-C_6 алкенилен или C_2-C_6 алкинилен;

X означает C(O) или $C(R_3)_2$;

X_1-X_2 означает $C(R_3)$=N или $C(R_3)_2$—$C(R_3)_2$;

каждый R_1 независимо означает галоген, нитро, NH_2, OH, C(O)OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

R_2 означает C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C(O)—C_1-C_6 алкил, C(O)—C_2-C_6 алкенил, C(O)—C_3-C_8 циклоалкил или C(O)-3-8-членный гетероциклоалкил, и R_2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $N(R_a)_2$, $NHC(O)R_a$, $NHC(O)OR_a$, OR_b, C_3-C_8 циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила или 5-10-членного гетероарила, где каждый из C_3-C_8 циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила или 5-10-членного гетероарила необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, NH_2, CN, нитро, OH, C(O)OH, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_2' означает H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_3-C_8 циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, и R_2', когда не означает H, необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $N(R_a)_2$, $NHC(O)R_a$, $NHC(O)OR_a$, OR_b, C_3-C_8 циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила или 5-10-членного гетероарила, где каждый из C_3-C_8 циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C_6-C_{10} арила или 5-10-членного гетероарила необязательно дополнительно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, NH_2, CN, нитро, OH, C(O)OH, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

каждый R_3 независимо означает H или C_1-C_3 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилом или 5-10-членным гетероарилом;

каждый R_3' независимо означает C_1-C_3 алкил;

каждый R_4 независимо означает H или C_1-C_3 алкил; или два R_4, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C(O), C_3-C_6 карбоцикл или 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N и O;

R_5 означает H, C_1-C_3 алкил, F или Cl;

каждый R_a независимо означает H или C_1-C_6 алкил;

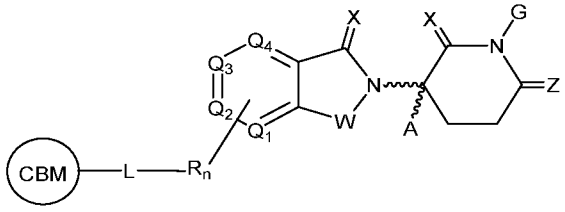
R_b означает H или тозил;

t означает 0 или 1;

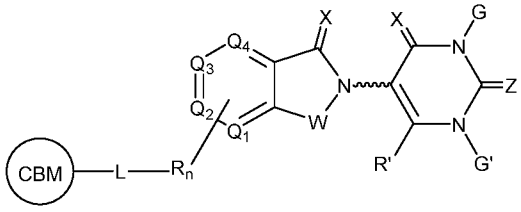
m означает 0, 1, 2 или 3; и

n означает 0, 1 или 2.

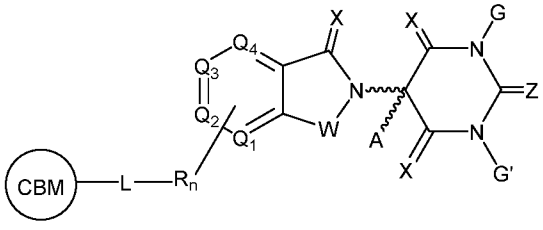
[0002] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-pp-1**, **I-pp-2**, **I-pp-3**, **I-pp-4**, **I-pp-5** или **I-pp-6,** соответственно:



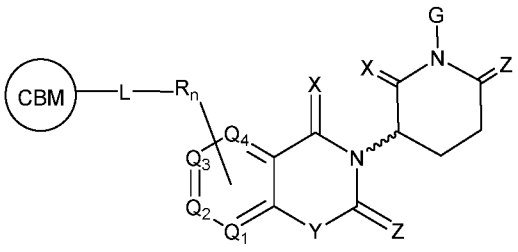
I-pp-1



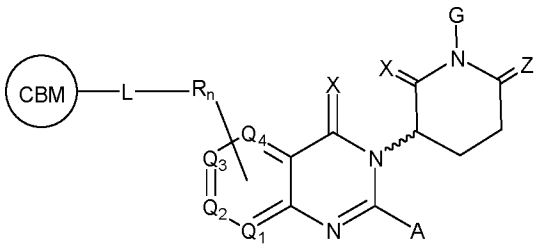
I-pp-2



I-pp-3

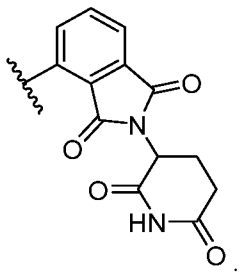


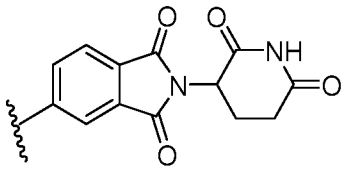
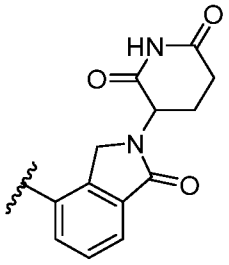
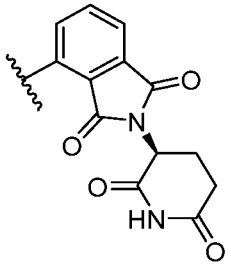
I-pp-4

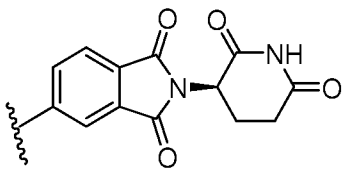
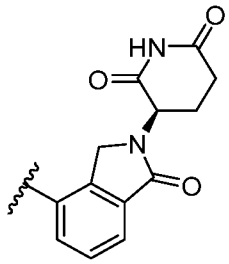
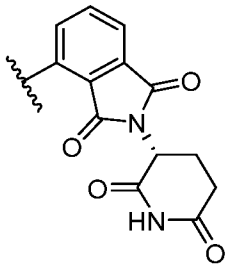
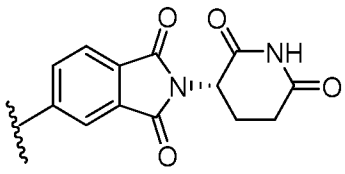
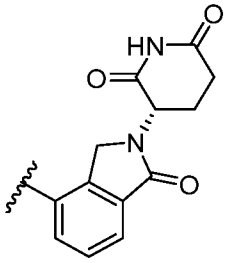


I-pp-5 I-pp-6

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных A, G, G', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, R, R', W, X, Y, Z, ~~~ и n является такой, как определено и описано в WO 2016/197114 и US 2018/0147202, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

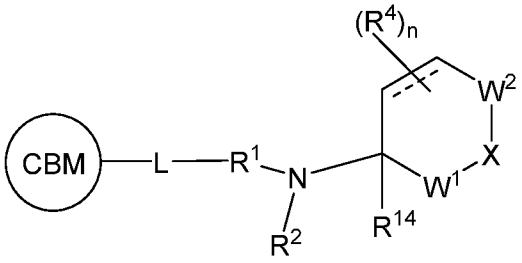
[0003] В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  .

В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В

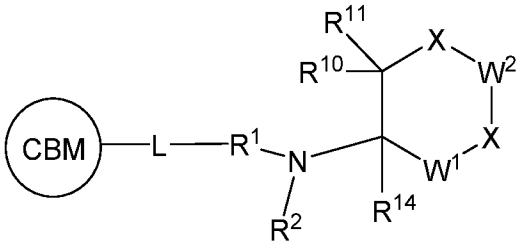
некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  .

[0004] В некоторых вариантах осуществления, LBM выбран из значений, приведенных в **Таблице 1** ниже.

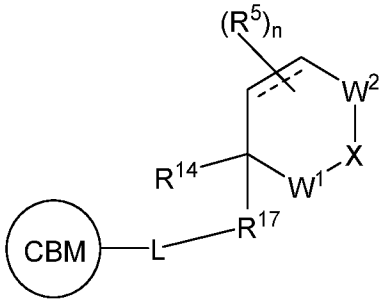
[0005] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-qq-1**, **I-qq-2** или **I-qq-3,** соответственно:



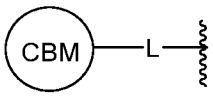
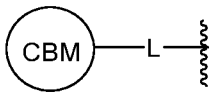
I-qq-1



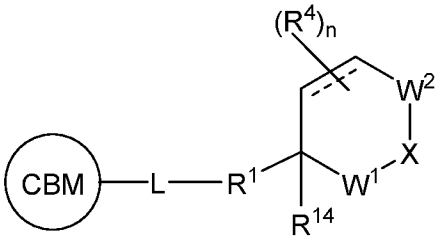
I-qq-2



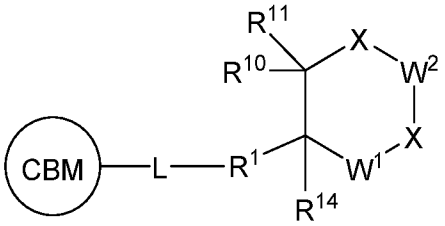
I-qq-3

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{14}, R^{17}, W^1, W^2, X ⎓ и n является такой, как определено в WO 2017/197051, который включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте, и где  присоединен к R^1, кольцу, образованному путем объединения R^1 и R^2, или R^{17} в месте присоединения R^{12}, как определено в WO 2017/197051, так что  занимает место заместителя R^{12}.

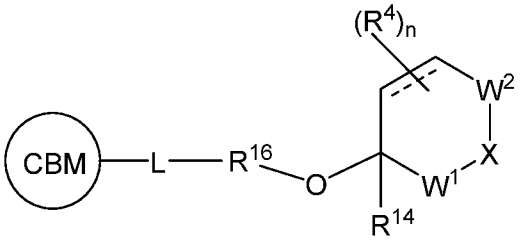
[0006] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-rr-1**, **I-rr-2**, **I-rr-3** или **I-rr-4**, соответственно:



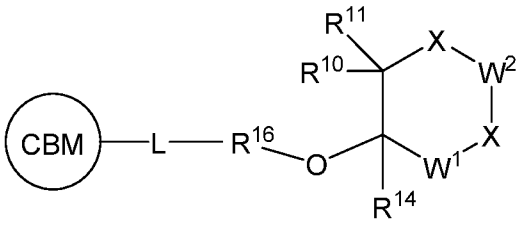
I-rr-1



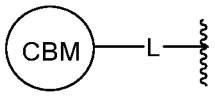
I-rr-2

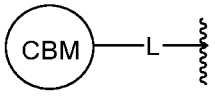


I-rr-3



I-rr-4

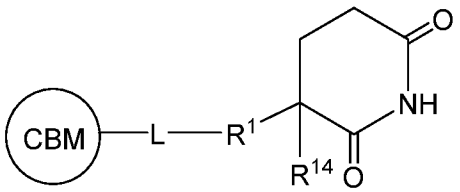
или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^4, R^{10}, R^{11}, R^{14}, R^{16}, W^1, W^2, X ═ и n является такой, как определено в WO 2018/237026, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки, и где 

присоединен к R^1 или R^{16} в месте присоединения R^{12}, как определено в WO 2018/237026, так что 

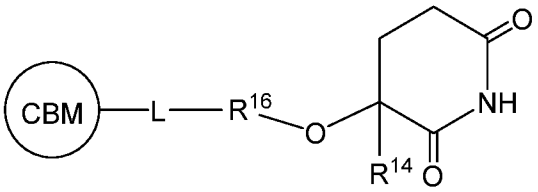
занимает место заместителя R^{12}.

[0007] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент,

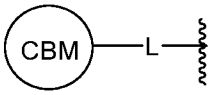
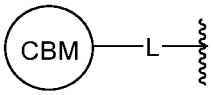
связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-ss-1** или **I-ss-3**, соответственно:



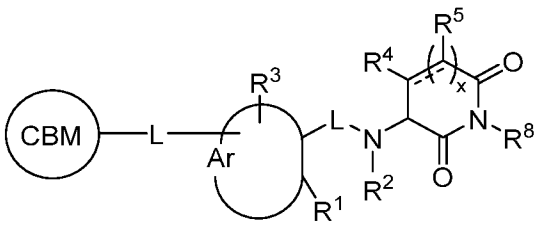
I-ss-1



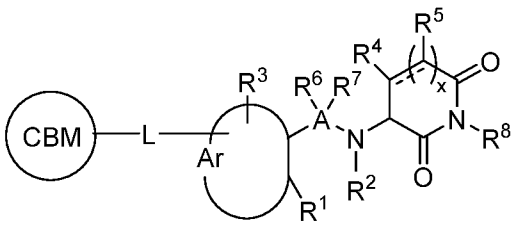
I-ss-3

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^{14} и R^{16} является такой, как определено в WO 2018/237026, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки, и где  присоединен к R^1 или R^{16} в месте присоединения R^{12}, как определено в WO 2018/237026, так что  занимает место заместителя R^{12}.

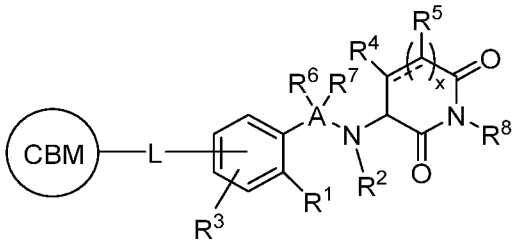
[0008] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-tt-1**, **I-tt-2**, **I-tt-3**, **I-tt-4**, **I-tt-5**, **I-tt-6**, **I-tt-7** или **I-tt-8**:



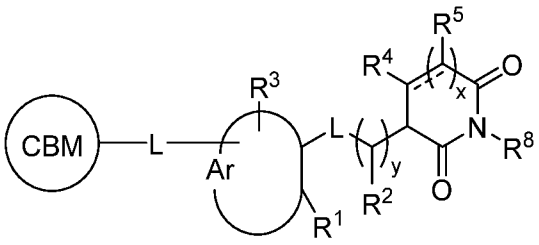
I-tt-1



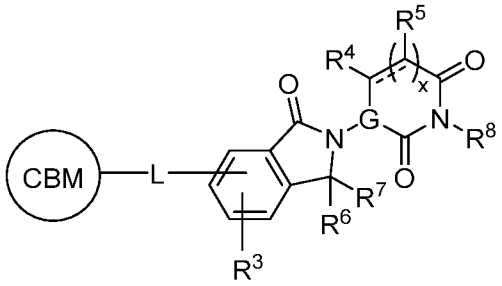
I-tt-2



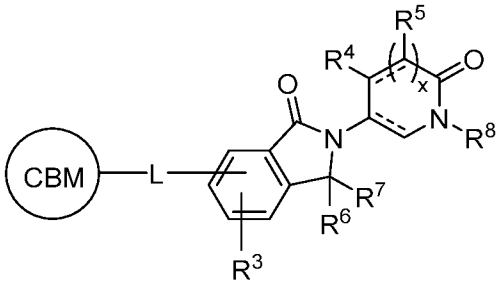
I-tt-3



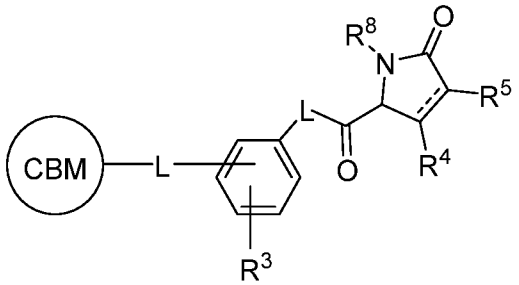
I-tt-4



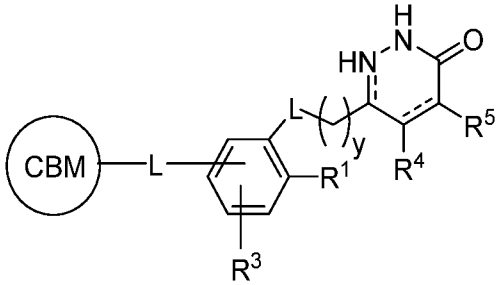
I-tt-5



I-tt-6



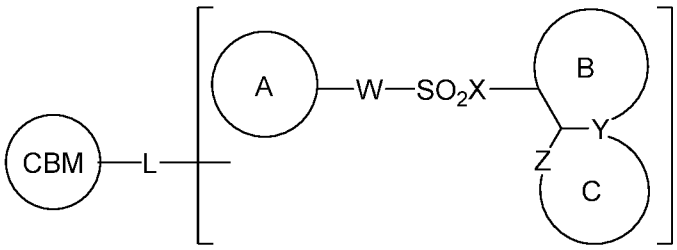
I-tt-7



I-tt-8

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных Ar, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, A, L, x, y и --- является такой, как описано и определено в WO 2017/161119, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

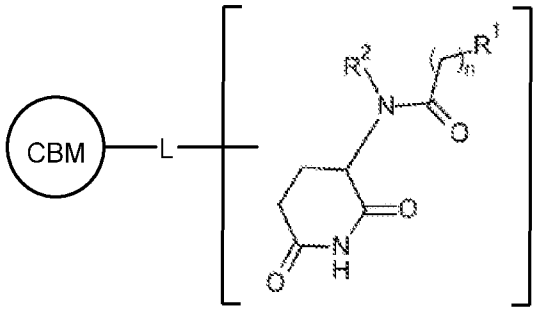
[0009] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-uu**:



I-uu

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных A, B, C, W, X, Y и Z является такой, как описано и определено в US 5,721,246, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

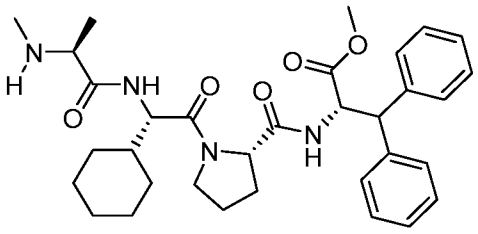
[0010] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-vv**:



I-vv

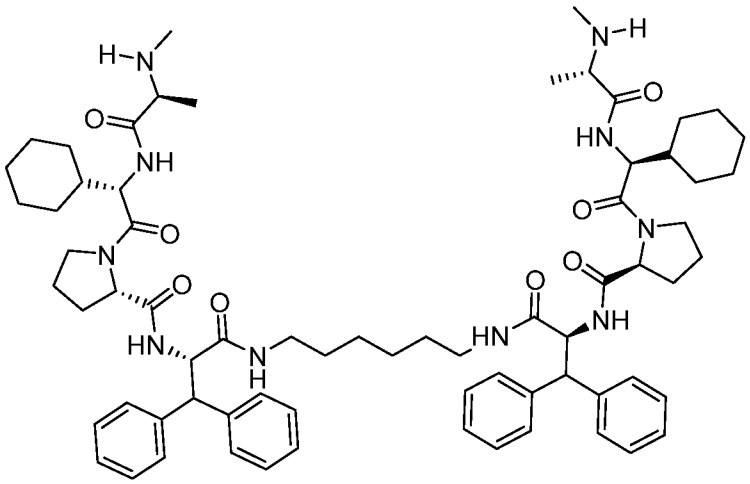
или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R_1, R_2 и n является такой, как описано и определено в WO 2019/043214, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[0011] В некоторых вариантах осуществления, LBM означает фрагмент, связывающий IAP E3 убиквитинлигазу, указанный в Varfolomeev, E. *и др., IAP Antagonists Induce Autoubiquitination of c-IAPs, NF-κB activation, and TNFα-Dependent Apoptosis*, Cell, 2007, 131(4): 669-81, такой как, например:

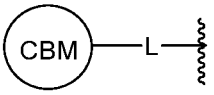


, и

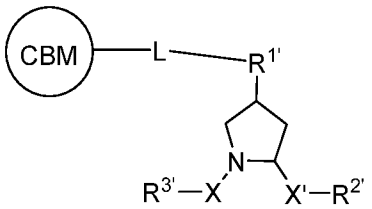
MV1



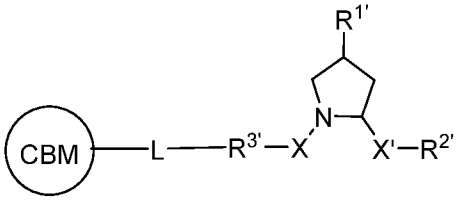
BV6,

где  присоединен к модифицируемому атому углерода, кислорода, азота или серы.

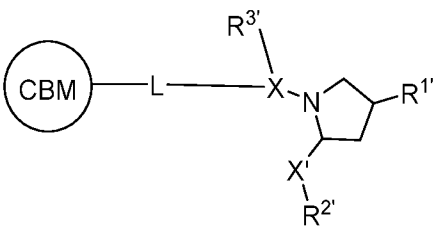
[0012] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM означает фрагмент, связывающий VHL E3 убиквитинлигазу, тем самым образуя соединение формулы **I-ww-1**, **I-ww-2**, **I-ww-3**, **I-ww-4** или **I-ww-5,** соответственно:

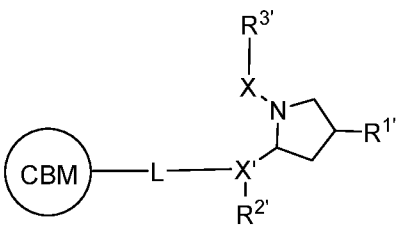


I-ww-1

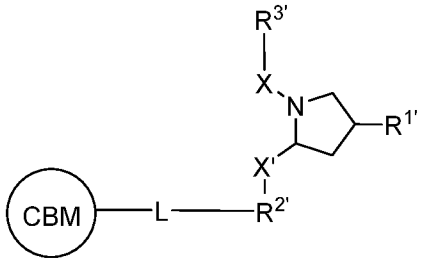


I-ww-2





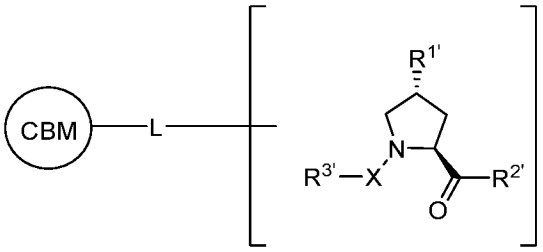
I-ww-3 **I-ww-4**



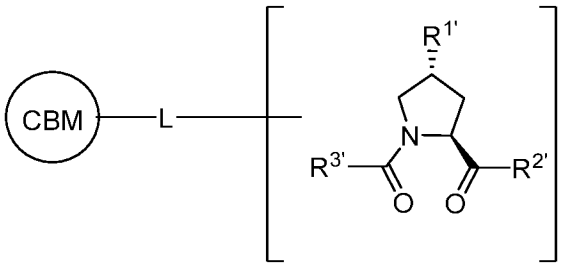
I-ww-5

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X и X' является такой, как определено и описано в WO 2013/106643 и US 2014/0356322, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

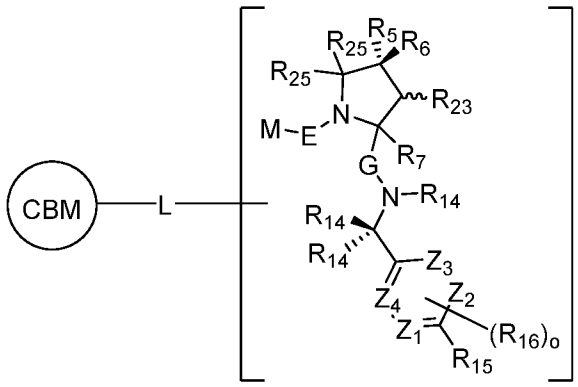
[0013] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM означает фрагмент, связывающий VHL E3 убиквитинлигазу, тем самым образуя соединение формулы **I-xx-1**, **I-xx-2**, **I-xx-3**, **I-xx-4**, **I-xx-5** или **I-xx-6,** соответственно:



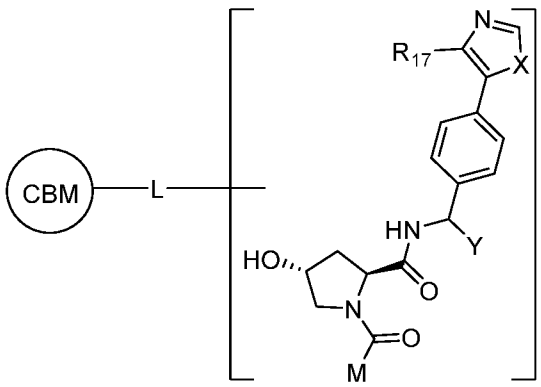
I-xx-1



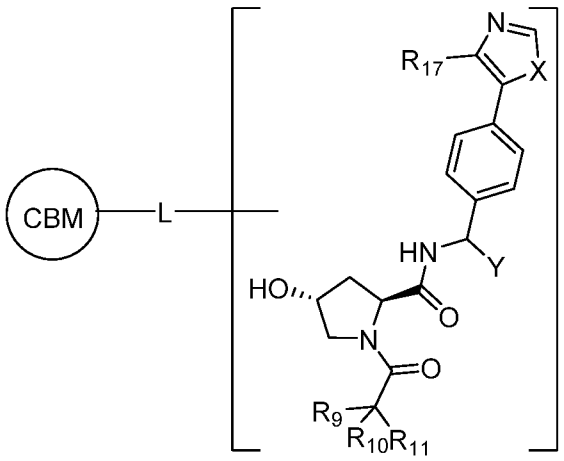
I-xx-2



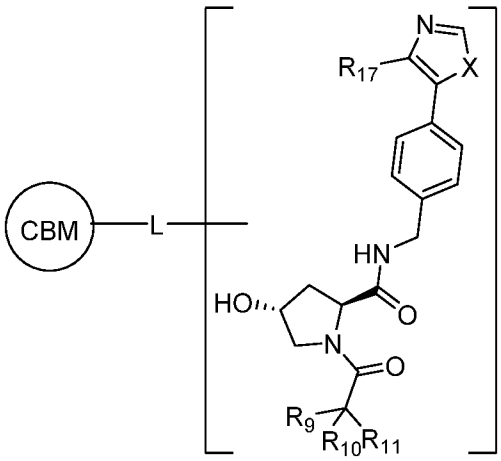
I-xx-3



I-xx-4

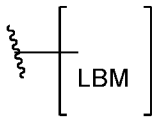
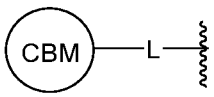


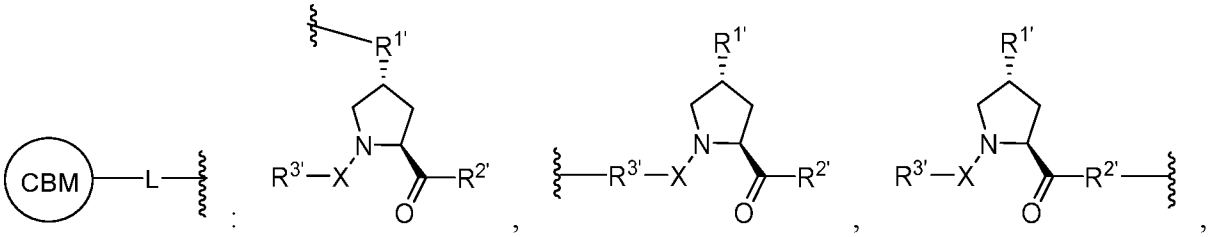
I-xx-5

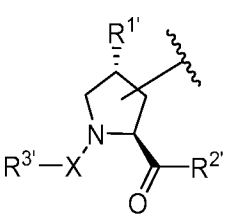


I-xx-6

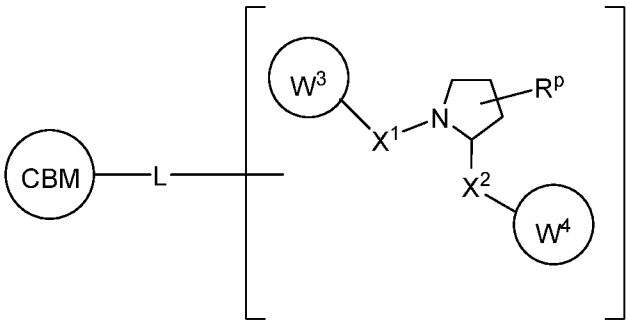
или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{23}, R_{25}, E, G, M, X, X', Y, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 и o является такой, как определено и описано в WO 2016/149668 и US 2016/0272639, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[0014] В контексте настоящей заявки, изображение скобок вокруг любого LBM  означает, что  фрагмент ковалентно присоединен к указанному LBM по любому доступному модифицируемому атому углерода, азота, кислорода или серы. В целях исключения двусмысленного толкования и в качестве примера, такие доступные модифицируемые атомы углерода, азота, кислорода или серы в следующей структуре LBM соединения представлены ниже, где каждая волнистая связь определяет точку присоединения к указанному

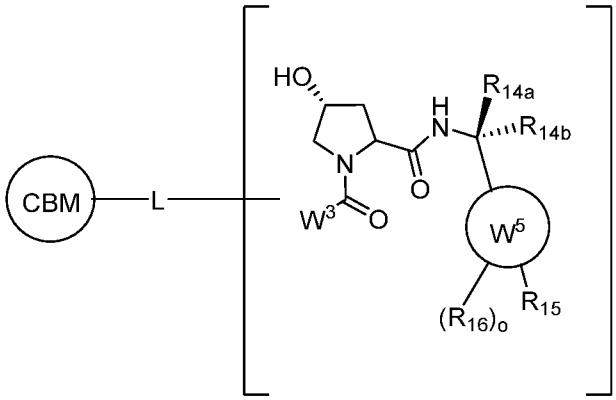


или  .

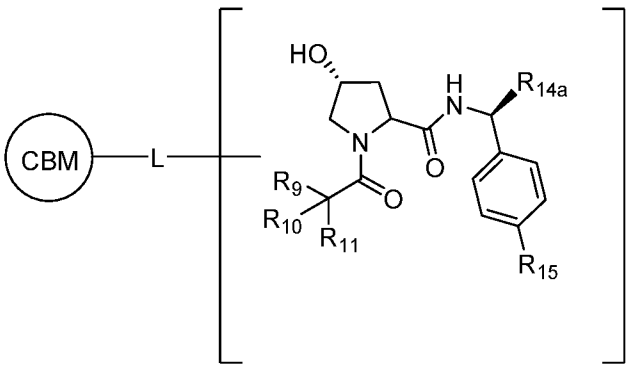
[0015] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM означает фрагмент, связывающий VHL E3 убиквитинлигазу, тем самым образуя соединение формулы **I-yy-1**, **I-yy-2** или **I-yy-3,** соответственно:



I-yy-1



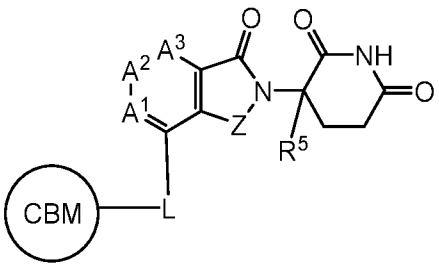
I-yy-2



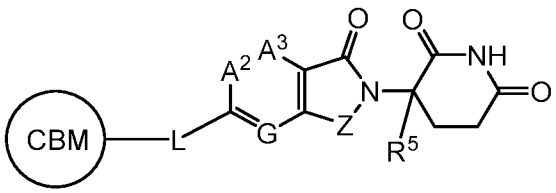
I-yy-3

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^p, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a}, R_{14b}, R_{15}, R_{16}, W^3, W^4, W^5, X^1, X^2 и o является такой, как определено и описано в WO 2016/118666 и US 2016/0214972, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

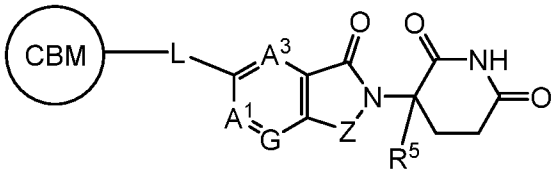
[0016] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий CRBN или VHL E3 убиквитинлигазу, тем самым образуя соединение формулы **I-zz-1**, **I-zz-2**, **I-zz-3**, **I-zz-4**, **I-zz-5**, **I-zz-6** или **I-zz-7,** соответственно:



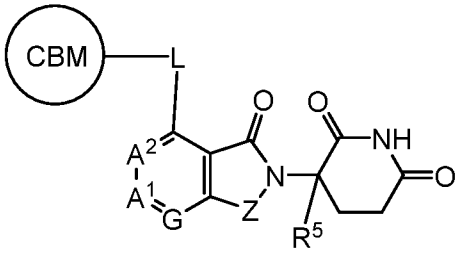
I-zz-1



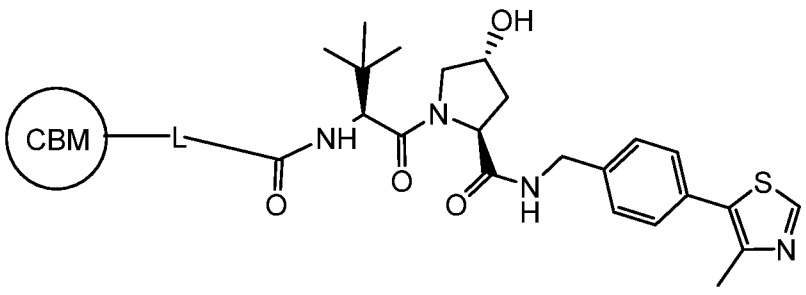
I-zz-2



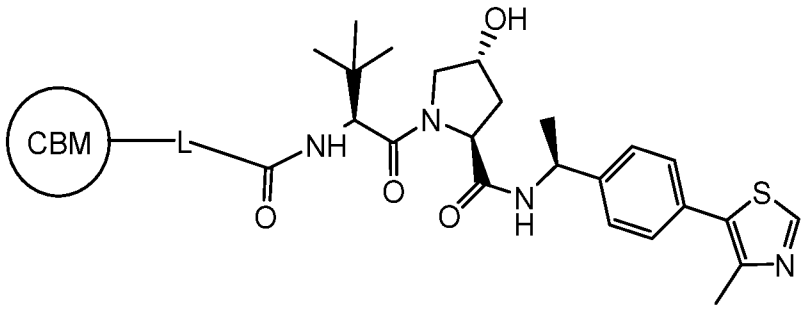
I-zz-3



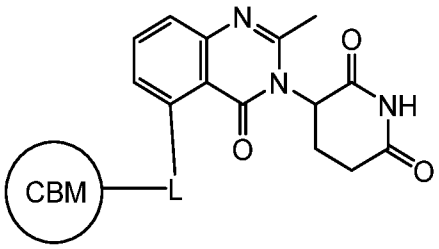
I-zz-4



I-zz-5



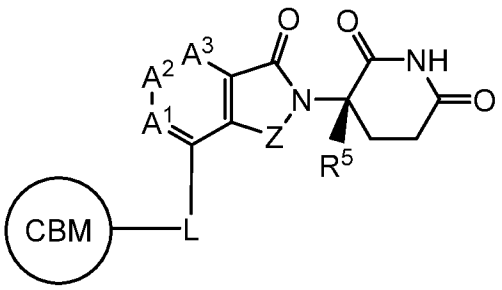
I-zz-6



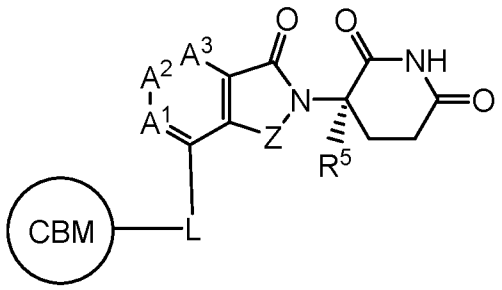
I-zz-7

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных A^1, A^2, A^3, R^5, G и Z является такой, как определено и описано в WO 2017/176958.

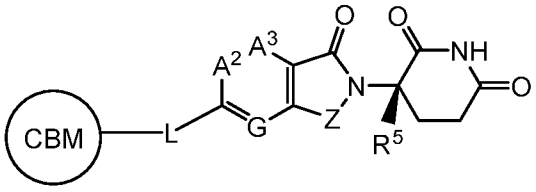
[0017] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий CRBN E3 убиквитинлигазу, тем самым образуя соединение формулы **I-zz′-1**, **I-zz′′-1**, **I-zz′-2**, **I-zz′-2**, **I-zz′-3**, **I-zz′′-3**, **I-zz′-4**, **I-zz′′-4**, **I-zz′-7** или **I-zz′′-7**, соответственно:



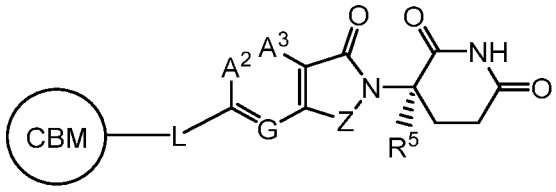
I-zz′-1



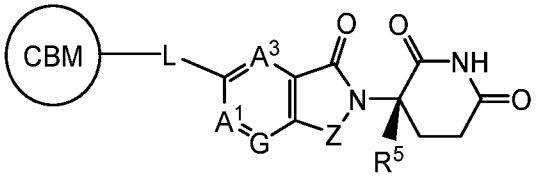
I-zz′′-1



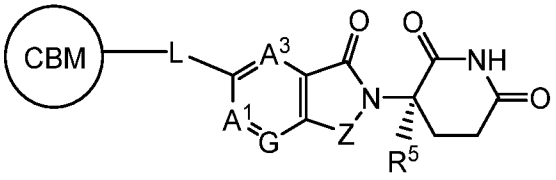
I-zz′-2



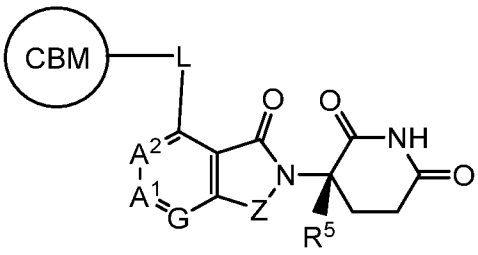
I-zz′′-2



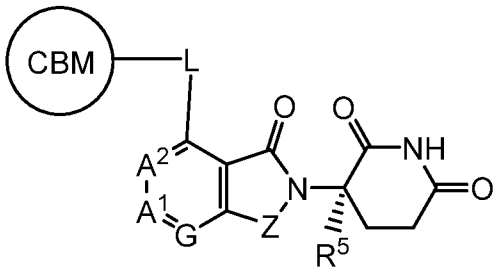
I-zz′-3



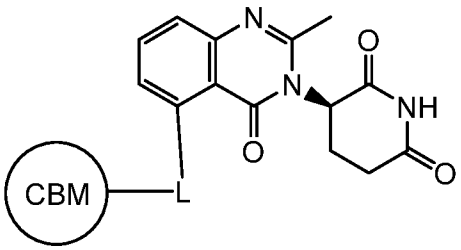
I-zz′′-3



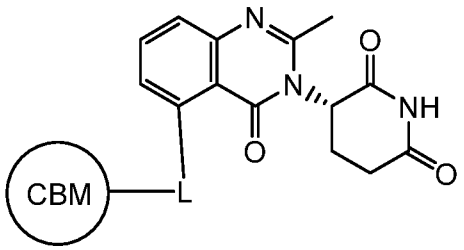
I-zz′-4



I-zz′′-4



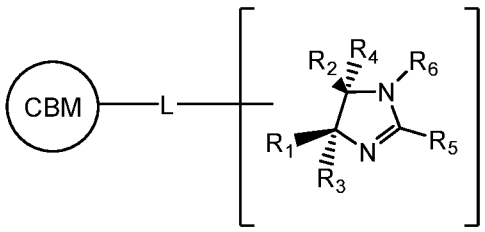
I-zz′-7



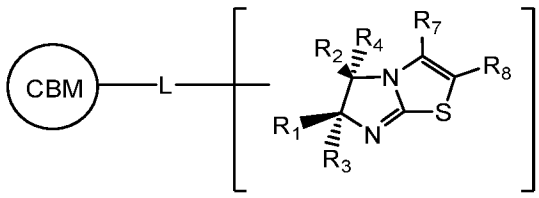
I-zz′′-7

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных A^1, A^2, A^3, R^5, G и Z является такой, как определено и описано в WO 2017/176958, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

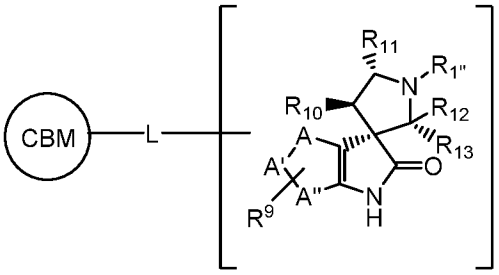
[0018] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий MDM2 (т.е. «человеческая двойная минута 2» или HDM2) E3 лигазу, тем самым образуя соединение формулы **I-aaa-1**, **I-aaa-2**, **I-aaa-3**, **I-aaa-4**, **I-aaa-5**, **I-aaa-6**, **I-aaa-7**, **I-aaa-8**, **I-aaa-9**, **I-aaa-10**, **I-aaa-11**, **I-aaa-12**, **I-aaa-13**, **I-aaa-14**, **I-aaa-15**, **I-aaa-16**, **I-aaa-17** или **I-aaa-18,** соответственно:



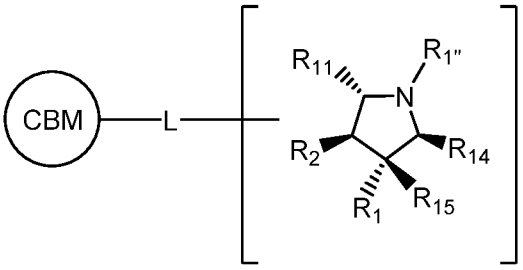
I-aaa-1



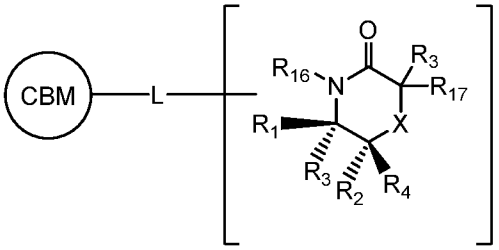
I-aaa-2



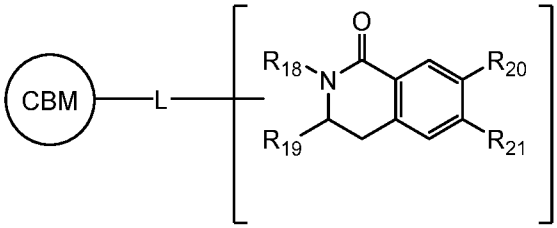
I-aaa-3



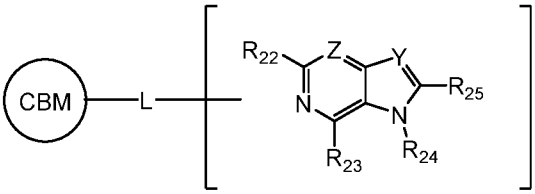
I-aaa-4



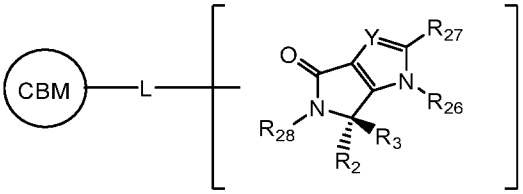
I-aaa-5



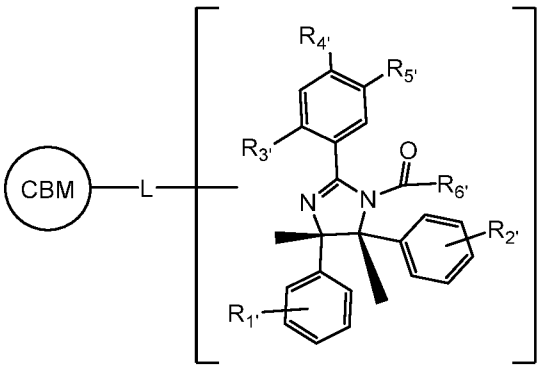
I-aaa-6



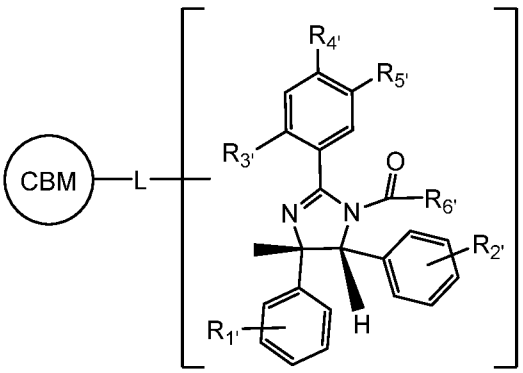
I-aaa-7



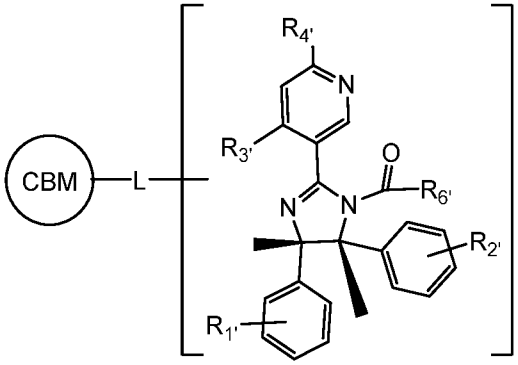
I-aaa-8



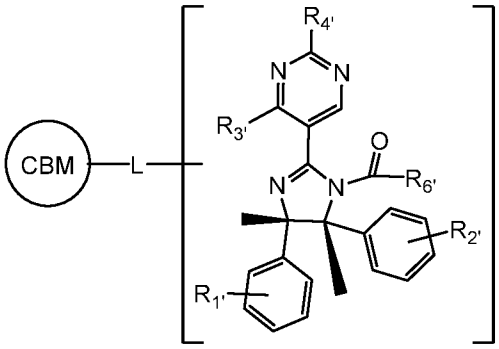
I-aaa-9



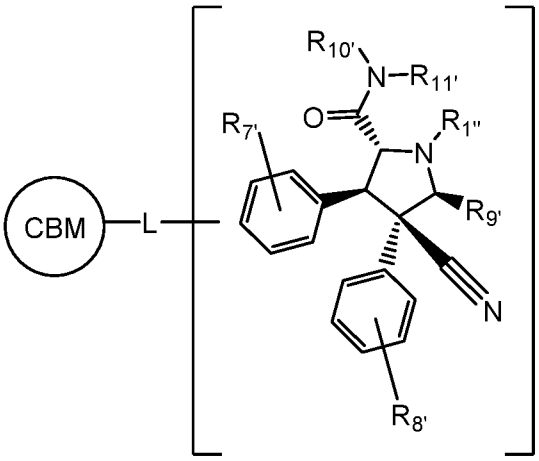
I-aaa-10



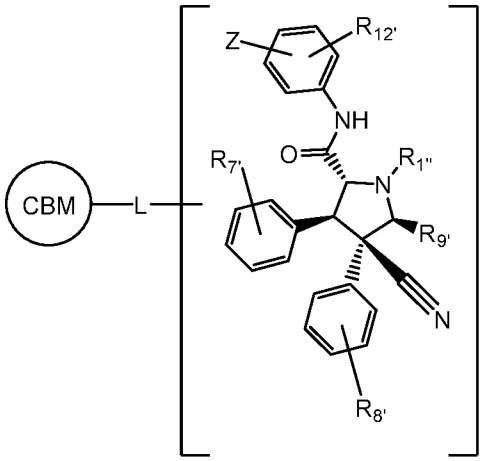
I-aaa-11



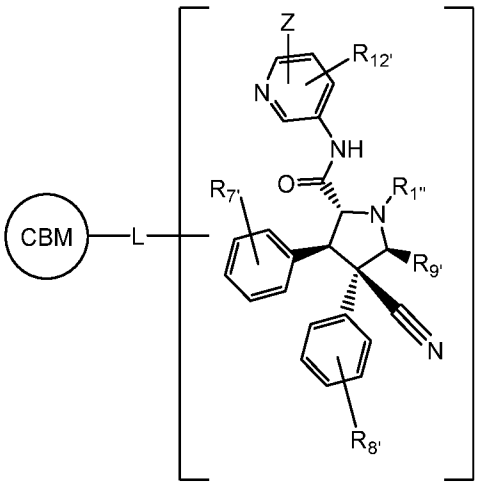
I-aaa-12



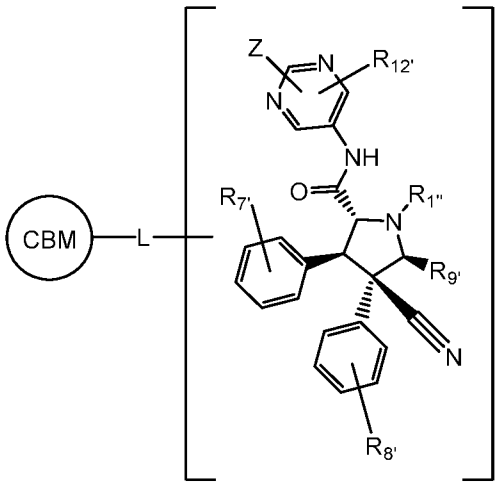
I-aaa-13



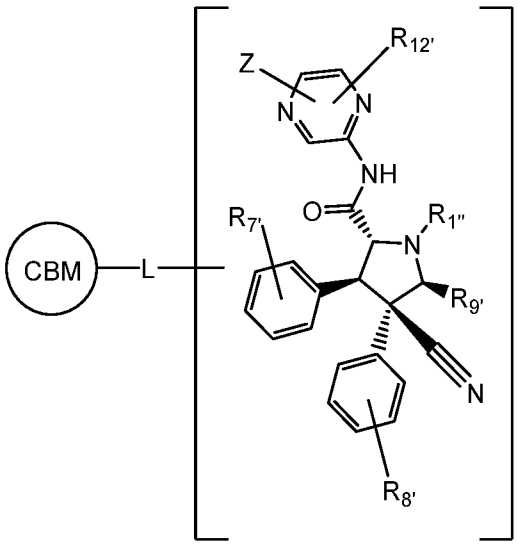
I-aaa-14



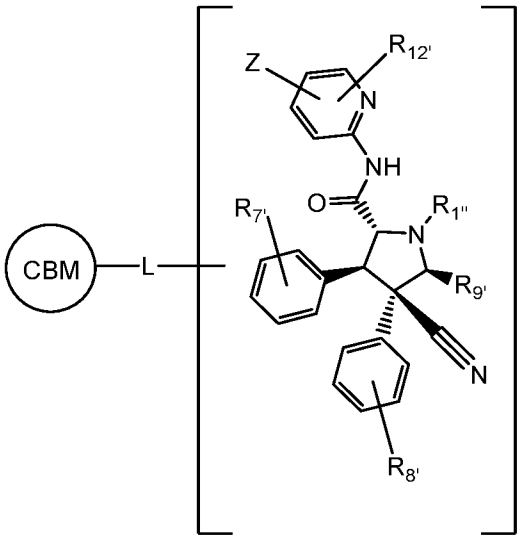
I-aaa-15



I-aaa-16



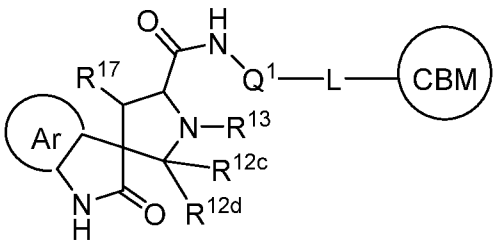
I-aaa-17



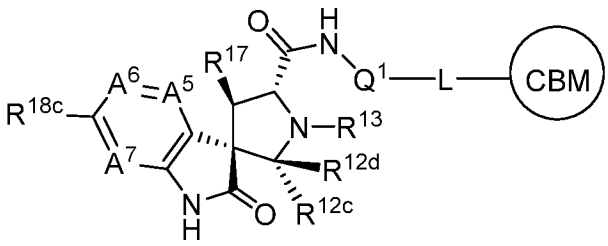
I-aaa-18

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, $R_{4'}$, $R_{5'}$, $R_{6'}$, $R_{7'}$, $R_{8'}$, $R_{9'}$, $R_{10'}$, $R_{11'}$, $R_{12'}$, $R_{1''}$, A, A', A'', X, Y и Z является такой, как определено и описано в WO 2017/011371 и US 2017/0008904, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

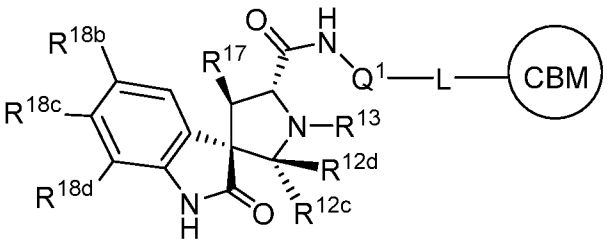
[0019] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий MDM2 (т.е. «человеческая двойная минута 2» или HDM2) E3 лигазу, тем самым образуя соединение формулы **I-aaa-19**, **I-aaa-20** или **I-aaa-21,** соответственно



I-aaa-19



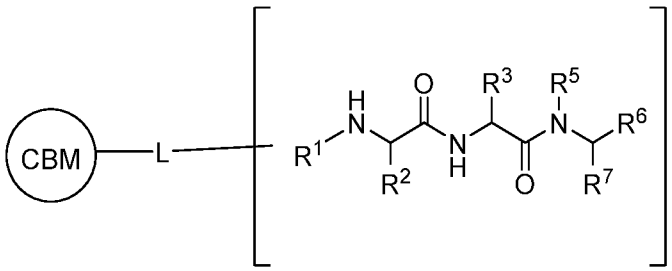
I-aaa-20



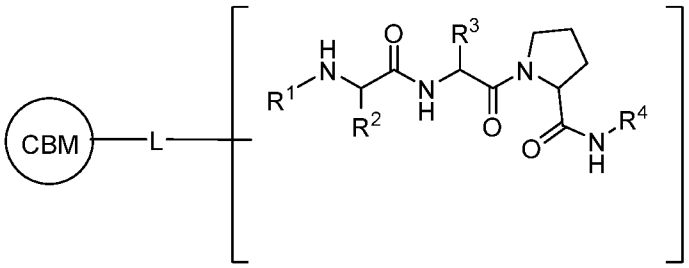
I-aaa-21

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждая из переменных R^{12c}, R^{12d}, R^{13}, R^{17}, R^{18b}, R^{18c}, R^{18d}, A^5, A^6, A^7, Q^1 и Ar является такой, как определено и описано в WO 2017/176957 и US2019/127387.

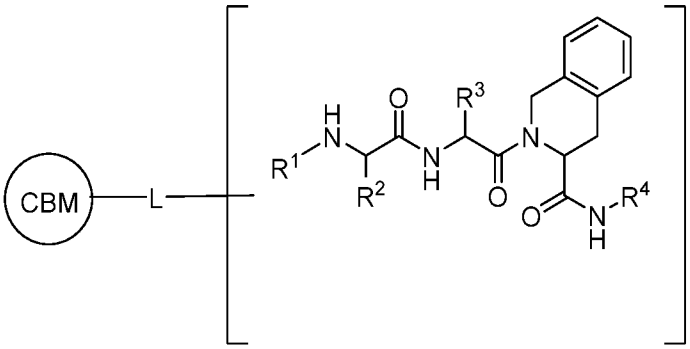
[0020] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM означает фрагмент, связывающий IAP E3 убиквитинлигазу, тем самым образуя соединение формулы **I-bbb-1**, **I-bbb-2**, **I-bbb-3** или **I-bbb-4,** соответственно:



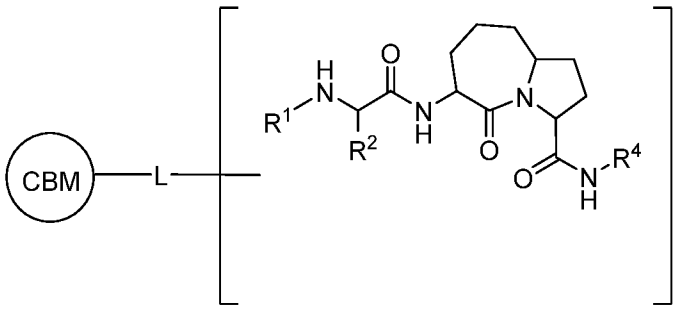
I-bbb-1



I-bbb-2



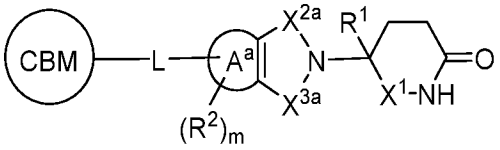
I-bbb-3



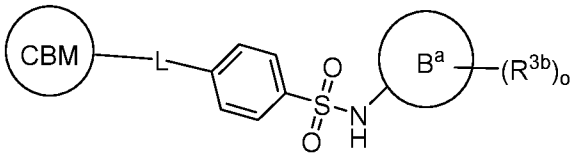
I-bbb-4

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и R^7, является такой, как определено и описано в WO 2017/011590 и US 2017/0037004, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

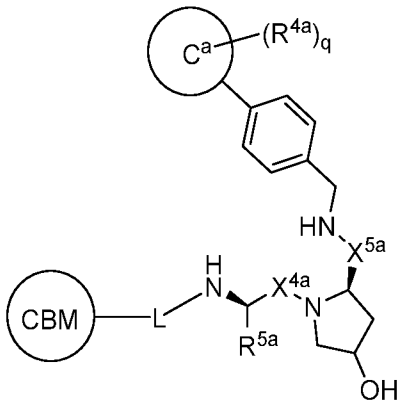
[0021] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), фрагмент, связывающий DCAF15 E3 убиквитинлигазу, или фрагмент, связывающий VHL E3 убиквитинлигазу; тем самым образуя соединение формулы **I-ccc-1**, **I-ccc-2** или **I-ccc-3**:



I-ccc-1

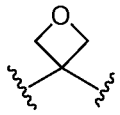


I-ccc-2

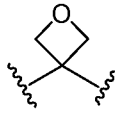


I-ccc-3

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где:

каждый из X^1, X^{2a} и X^{3a} независимо означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

каждый из X^{4a} и X^{5a} независимо означает двухвалентный фрагмент, выбранный из

$-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

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

каждый из R^2, R^{3b} и R^{4a} независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR,

-SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$

или $-N(R)S(O)_2R$;

R^{5a} означает водород или C_{1-6} алифатическую группу;

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

Кольцо A^a означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо B^a выбран из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 8-10 членного бициклического гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо C^a выбран из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

m означает 0, 1, 2, 3 или 4;

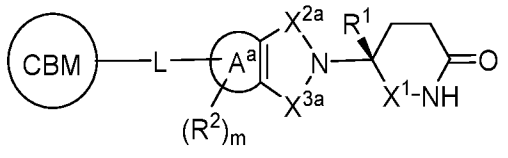
o означает 0, 1, 2, 3 или 4;

q означает 0, 1, 2, 3 или 4; и

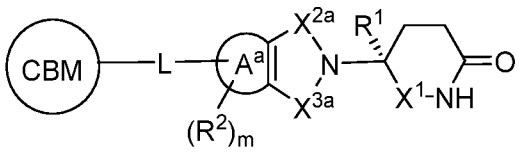
каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного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

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

[0022] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-ccc-1**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-ccc′-1** или **I-ccc′′-1**:

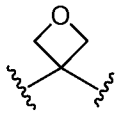


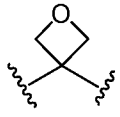
I-ccc′-1



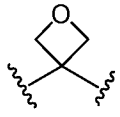
I-ccc′′-1

или его фармацевтически приемлемую соль, где CBM, L, Кольцо A^a, X^1, X^{2a}, X^{3a}, R^1, R^2 и m являются такими, как описано выше.

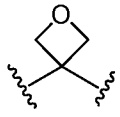
[0023] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый из X^1, X^{2a} и X^{3a} независимо означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  .

[0024] В некоторых вариантах осуществления, X^1 означает ковалентную связь, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  .

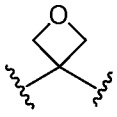
[0025] В некоторых вариантах осуществления, X^1 выбран из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

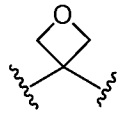
[0026] В некоторых вариантах осуществления, X^{2a} означает ковалентную связь, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  .

[0027] В некоторых вариантах осуществления, X^{2a} выбран из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

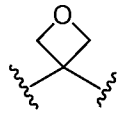
[0028] В некоторых вариантах осуществления, X^{3a} означает ковалентную связь, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  .

[0029] В некоторых вариантах осуществления, X^{3a} выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0030] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый из X^4 и X^5 независимо означает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  .

[0031] В некоторых вариантах осуществления, X^{4a} означает $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  .

[0032] В некоторых вариантах осуществления, X^{4a} выбран из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

[0033] В некоторых вариантах осуществления, X^{5a} означает $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  .

[0034] В некоторых вариантах осуществления, X^{5a} выбран из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

[0035] Как определено выше и описано в настоящей заявке, R^1 означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу.

[0036] В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу.

[0037] В некоторых вариантах осуществления, R^1 выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0038] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый из R^2, R^{3b} и R^{4a} независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR,
-OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$.

[0039] В некоторых вариантах осуществления, R^2 означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$.

[0040] В некоторых вариантах осуществления, R^2 выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0041] В некоторых вариантах осуществления, R^{3b} означает водород, $-R^6$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$.

[0042] В некоторых вариантах осуществления, R^{3b} означает метил.

[0043] В некоторых вариантах осуществления, R^{3b} выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0044] В некоторых вариантах осуществления, R^{4a} означает водород, $-R^6$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$.

[0045] В некоторых вариантах осуществления, R^{4a} означает метил.

[0046] В некоторых вариантах осуществления, R^{4a} выбран из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

[0047] Как определено выше и описано в настоящей заявке, R^{5a} означает водород или C_{1-6} алифатическую группу.

[0048] В некоторых вариантах осуществления, R^{5a} означает *трет*-бутил.

[0049] В некоторых вариантах осуществления, R^{5a} выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0050] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый R^6 независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0051] В некоторых вариантах осуществления, R^6 означает необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, R^6 означает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления, R^6 означает необязательно замещенное 4-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых

вариантах осуществления, R^6 означает необязательно замещенное 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0052] В некоторых вариантах осуществления, R^6 выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0053] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо A^a означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0054] В некоторых вариантах осуществления Кольцо A^a означает конденсированный 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления Кольцо A^a означает конденсированный 5-7-членный частично насыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления Кольцо A^a означает конденсированный 5-7-членный частично насыщенный гетероциклил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах осуществления Кольцо A^a означает конденсированный 5-членный гетероарил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

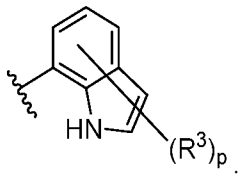
[0055] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A^a означает конденсированный фенил.

[0056] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо A^a выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0057] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо B^a выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 8-10 членного бициклического гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0058] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B^a означает 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B^a означает 8-10 членный бициклический гетероарил, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0059] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B^a означает

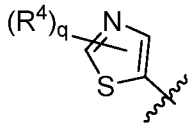


[0060] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B^a выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0061] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо C^a выбрано из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0062] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C^a означает 6-членный арил, содержащий 0-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C^a означает 5-членный гетероарил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0063] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C^a означает



[0064] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо C^a выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0065] Как определено выше и описано в настоящей заявке, m означает 0, 1, 2, 3 или 4.

[0066] В некоторых вариантах осуществления, m означает 0. В некоторых вариантах осуществления, m означает 1. В некоторых вариантах осуществления, m означает 2. В некоторых вариантах осуществления, m означает 3. В некоторых вариантах осуществления, m означает 4.

[0067] В некоторых вариантах осуществления, m выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0068] В некоторых вариантах осуществления, o выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0069] Как определено выше и описано в настоящей заявке, o означает 0, 1, 2, 3 или 4.

[0070] В некоторых вариантах осуществления, o означает 0. В некоторых вариантах осуществления, o означает 1. В некоторых вариантах осуществления, o означает 2. В некоторых вариантах осуществления, o означает 3. В некоторых вариантах осуществления, o означает 4.

[0071] В некоторых вариантах осуществления, o выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

[0072] Как определено выше и описано в настоящей заявке, q означает 0, 1, 2, 3 или 4.

[0073] В некоторых вариантах осуществления, q означает 0. В некоторых вариантах осуществления, q означает 1. В некоторых вариантах осуществления, q означает 2. В некоторых вариантах осуществления, q означает 3. В некоторых вариантах осуществления, q означает 4.

[0074] В некоторых вариантах осуществления, q выбрано из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

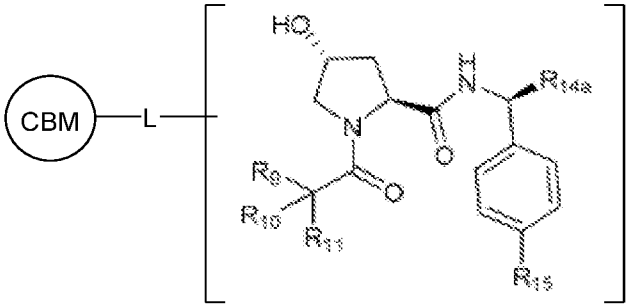
[0075] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или: две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0076] В некоторых вариантах осуществления, R означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R означает фенил. В некоторых вариантах осуществления, R означает 4-7 членную насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, имеющую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, R означает 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с

образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0077] В некоторых вариантах осуществления, R выбран из значений, представленных в **Таблице 1** ниже.

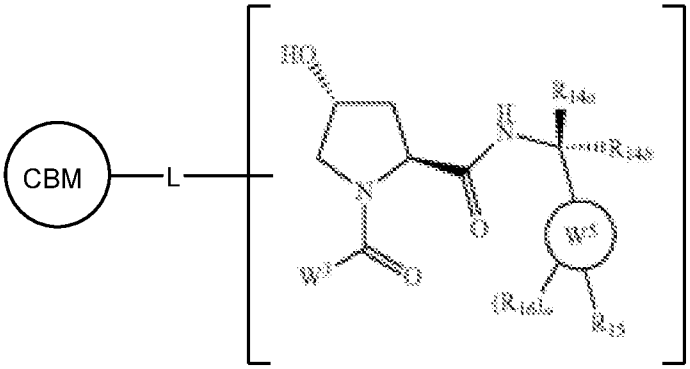
[0078] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий VHL, тем самым образуя соединение формулы **I-ddd**:



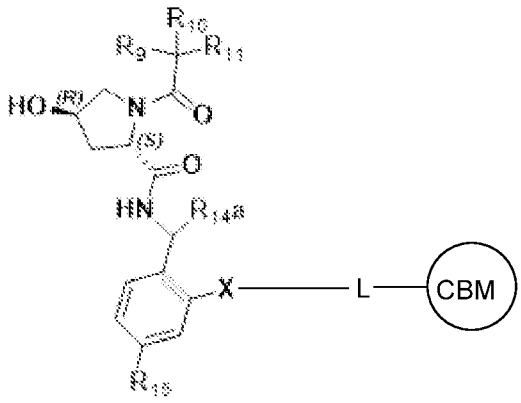
I-ddd

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a} и R_{15} является такой, как описано и определено в WO 2017/030814, WO 2016/118666 и US 2017/0327469, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[0079] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий VHL, тем самым образуя соединение формулы **I-eee-1 или I-eee-2**:



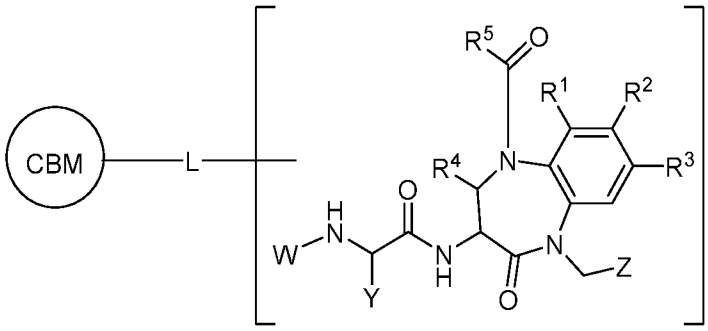
I-eee-1



I-eee-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных X, W, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a} и R_{14b}, R_{15}, R^{16} и o является такой, как описано и определено в WO 2017/030814, WO 2016/118666 и US 2017/0327469, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

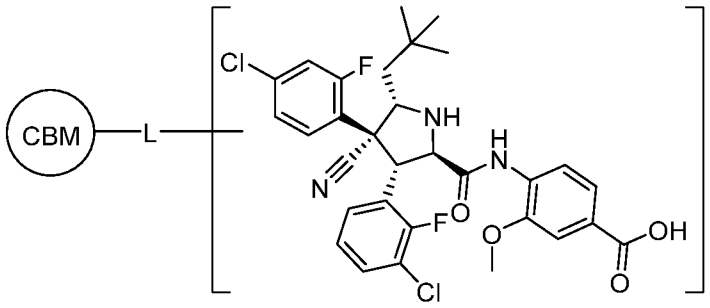
[0080] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий IAP, тем самым образуя соединение формулы **I-fff**:



I-fff

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных W, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 является такой, как описано и определено в WO 2014/044622, US 2015/0225449. WO 2015/071393 и US 2016/0272596, вся полнота каждого из которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

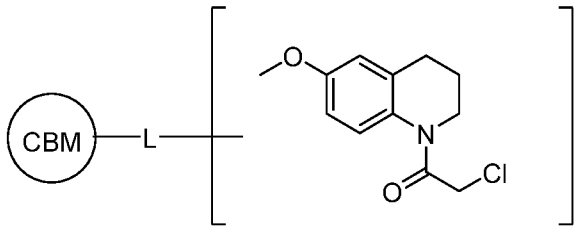
[0081] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий MDM2, тем самым образуя соединение формулы **I-ggg**:



I-ggg

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и как описано и определено в Hines, J. и др., *Cancer Res.* (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2918), вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

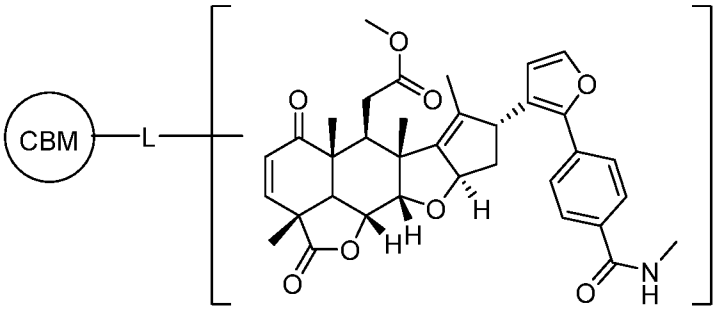
[0082] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий DCAF16, тем самым образуя соединение формулы **I-hhh**:



I-hhh

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и как описано и определено в Zhang, X. и др., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/443804), вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

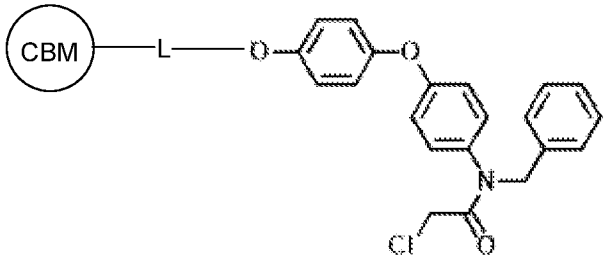
[0083] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий RNF114, тем самым образуя соединение формулы **I-iii**:



I-iii

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и как описано и определено в Spradin, J.N. и др., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/436998), вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

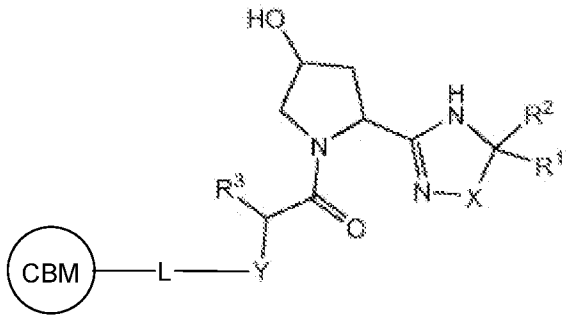
[0084] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий RNF4, тем самым образуя соединение формулы **I-jjj**:



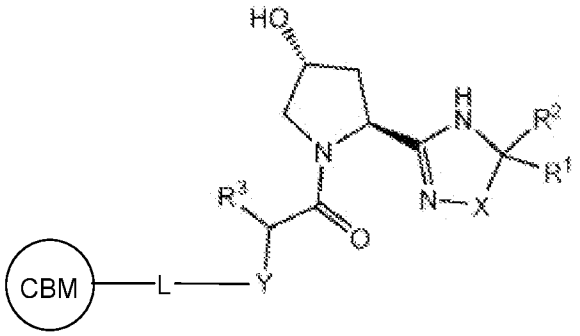
I-jjj

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и как описано и определено в Ward, C.C., и др., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10.1101/439125), вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[0085] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий VHL, тем самым образуя соединение формулы **I-nnn-1** или **I-nnn-2**:



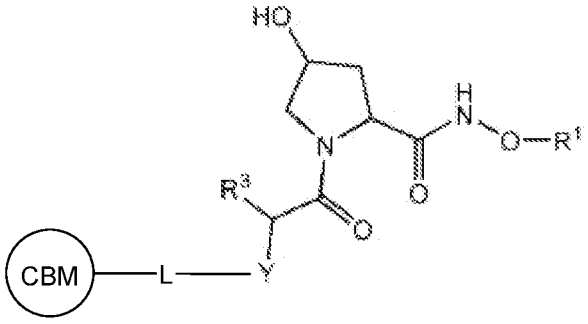
I-nnn-1



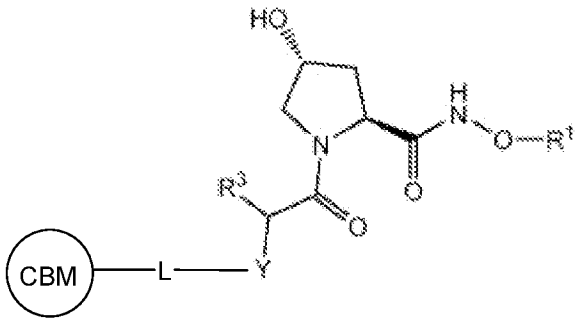
I-nnn-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^2, R^3, X и Y является такой, как определено и описано в WO 2019/084026, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[0086] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий VHL, тем самым образуя соединение формулы **I-ooo-1** или **I-ooo-2**:



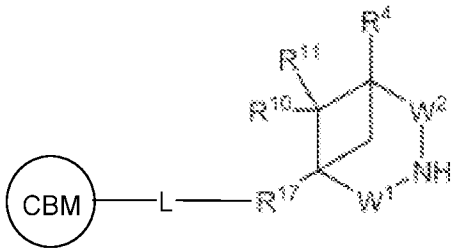
I-ooo-1



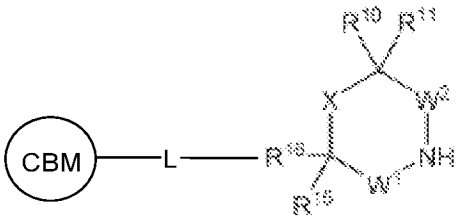
I-ooo-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^3, и Y является такой, как определено и описано в WO 2019/084030, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

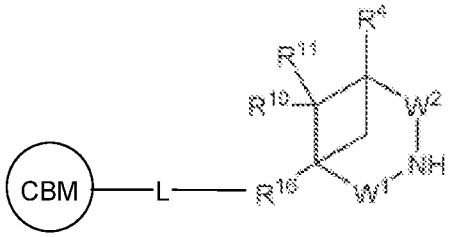
[0087] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий E3 убиквитинлигазу (цереблон), тем самым образуя соединение формулы **I-ppp-1**, **I-ppp-2**, **I-ppp-3** или **I-ppp-4**:



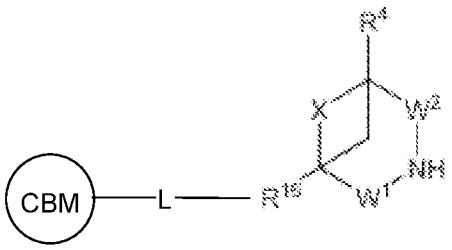
I-ppp-1



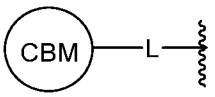
I-ppp-2

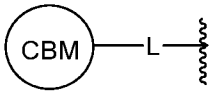


I-ppp-3

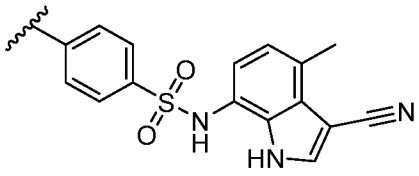


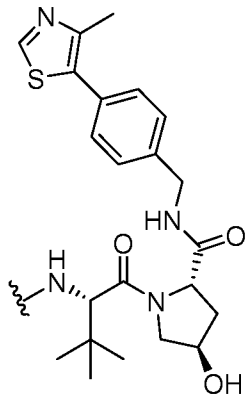
I-ppp-4

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^4, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, W^1, W^2 и X являются такими, как определено в WO 2019/099868, который включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте, и где 

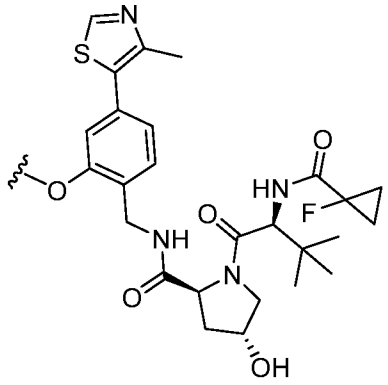
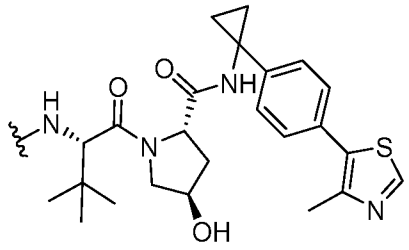
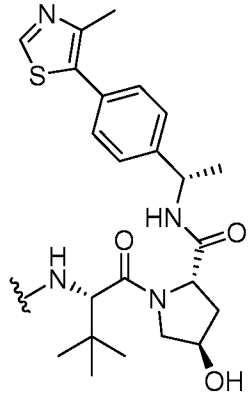
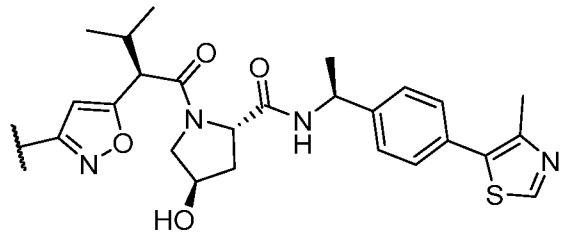
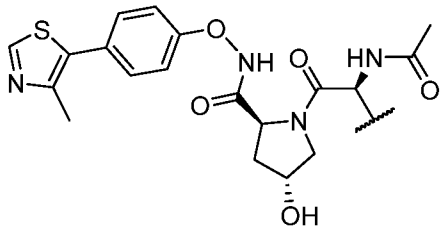
присоединен к R^{17} или R^{16} в месте присоединения R^{12}, как определено в WO 2018/237026, так что 

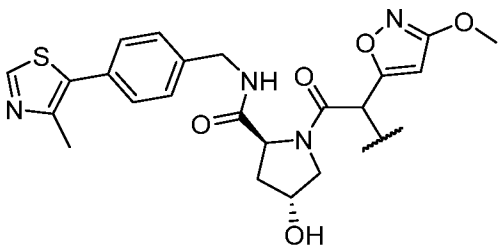
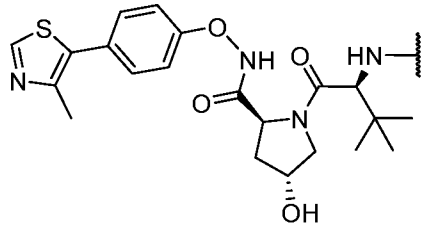
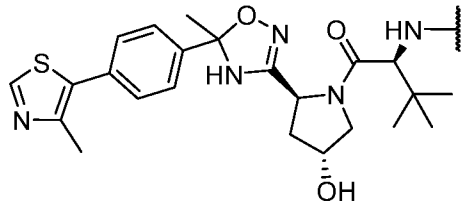
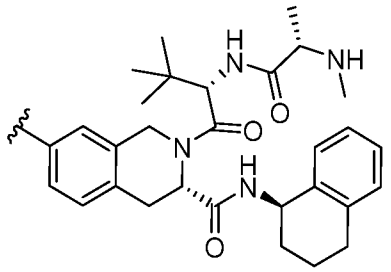
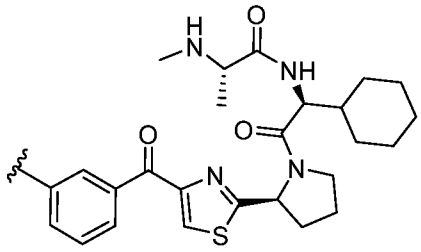
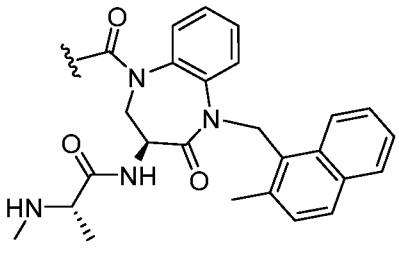
занимает место заместителя R^{12}.

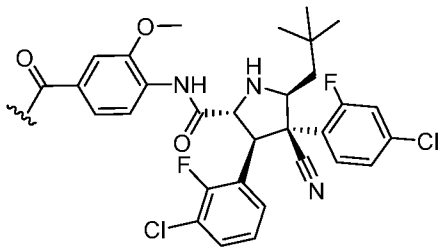
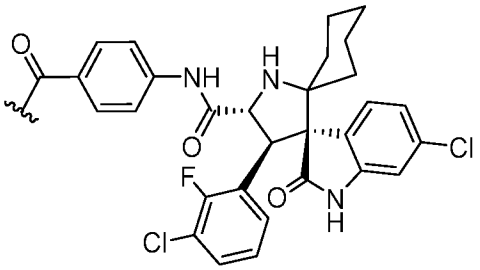
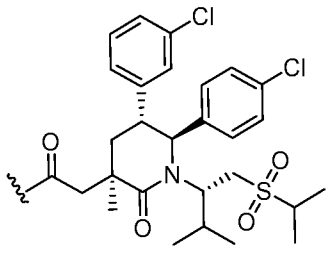
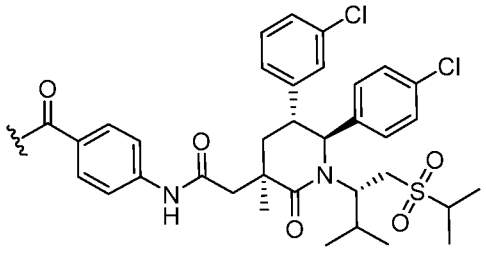
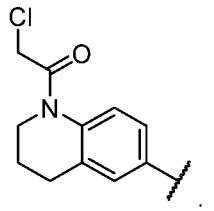
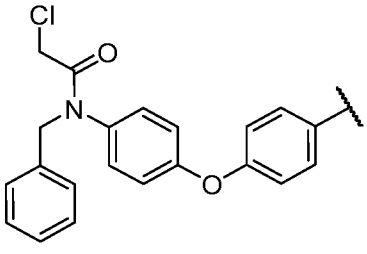
[0088] В некоторых вариантах осуществления, LBM означает 

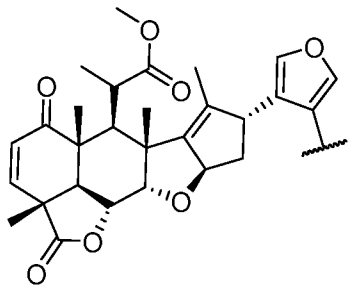
. В некоторых вариантах осуществления, LBM означает 

. В некоторых вариантах осуществления, LBM

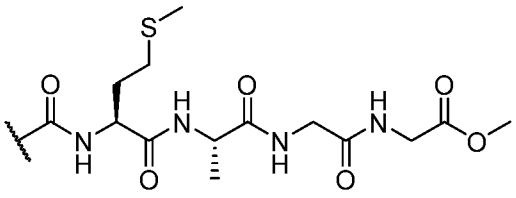
означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM

означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления,

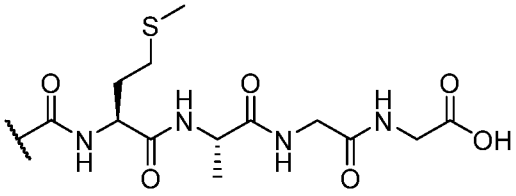
LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых



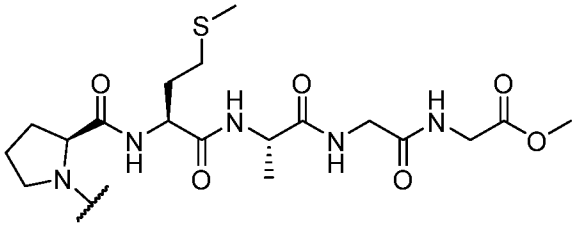
вариантах осуществления, LBM означает . В некоторых



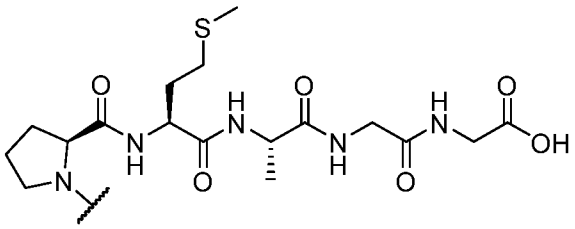
вариантах осуществления, LBM означает . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает



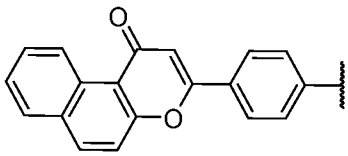
. В некоторых вариантах осуществления, LBM



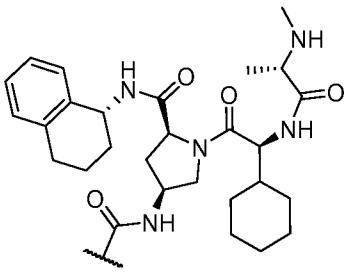
5 означает . В некоторых вариантах



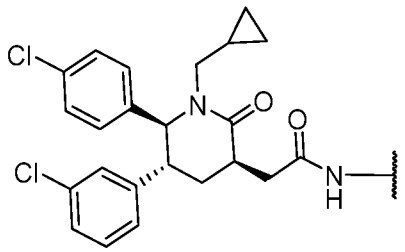
осуществления, LBM означает . В

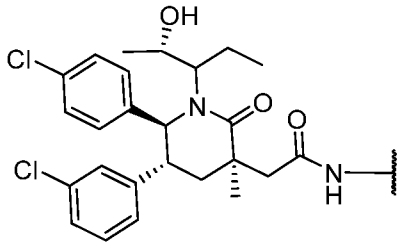
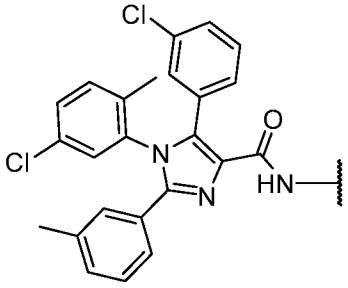
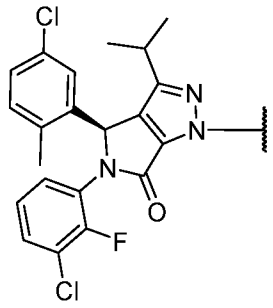


некоторых вариантах осуществления, LBM означает . В

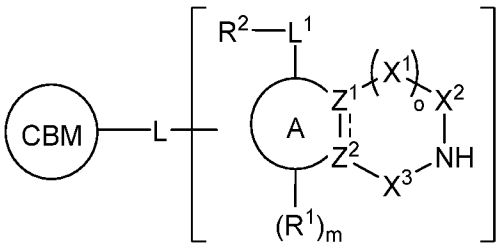


некоторых вариантах осуществления, LBM означает . В

некоторых вариантах осуществления, LBM означает  .

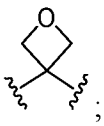
В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  .

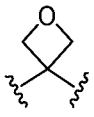
[0089] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий CRBN E3 убиквитинлигазу, тем самым образуя соединение формулы **I-qqq**:



I-qqq

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, где:

каждый X^1 независимо означает $-CH_2-$, -O-, -NR-, $-CF_2-$,  , -C(O)-, -C(S)- или  ;

X^2 и X^3 независимо означают $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

Z^1 и Z^2 независимо означают атом углерода или атом азота;

Кольцо A означает конденсированное кольцо, выбранное из бензо, 4-6 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -CRF-, $-CF_2-$, -NR- или $-S(O)_2-$;

каждый R^1 независимо выбран из водорода, R^4, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CR_2F$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$,

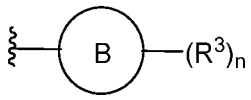
$-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-Si(OR)R_2$ и $-SiR_3$; или

две группы R^1 необязательно взяты вместе с образованием необязательно замещенного 5-8 членного частично ненасыщенного или арильного конденсированного кольца, имеющего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый R независимо выбран из водорода, или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы,

имеющей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

две группы R на одном и том же атоме углерода или азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием необязательно замещенного 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, в дополнение к данному атому углерода или азота, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^2 выбран из  или водорода;

Кольцо B означает фенил, 4-10 членное насыщенное или частично ненасыщенное моно- или бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где Кольцо B необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами;

каждый R^3 независимо выбран из водорода, R^4, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$ и $-SiR_3$;

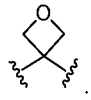
каждый R^4 независимо выбран из необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

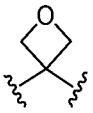
---- означает одинарную или двойную связь;

m означает 0, 1, 2, 3 или 4;

n означает 0, 1, 2, 3 или 4; и

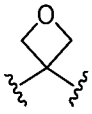
o означает 0, 1 или 2.

[0090] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый X^1 независимо означает ковалентную связь, $-CH_2-$, -O-, -NR-, $-CF_2-$,  , -C(O)-, -C(S)- или  .

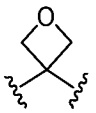
[0091] В некоторых вариантах осуществления, X^1 означает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления, X^1 означает $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, X^1 означает -O-. В некоторых вариантах осуществления, X^1 означает -NR-. В некоторых вариантах осуществления, X^1 означает $-CF_2-$. В некоторых вариантах осуществления, X^1 означает  . В некоторых вариантах осуществления, X^1 означает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления, X^1 означает -C(S)-. В некоторых вариантах осуществления, X^1 означает  .

[0092] В определенных вариантах осуществления, X^1 выбран из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[0093] Как определено выше и описано в настоящей заявке, X^2 и X^3 независимо означают $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  .

[0094] В некоторых вариантах осуществления, X^2 и X^3 независимо означают $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, X^2 и X^3 независимо означают -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления, X^2 и X^3 независимо означают -C(S)-. В некоторых вариантах осуществления, X^2 и X^3 независимо означают  .

[0095] В определенных вариантах осуществления, X^2 и X^3 независимо выбраны из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[0096] Как определено выше и описано в настоящей заявке, X^4 означает ковалентную связь, $-CH_2-$, $-CR_2-$, -O-, -NR-, $-CF_2-$,  , -C(O)-, -C(S)- или  .

[0097] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Z^1 и Z^2 независимо означают атом углерода или атом азота.

[0098] В некоторых вариантах осуществления, Z^1 и Z^2 независимо означают атом углерода. В некоторых вариантах осуществления, Z^1 и Z^2 независимо означают атом углерода.

[0099] В определенных вариантах осуществления, Z^1 и Z^2 независимо выбраны из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[00100] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо А означает конденсированное кольцо, выбранное из бензо или 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00101] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает бензо. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо А означает 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00102] В определенных вариантах осуществления, Кольцо А выбрано из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[00103] Как определено выше и описано в настоящей заявке, L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -CRF-, $-CF_2-$, -NR- или $-S(O)_2-$.

[00104] В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -CRF-, $-CF_2-$, -NR- или $-S(O)_2-$.

[00105] В некоторых вариантах осуществления, L^1 означает -C(O)-.

[00106] В определенных вариантах осуществления, L^1 выбран из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[00107] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый R^1 независимо выбран из водорода, R^4, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-Si(OR)R_2$ и $-SiR_3$, или две группы R^1 необязательно взяты вместе с образованием необязательно замещенного 5-8 членного частично ненасыщенного или арильного конденсированного кольца, имеющего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00108] В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает R^4. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -CN. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -OR. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -SR. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-CF_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-CR_2(OR)$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-CR_2(NR_2)$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -C(O)N(R)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-C(S)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах

осуществления, R^1 означает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-Si(OR)R_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 означает $-SiR_3$. В некоторых вариантах осуществления, две группы R^1 необязательно взяты вместе с образованием необязательно замещенного 5-8 членного частично ненасыщенного или арильного конденсированного кольца, имеющего 0-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

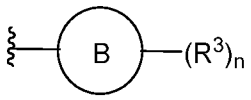
[00109] В определенных вариантах осуществления, каждый R^1 независимо выбран из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[00110] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый R независимо выбран из водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или две группы R на одном и том же атоме углерода или азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием необязательно замещенного 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, в дополнение к данному атому углерода или азота, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

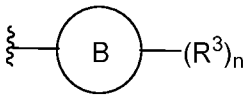
[00111] В некоторых вариантах осуществления, R означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенную 4-7 членную насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, имеющую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, R означает необязательно замещенное 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из

азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, две группы R на одном и том же атоме углерода или азоте необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием необязательно замещенного 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего, в дополнение к данному атому углерода или азота, 0-3 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00112] Как определено выше и описано в настоящей заявке, R^2 выбран из



или водорода.

[00113] В отдельном варианте осуществления R^2 означает 

. В некоторых вариантах осуществления, R^2 означает водород.

[00114] В определенных вариантах осуществления, R^2 выбран из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[00115] Как определено выше и описано в настоящей заявке, Кольцо B означает фенил, 4-10 членное насыщенное или частично ненасыщенное моно- или бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где Кольцо B необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

[00116] В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B означает фенил. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B означает 4-10 членное насыщенное или частично ненасыщенное моно- или бициклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B означает 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, Кольцо B необязательно дополнительно замещено 1-2 оксогруппами.

[00117] В определенных вариантах осуществления, Кольцо B выбрано из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[00118] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый R^3 независимо выбран из водорода, R^4, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$ и $-SiR_3$.

[00119] В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает водород. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает R^4. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -CN. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -OR. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -SR. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-CF_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-CR_2(OR)$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-CR_2(NR_2)$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -C(O)N(R)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-OC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -N(R)C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-N(R)C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-N(R)S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-OP(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 означает $-SiR_3$.

[00120] В определенных вариантах осуществления, R^3 выбран из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[00121] Как определено выше и описано в настоящей заявке, каждый R^4 независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00122] В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает необязательно замещенное 4-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, R^4 означает необязательно замещенное 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00123] В определенных вариантах осуществления, R^4 выбран из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[00124] Как определено выше и описано в настоящей заявке, ==== означает одинарную или двойную связь.

[00125] В некоторых вариантах осуществления, ==== означает одинарную связь. В некоторых вариантах осуществления, ==== означает двойную связь.

[00126] В определенных вариантах осуществления, ==== выбран из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[00127] Как определено выше и описано в настоящей заявке, m означает 0, 1, 2, 3 или 4.

[00128] В некоторых вариантах осуществления, m означает 0. В некоторых вариантах осуществления, m означает 1. В некоторых вариантах осуществления, m означает 2. В некоторых вариантах осуществления, m означает 3. В некоторых вариантах осуществления, m означает 4.

[00129] В определенных вариантах осуществления, m выбран из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[00130] Как определено выше и описано в настоящей заявке, n означает 0, 1, 2, 3 или 4.

[00131] В некоторых вариантах осуществления, n означает 0. В некоторых вариантах осуществления, n означает 1. В некоторых вариантах осуществления, n означает 2. В некоторых вариантах осуществления, n означает 3. В некоторых вариантах осуществления, n означает 4.

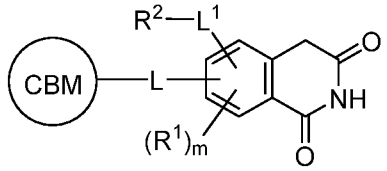
[00132] В определенных вариантах осуществления, n выбран из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

[00133] Как определено выше и описано в настоящей заявке, o означает 0, 1 или 2.

[00134] В некоторых вариантах осуществления, n означает 0. В некоторых вариантах осуществления, n означает 1. В некоторых вариантах осуществления, m означает 2.

[00135] В определенных вариантах осуществления, o выбран из значений, показанных в соединениях **Таблицы 1**.

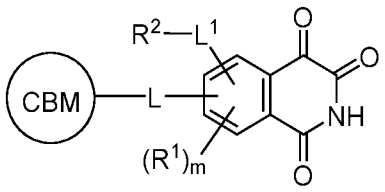
[00136] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-qqq**, где Кольцо A означает бензо, o означает 1, X^1 означает $-CH_2-$, X^2 и X^3 означают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 означают атомы углерода, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-qqq-1**:



I-qqq-1

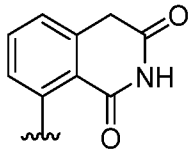
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из CBM, L, L^1, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

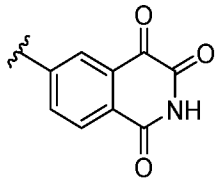
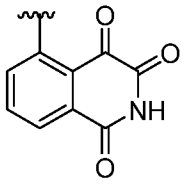
[00137] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I-qqq**, где Кольцо A означает бензо, o означает 1, X^1, X^2 и X^3 означают -C(O)-, и Z^1 и Z^2 означают атомы углерода, как показано, с обеспечением соединения формулы **I-qqq-12**:



I-qqq-12

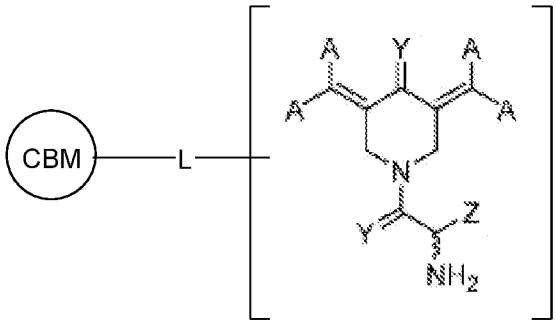
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из CBM, L, L^1, R^1, R^2 и m является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

[00138] В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  .

осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  .

[00139] В некоторых вариантах осуществления, LBM выбран из значений, приведенных в **Таблице 1**, ниже.

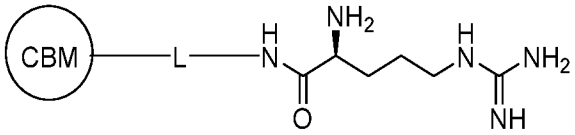
[00140] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий RPN13, тем самым образуя соединение формулы **I-rrr**:



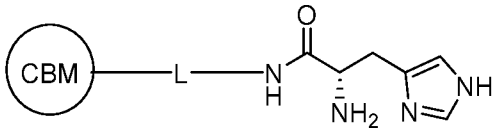
I-rrr

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных A, Y и Z является такой, как описано и определено в WO 2019/165229, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[00141] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий Ubr1, как описано в Shanmugasundaram, K. и др., J. Bio. Chem. 2019, doi: 10.1074/jbc.AC119.010790, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки, тем самым образуя соединение формулы **I-sss-1** или **I-sss-2**:



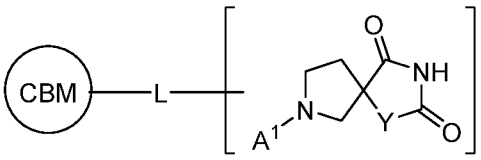
I-sss-1



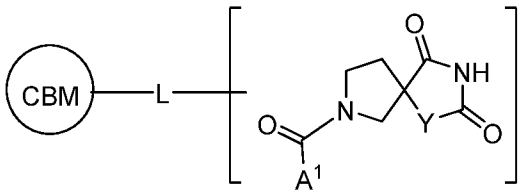
I-sss-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке.

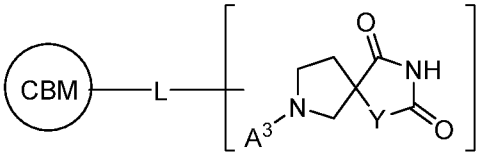
[00142] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий CRBN E3 убиквитинлигазу, тем самым образуя соединение формулы **I-uuu-1**, **I-uuu-2**, **I-uuu-3** или **I-uuu-4**:



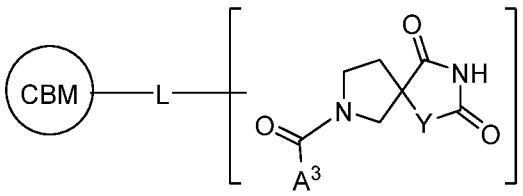
I-ttt-1



I-uuu-2



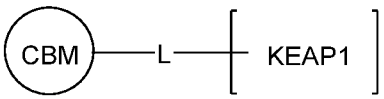
I-uuu-3



I-uuu-4

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных Y, A^1 и A^3 является такой, как описано и определено в WO 2019/236483, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

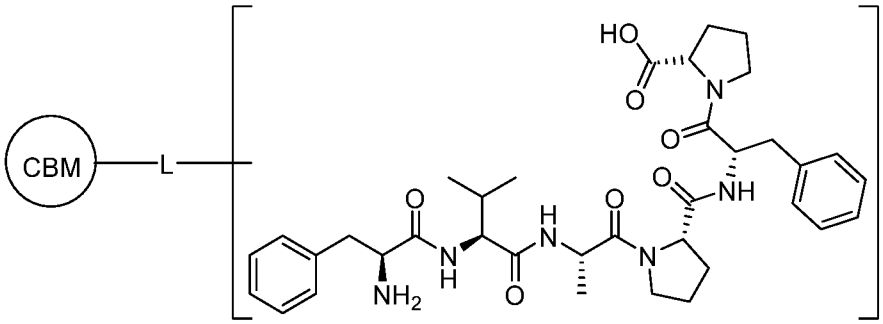
[00143] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1 человека (KEAP1), тем самым образуя соединение формулы **I-vvv**:



I-vvv

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

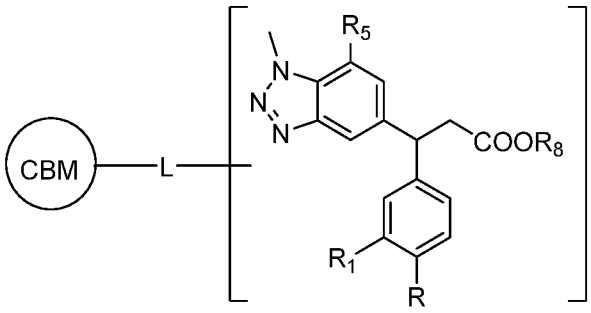
[00144] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий KEAP1, как указано в Lu и др., Euro. J. Med. Chem., 2018, 146:251-9, тем самым образуя соединение формулы **I-www**:



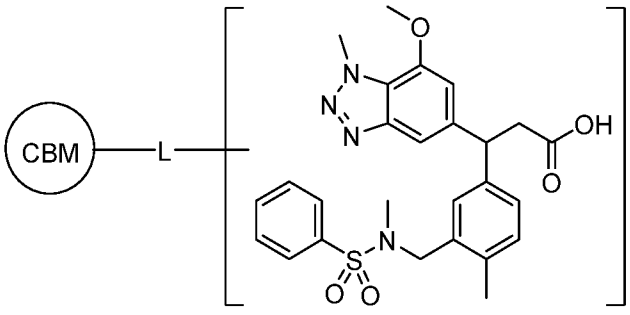
I-www

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

[00145] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий KEAP1-NRF2, тем самым образуя соединение формулы **I-xxx** или **I-xxx-2**:



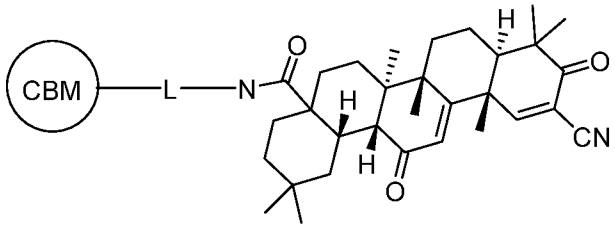
I-xxx-1



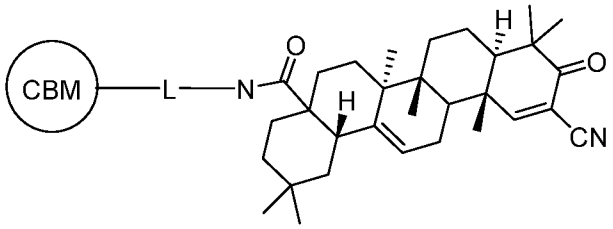
I-xxx-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R, R_1, R_5 и R_8 является такой, как описано и определено в WO 2020/018788, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[00146] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий KEAP1-NRF2, как указано в Tong и др., "Targeted Protein Degradation via a Covalent Reversible Degrader Based on Bardoxolone", ChemRxiv 2020, тем самым образуя соединение формулы **I-yyy-1** или **I-yyy-2**:

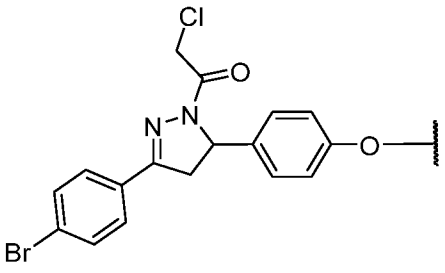
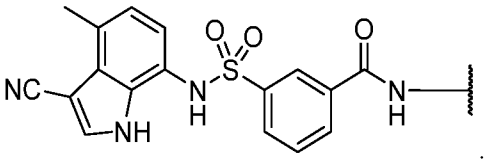


I-yyy-1



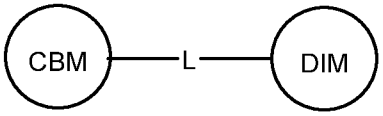
I-yyy-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

[00147] В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  . В некоторых вариантах осуществления, LBM означает  .

Фрагмент, вызывающий деструкцию (DIM)

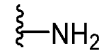
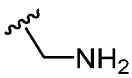
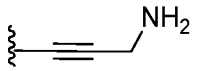
[00148] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**:



I

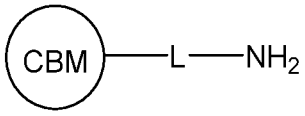
или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как описано выше и в настоящей заявке, и DIM означает вызывающий деструкцию фрагмент, выбранный из LBM, имитатора лизина или атома водорода.

[00149] В некоторых вариантах осуществления, DIM означает LBM, как описано выше и в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления, DIM означает имитатор лизина. В некоторых вариантах осуществления, ковалентное присоединение убиквитина к белку CDK2 достигается посредством действия имитатора лизина. В некоторых вариантах осуществления, при связывании соединения формулы **I** с белком CDK2, фрагмент, имитирующий лизин, подвергается убиквитинированию, тем самым маркируя белок CDK2 для деструкции по убиквитин-протеасомному пути (UPP).

[00150] В некоторых вариантах осуществления, DIM означает  . В некоторых вариантах осуществления, DIM означает  . В некоторых вариантах осуществления, DIM означает  .

[00151] В некоторых вариантах осуществления, DIM выбран из значений, представленных в **Таблице 2**, ниже.

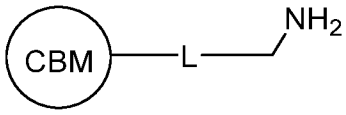
[00152] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I** в качестве соединения формулы **I-aaaa**:



I-aaaa

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из CBM и L является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

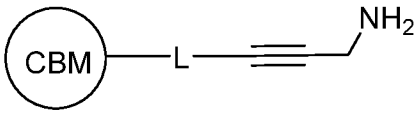
[00153] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I** в качестве соединения формулы **I-aaaa-1**:



I-aaaa-1

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из CBM и L является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

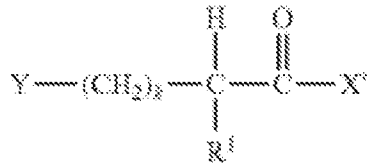
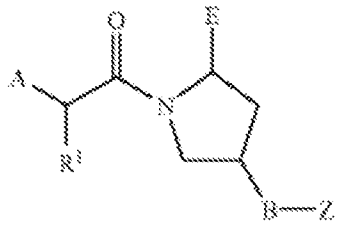
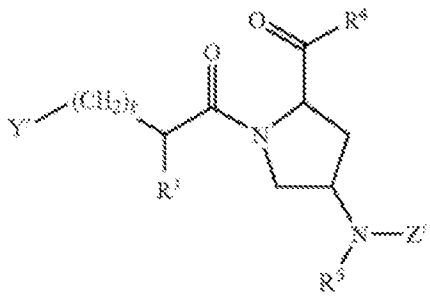
[00154] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I** в качестве соединения формулы **I-aaaa-2**:

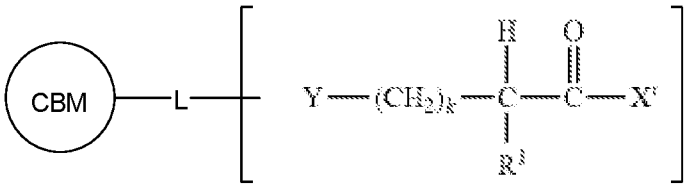


I-aaaa-2

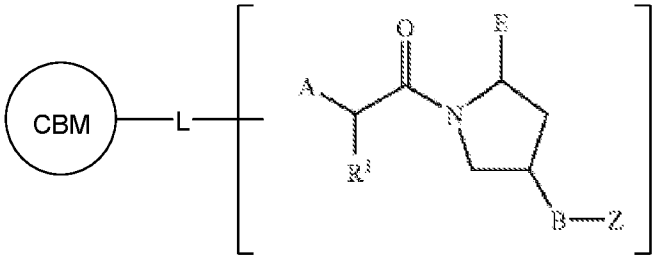
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из CBM и L является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

[00155] В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I**, где DIM означает имитатор лизина

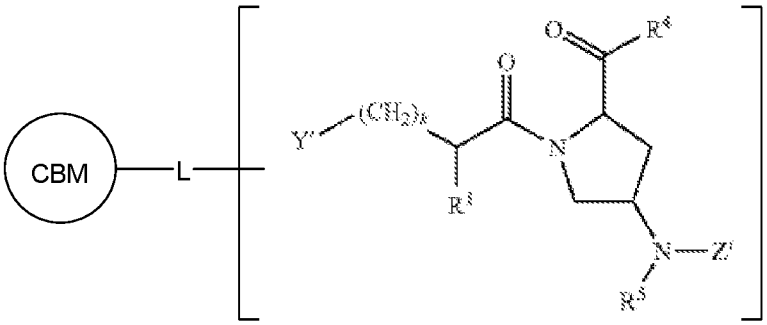

,  или  ; тем самым образуя соединение Формул **I-bbbb-1**, **I-bbbb-2** или **I-bbbb-3**, соответственно:



I-bbbb-1



I-bbbb-2



I-bbbb-3

или его фармацевтически приемлемую соль, где L и CBM являются такими, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, и где каждая из переменных R^1, R^4, R^5, A, B, E, Y, Y′, Z, Z′ и k является такой, как

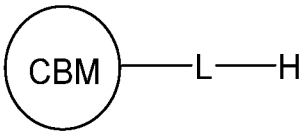
определено и описано в патенте США №7,622,496, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки.

Атом водорода

[00156] В некоторых вариантах осуществления, DIM означает атом водорода. В некоторых вариантах осуществления, ковалентное присоединение убиквитина к белку CDK2 достигается посредством предлагаемого соединения, где DIM означает атом водорода. В некоторых вариантах осуществления, при связывании соединения формулы **I** с белком CDK2, фрагмент, представляющий собой водород, осуществляет убиквитинирование, тем самым маркируя белок CDK2 для деструкции по убиквитин-протеасомному пути (UPP).

[00157] В некоторых вариантах осуществления, DIM выбран из значений, представленных в **Таблице 2**, ниже.

[00158] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **I,** где DIM означает атом водорода, тем самым образуя соединение формулы **I-cccc**:



I-cccc

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из CBM и L является таким, как определено выше и описано в вариантах осуществления в настоящей заявке, как по отдельности, так и в комбинации.

Линкер (L)

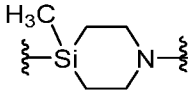
[00159] Как определено выше и описано в настоящей заявке, L означает двухвалентный фрагмент, который соединяет CBM с LBM или CBM с DIM.

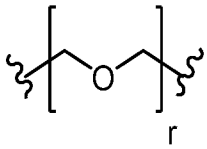
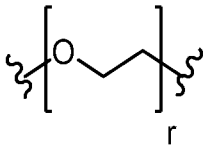
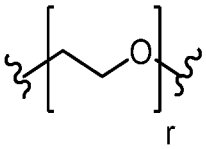
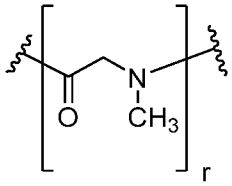
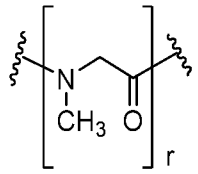
[00160] В некоторых вариантах осуществления, L означает двухвалентный фрагмент, который соединяет CBM с LBM. В некоторых вариантах осуществления, L означает двухвалентный фрагмент, который соединяет CBM с DIM. В некоторых вариантах осуществления, L означает двухвалентный фрагмент, который соединяет CBM с имитатором лизина.

[00161] В некоторых вариантах осуществления, L означает ковалентную связь или двухвалентную, насыщенную или частично ненасыщенную, прямую или

разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев данной L независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -SiR_2-, -Si(OH)R-, -$Si(OH)_2$-, -P(O)OR-,

-P(O)R-, -$P(O)NR_2$-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-,

-$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRC(O)O-,  ,

 ,  ,  ,  или  ,

где:

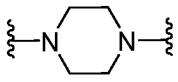
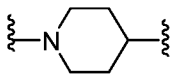
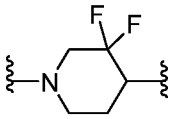
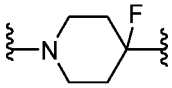
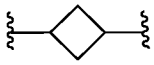
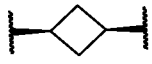
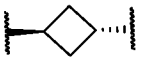
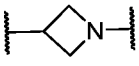
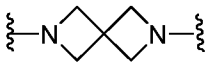
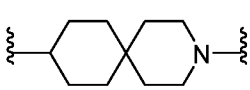
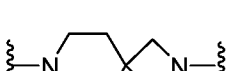
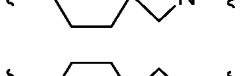
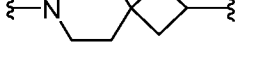
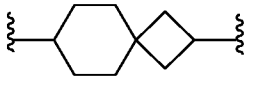
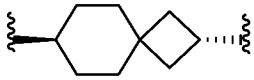
каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10 членного бициклического ариленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6 членного гетероариленила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10 членного бициклического гетероариленила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,

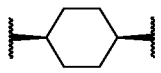
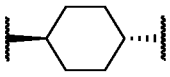
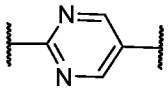
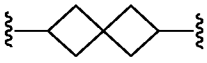
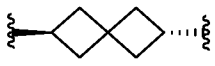
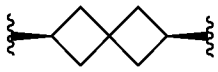
каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членной насыщенной или частично ненасыщенной гетероциклической группы, имеющей 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного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

две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и;

r означает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[00162] В некоторых вариантах осуществления, каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенный двухвалентный фениленил. В некоторых вариантах осуществления, каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенный 8-10 членный бициклический ариленил. В некоторых вариантах осуществления, каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенный 4-7 членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил. В некоторых вариантах осуществления, каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенный 4-11 членный насыщенный или частично ненасыщенный спирокарбоциклиленил. В некоторых вариантах осуществления, каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенный 8-10 членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил. В некоторых вариантах осуществления, каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенный 4-7 членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенный 4-11 членный насыщенный или частично ненасыщенный спирогетероциклиленил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенный 8-10 членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенный 5-6 членный гетероариленил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенный 8-10 членный бициклический гетероариленил, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00163] В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает

 . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает  . В некоторых вариантах осуществления, -Cy- означает .

[00164] В некоторых вариантах осуществления, -Cy- необязательно замещен одним или несколькими атомами фтора.

[00165] В некоторых вариантах осуществления, -Cy- выбран из значений, представленных в **Таблице 2**, ниже.

[00166] В некоторых вариантах осуществления, r означает 0. В некоторых вариантах осуществления, r означает 1. В некоторых вариантах осуществления, r означает 2. В некоторых вариантах осуществления, r означает 3. В некоторых вариантах осуществления, r означает 4. В некоторых вариантах осуществления, r означает 5. В некоторых вариантах осуществления, r означает 6. В некоторых вариантах осуществления, r означает 7. В некоторых вариантах осуществления, r означает 8. В некоторых вариантах осуществления, r означает 9. В некоторых вариантах осуществления, r означает 10.

[00167] В некоторых вариантах осуществления, r выбран из значений, представленных в **Таблице 2**, ниже.

[00168] В некоторых вариантах осуществления, L означает -NR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-NR-(C_{1-10}алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-NR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-NR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает

-Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-NR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L

означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-NR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NR-Cy-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-NR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NR-Cy-(C_{1-10} алифатическую группу)-.

[00169] В некоторых вариантах осуществления, L означает -CONR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-CONR-(C_{1-10}алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-CONR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-CONR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-CONR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-CONR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-CONR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-CONR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-CONR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-CONR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-CONR-Cy-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-CONR-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-CONR-Cy-(C_{1-10} алифатическую группу)-.

[00170] В некоторых вариантах осуществления, L означает -NRCO-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-NRCO-(C_{1-10}алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-NRCO-

$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-NRCO-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NRCO-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NRCO-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-NRCO-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NRCO-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NRCO-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-NRCO-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NRCO-Cy-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-NRCO-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-NRCO-Cy-(C_{1-10} алифатическую группу)-.

[00171] В некоторых вариантах осуществления, L означает -O-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-O-(C_{1-10}алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-O-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-O-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-O-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-O-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-O-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-O-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-O-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-O-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-O-Cy-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-O-(C_{1-10}

алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-O-Cy-(C_{1-10} алифатическую группу)-.

[00172] В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическую группу)-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическая группа)-Cy-(C_{1-10} алифатическую группу)-.

[00173] В некоторых вариантах осуществления, L означает -NR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-NR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-Cy-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NR-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-.

[00174] В некоторых вариантах осуществления, L означает -CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-.

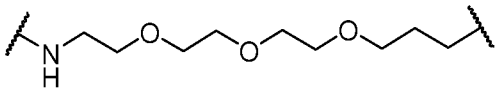
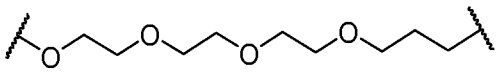
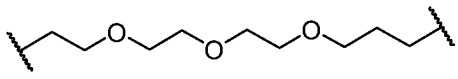
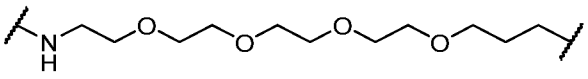
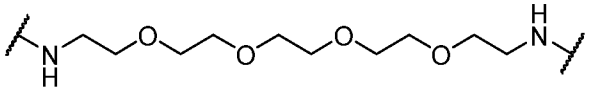
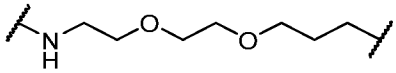
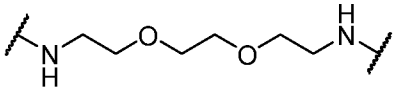
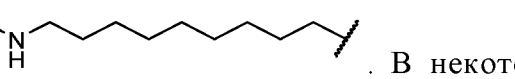
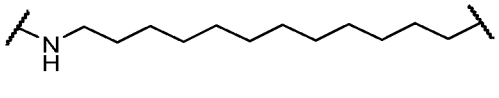
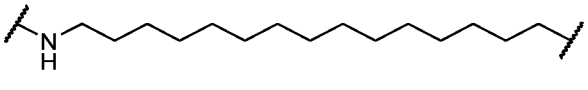
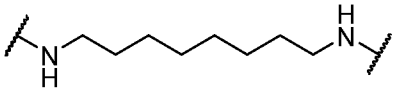
В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-CONR-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-Cy-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-CONR-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-CONR-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-.

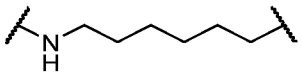
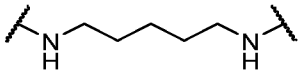
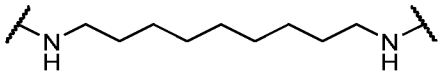
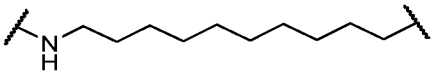
[00175] В некоторых вариантах осуществления, L означает -NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NRCO-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-Cy-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-NRCO-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-NRCO-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-.

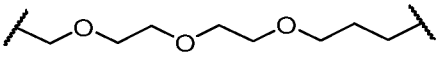
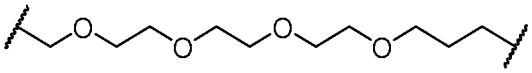
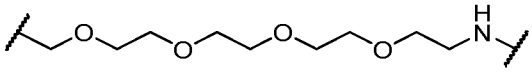
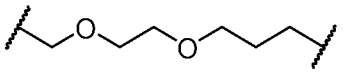
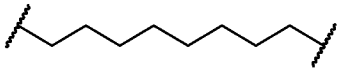
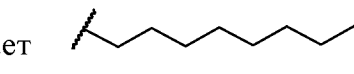
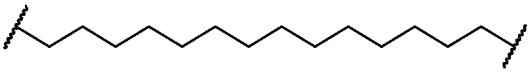
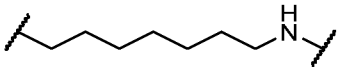
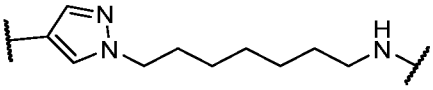
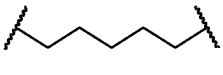
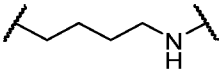
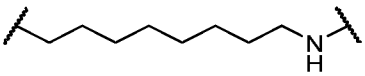
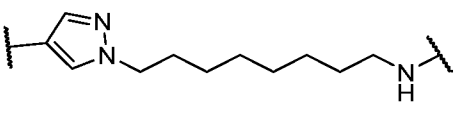
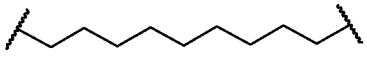
[00176] В некоторых вариантах осуществления, L означает -O-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-O-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-O-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-O-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-O-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-O-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-Cy-. В

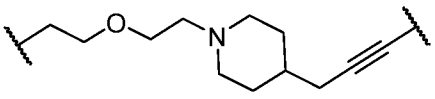
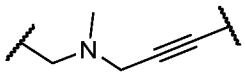
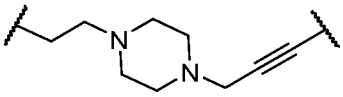
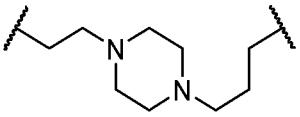
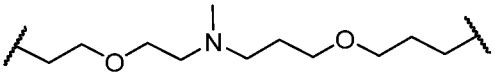
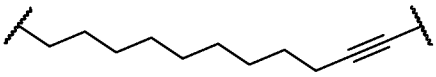
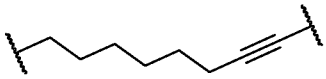
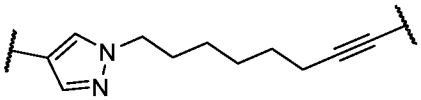
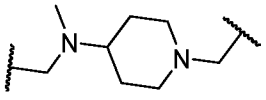
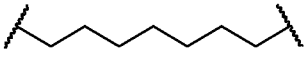
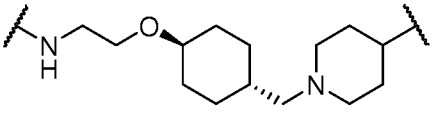
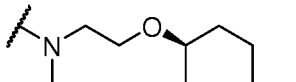
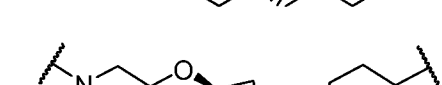
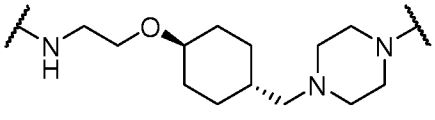
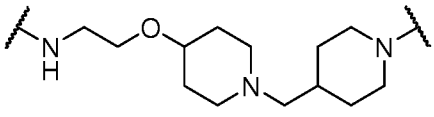
некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-O-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-O-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-.

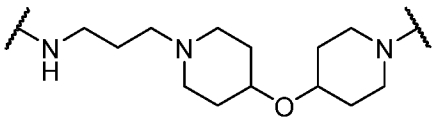
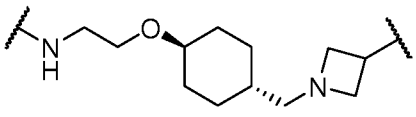
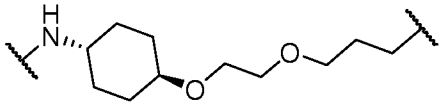
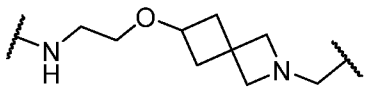
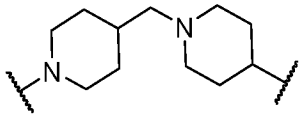
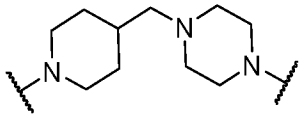
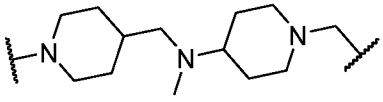
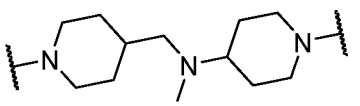
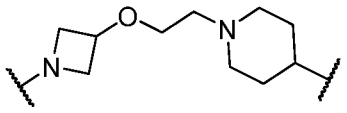
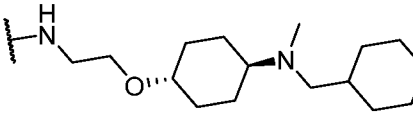
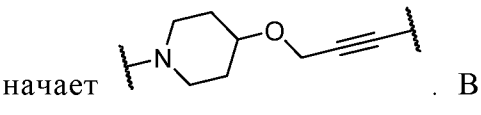
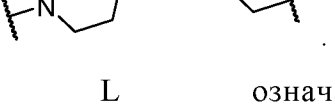
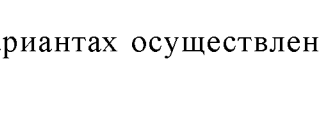
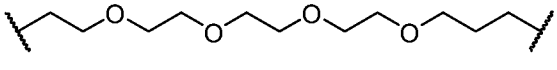
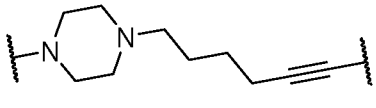
[00177] В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2CH_2O)_{1-10}CH_2CH_2$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-. В некоторых вариантах осуществления, L означает -$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-Cy-$(CH_2)_{1-10}$-.

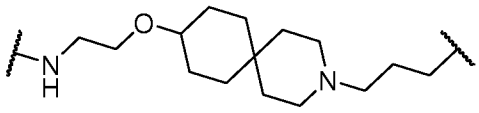
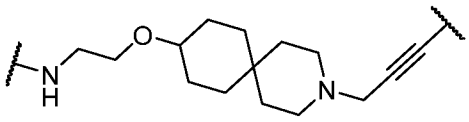
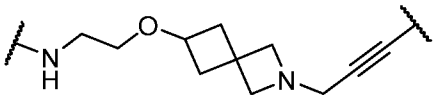
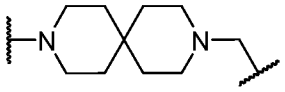
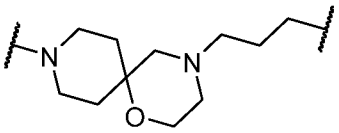
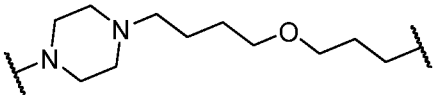
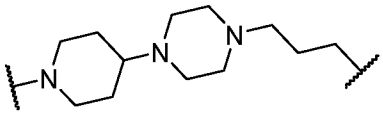
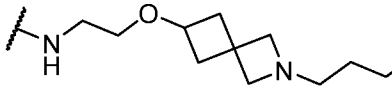
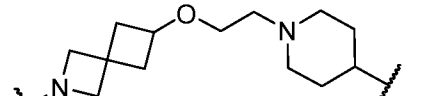
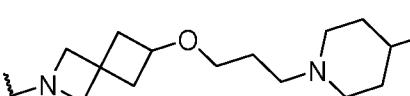
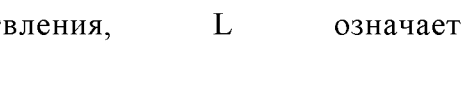
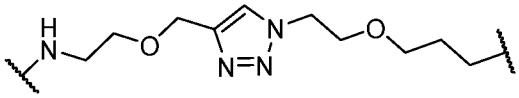
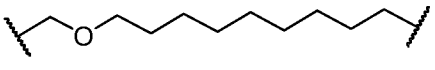
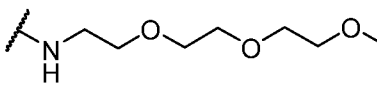
[00178] В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает . В некоторых

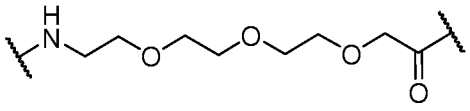
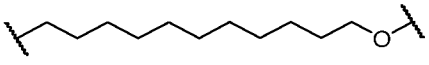
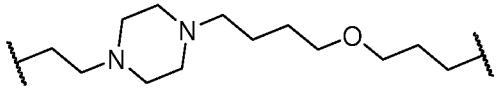
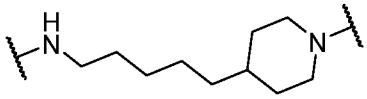
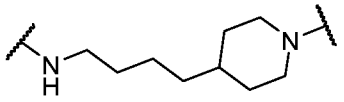
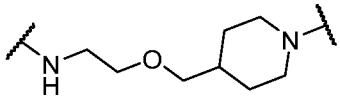
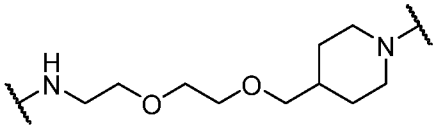
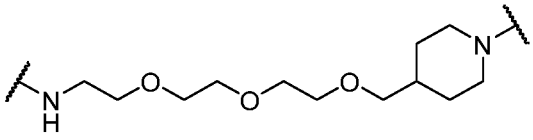
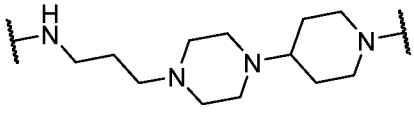
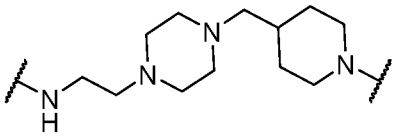
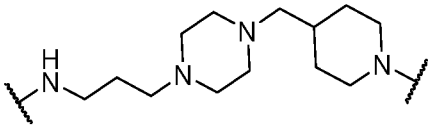
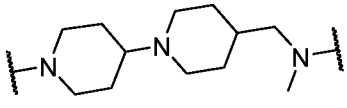
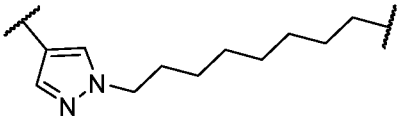
вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  .

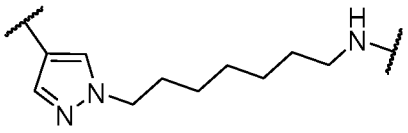
[00179] В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

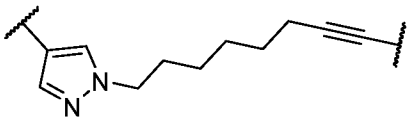
означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых

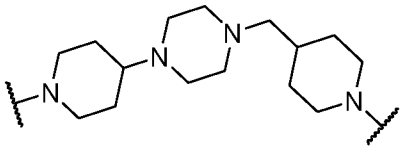
вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

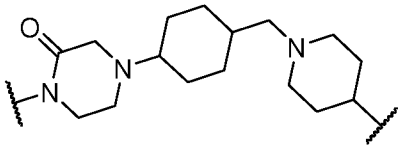
означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах

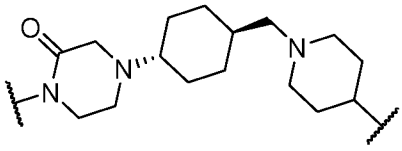
осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

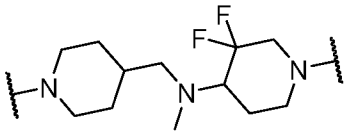
означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

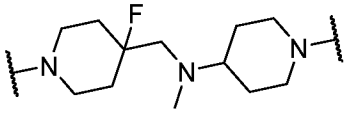
означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

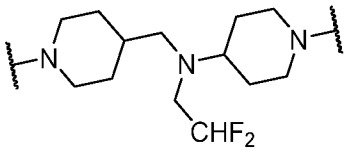
означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

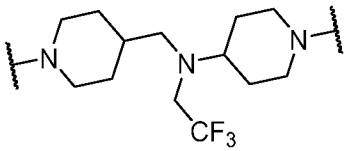
означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

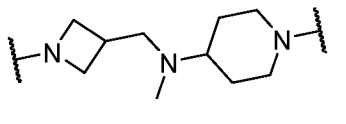
означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

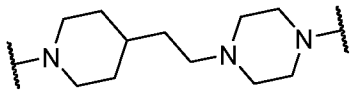
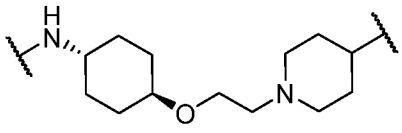
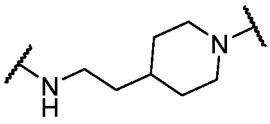
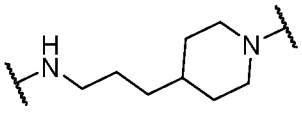
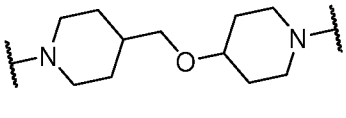
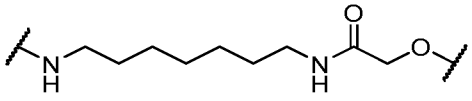
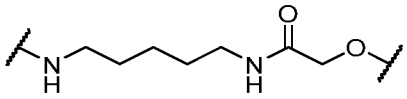
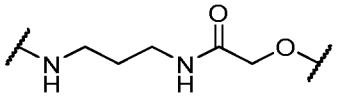
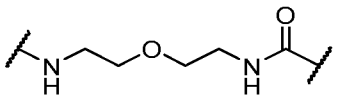
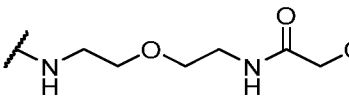
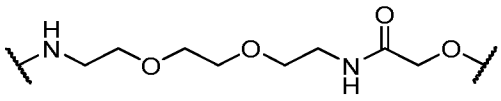
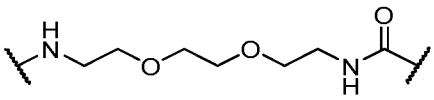
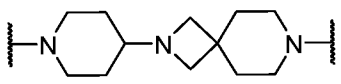
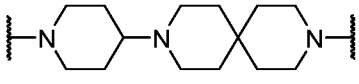
означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

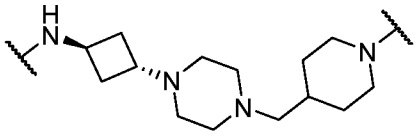
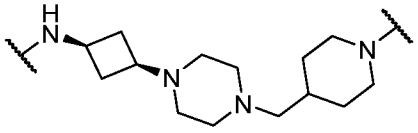
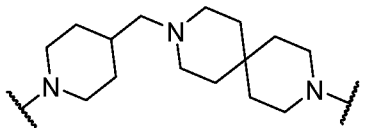
означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

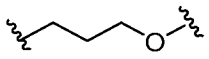
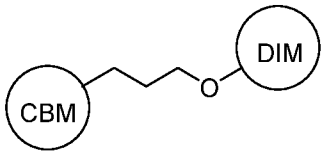
означает  . В некоторых вариантах осуществления, L

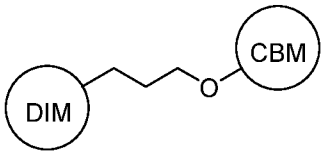
означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых

вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  . В некоторых вариантах осуществления, L означает  .

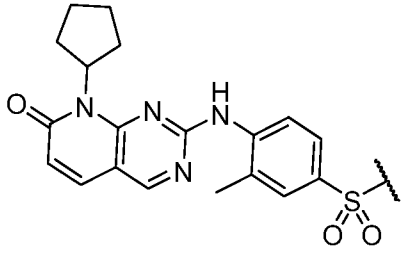
[00180] В отдельном варианте осуществления, L также выбран из значений, представленных в **Таблице B**, ниже.

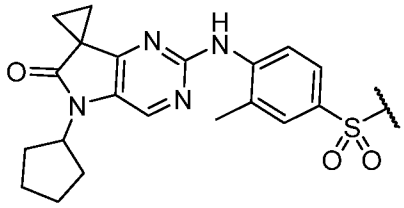
[00181] В некоторых вариантах осуществления, L выбран из значений, представленных в **Таблице 1**, ниже.

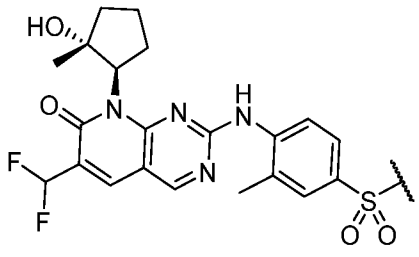
[00182] Без ограничений, точка присоединения L к CBM и DIM может соответствовать, например, в случае когда L означает  , либо варианту 

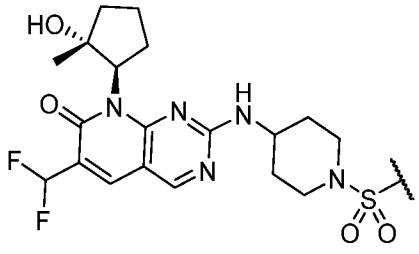
либо варианту 

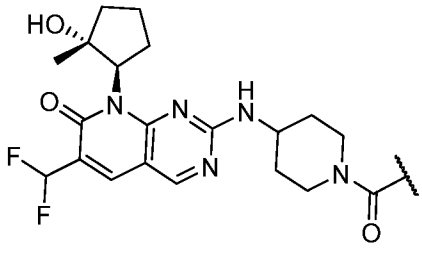
.

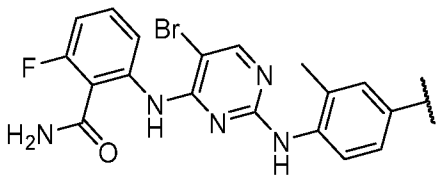
[00183] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

[00184] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

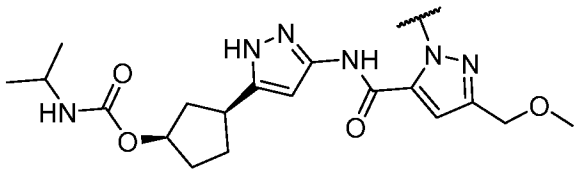
[00185] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

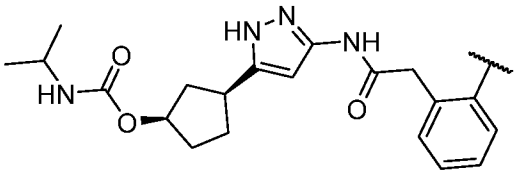
[00186] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

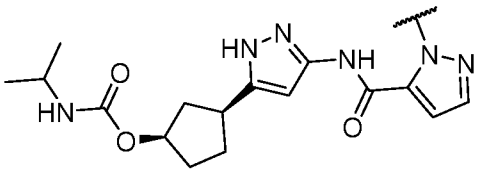
[00187] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

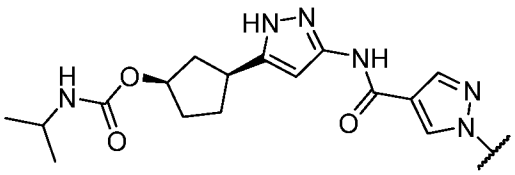
[00188] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

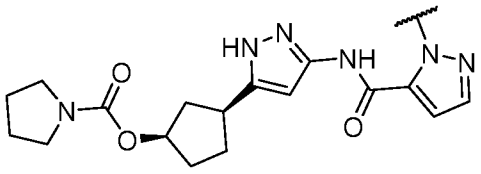
[00189] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM

означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

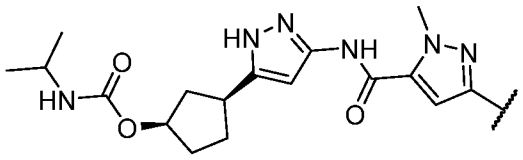
[00190] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

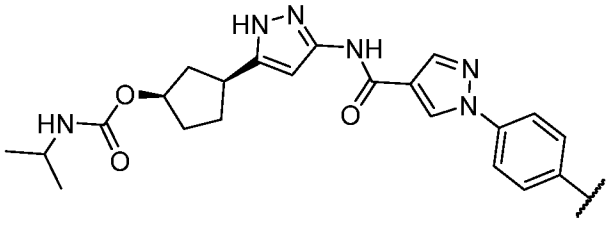
[00191] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

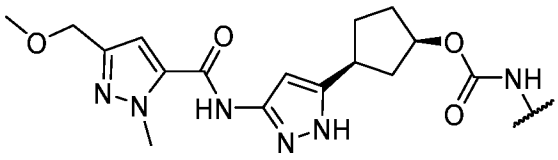
[00192] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

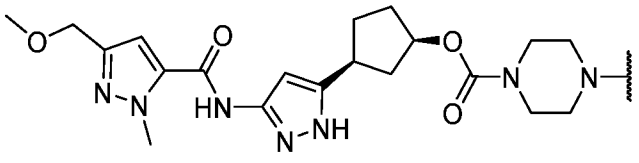
[00193] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из

приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

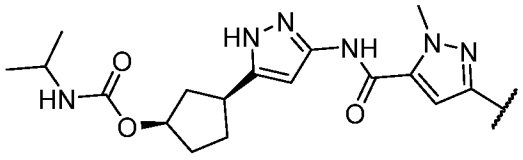
[00194] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

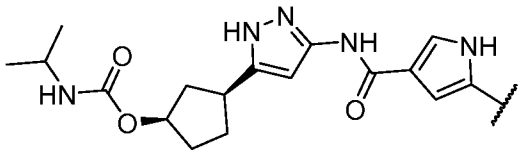
[00195] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

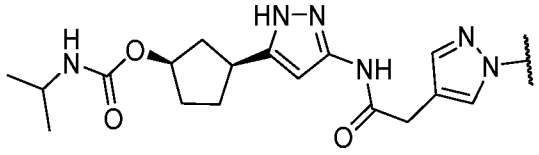
[00196] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

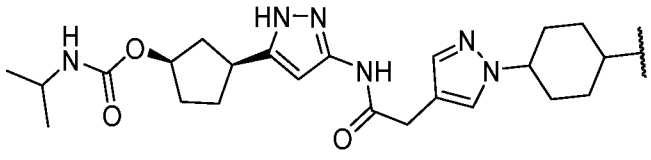
[00197] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  .

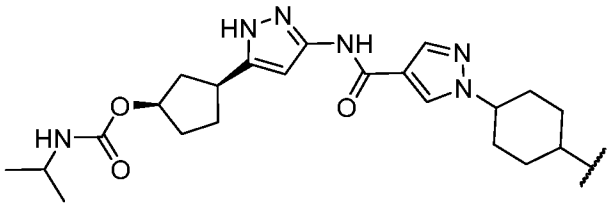
[00198] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM

означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

[00199] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

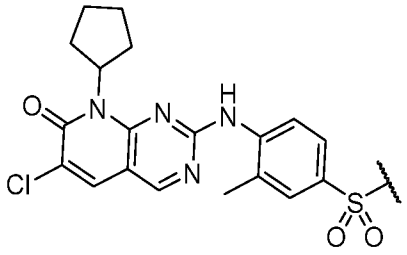
[00200] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

[00201] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

[00202] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из

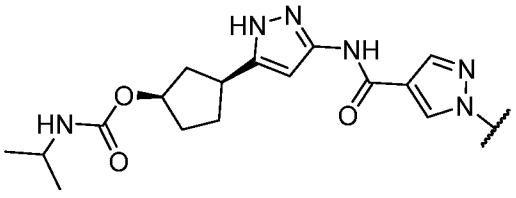
приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

[00203] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM



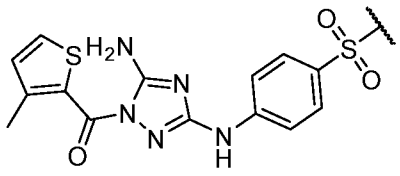
означает , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

[00204] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM



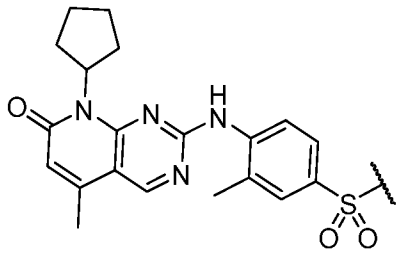
означает , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

[00205] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM

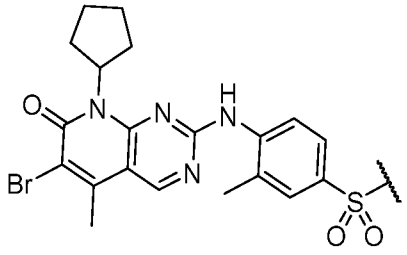


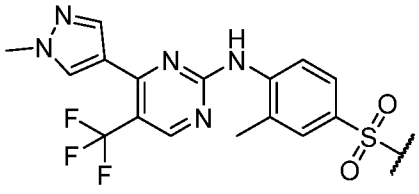
означает , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

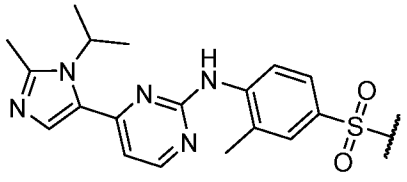
[00206] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM

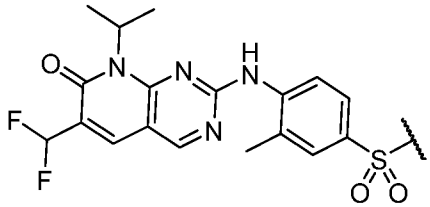


означает , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

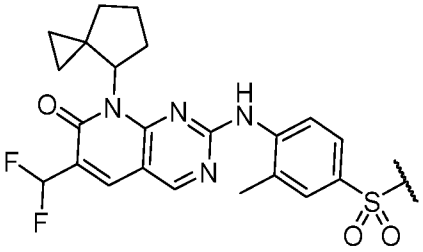
[00207] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

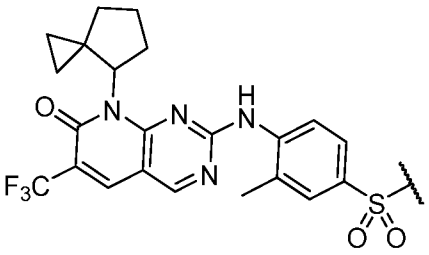
[00208] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

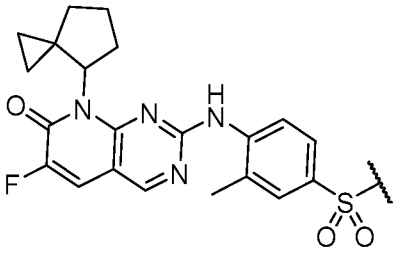
[00209] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

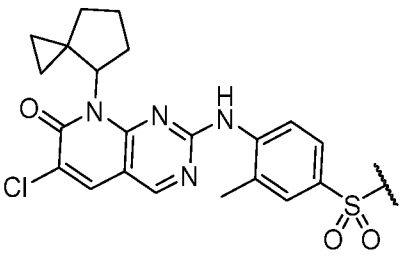
[00210] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице А** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице В** ниже.

[00211] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM

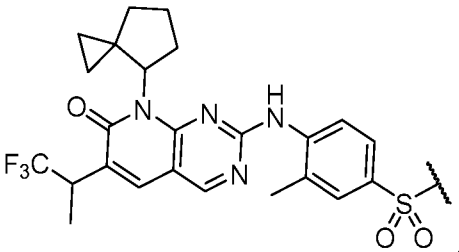
означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

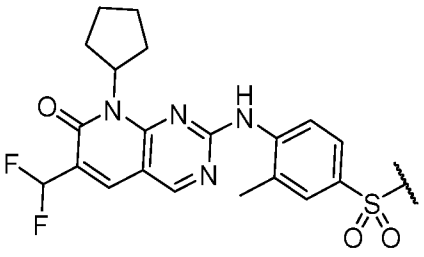
[00212] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

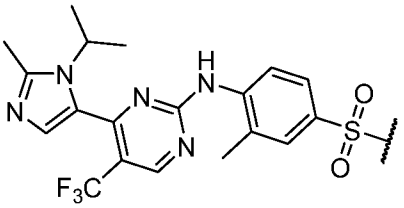
[00213] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

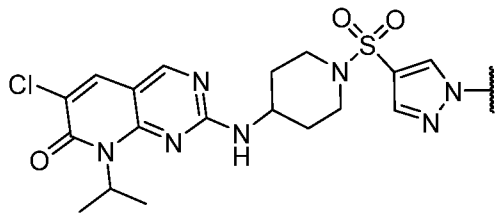
[00214] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

[00215] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM

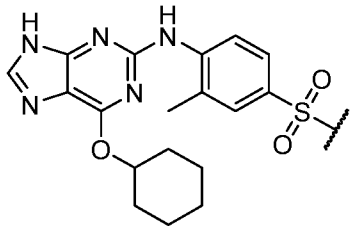
означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

[00216] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

[00217] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

[00218] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

[00219] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM

означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

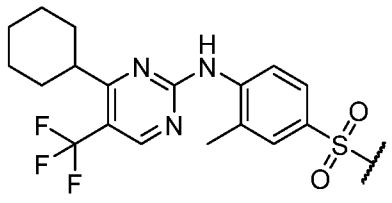
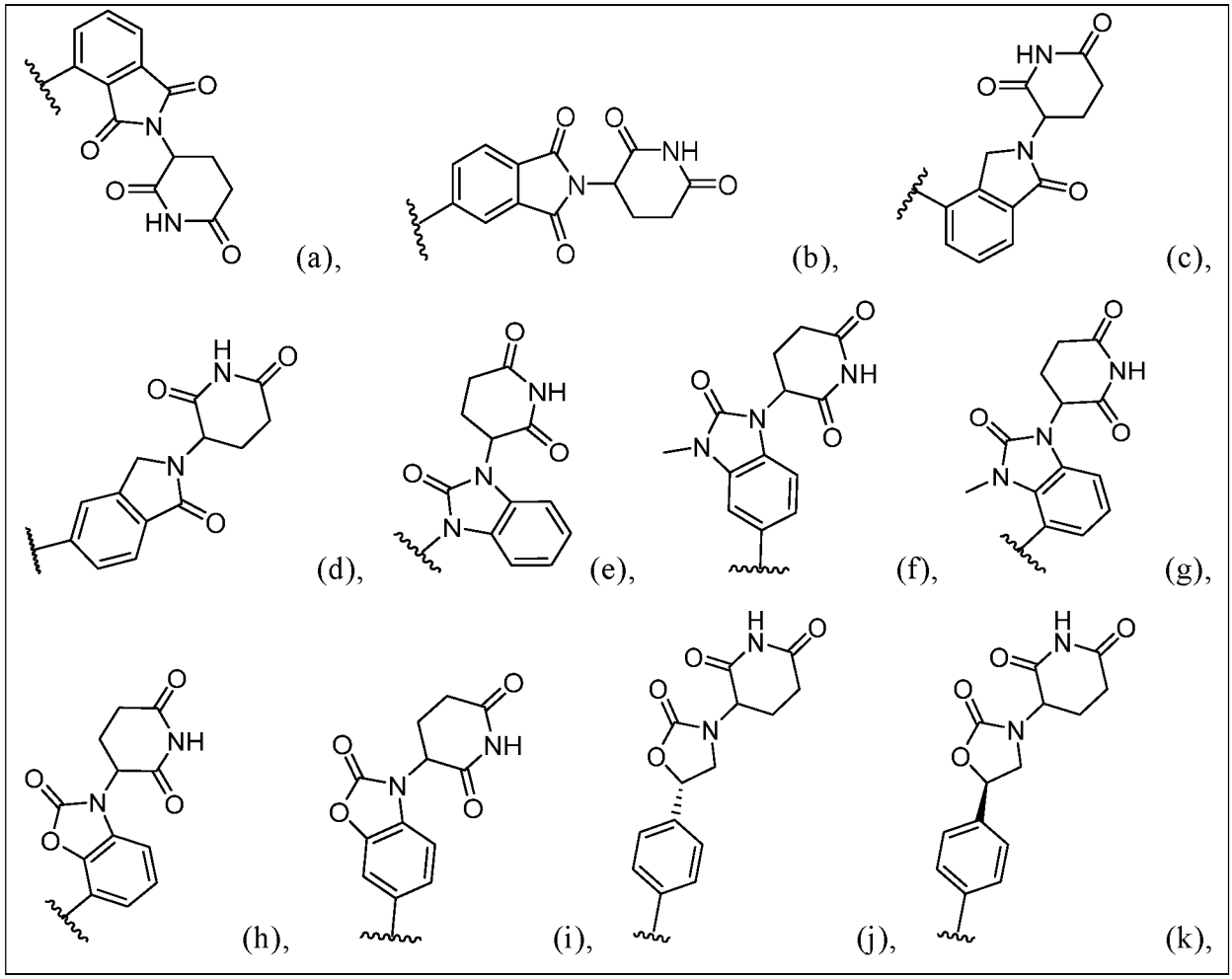
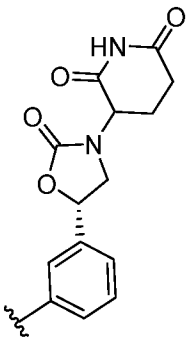
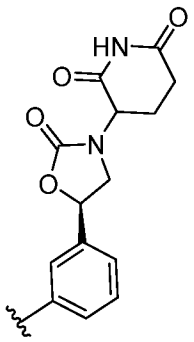
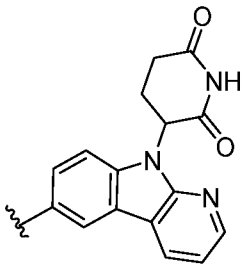
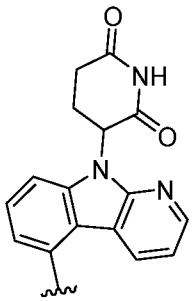
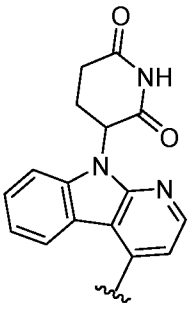
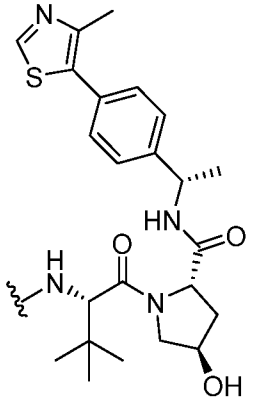
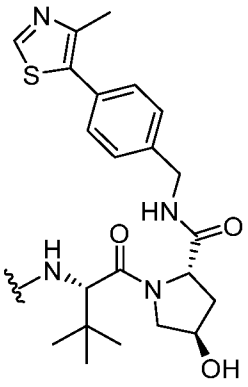
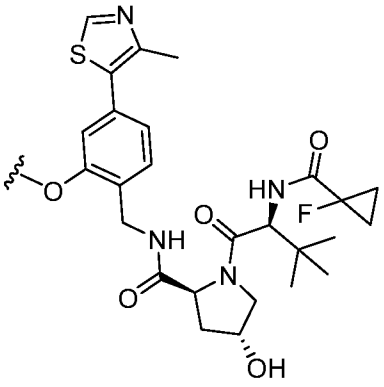
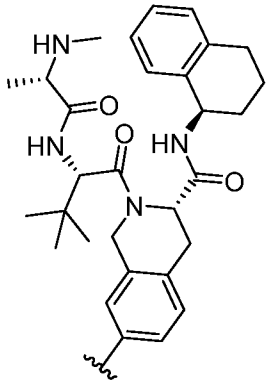
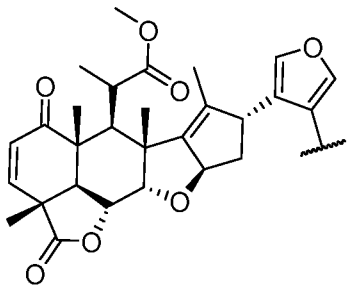
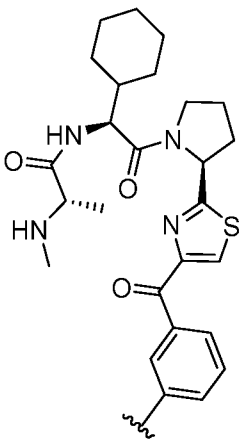
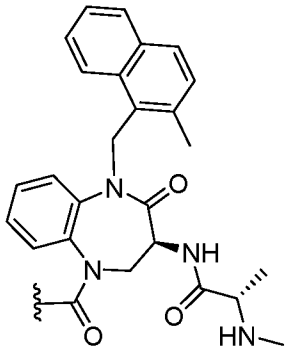
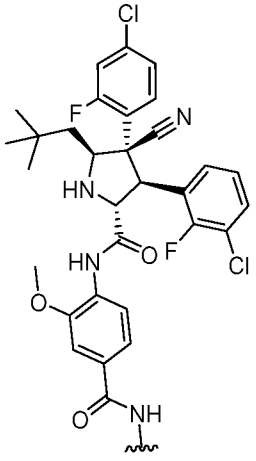
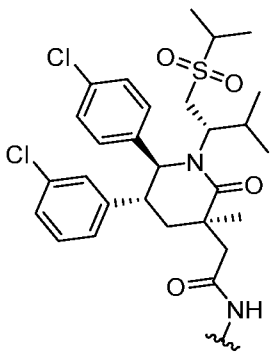
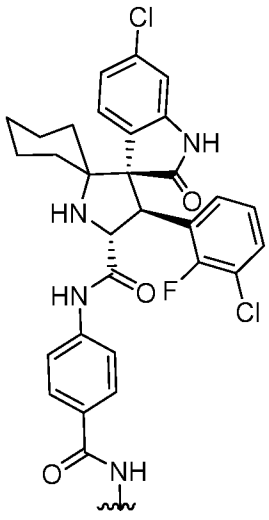
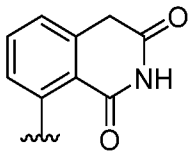
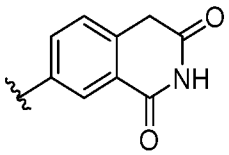
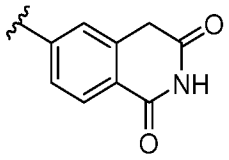
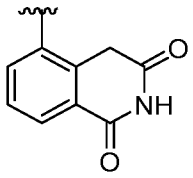
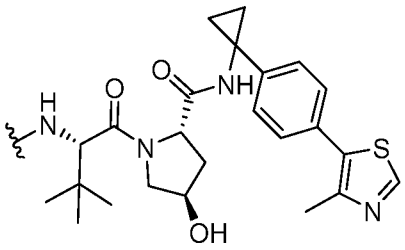
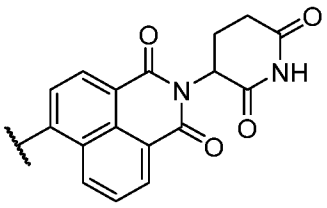
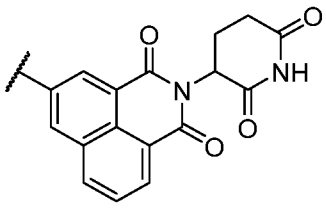
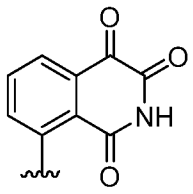
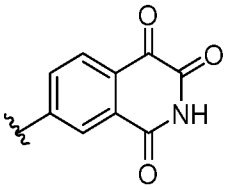
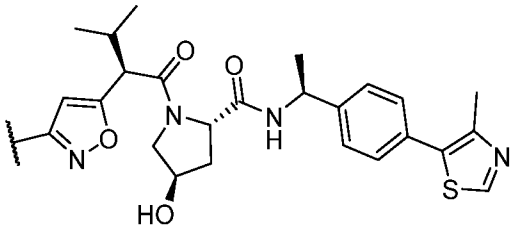
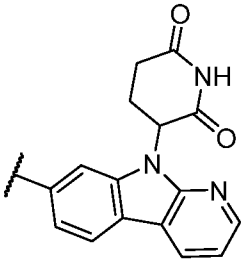
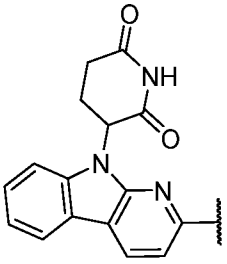
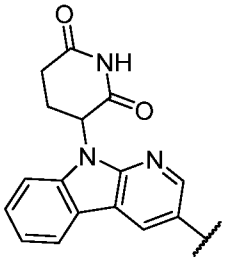
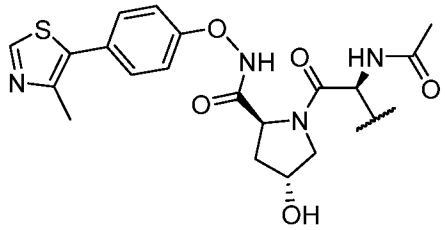
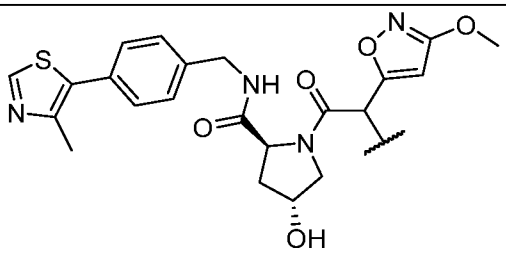
[00220] В некоторых вариантах осуществления, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбрано(-а) из таковых, где CBM означает  , LBM выбран из любого из приведенных в **Таблице A** ниже, и L выбран из любого из приведенных в **Таблице B** ниже.

Таблица A. Иллюстративный фрагмент, связывающий E3 лигазу (LBM)

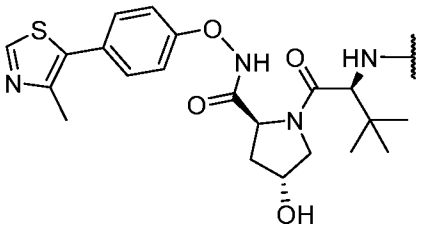



(l),

(m),

(n),

(o),

(p),

(q),

(r),

(s),

(t),

(u),

(v),

(w),

(x),

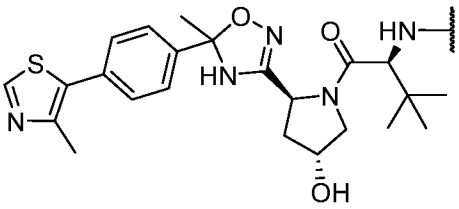

(y),

(z),

(aa),

(bb),

(cc),

(dd),

(ee),

(ff),

(gg),

(hh),

(ii),

(jj),

(kk),

(ll),

(mm),

(nn),



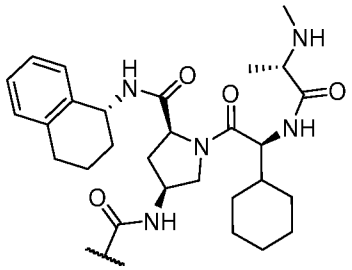
(oo),



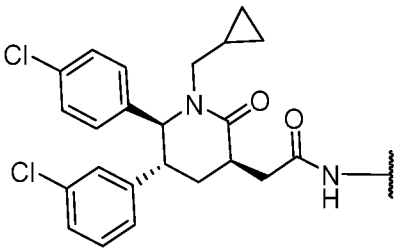
(pp),



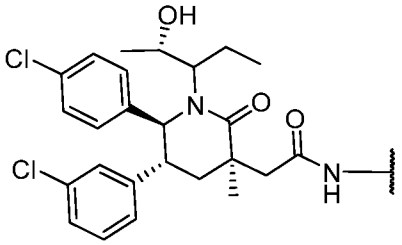
(qq),



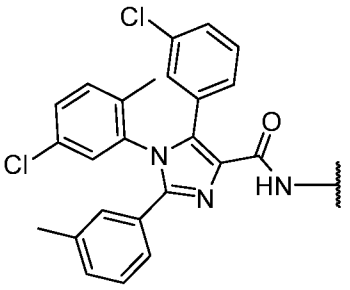
(rr),



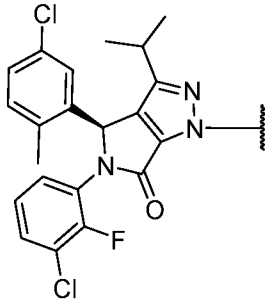
(ss),



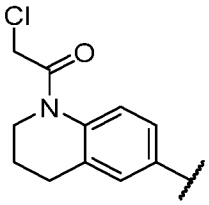
(tt),



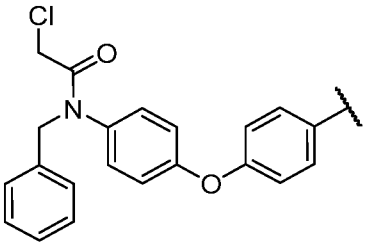
(uu),



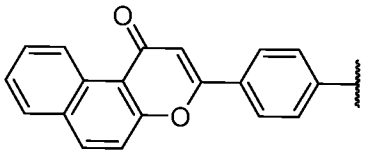
(vv),



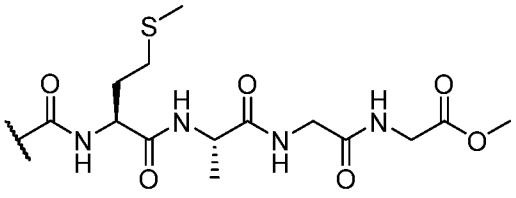
(ww),



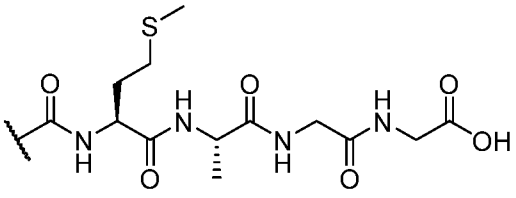
(xx),



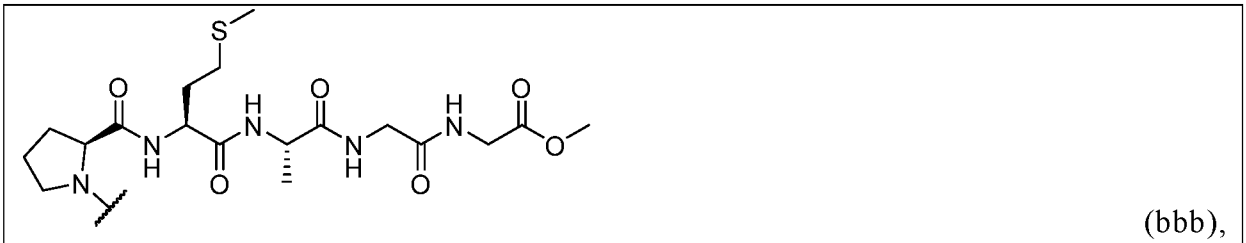
(vv),



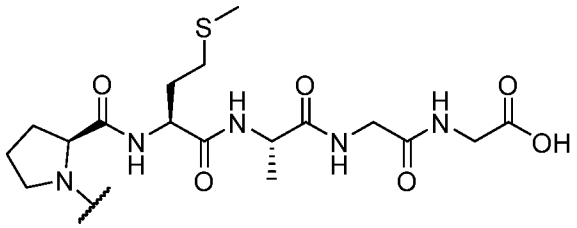
(zz),



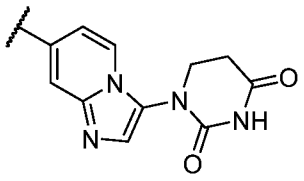
(aaa),



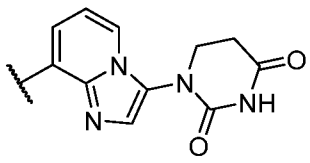
(bbb),



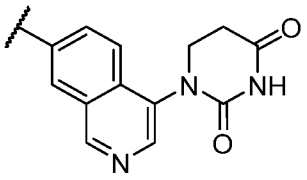
(ccc),



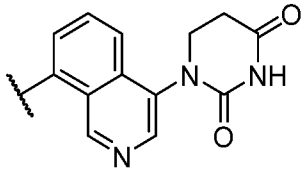
(ddd),



(eee),

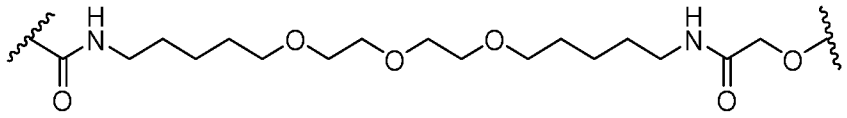


(fff),

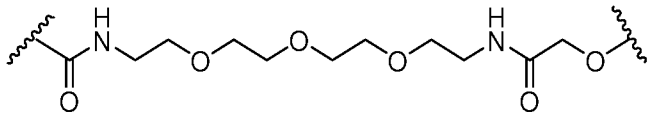


(ggg).

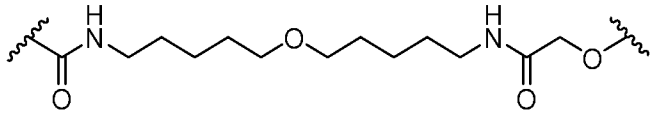
Таблица B. Иллюстративные Линкеры (L)



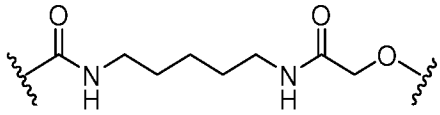
(1),



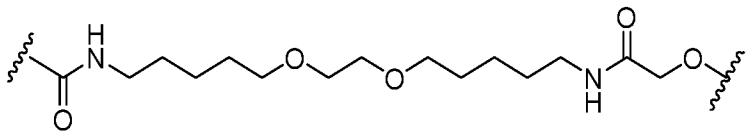
(2),



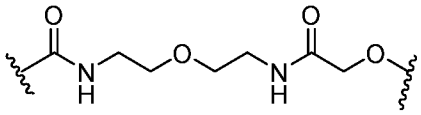
(3),



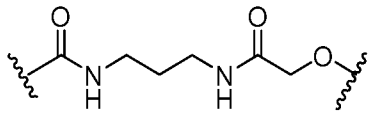
(4),



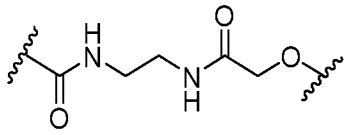
(5),



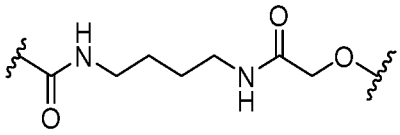
(6),



(7),

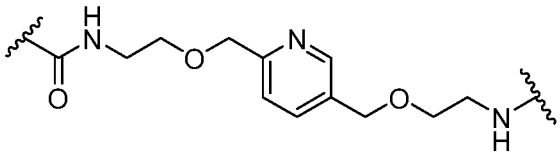


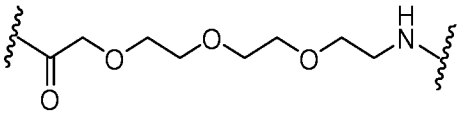
(8),

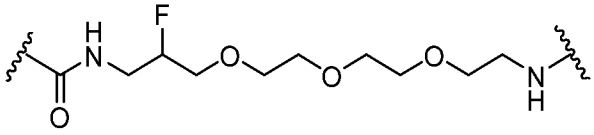


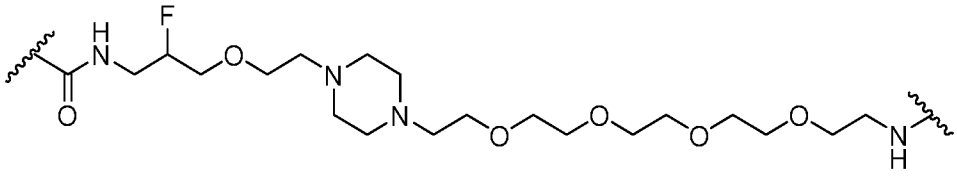
(9),

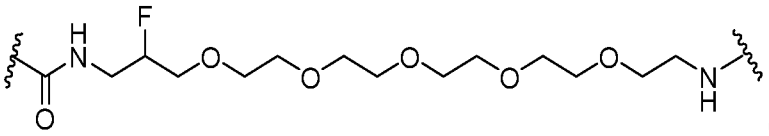
(10),

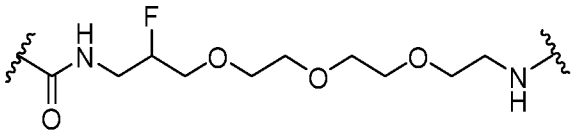

(11),

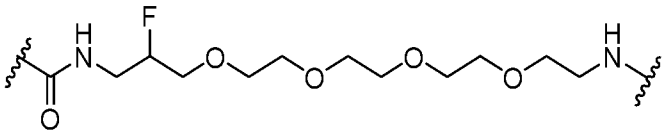

(12),

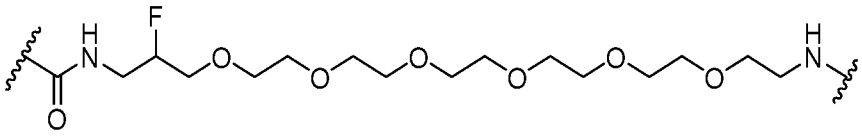

(13),

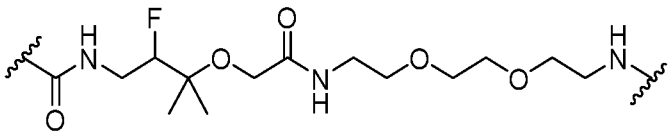

(14),

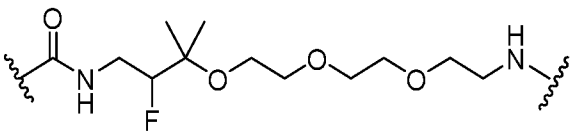

(15),

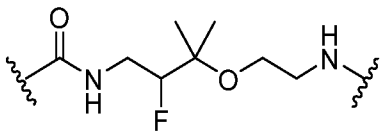

(16),

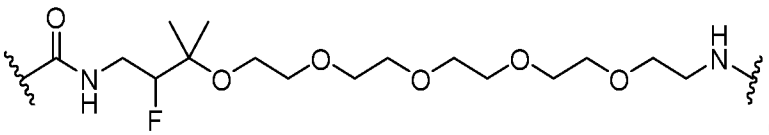

(17),

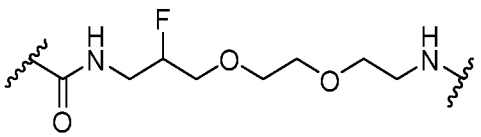

(18),

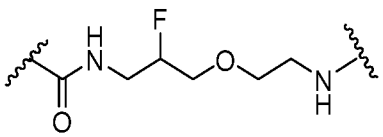

(19),

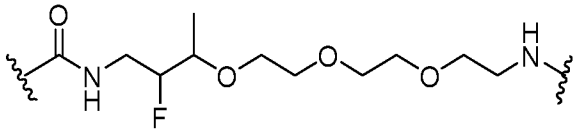

(20),

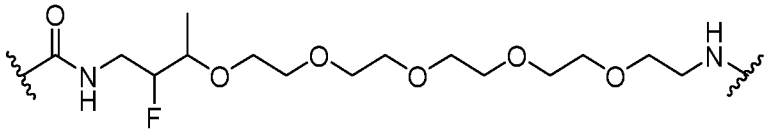

(21),

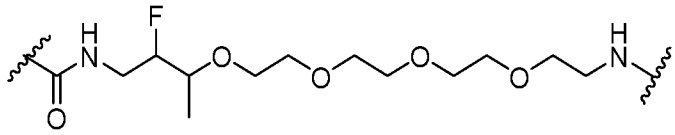

(22),

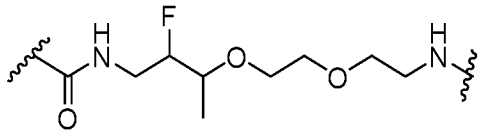

(23),

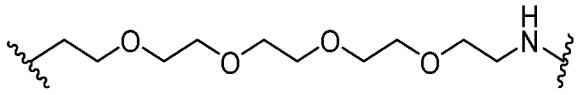

(24),

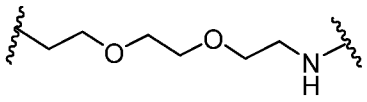

(25),

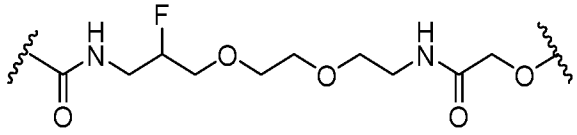

(26),

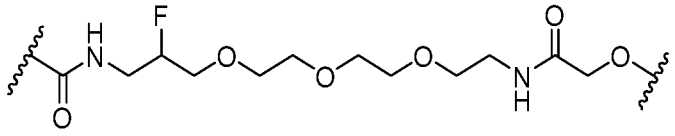

(27),

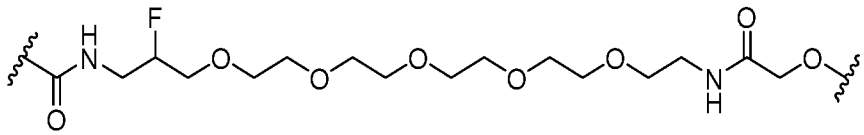

(28),

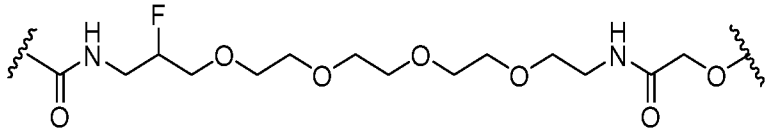

(29),

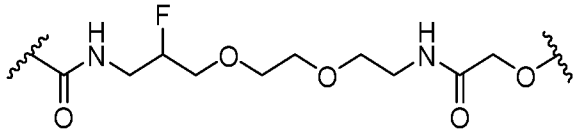

(30),

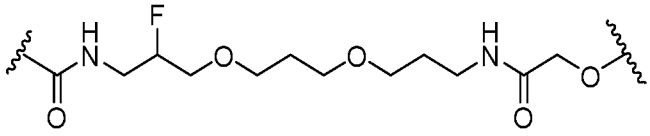

(31),

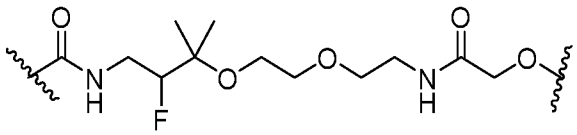

(32),

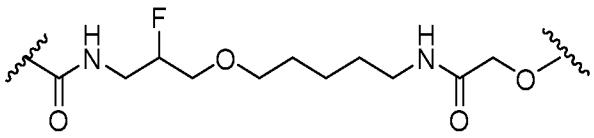
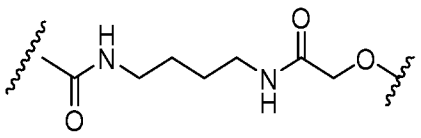
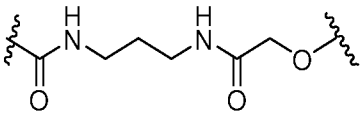
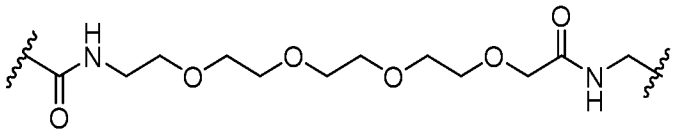
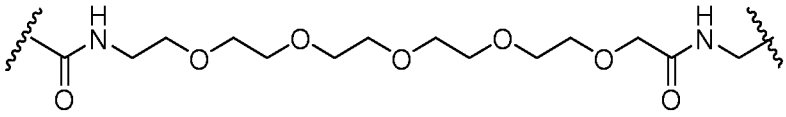
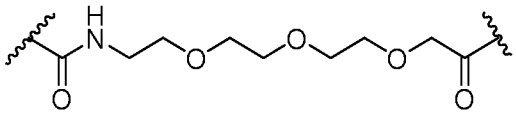
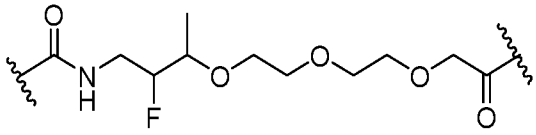
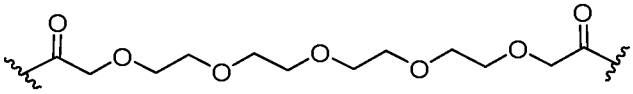
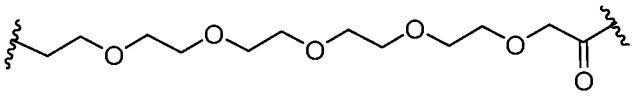
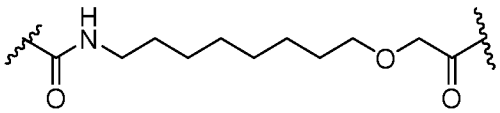
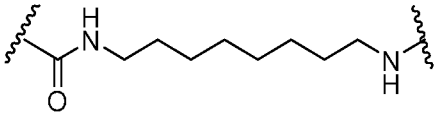
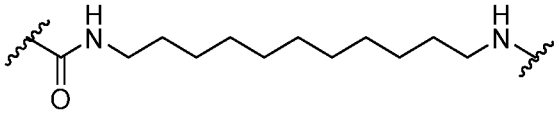
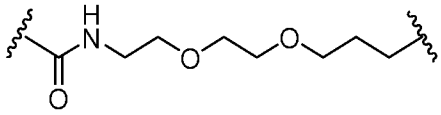
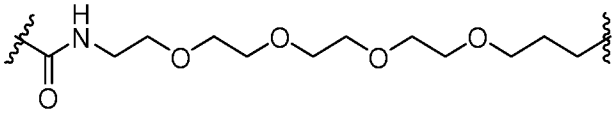
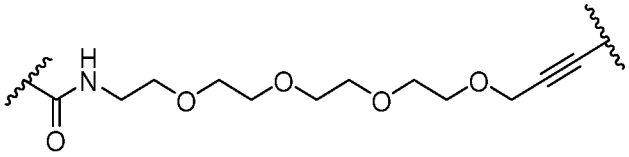
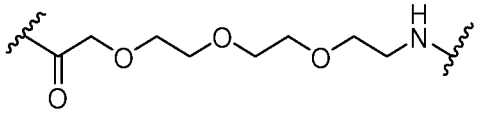
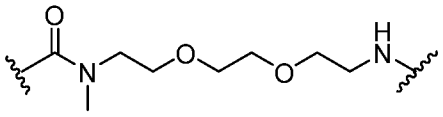
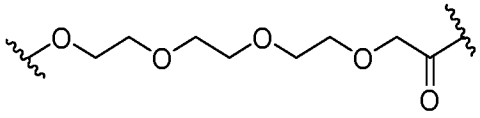
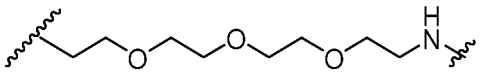
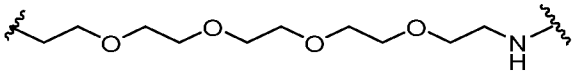
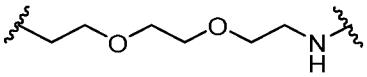
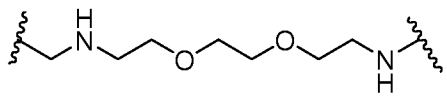

(33),

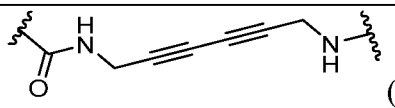
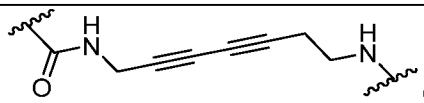
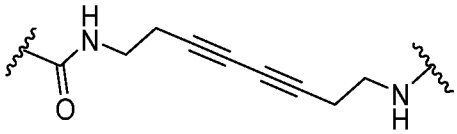
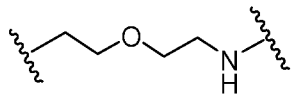
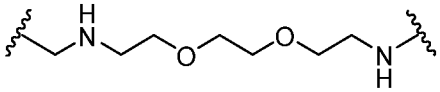
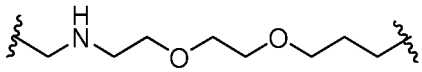
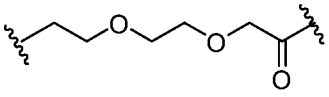
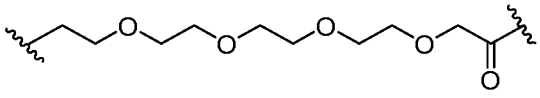
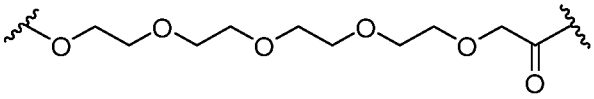
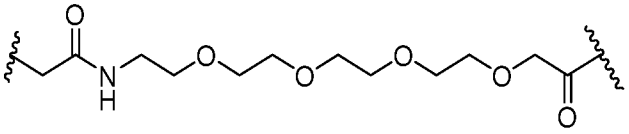
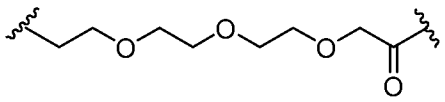
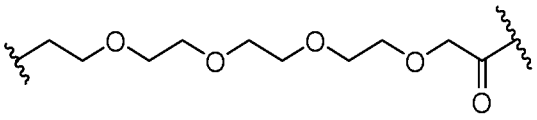
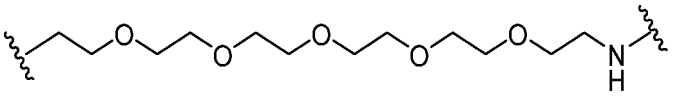
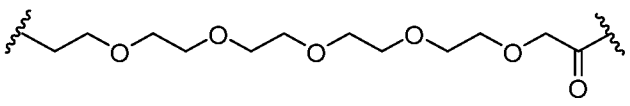
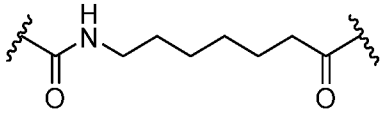
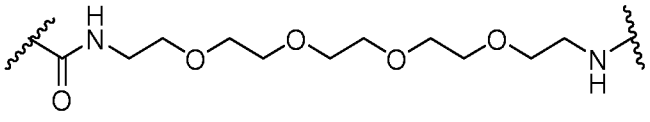
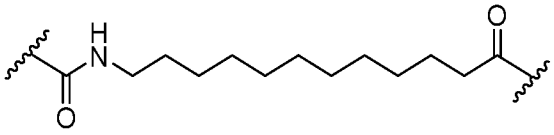
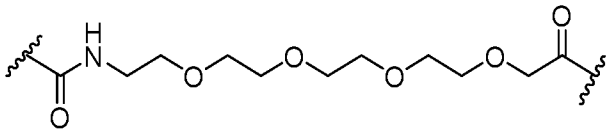
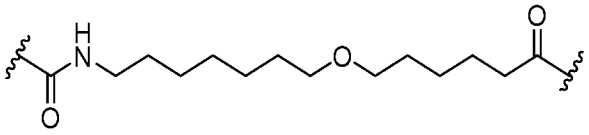
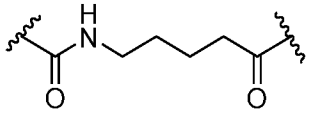

(34),

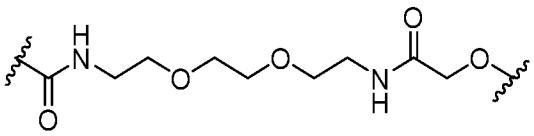

(35),

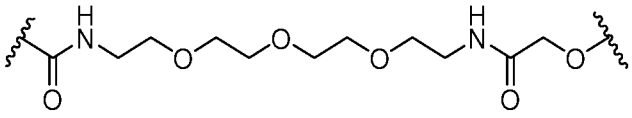

(36),

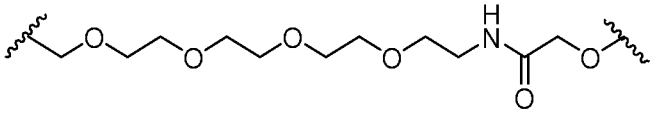

(37),

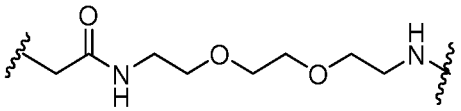

(38),

(39),

(40),

(41),

(42),

(43),

(44),

(45),

(46),

(47),

(49),

(50),

(51),

(52),

(53),

(54),

(55),

(56),

(57),

(58),

(59),

(60),

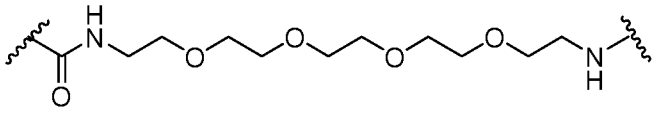

(61),

(62),

(63),

(64),

(65),

(66),

(67),

(68),

(69),

(70),

(71),

(72),

(73),

(74),

(75),

(76),

(77),

(78),

(79),

(80),

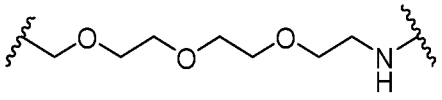

(81),

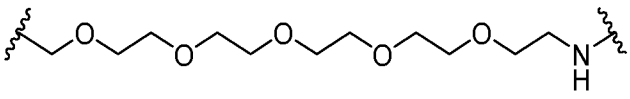

(82),

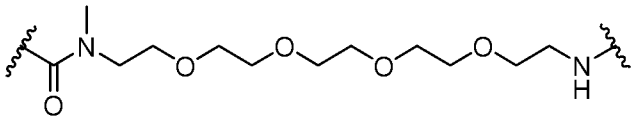

(83),

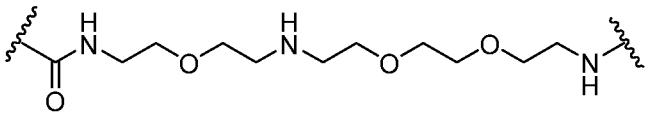


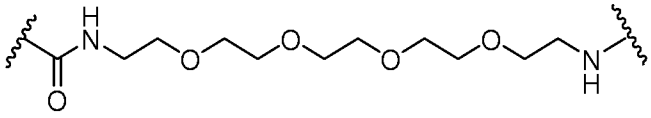

(84),

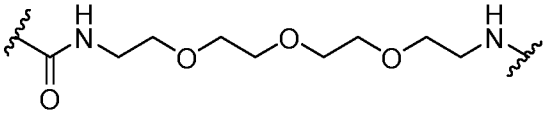

(86).

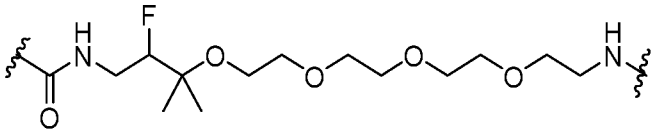


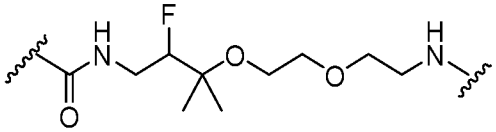

(87),

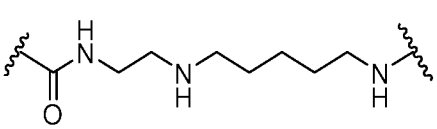

(89),

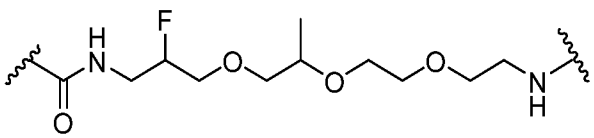

(90),

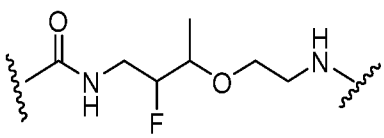

(91),

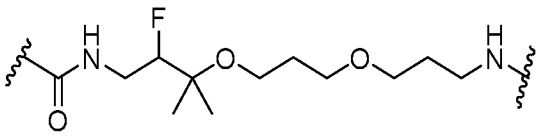
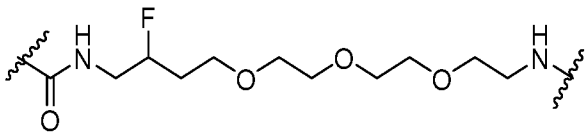

(92),

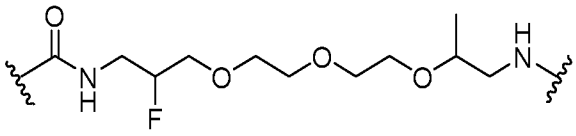

(93),

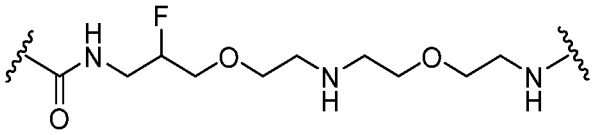

(94),

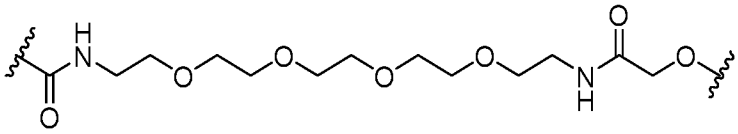

(95),

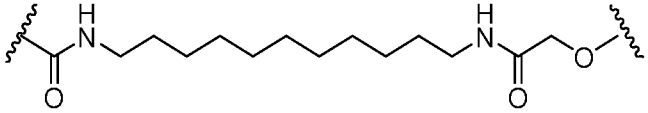

(96),

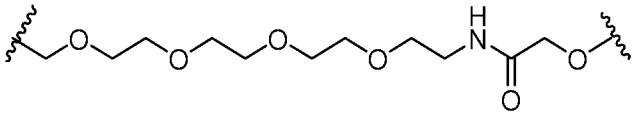
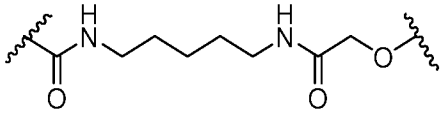

(97),


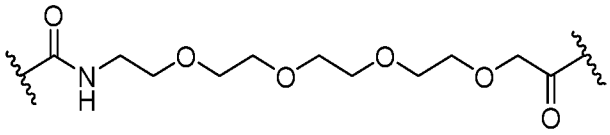

(98),
(99),

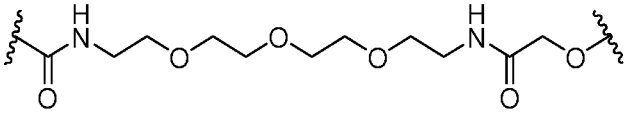

(100),

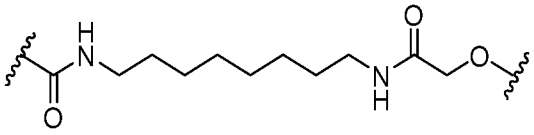
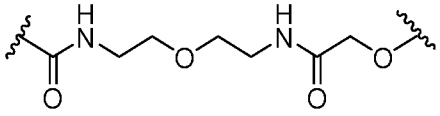

(101),

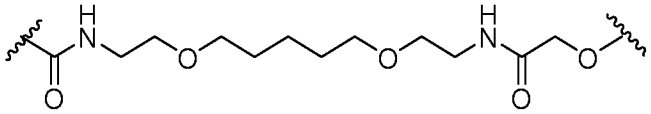

(102),

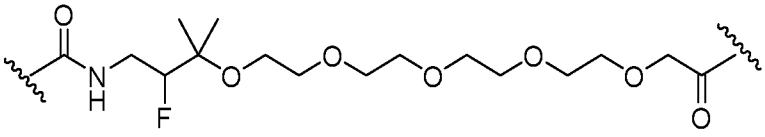

(103),


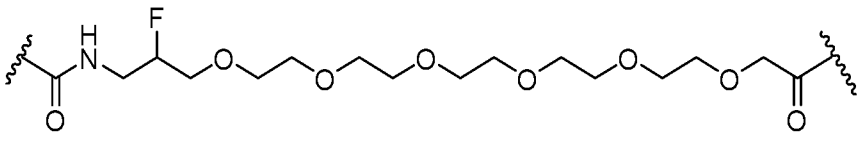

(104),
(105),

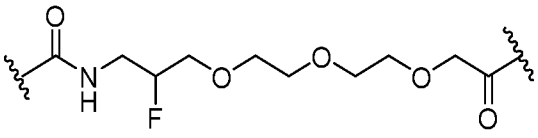

(106),

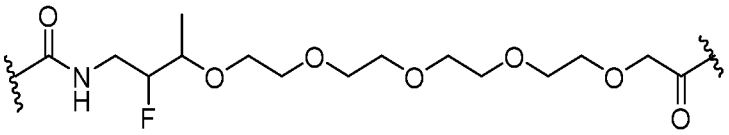

(107),

(108),

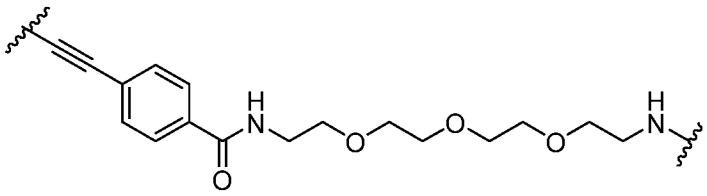

(109),

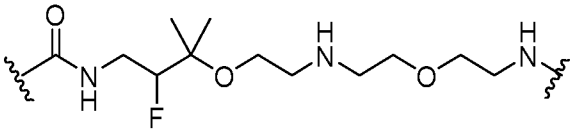

(110),

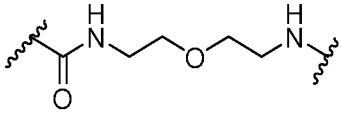

(111),

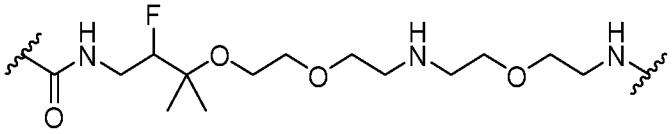

(112),

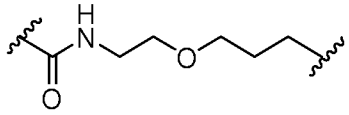

(113),

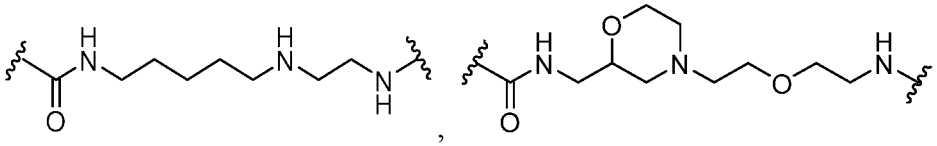

(114),

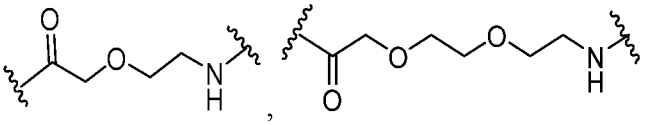

(115),

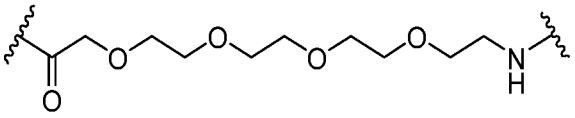

(116),

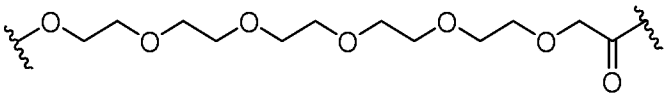

(117),

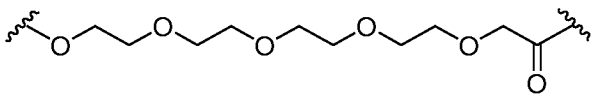

(118),

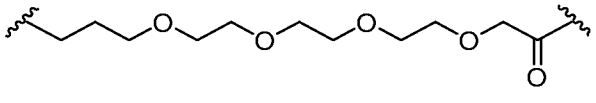

(119),

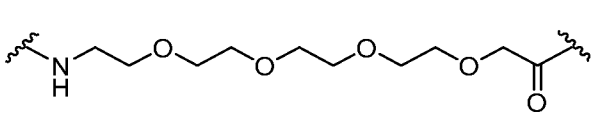
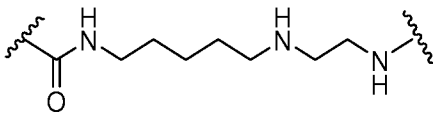
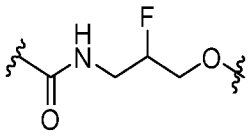
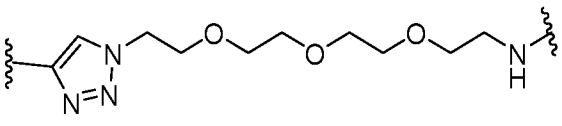
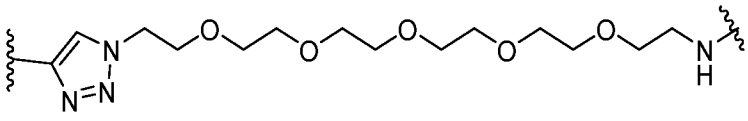
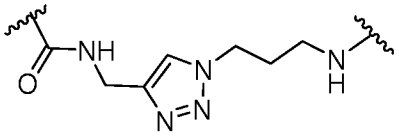
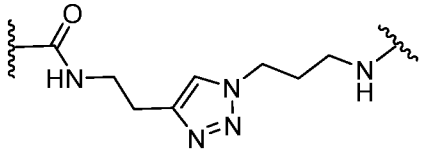
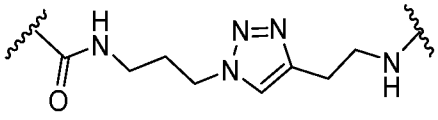
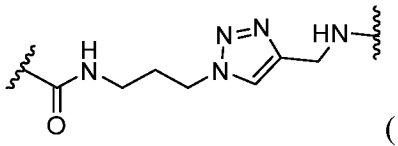
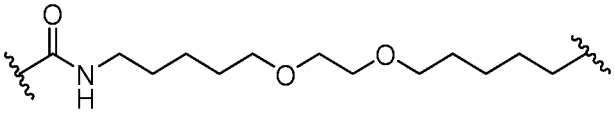
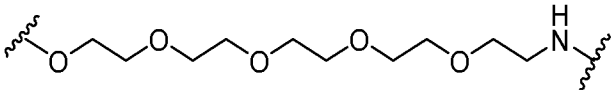
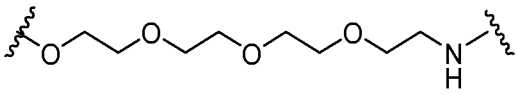
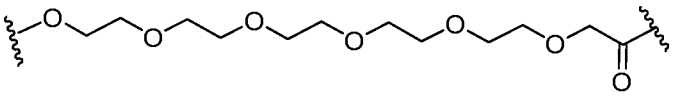
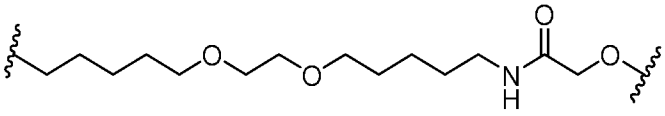
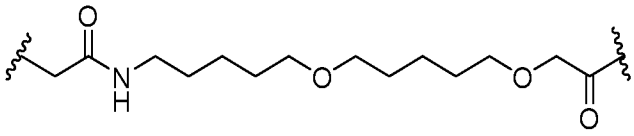
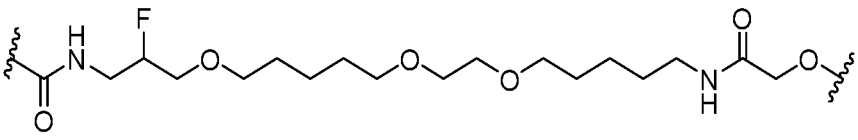

(120),

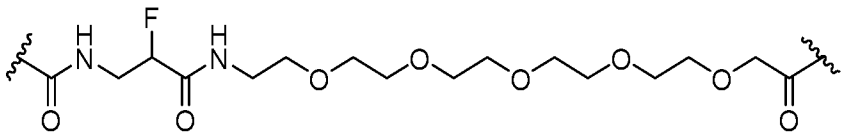

(121),

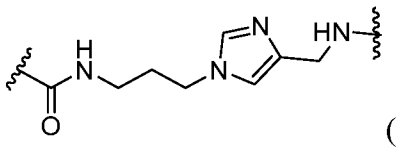

(122),

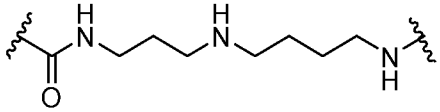

(123),

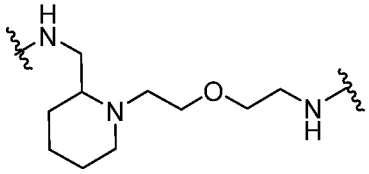

(124),

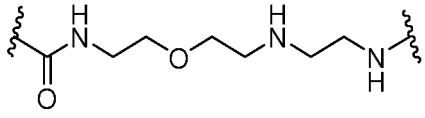

(125),


(126),

(127),

(128),

(129),

(130),

(131),

(132),

(133),

(134),

(135),

(136),

(137),

(138),

(139),

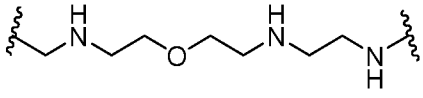

(140),

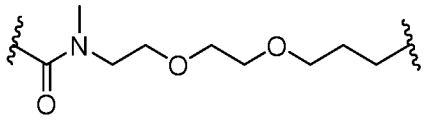

(141),

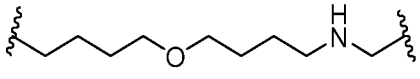

(142),

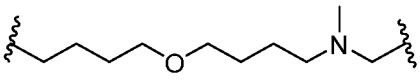

(143),

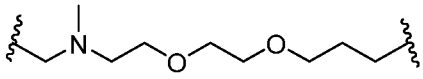

(144),

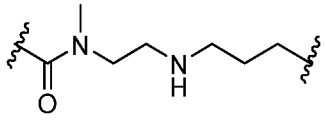

(145),

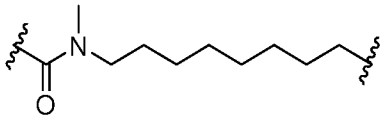

(146),

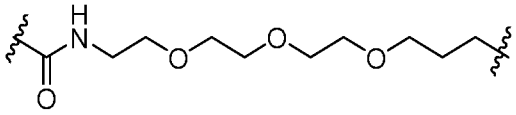

(147),

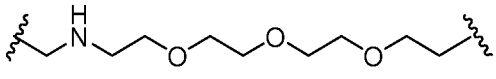

(148),

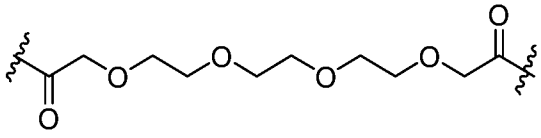

(149),

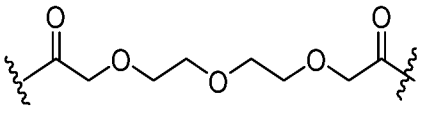

(150),

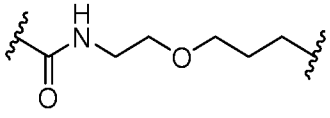

(151),

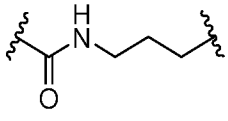

(152),

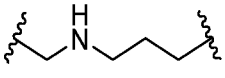

(153),

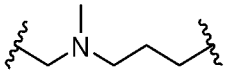

(154),

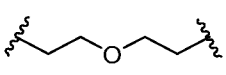

(155),

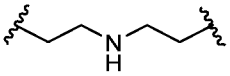

(156),

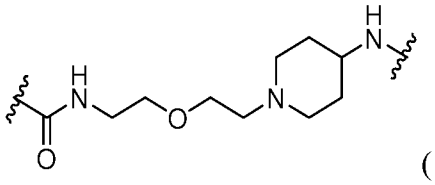

(157),

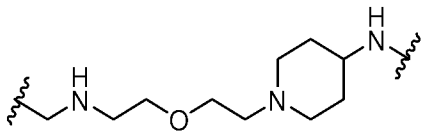
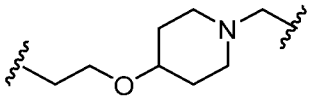
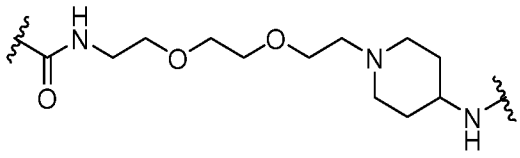
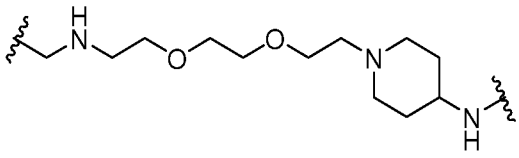
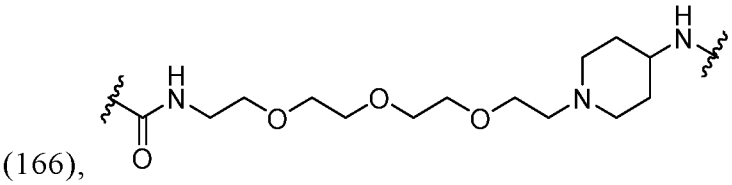

(158),

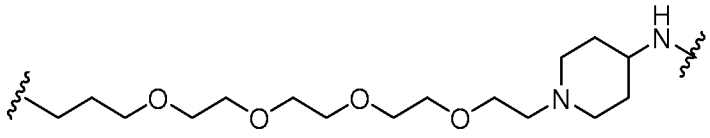
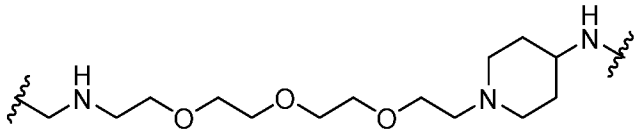
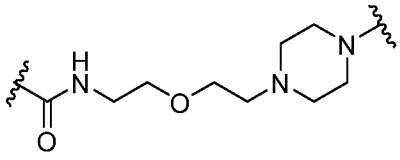
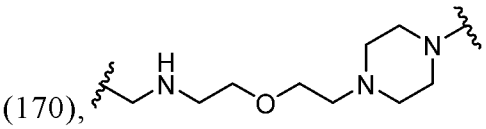

(159),

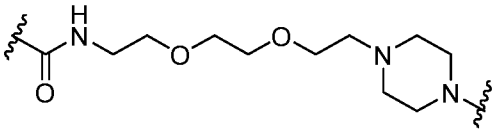
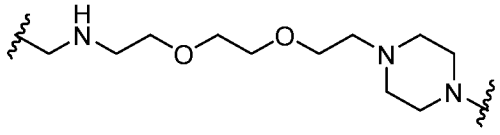
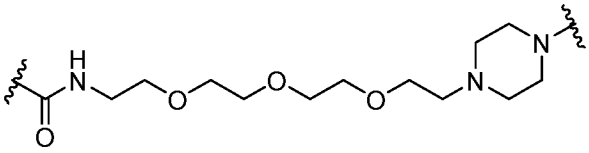
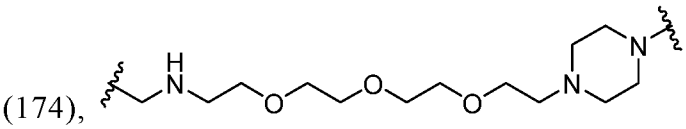

(160),

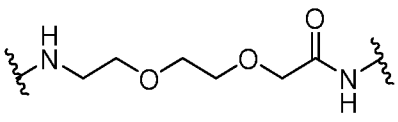
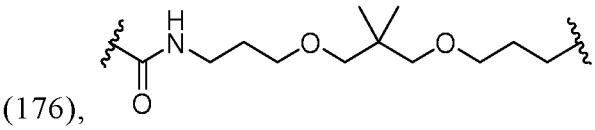

(161),

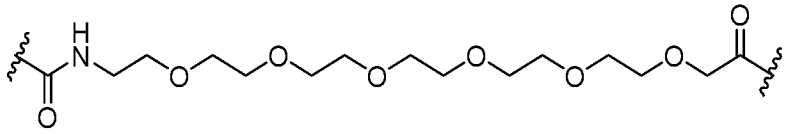
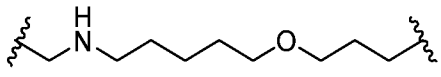
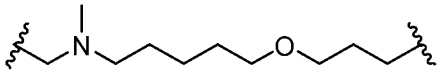

(162),

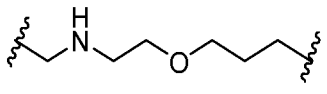
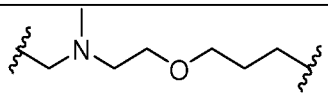
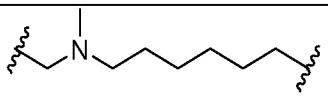
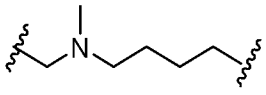
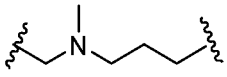
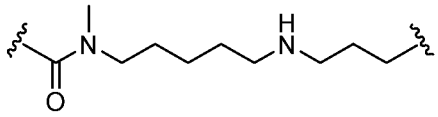
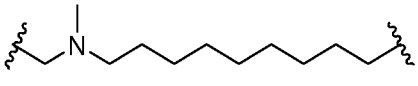
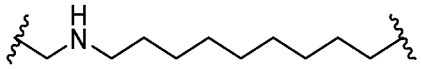
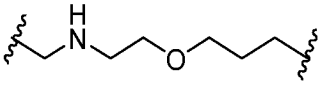
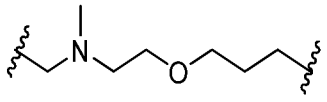
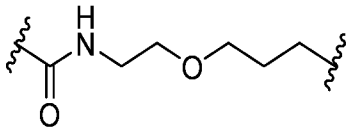
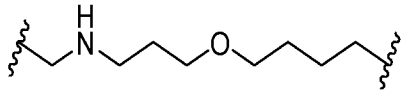
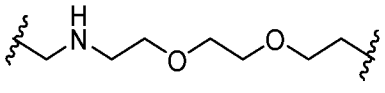
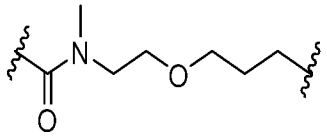
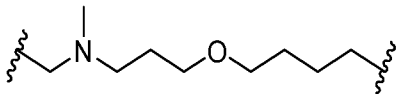
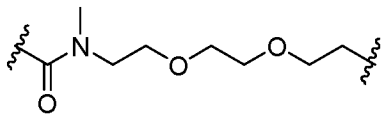
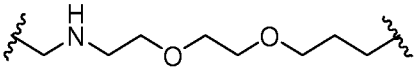
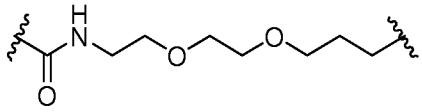
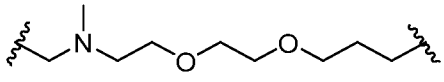
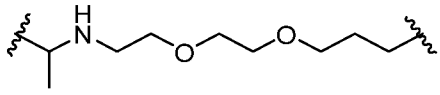
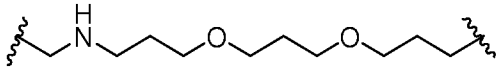
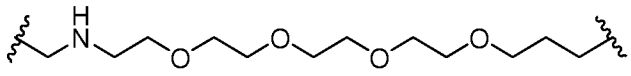
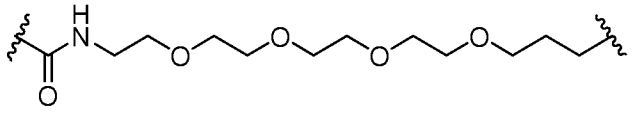
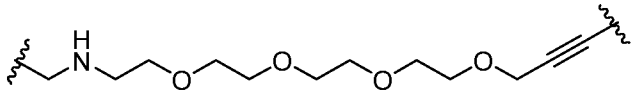
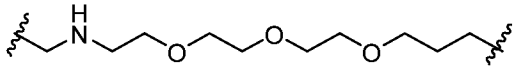
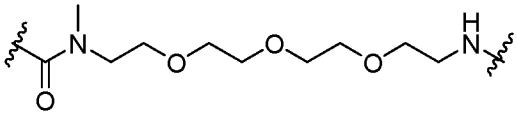

(163),

(164),

(165),


(166),

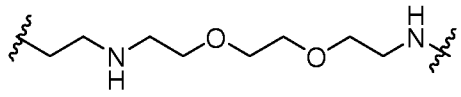
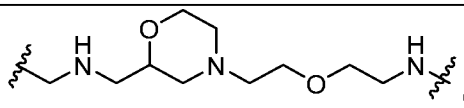
(167),

(168),

(169),


(170),

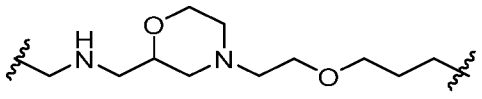
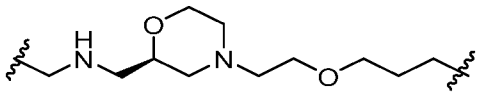
(171),

(172),

(173),


(174),

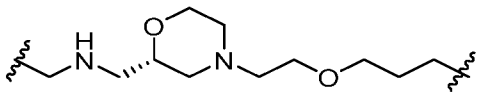
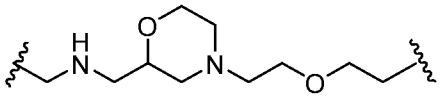
(175),


(176),

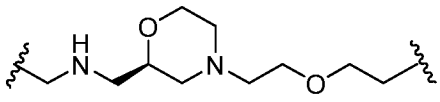
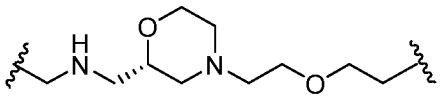
(177),

(178),

(179),

(180),

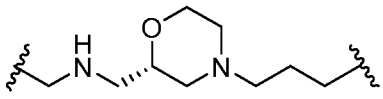
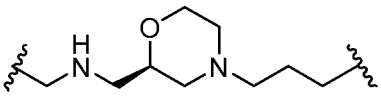

(181),

(182),

(183),

(184),

(185),

(186),

(187),

(188),

(189),

(190),

(191),

(192),

(193),

(194),

(195),

(196),

(197),

(198),

(199),

(200),

(201),

(202),

(203),

(204),

(205),


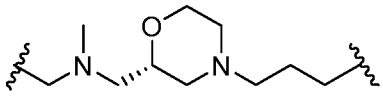
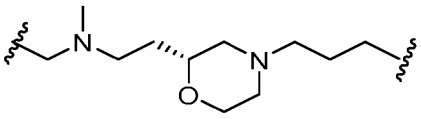
(206),  (207),  (208),

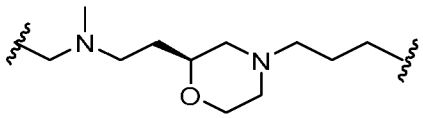
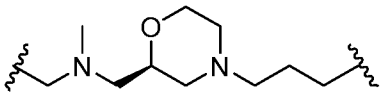
 (209),  (210),

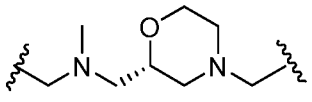
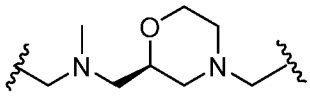
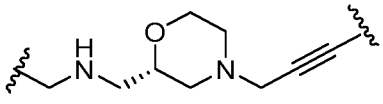
 (211),  (212),

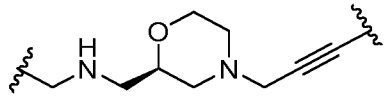
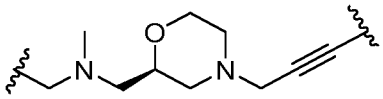
 (213),  (214),

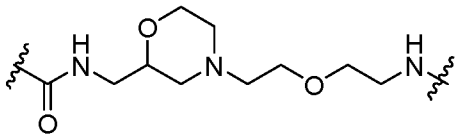
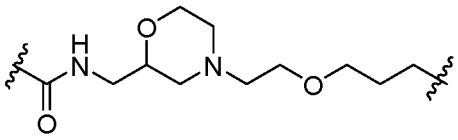
 (215),  (216),

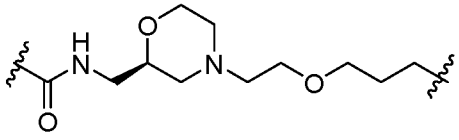
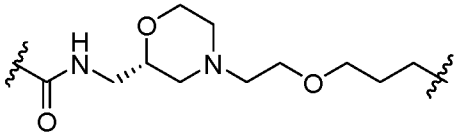
 (217),  (218),

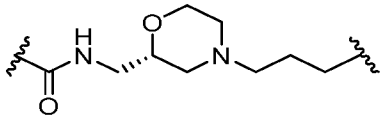
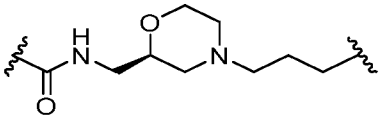
 (219),  (220),

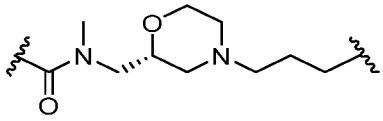
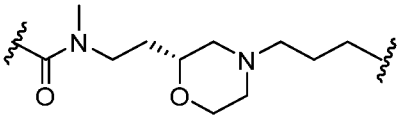
 (221),  (222), 

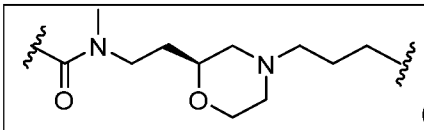
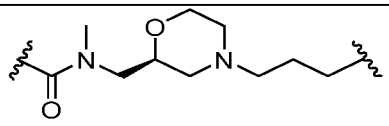
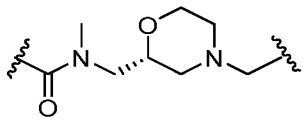
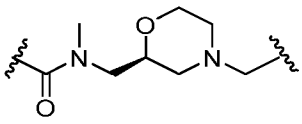
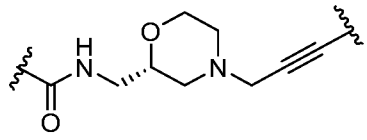
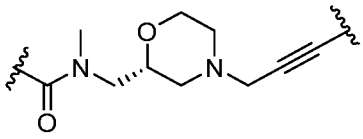
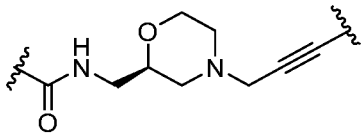
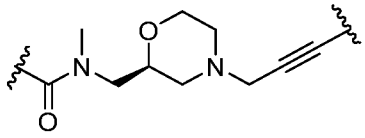
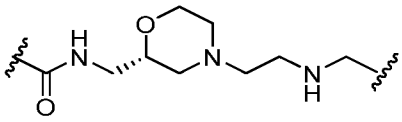
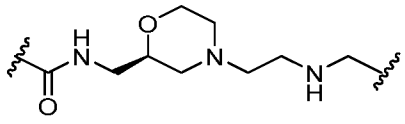
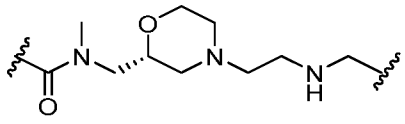
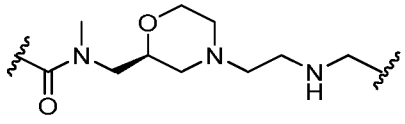
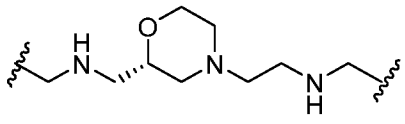
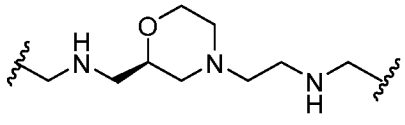
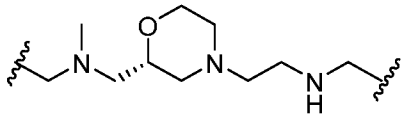
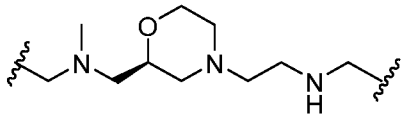
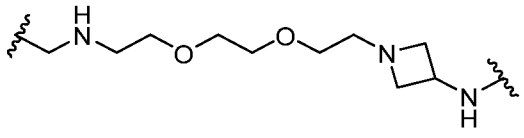
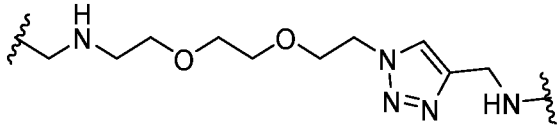
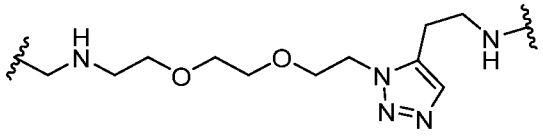
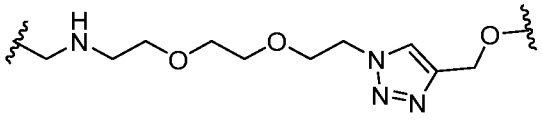
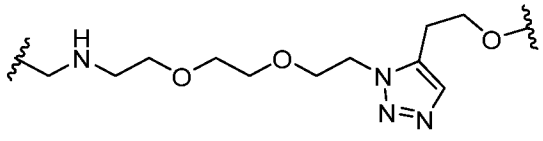
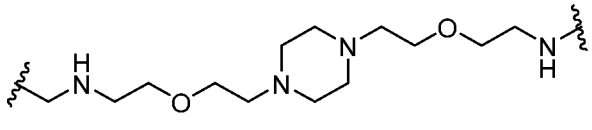
(223),  (224),  (225),

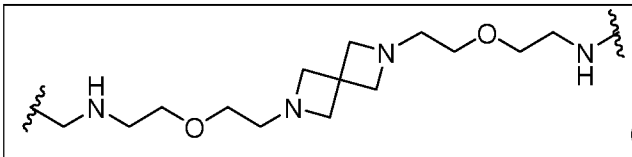
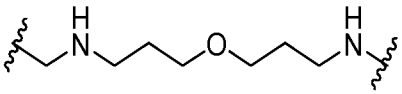
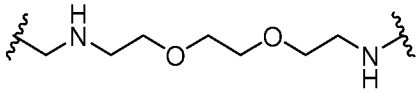
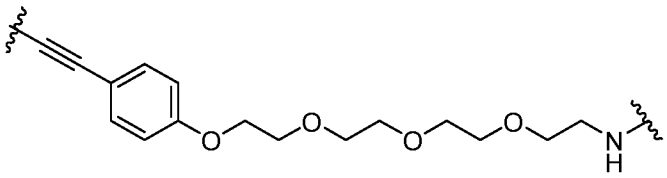
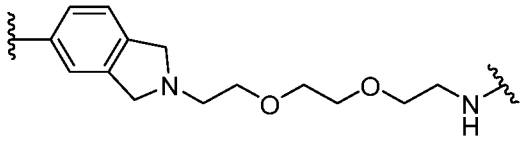
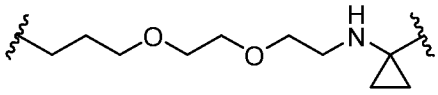
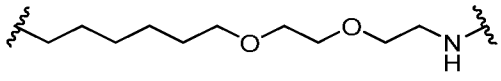
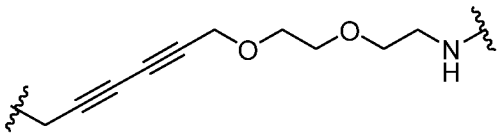
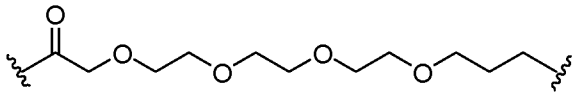
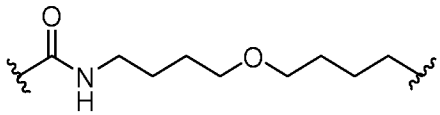
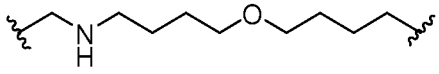
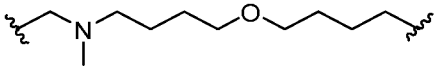
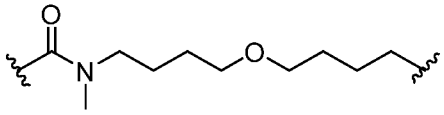
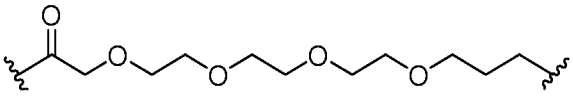
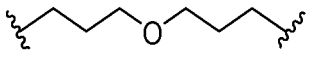
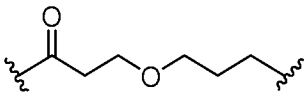
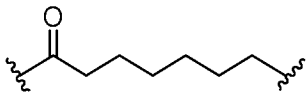
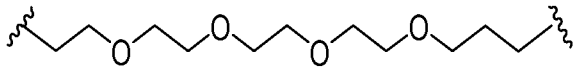
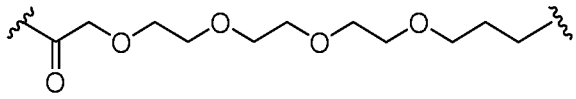
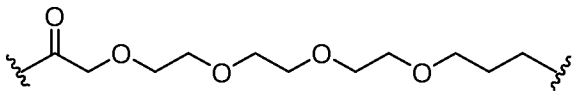
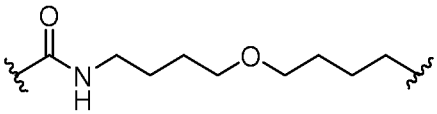
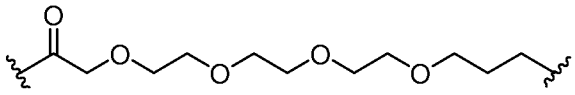
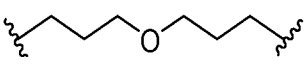
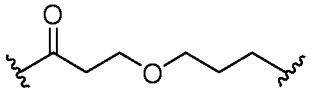
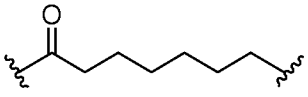
 (226),  (227),

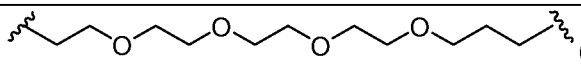
 (228),  (229),

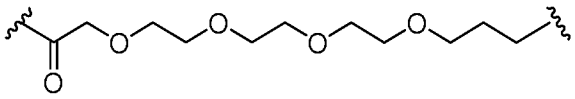
 (230),  (231),

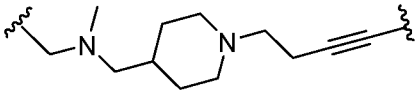
 (232),  (233),

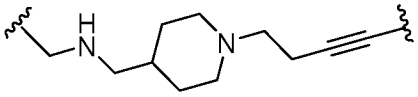

(234),

(235),

(236),

(237),

(238),

(239),

(240),

(241),

(242),

(243),

(244),

(245),

(246),

(247),

(248),

(249),

(250),

(251),


(253),
(254),

(255),

(256),

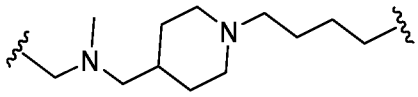

(257),

(258),

(259),


(260),
(261),


(262),
(263),


(264),
(265),


(266),
(267),

(268),

(269),

(270),

(271),

(272),

(273),

(274),

(275),

(276),

(277),

(278),

(279),

(280),

(281),

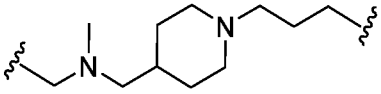

(282),

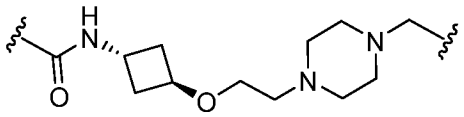

(283),

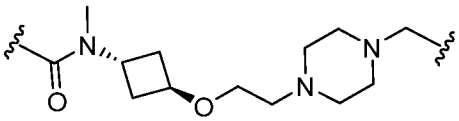

(284),

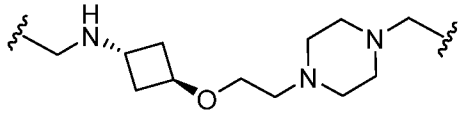

(285),

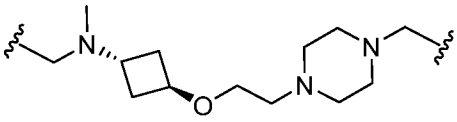

(286),

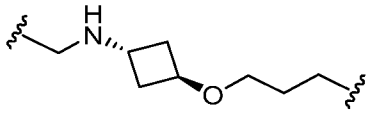

(287),

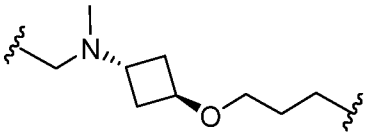

(288),

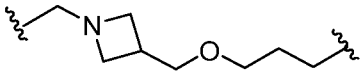

(289),

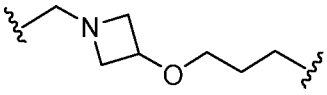

(290),

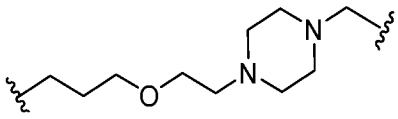

(291),

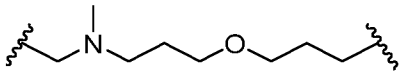

(292),

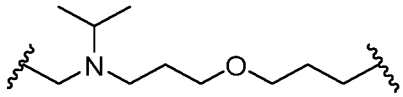

(293),

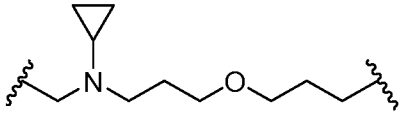

(294),

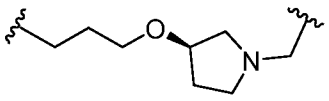

(295),

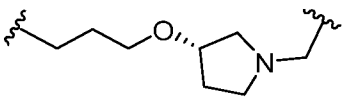

(296),

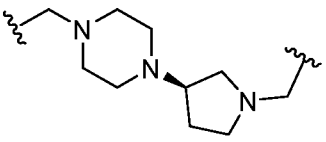

(297),

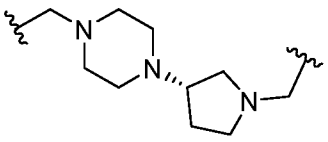

(298),

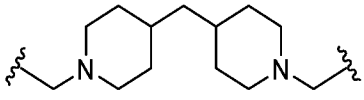

(299),

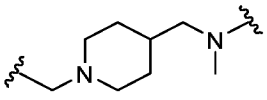

(300),

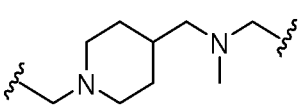

(301),

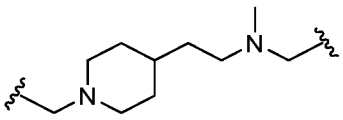

(302),

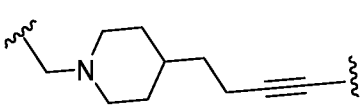

(303),

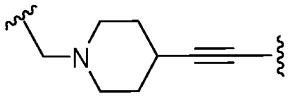
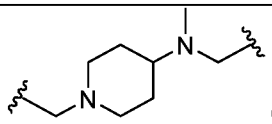
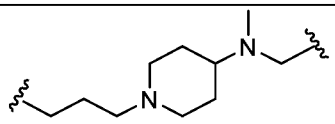

(304),

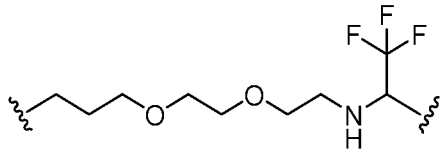

(305),

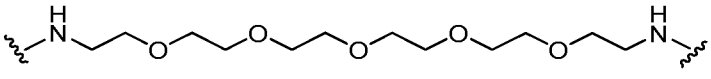

(306),

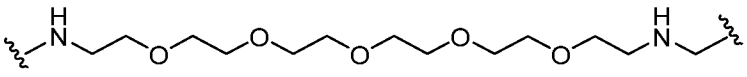

(307),

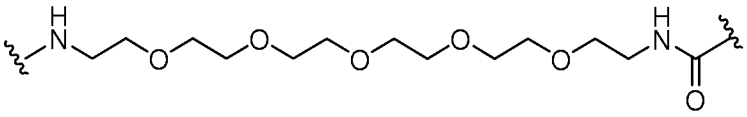


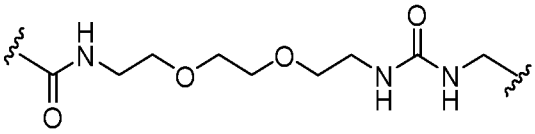
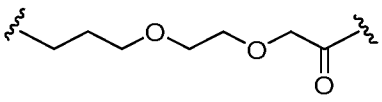
(308),  (309),  (310), 

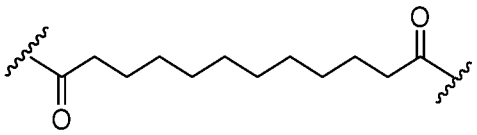
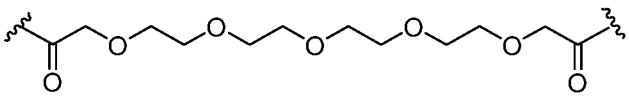
(311),  (312),

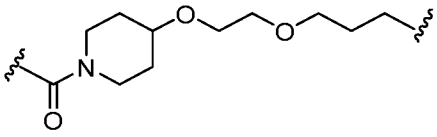
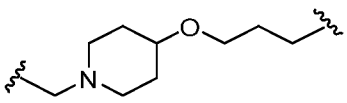
 (313),

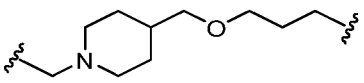
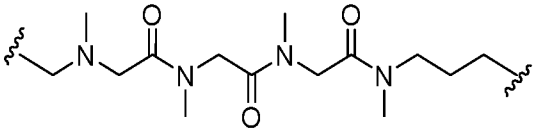
 (314),

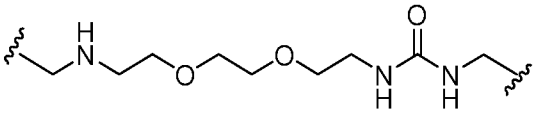
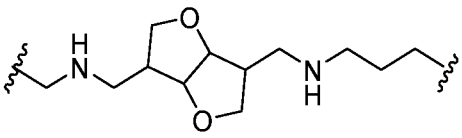
 (315),

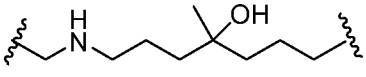
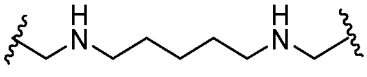
 (316),  (317),

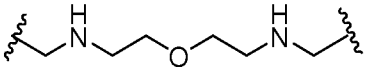
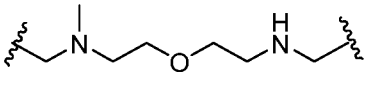
 (318), 

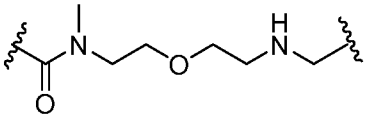
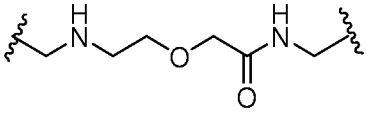
(319),  (320),  (321),

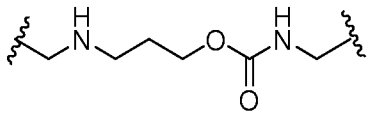
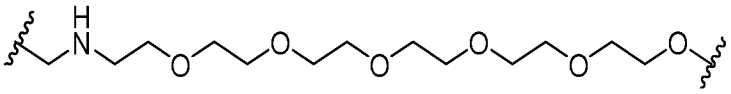
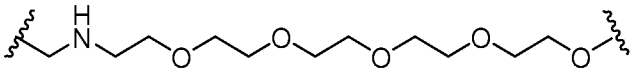
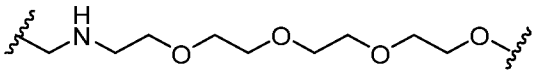
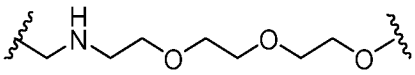
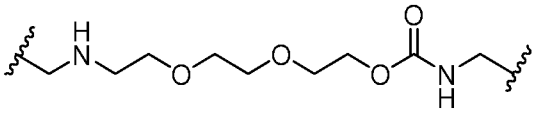
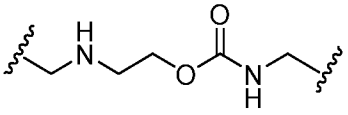
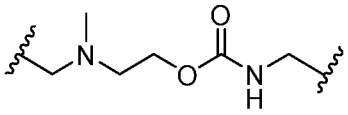
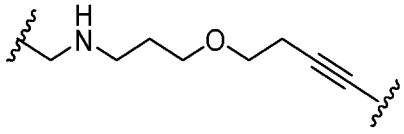
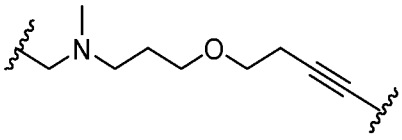
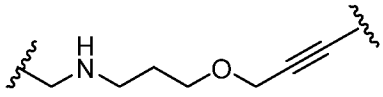
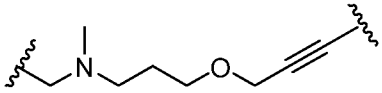
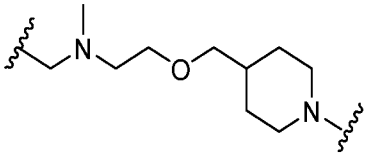
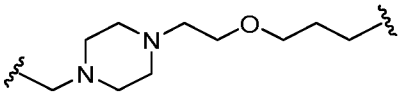
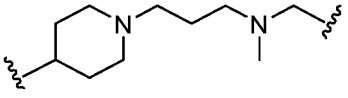
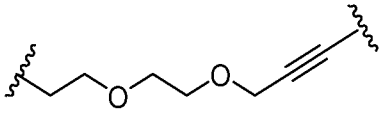
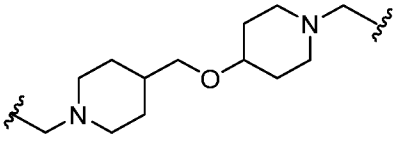
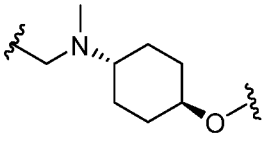
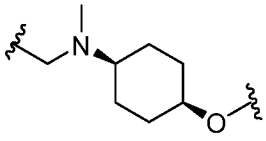
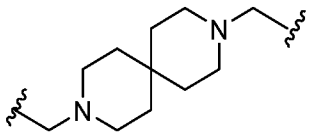
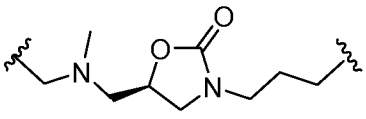
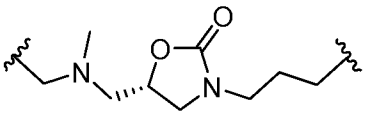
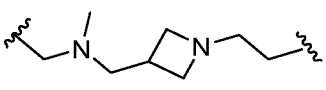
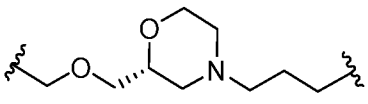
 (322),  (323),

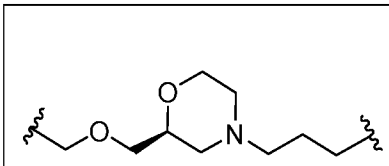
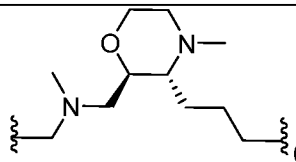
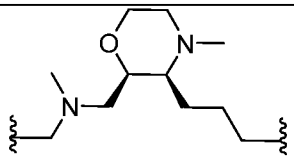
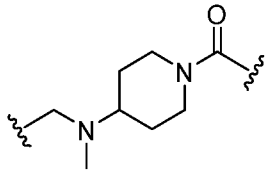
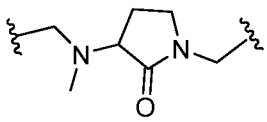
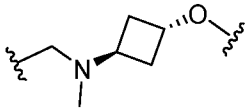
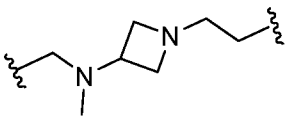
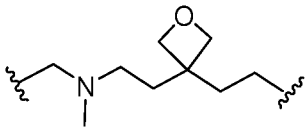
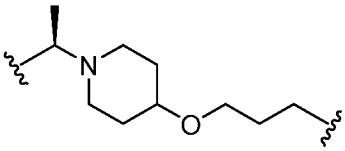
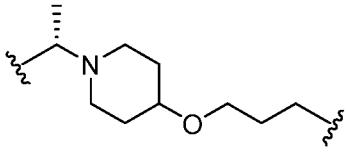
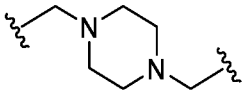
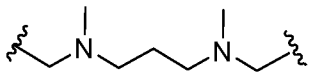
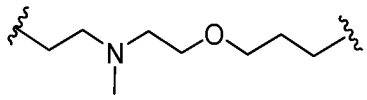
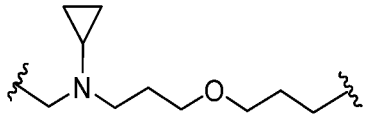
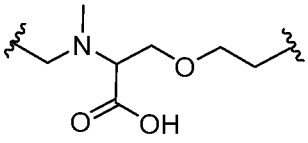
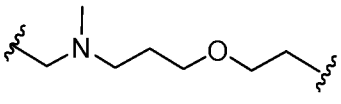
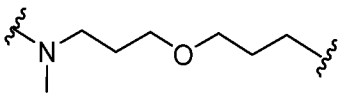
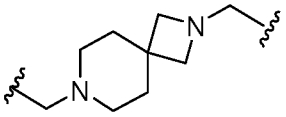
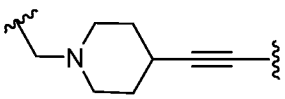
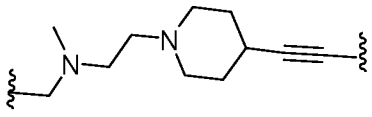
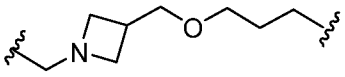
 (324),  (325),

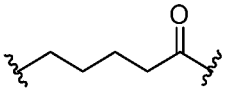
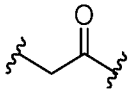
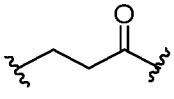
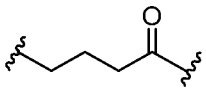
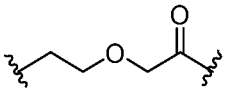
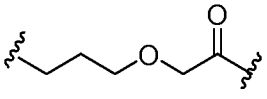
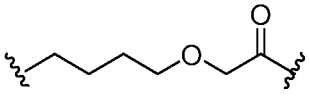
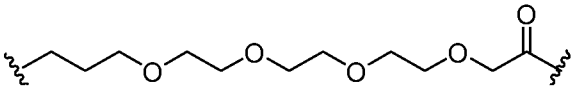
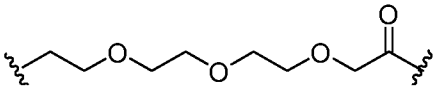
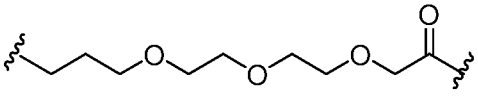
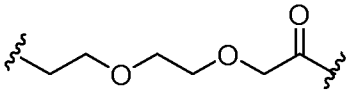
 (326),  (327),

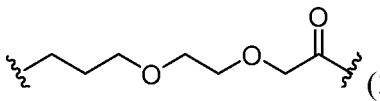
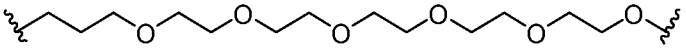
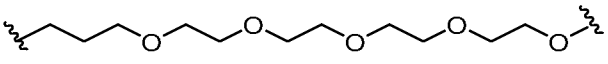
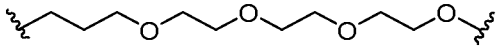
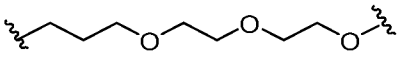
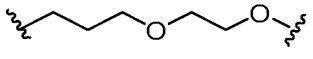
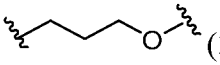
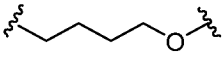
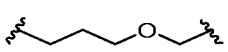
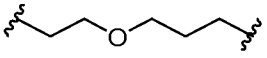
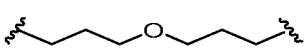
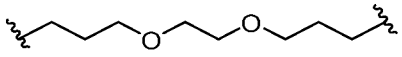
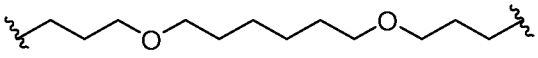
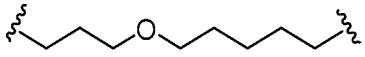
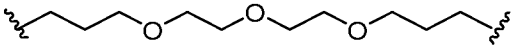
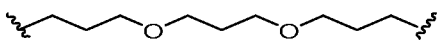
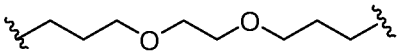
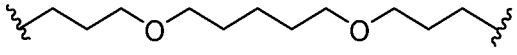
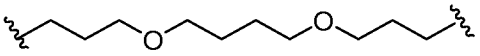
 (328),  (329),

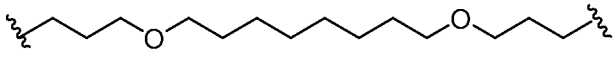
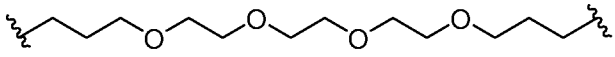
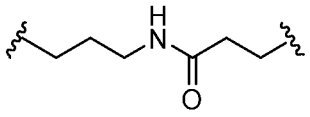
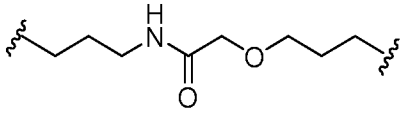
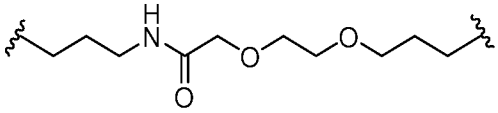
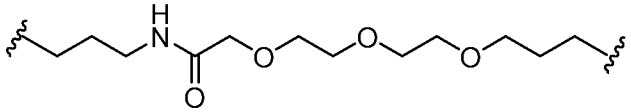
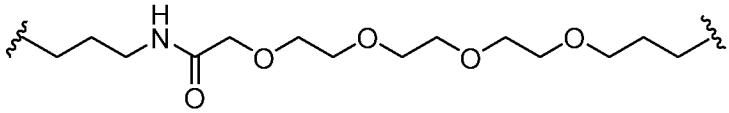
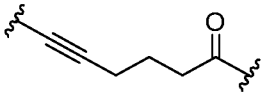
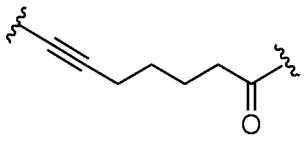
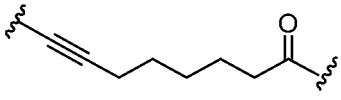
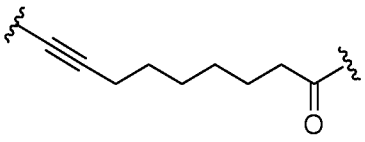
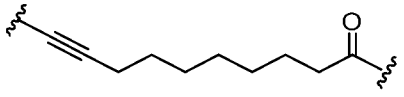
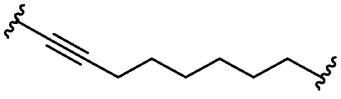
 (330),  (331),

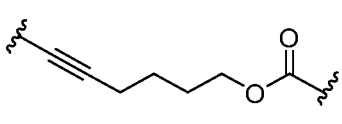
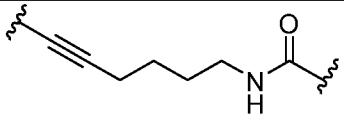
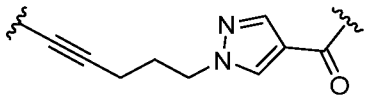
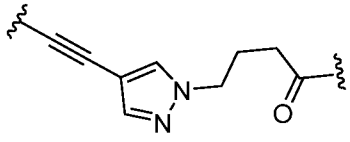
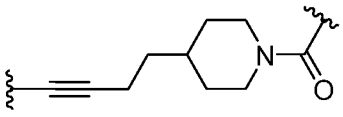
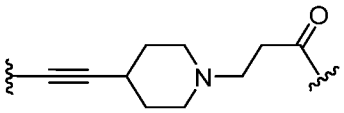
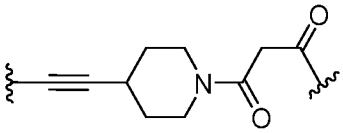
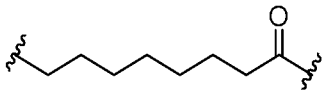
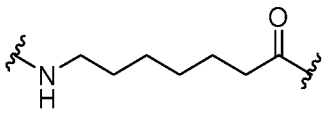
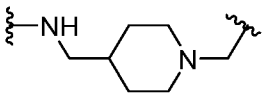
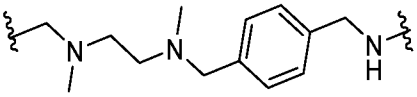
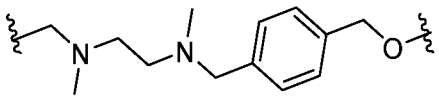
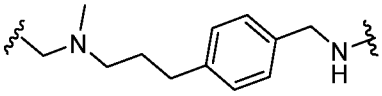
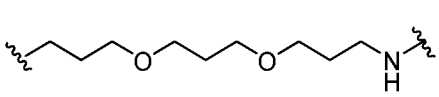
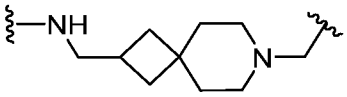
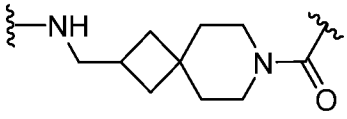
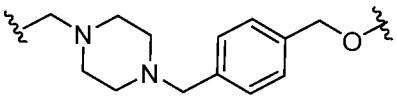
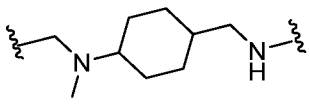
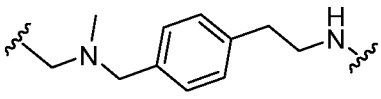
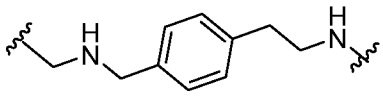
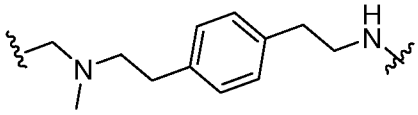
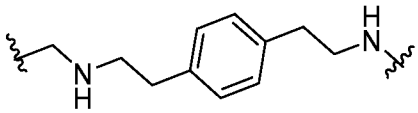
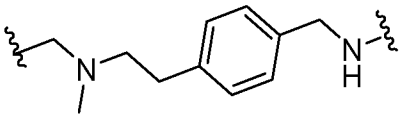
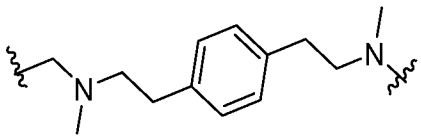
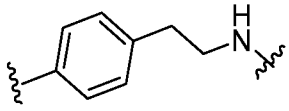
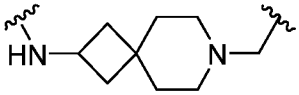
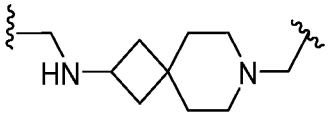
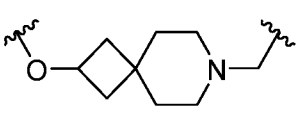

(332),

(333),

(334),

(335),

(336),

(337),

(338),

(339),

(340),

(341),

(342),

(343),

(344),

(345),

(346),

(347),

(348),

(349),

(350),

(351),

(352),

(353),

(354),

(355),

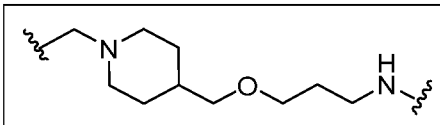
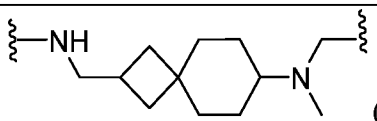

(356),

(357),

(358),

(359),

(360),

(361),

(362),

(363),

(364),

(365),

(366),

(367),

(368),

(369),

(370),

(371),

(372),

(373),

(374),

(375),

(376),

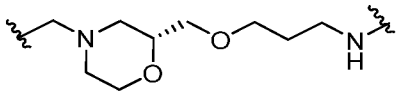
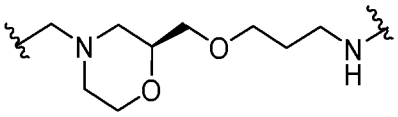
(377),

(378),

(379),

(380),

(381),

(382),

(383),

(384),

(385),

(386),

(387),

(388),

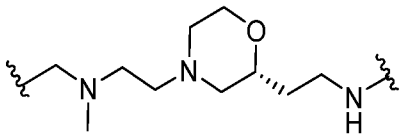
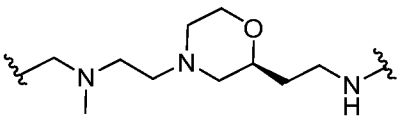

(389),

(390),

(391),

(392),

(393),

(394),

(395),

(396),

(397),

(398),

(399),

(400),

(401),

(402),

(403),

(404),

(405),

(406),

(407),

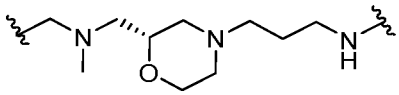
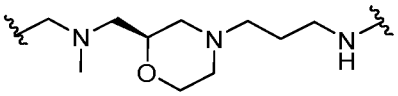
(408),

(409),

(410),

(411),

(412),

(413),

(414),

(415),

(416),

(417),

(418),

(419),

(420),

(421),

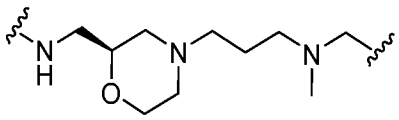
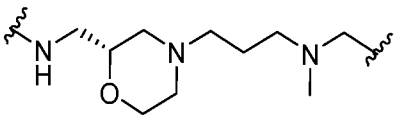

(422),

(423),

(424),

(425),

(426),

(427),

(428),

(429),

(430),

(431),

(432),

(433),

(434),

(435),

(436),

(437),

(438),

(438),

(439),

(440),

(441),

(442),

(443),

(444),

(445),

(446),

(447),

(448),

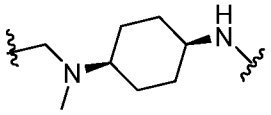
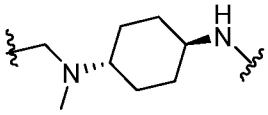
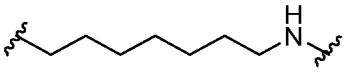

(449),

(450),

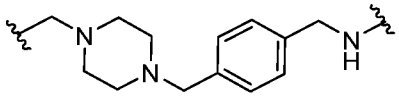
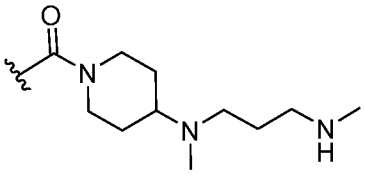

(451),

(452),

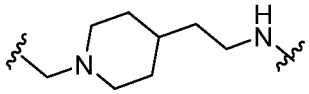
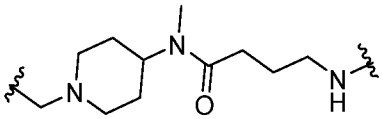

(453),

(454),

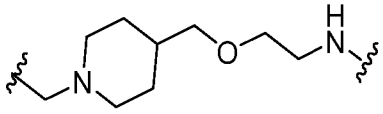
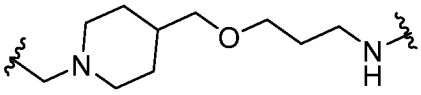

(455),

(456),

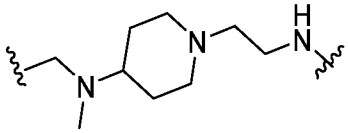
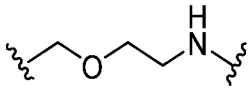
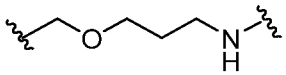

(457),

(458),

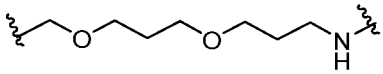
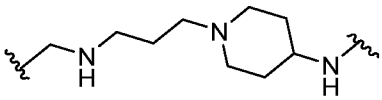

(459),

(460),

(461),

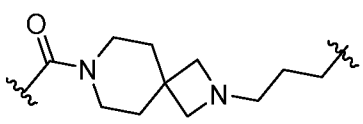
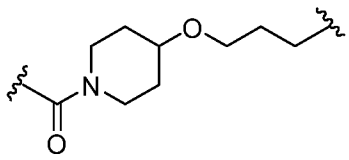

(462),

(463),

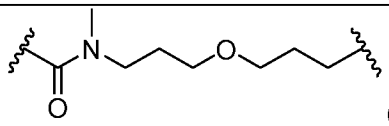
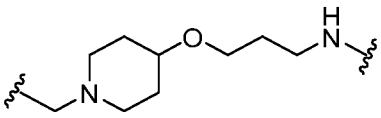
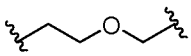
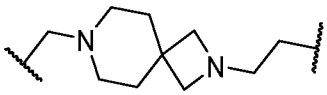
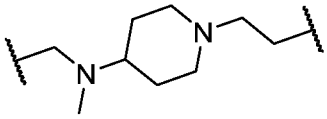
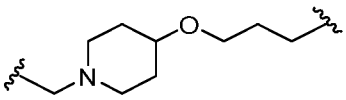
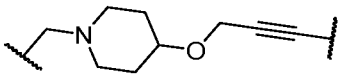
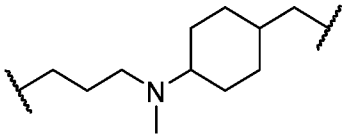
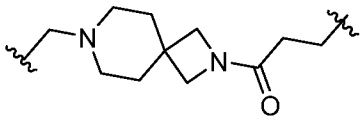
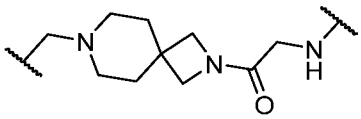
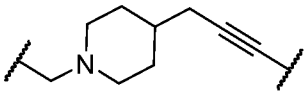
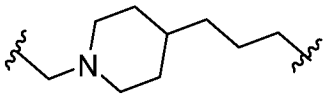
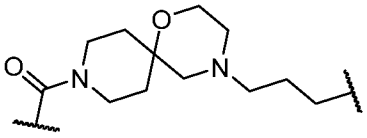
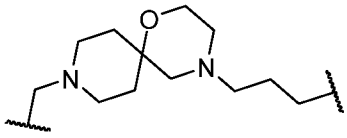
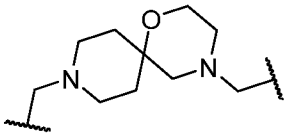
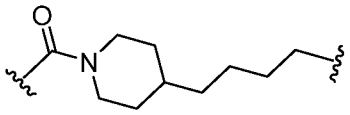
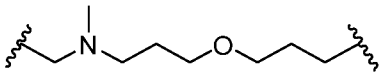
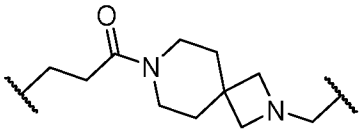
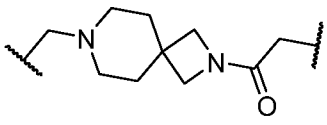
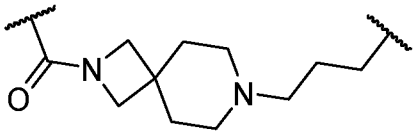
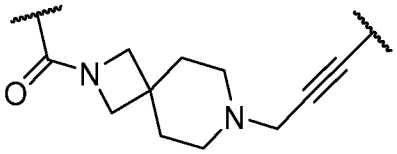
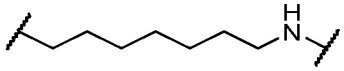
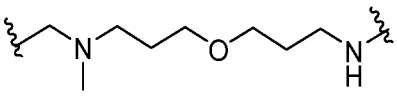
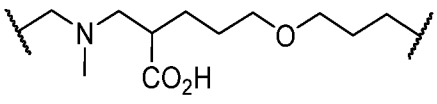
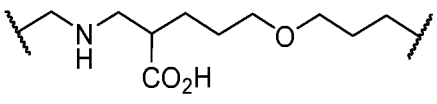
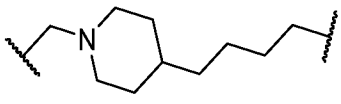

(464),

(465),

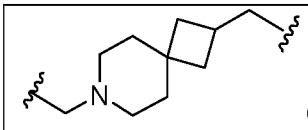
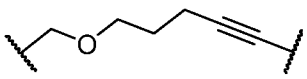
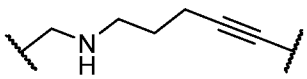
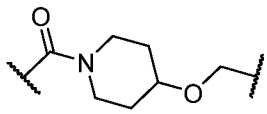
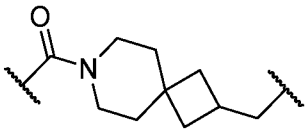
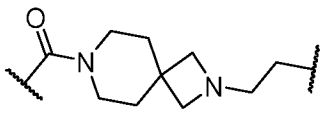
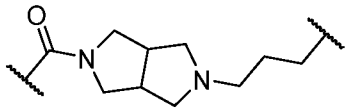
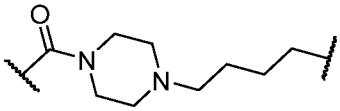
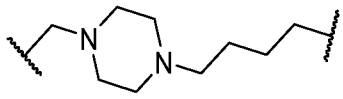
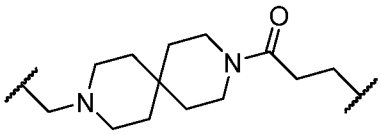
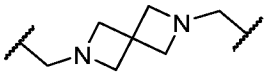
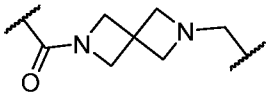
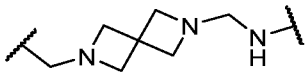
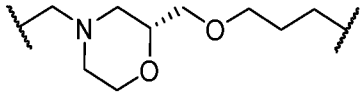
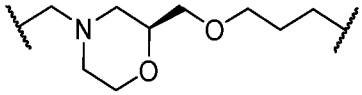
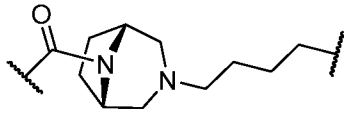
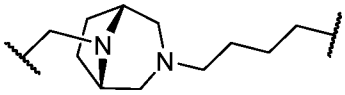
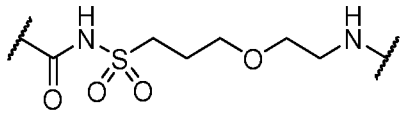
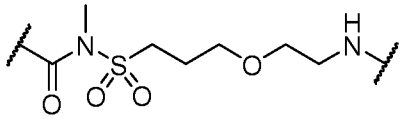
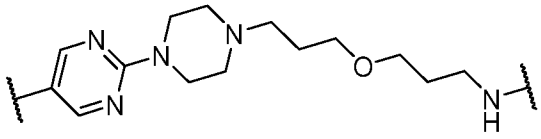
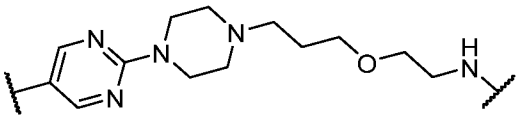
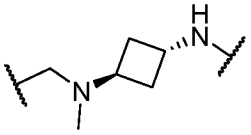
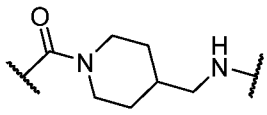
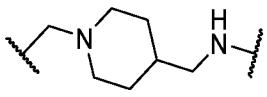
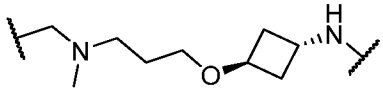
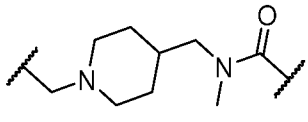
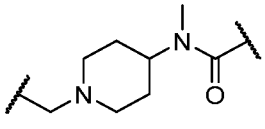
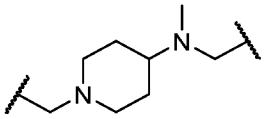
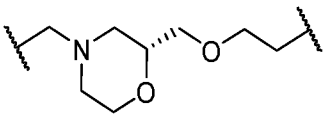
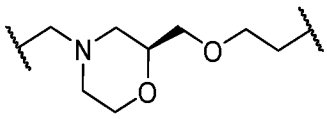

(466),

(467),

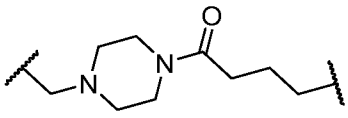
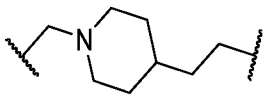

(468),

. (469),

(470),

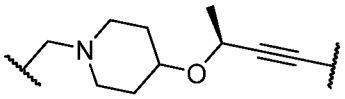
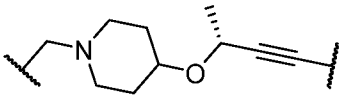
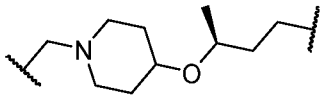

(471),

(472),

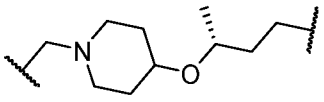
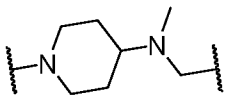
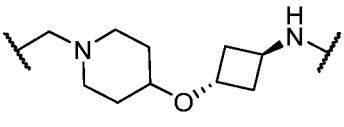

(473),

(474),

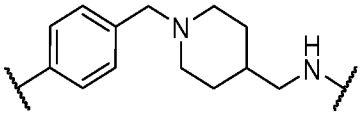
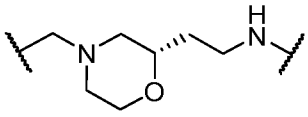

(475),

(475),

(476),

(477),

(478),

(479),

(480),

(481),

(482),

(483),

(484),

(485),

(486),

(487),

(488),

(489),

(490),

(491),

(492),

(493),

(494),

(495),

(496),

(497),

(498),

(499),

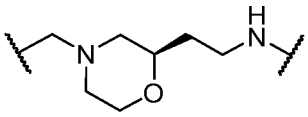
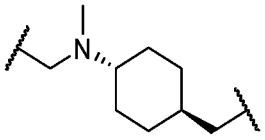
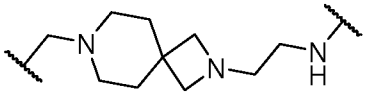

(500),

(501),

(502),

(503),

(504),

(505),

(506),

(507),

(508),

(509),

(510),

(511),

(512),

(513),

(514),

(515),

(516),

(517),

(518),

(519),

(520),

(521),

(522),

(523),

(524),

(525),

(526),

(527),

(528),


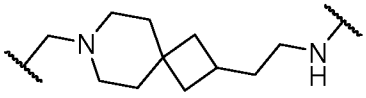
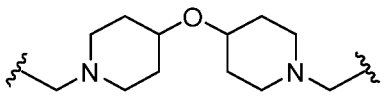
(529),  (530),  (531),

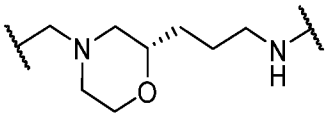
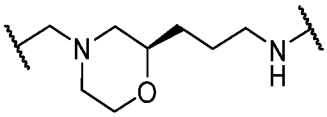
 (532),  (533), 

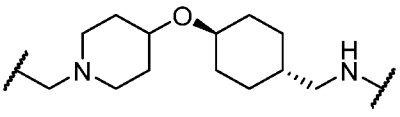
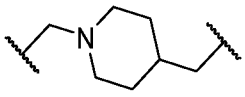
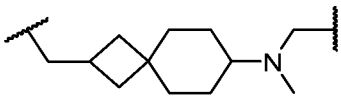
(534),  (535),  (536), 

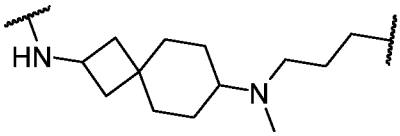
(537),  (538),  (539),

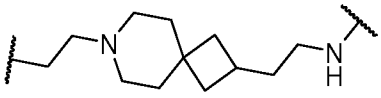
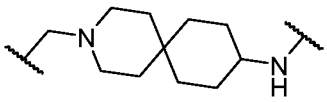
 (540),  (541), 

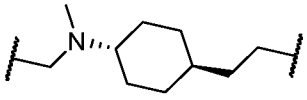
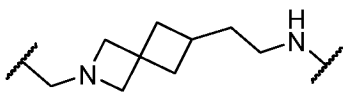
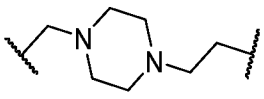
(542),  (543),  (544),

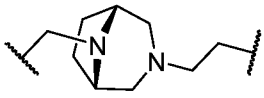
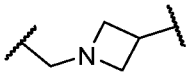
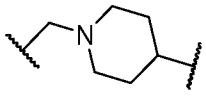
 (545),  (546),

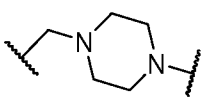
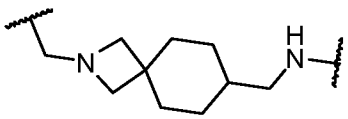
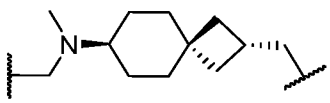
 (547),  (548), 

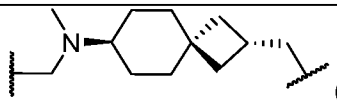
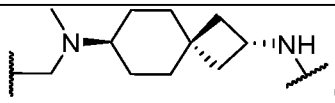
 (549),  (550), (551),

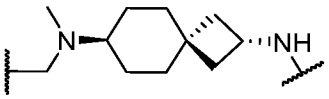
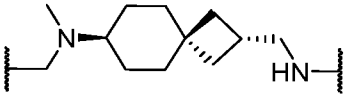
 (552),  (553),

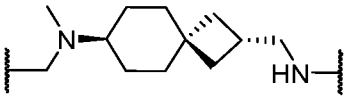
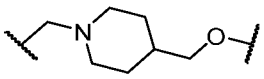
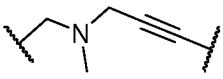
 (554),  (555),  (556),

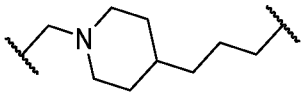
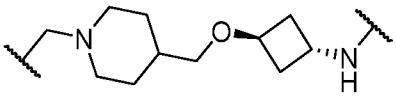
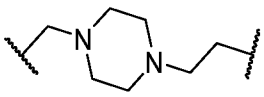
 (557),  (558),  (559), 

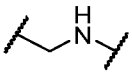
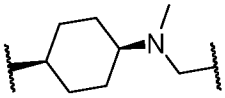
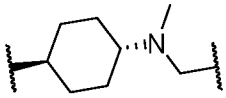
(560),  (561),  (562), 

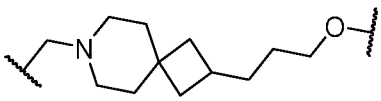
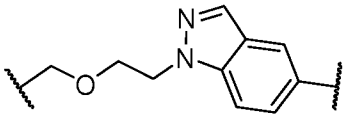
(563),  (564),  (565),

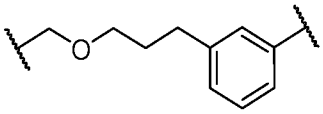
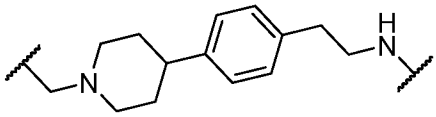
 (566),  (567),

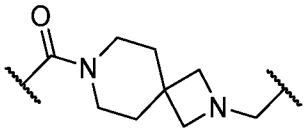
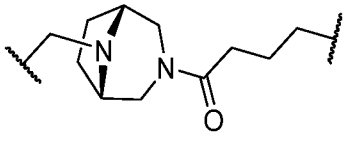
 (568),  (569),  (570),

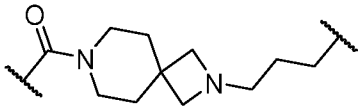
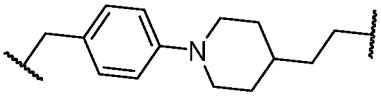
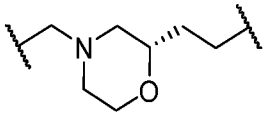
 (571),  (572), 

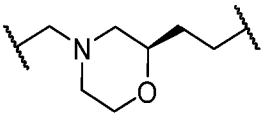
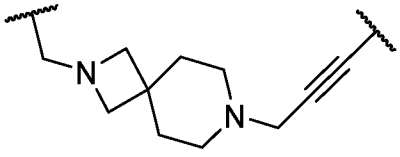
(573),  (574),  (575),  (576),

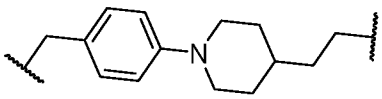
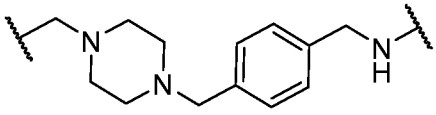
 (577),  (578),

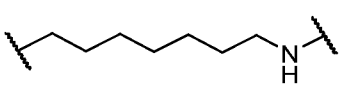
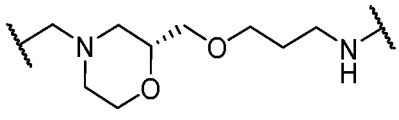
 (579),  (580),

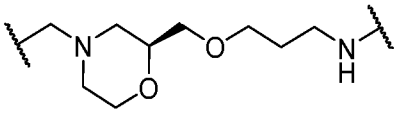
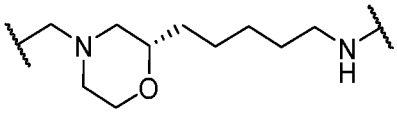
 (581),  (582),  (583),

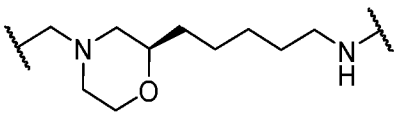
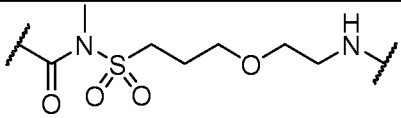
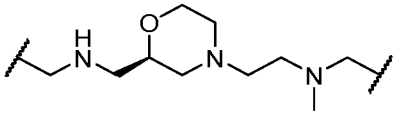
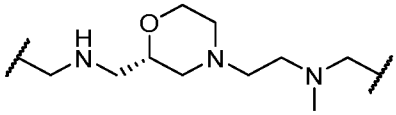
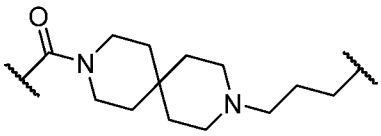
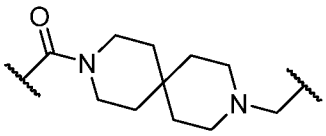
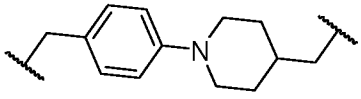
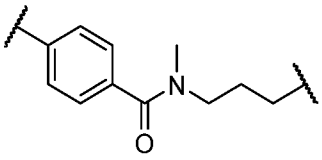
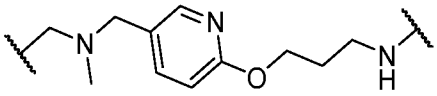
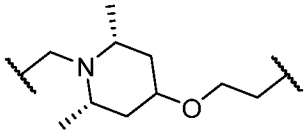
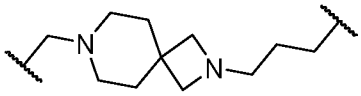
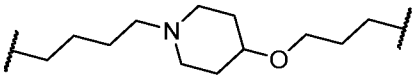
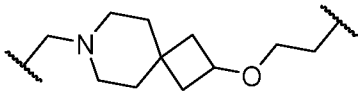
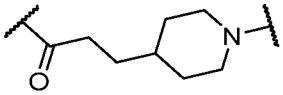
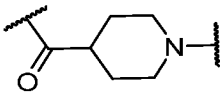
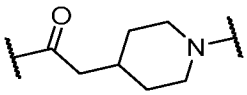
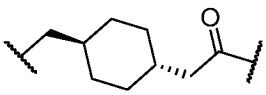
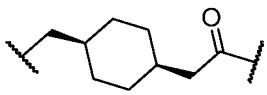
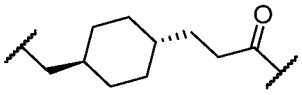
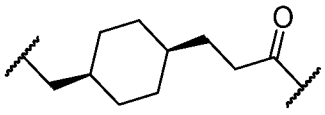
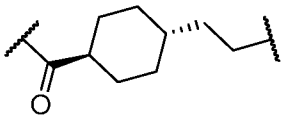
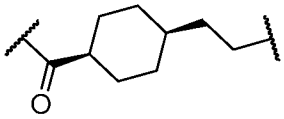
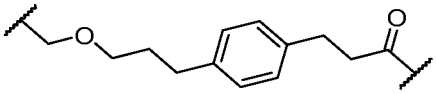
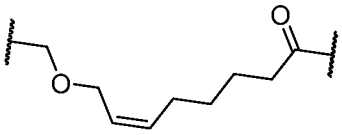
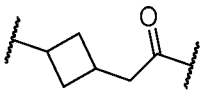
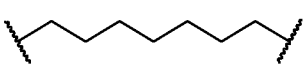
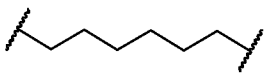
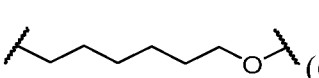
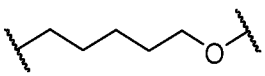
 (584),  (585), 

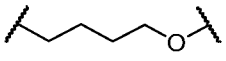
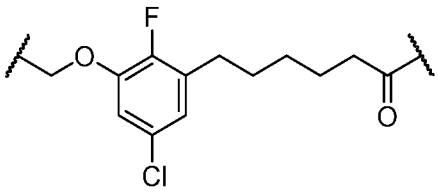
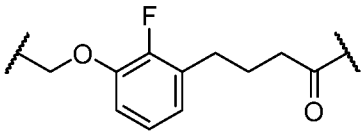
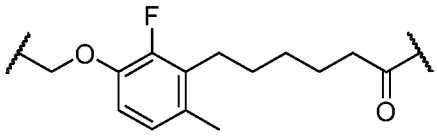
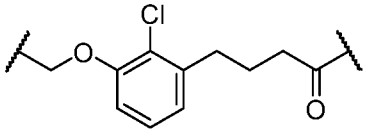
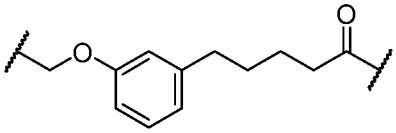
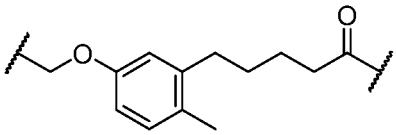
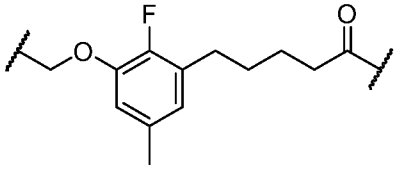
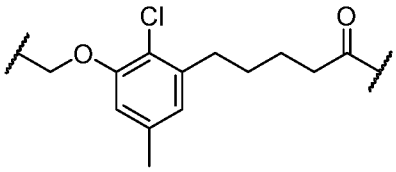
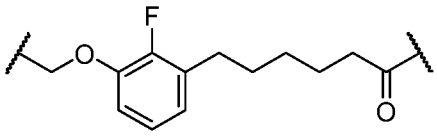
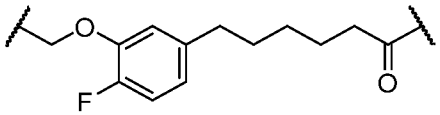
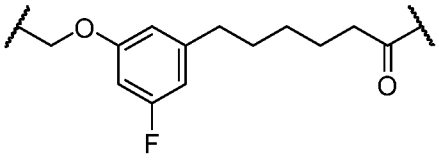
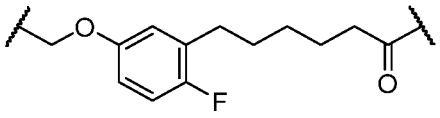
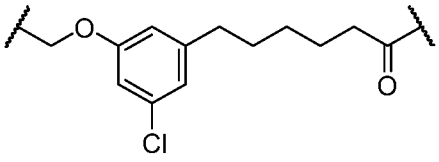
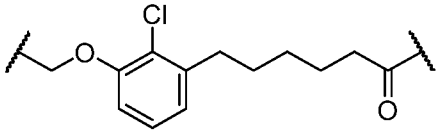
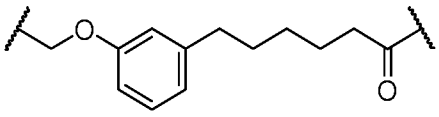
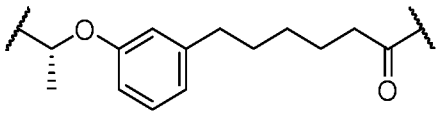
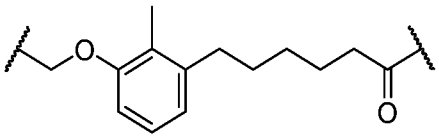
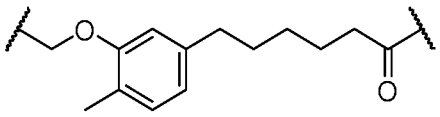
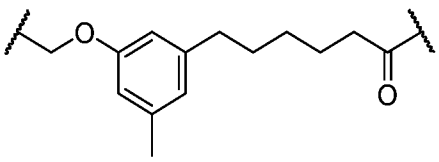
(586),  (587),  (588),

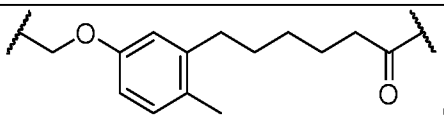
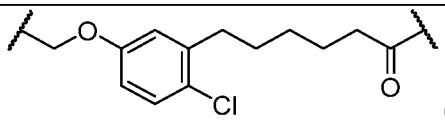
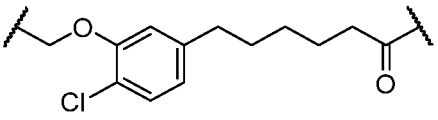
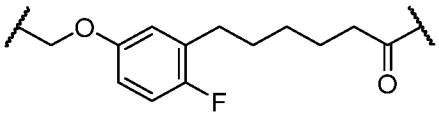
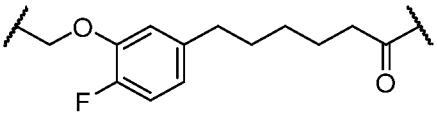
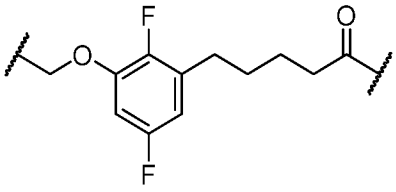
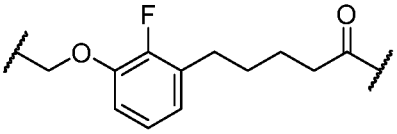
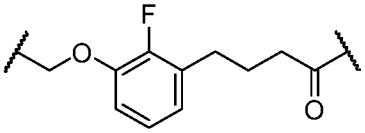
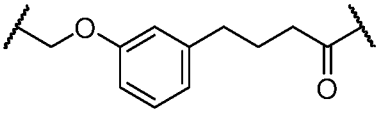
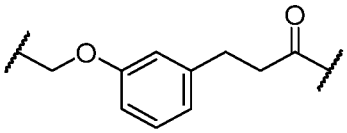
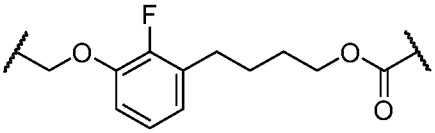
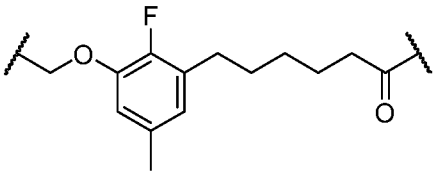
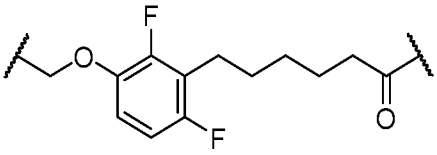
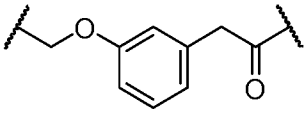
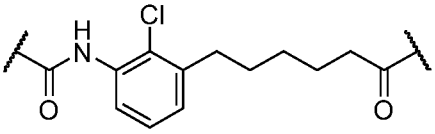
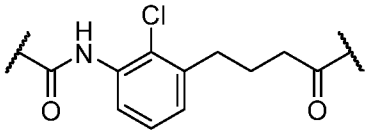
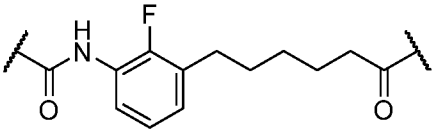
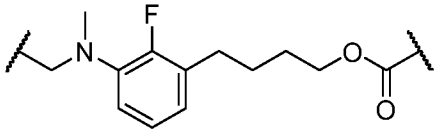
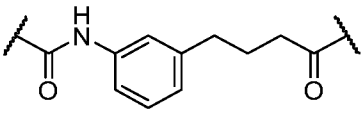
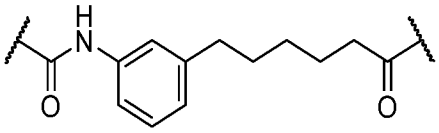
 (589),  (590),

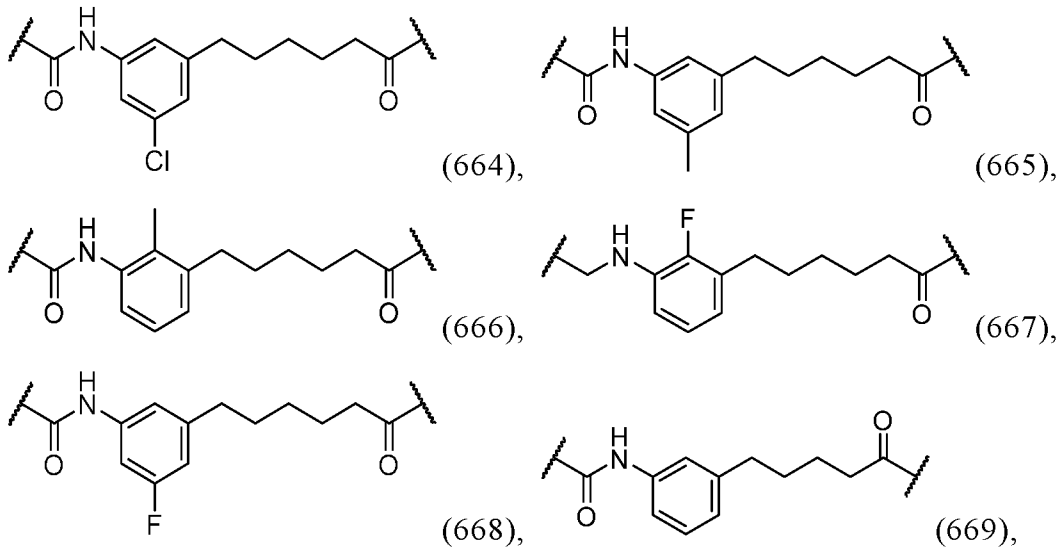
 (591),  (592),

 (593),  (594),


(595),

(596),

(597),

(598),

(599),

(600),

(601),

(602),

(603),

(604),

(605),

(606),

(607),

(608),

(609),

(610),

(611),

(612),

(613),

(614),

(615),

(616),

(617),

(618),

(619),

(620),

(621),

(622),

(623),


(624),

(625),

(626),

(627),

(628),

(629),

(630),

(631),

(632),

(633),

(634),

(635),

(636),

(637),

(638),

(639),

(640),

(641),

(642),

(643),


(644),

(645),

(646),

(647),

(648),

(649),

(650),

(651),

(652),

(653),

(654),

(655),

(656),

(657),

(658),

(659),

(660),

(661),

(662),

(663),


(664),

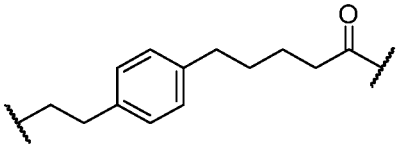
(665),

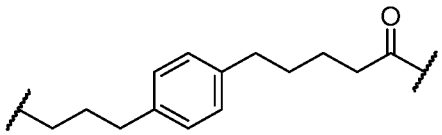
(666),

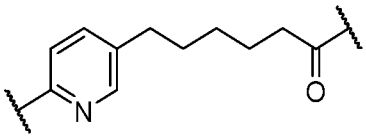
(667),

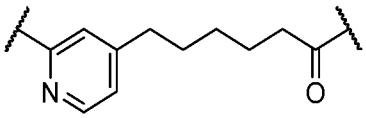
(668),

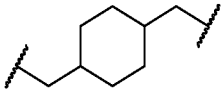
(669),

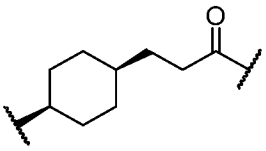

(670),

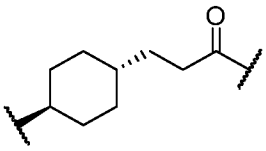

(671),

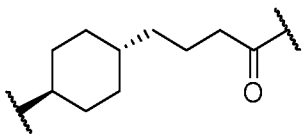

(672),

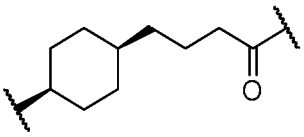

(673),

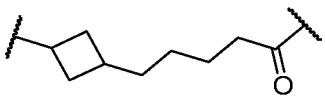

(674),

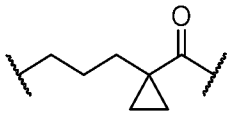

(675),


(676),


(677),


(678),


(679),

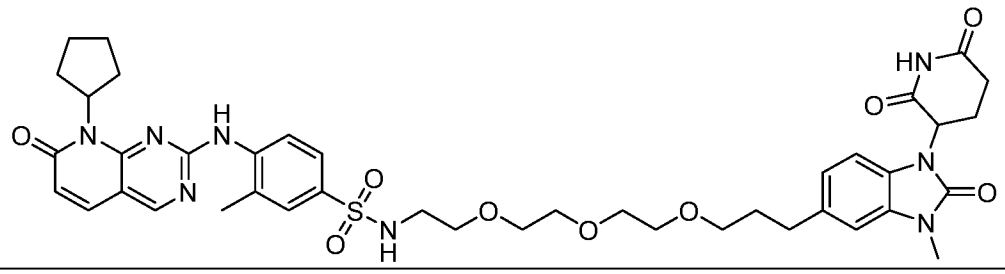
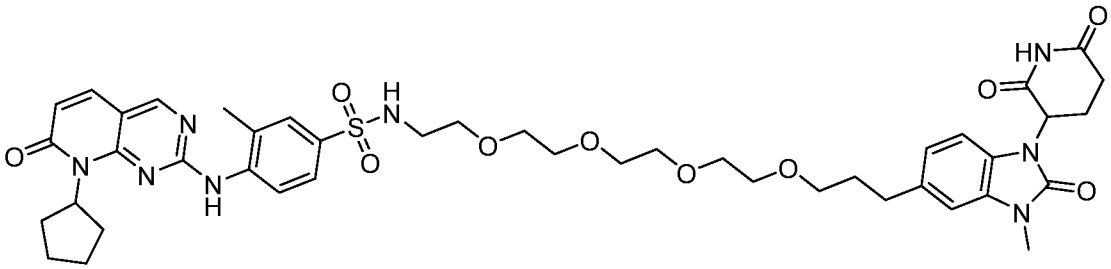
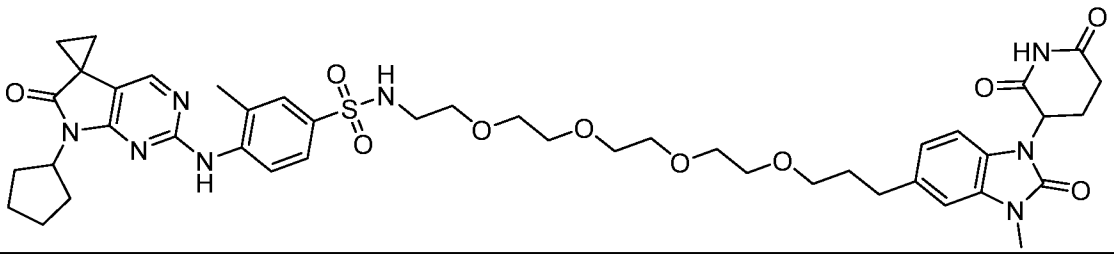
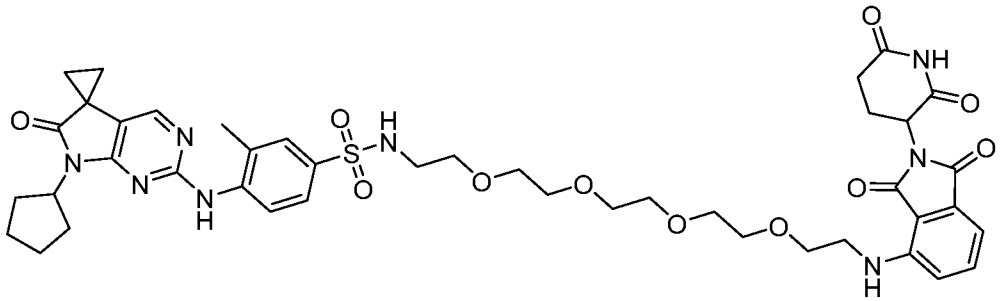
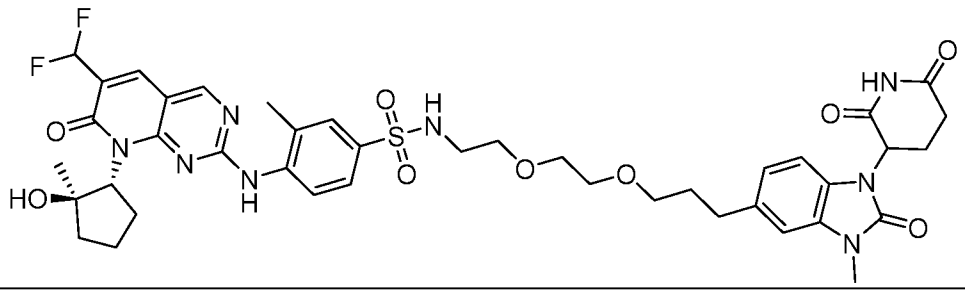
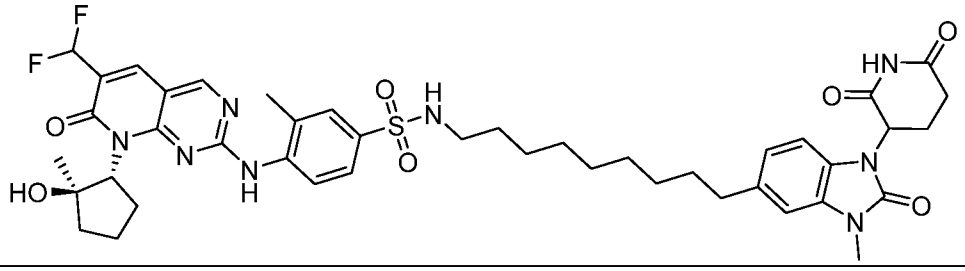

(680).

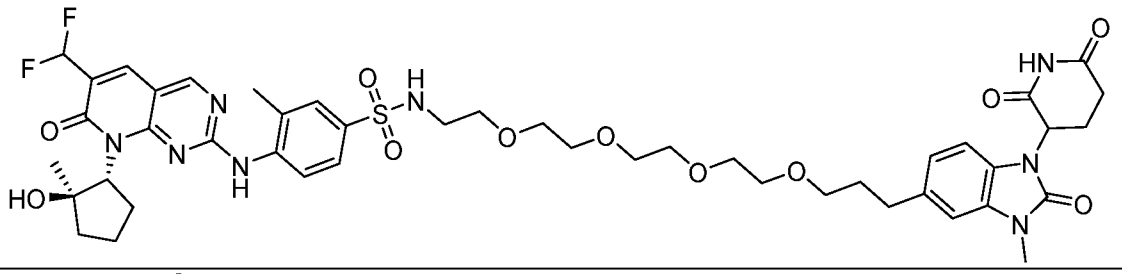
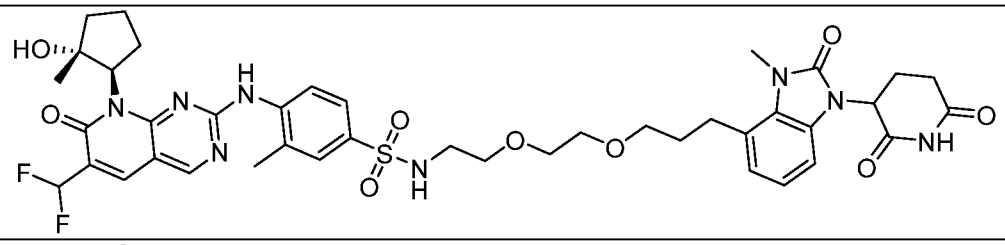
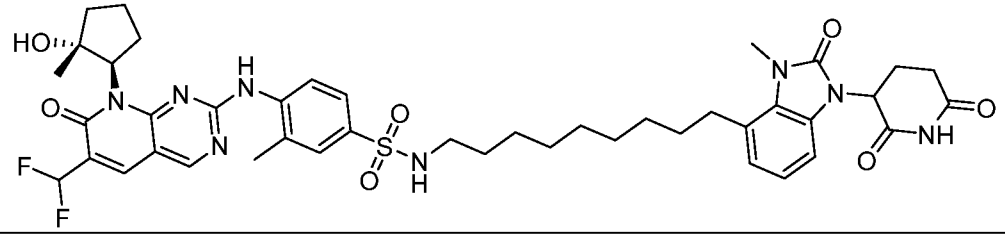
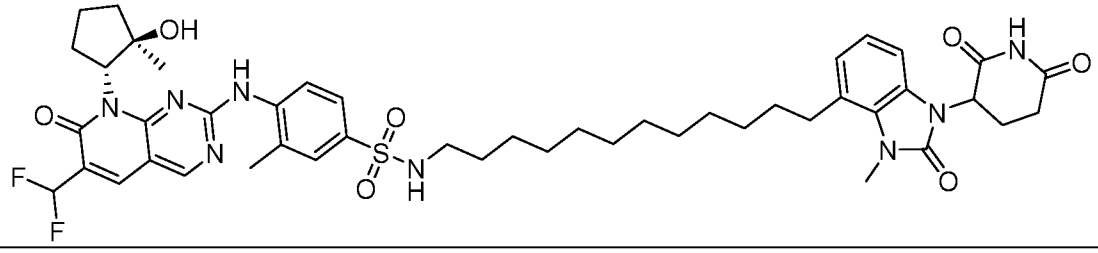
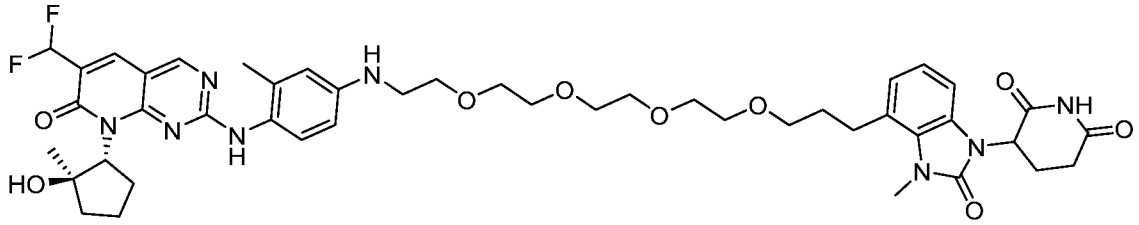
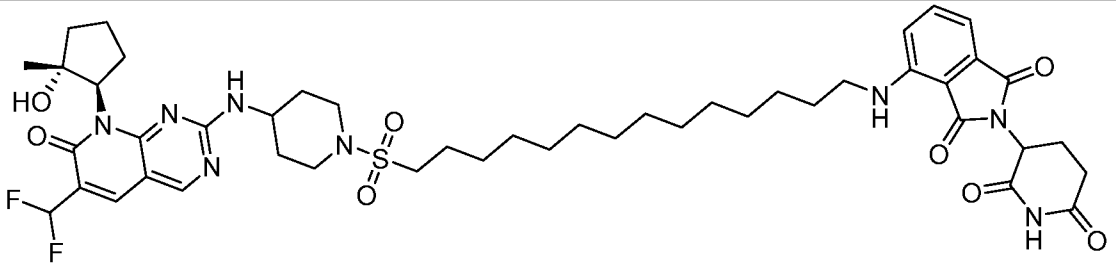
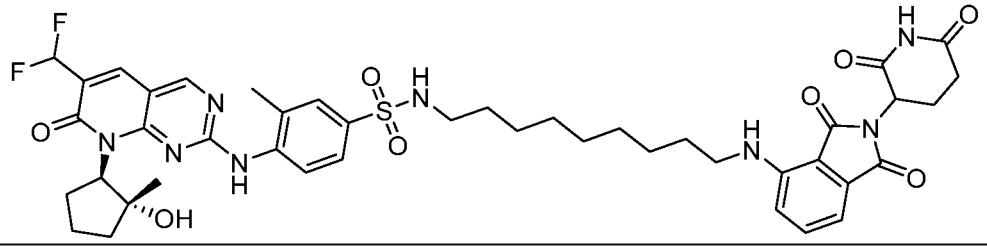
[00221] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение, имеющее CBM, описанное и раскрытое в настоящей заявке, LBM приведенное в **Таблице A** выше, и линкер, приведенный в **Таблице B** выше, или его фармацевтически приемлемую соль.

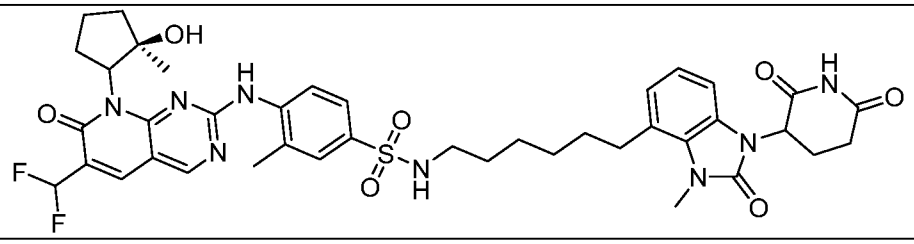
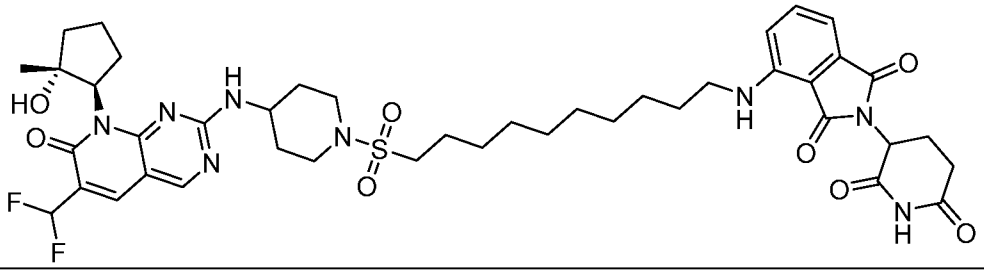
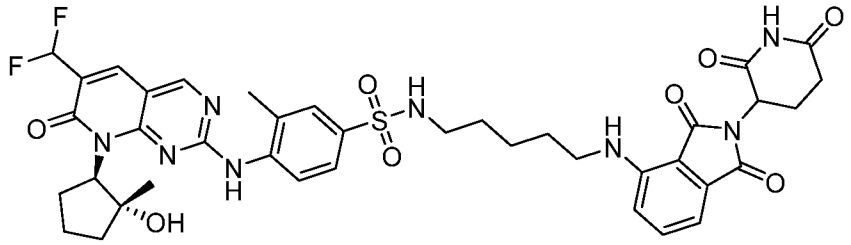
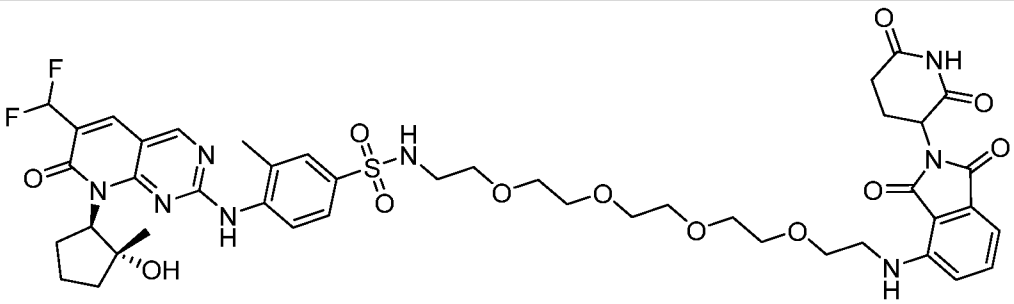
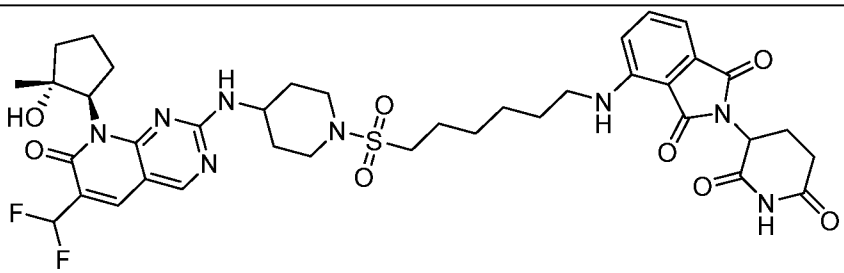
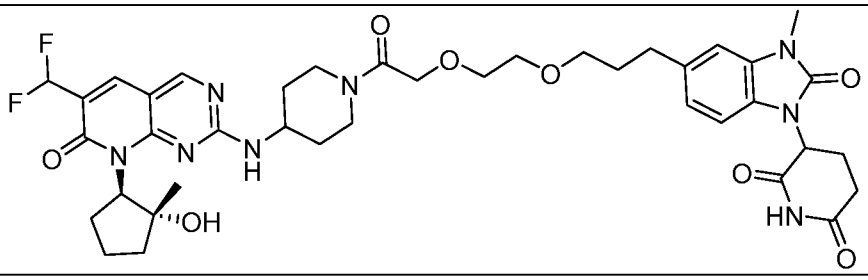
[00222] Иллюстративные соединения изобретения приведены в **Таблице 1** ниже.

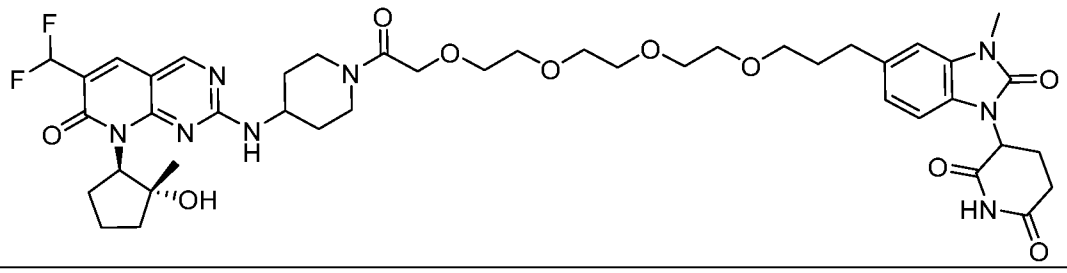
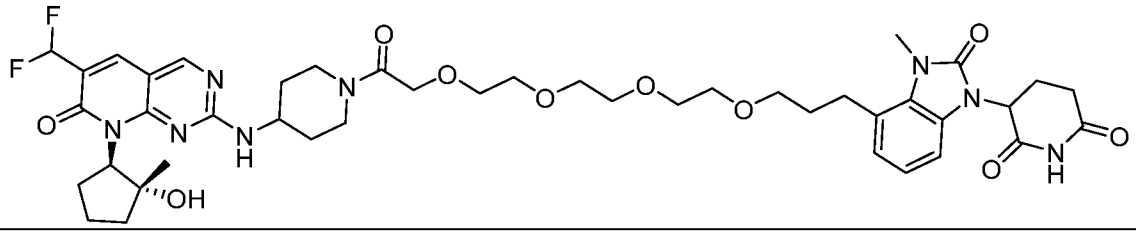
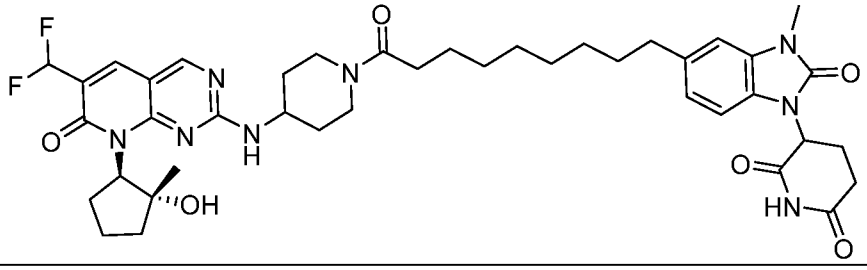
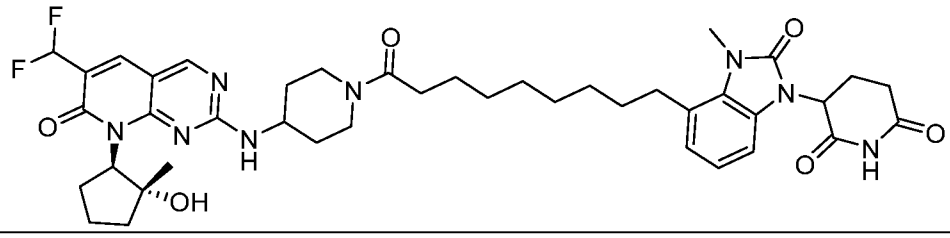
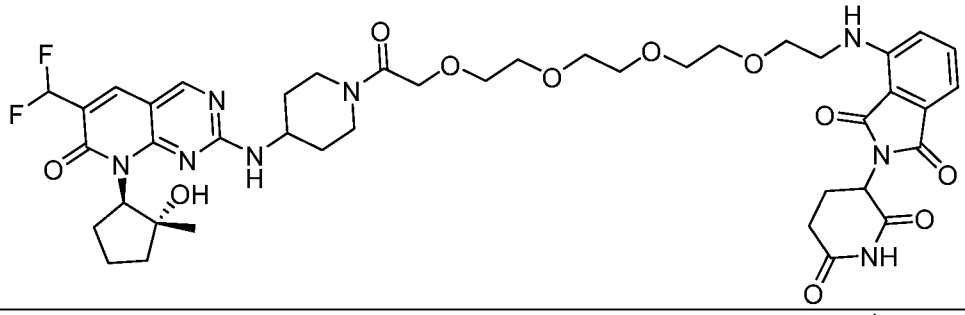
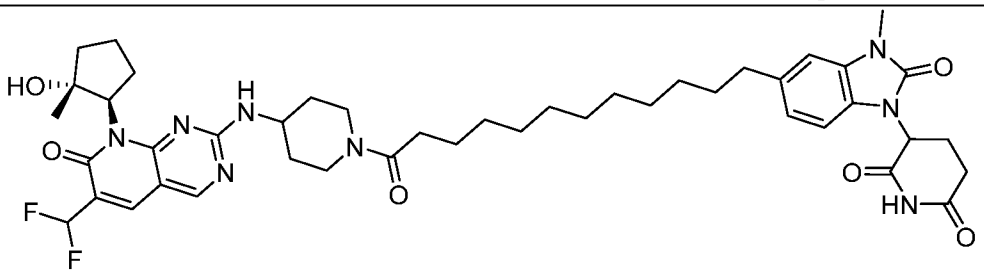
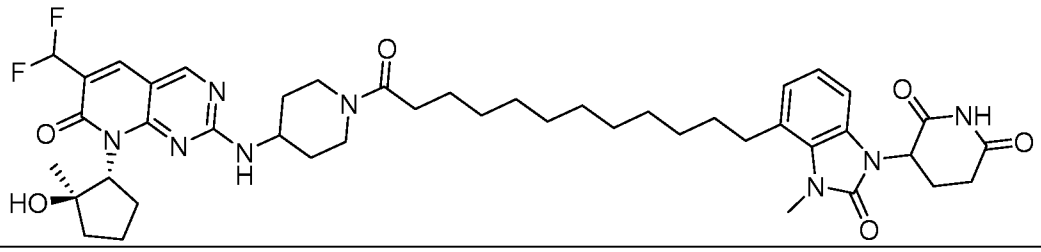
Таблица 1. Иллюстративные Соединения

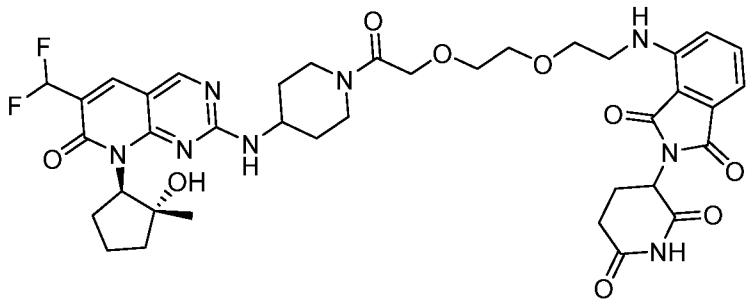
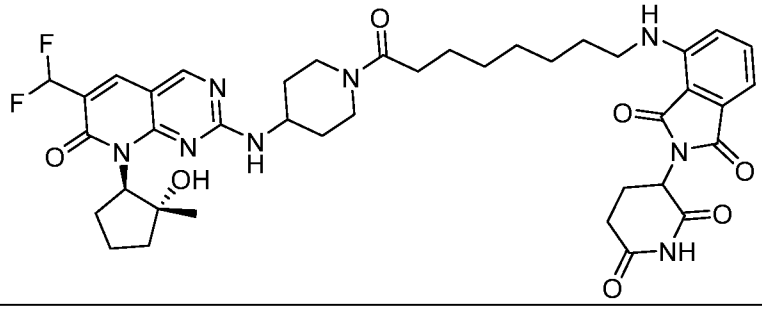
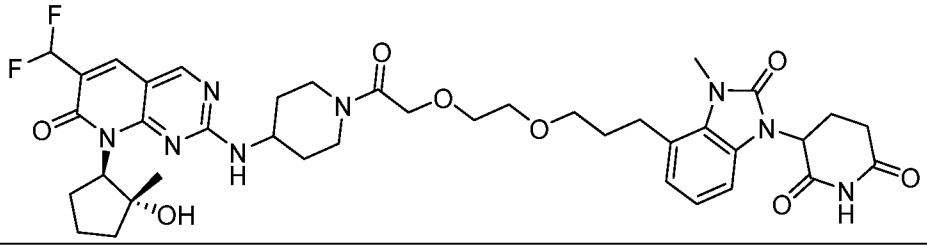
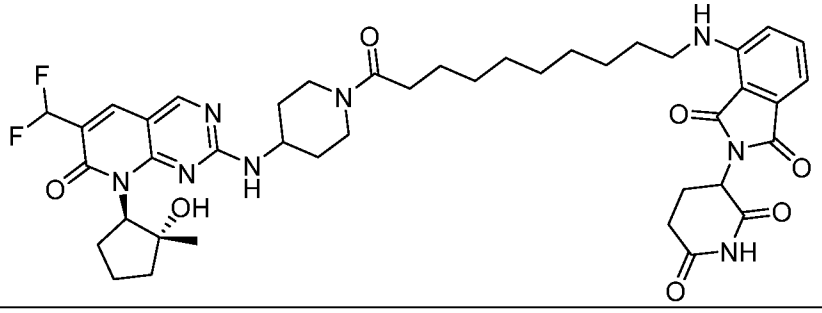
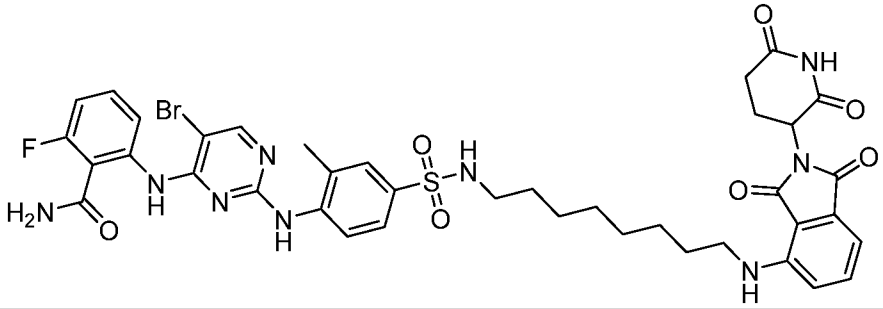
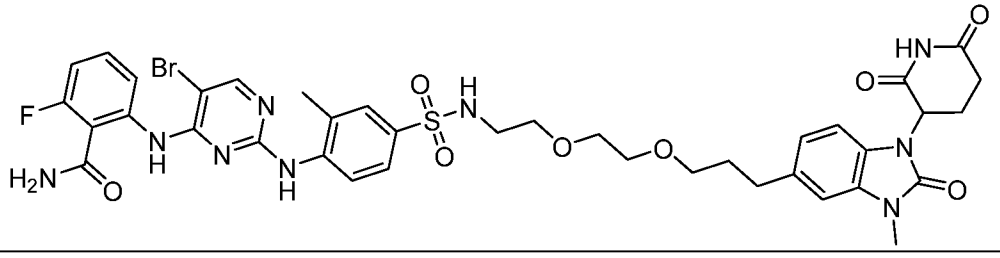
I-#	Структура

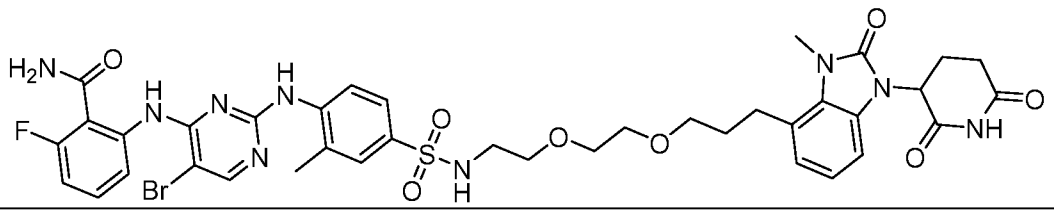
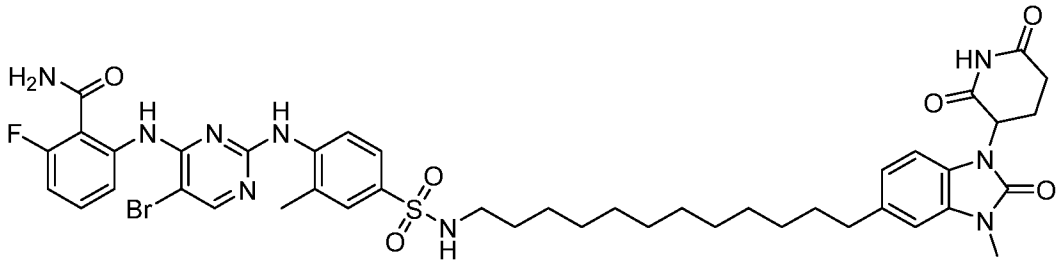
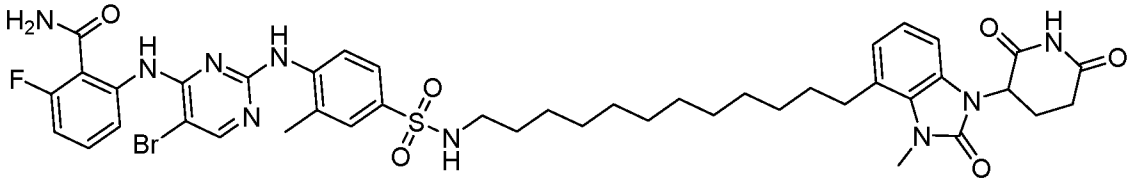
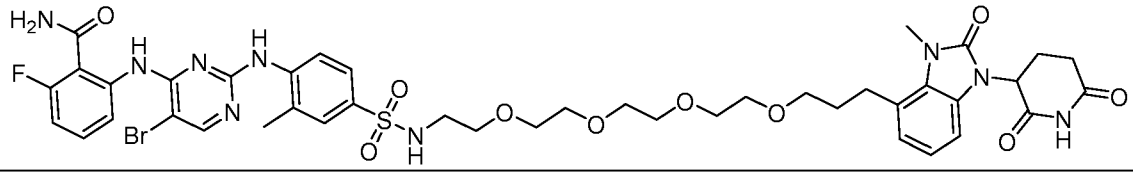
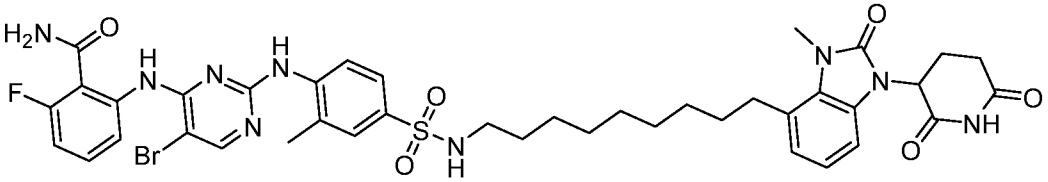
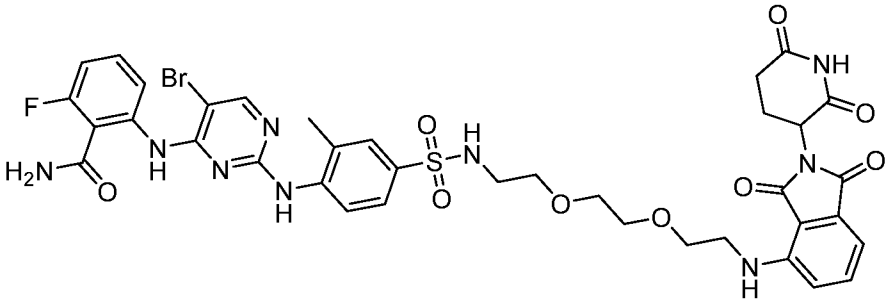
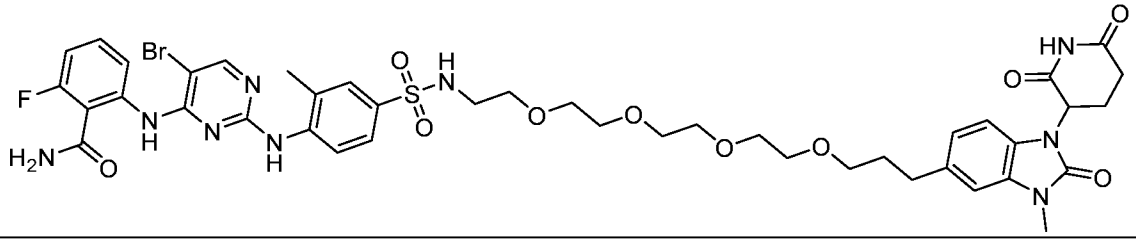
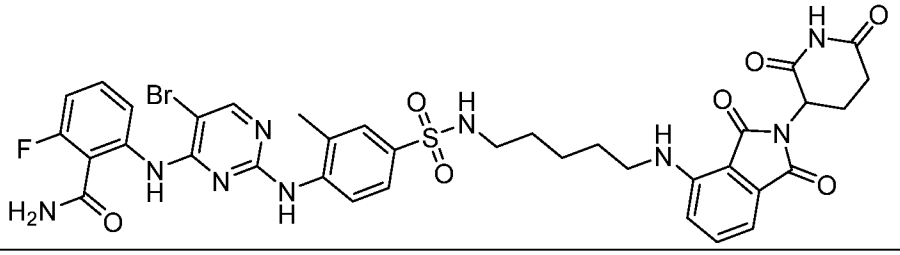
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

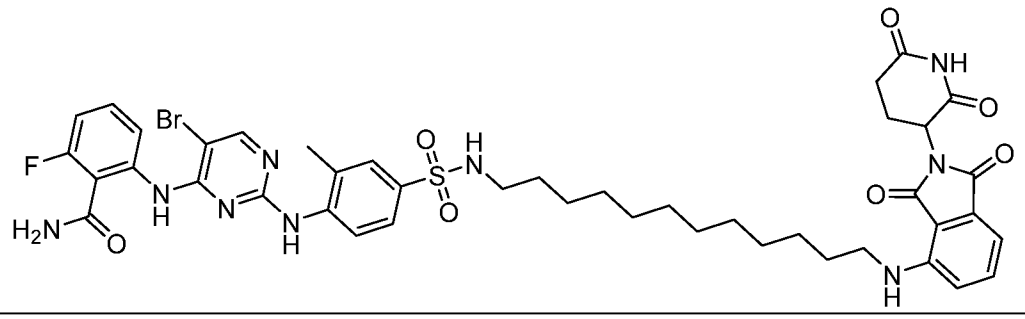
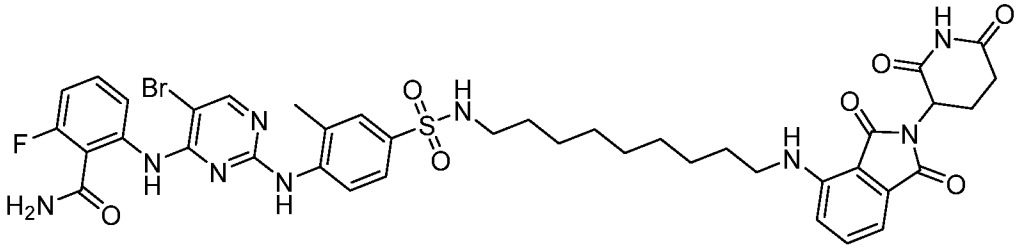
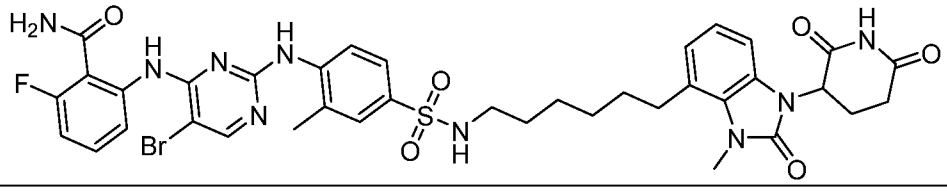
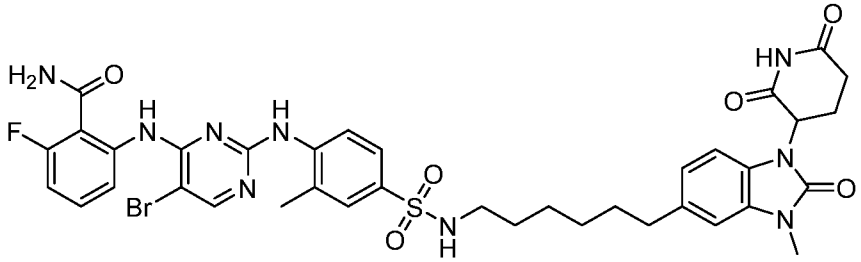
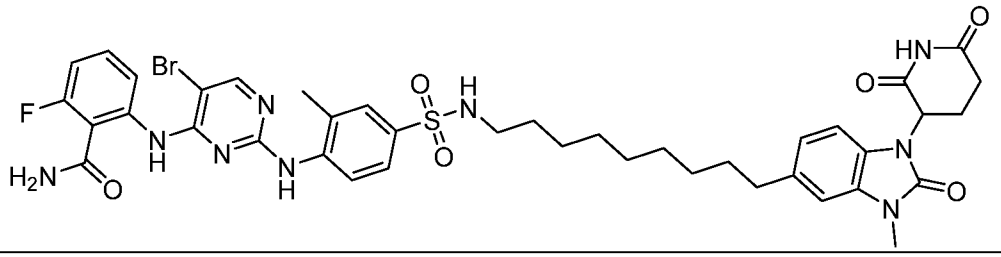
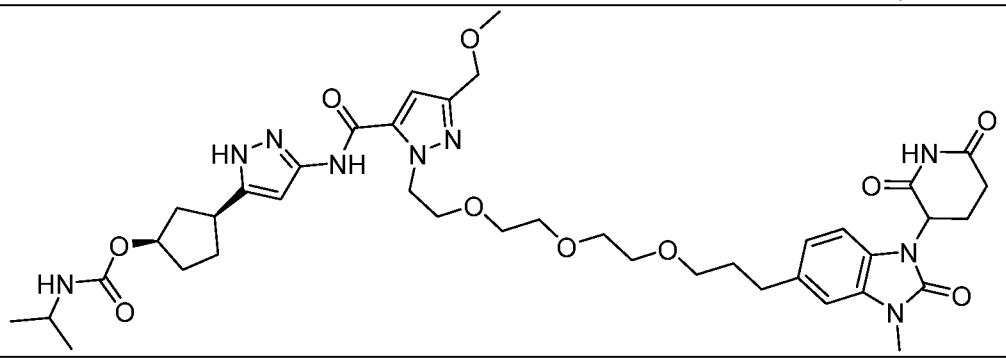
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	

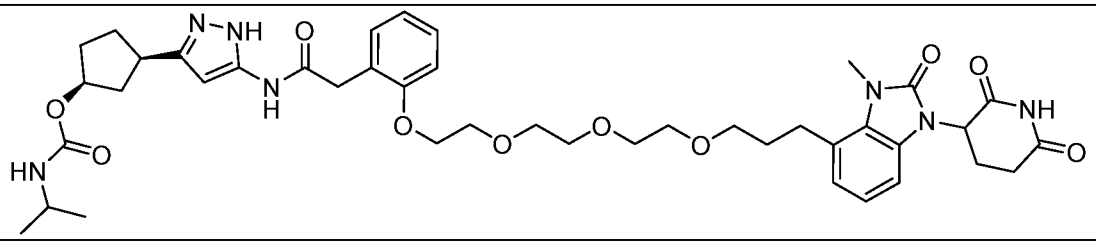
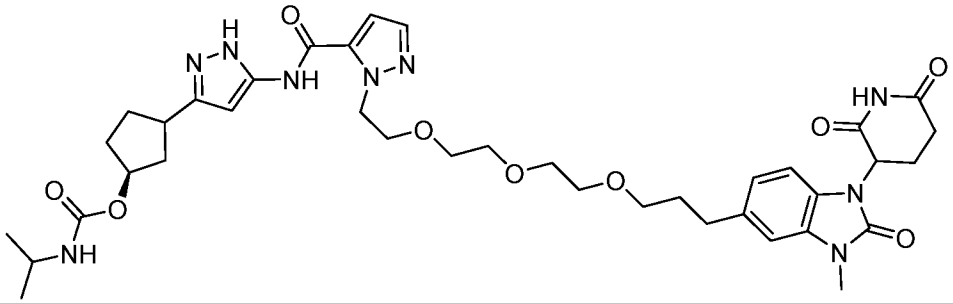
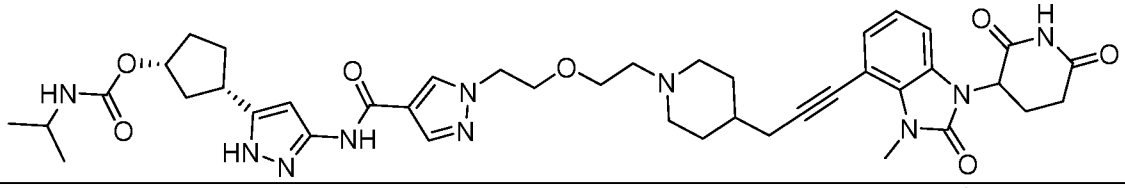
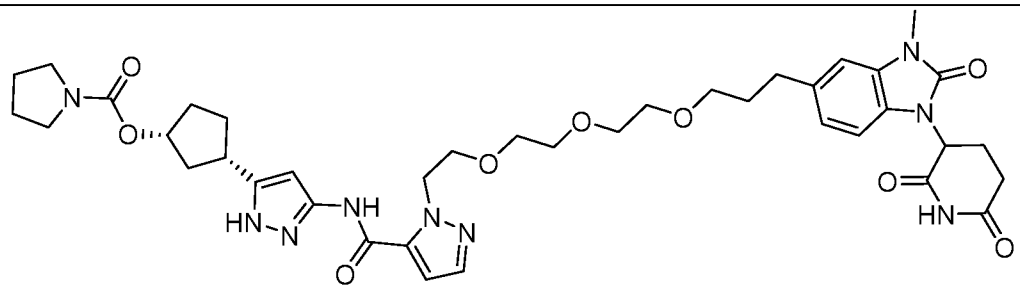
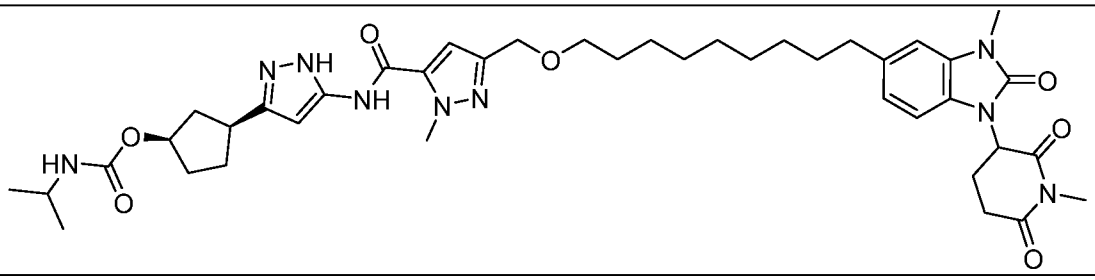
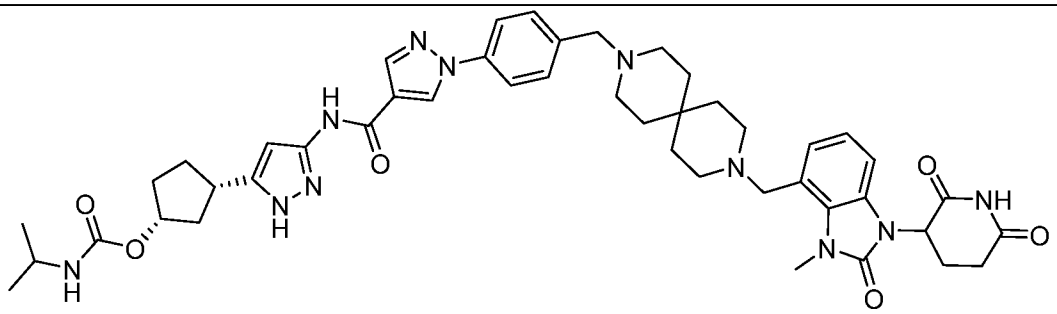
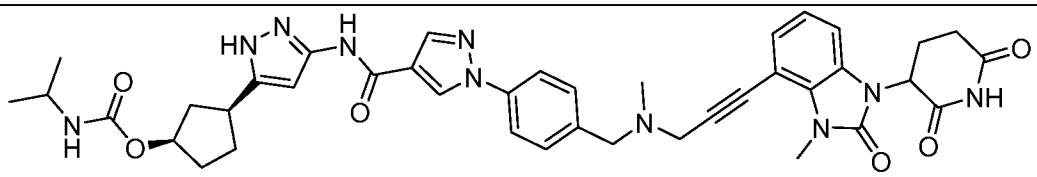
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	

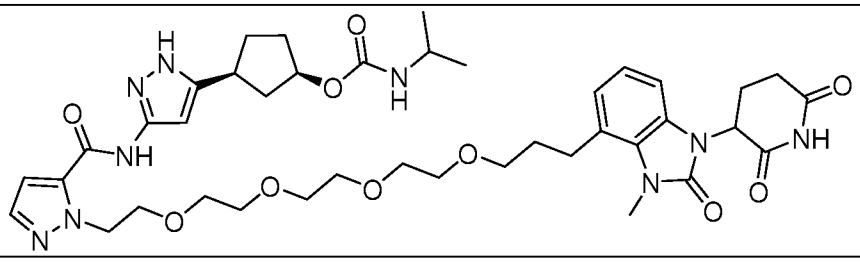
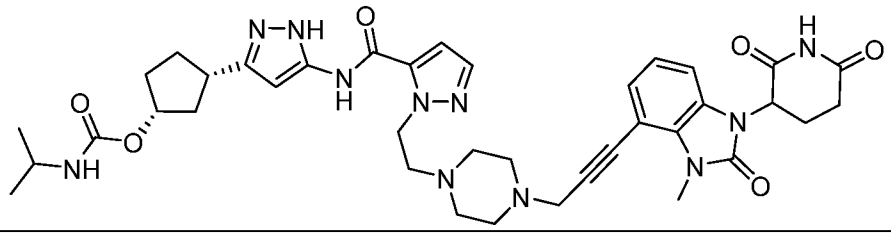
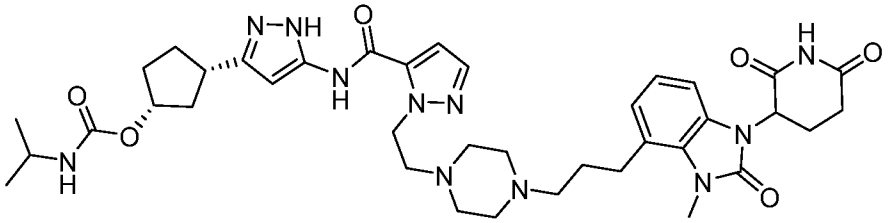
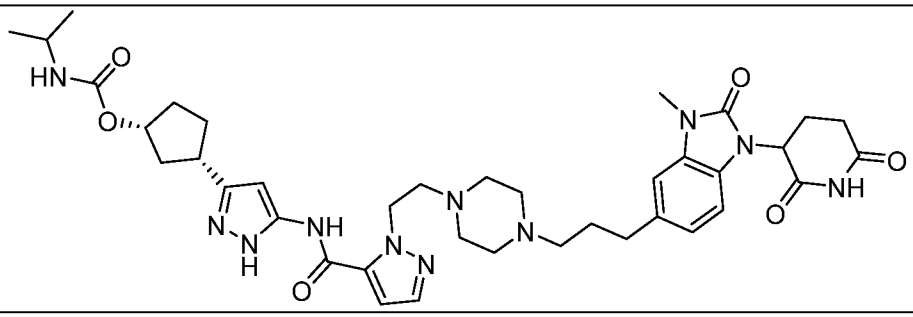
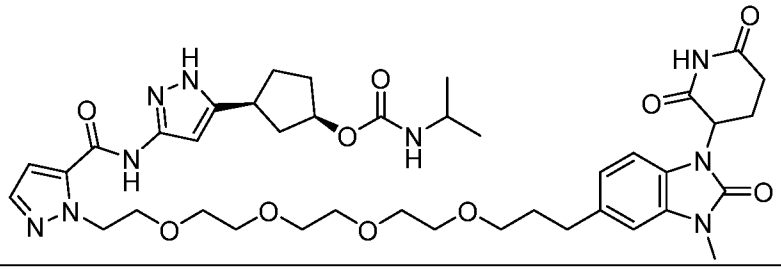
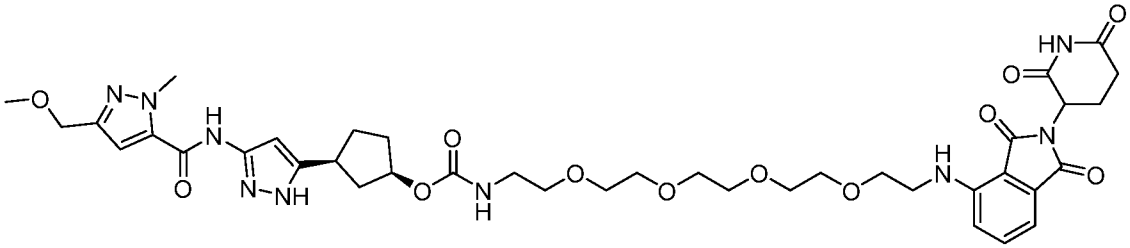
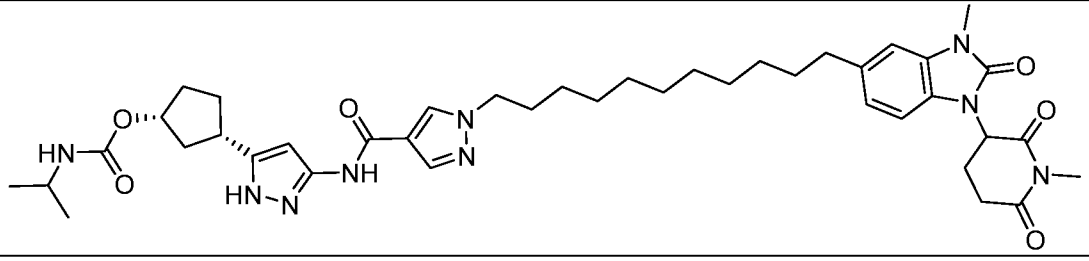
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	

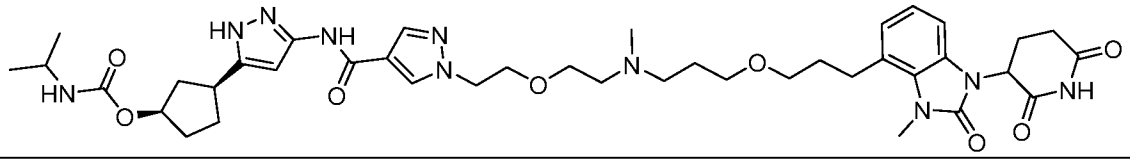
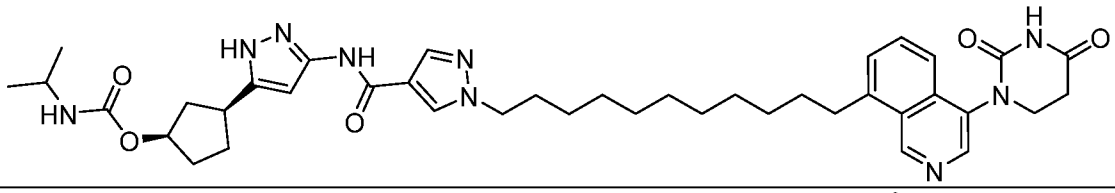
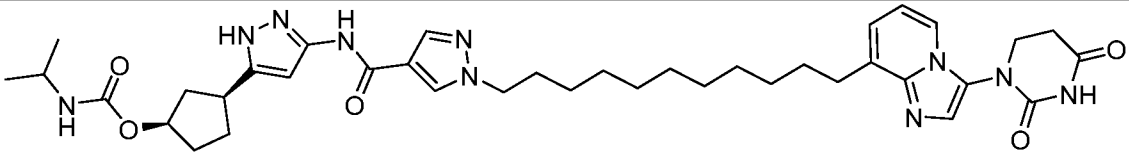
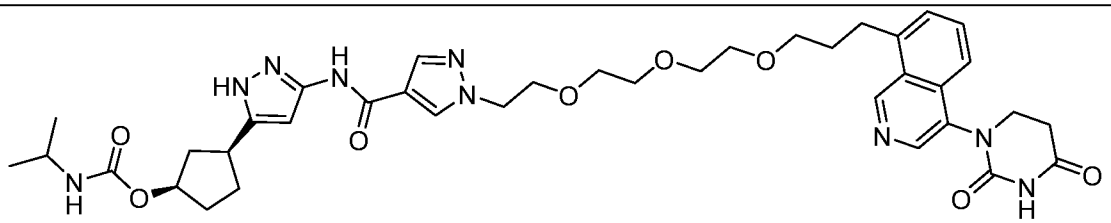
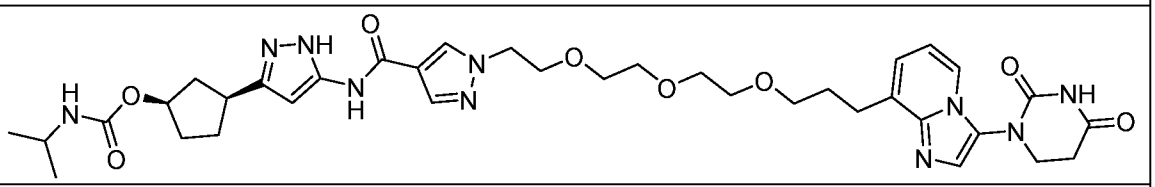
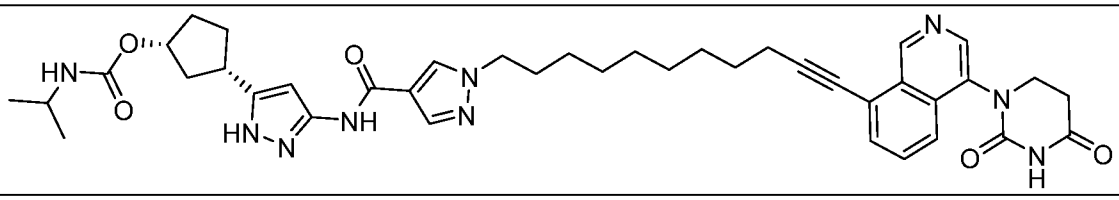
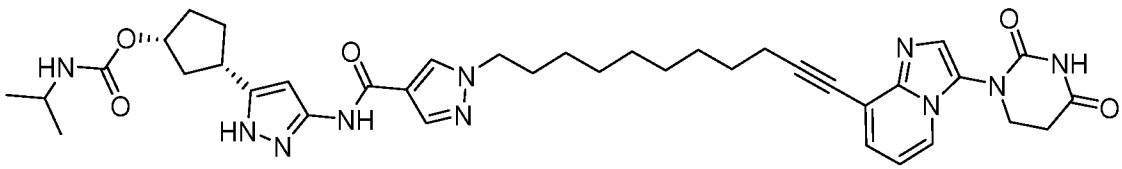
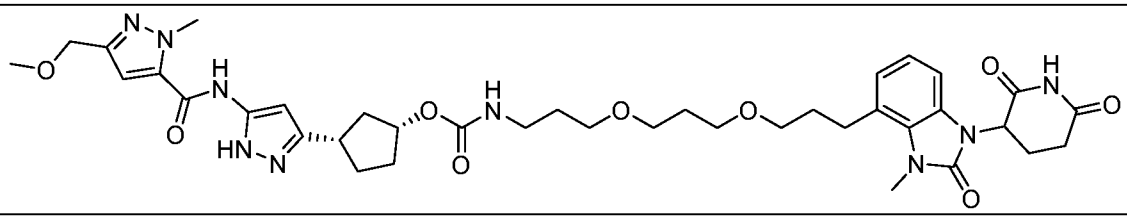
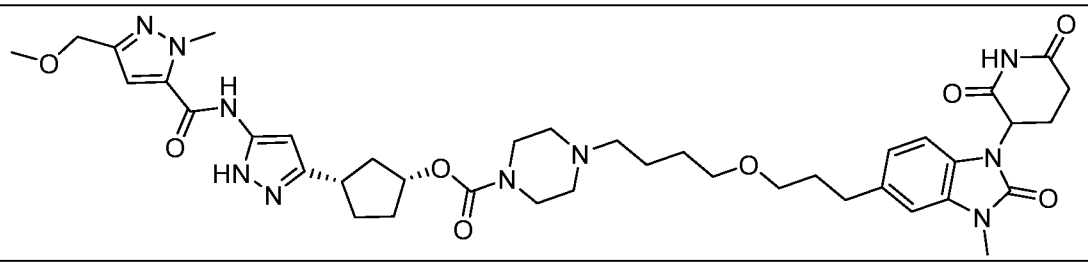
I-27	
I-28	
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	

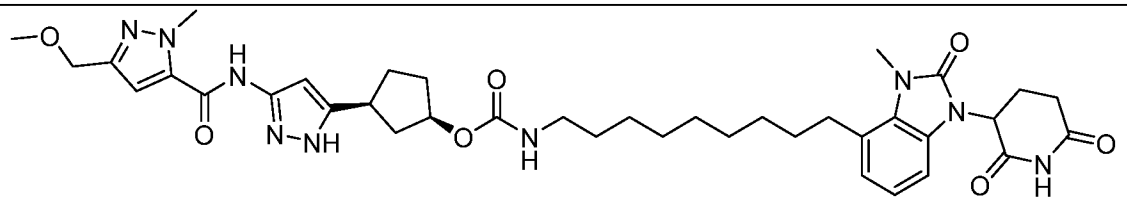
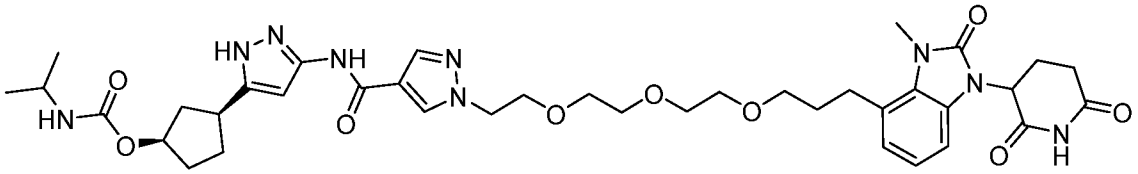
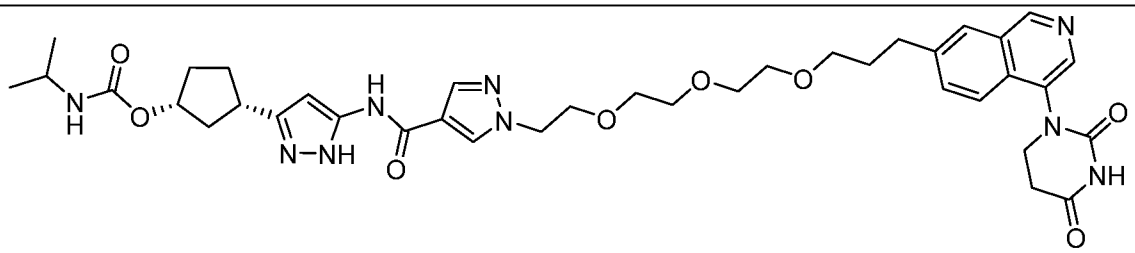
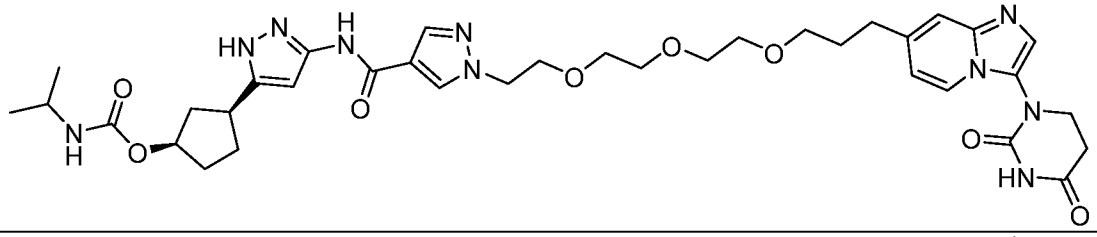
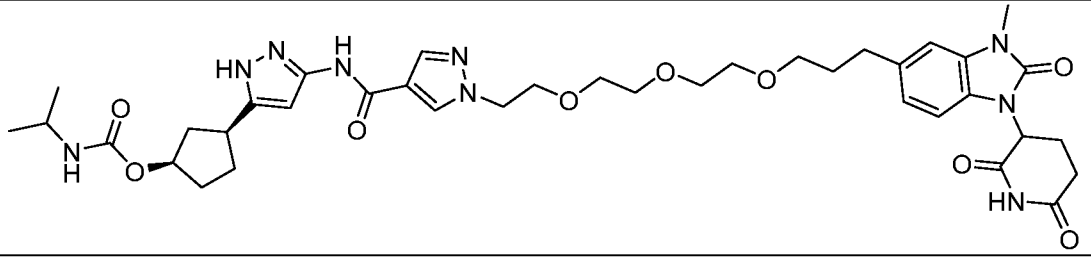
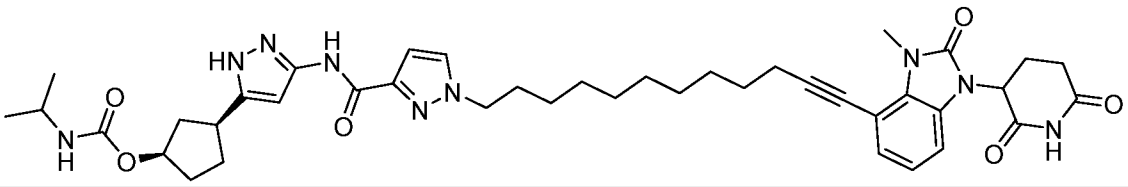
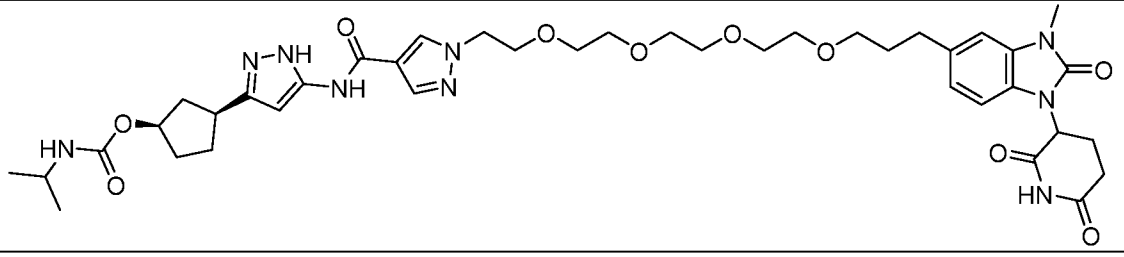
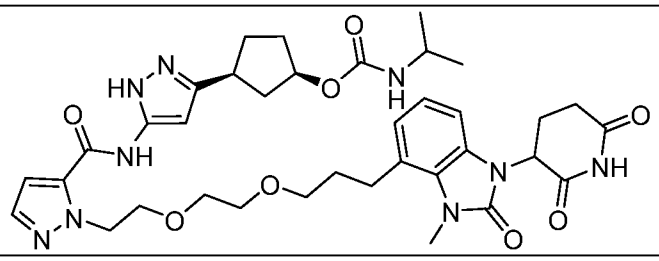
I-34	
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	

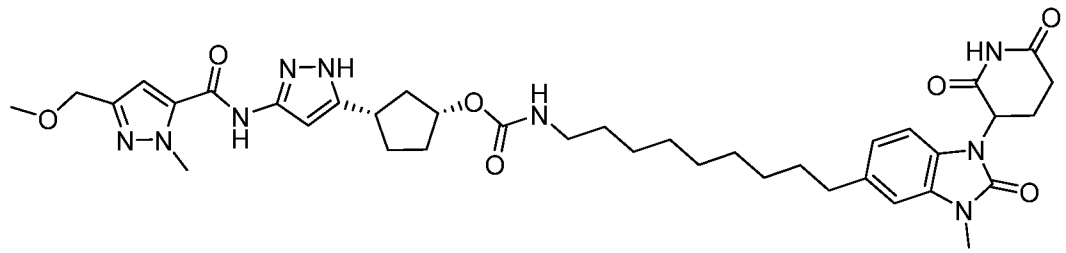
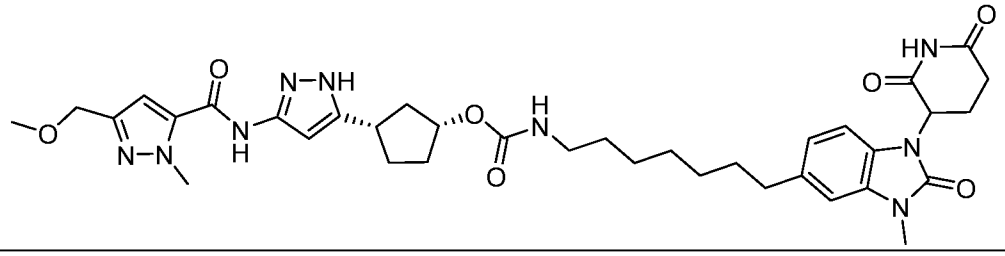
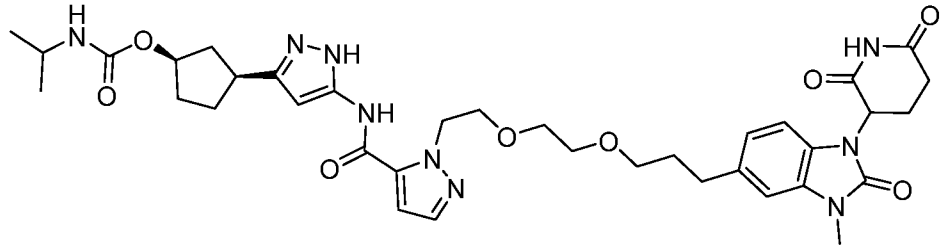
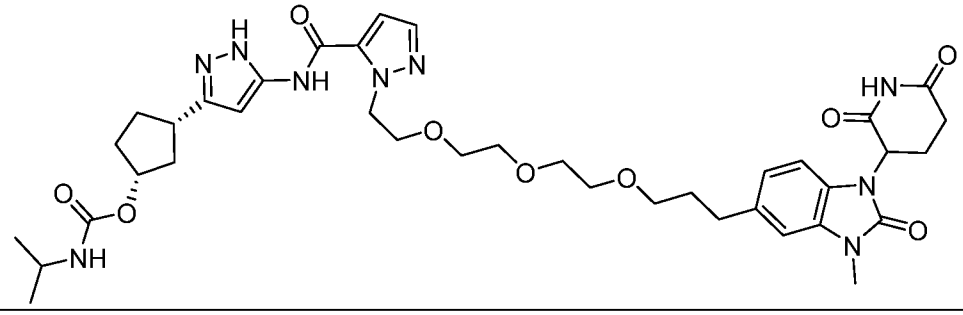
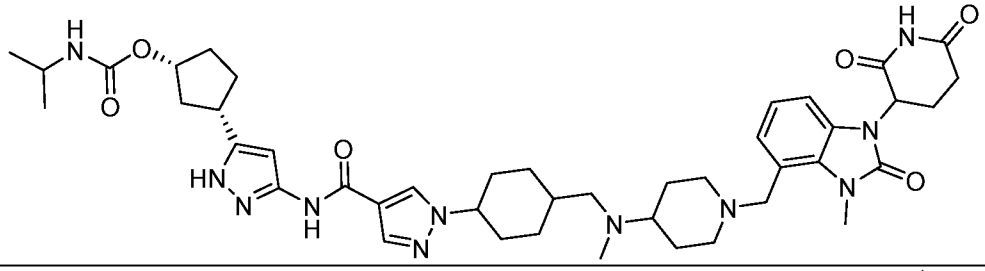
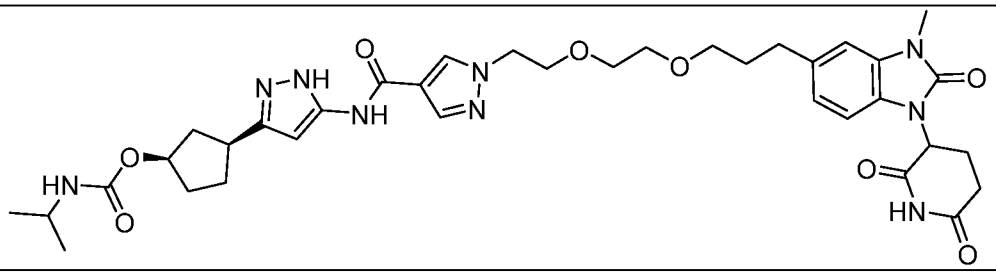
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	

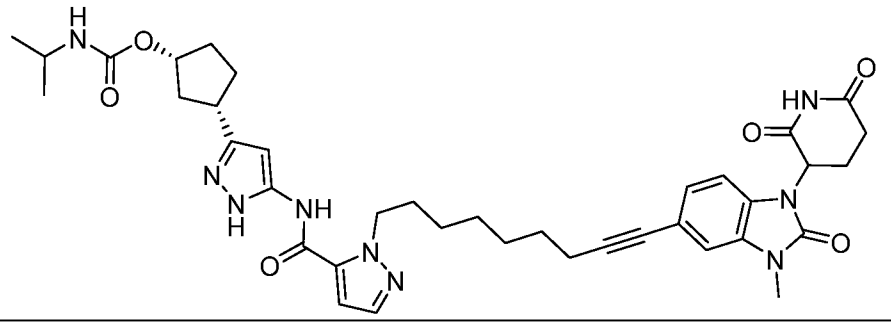
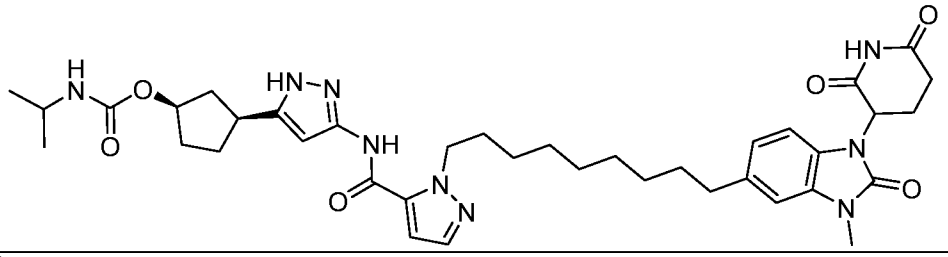
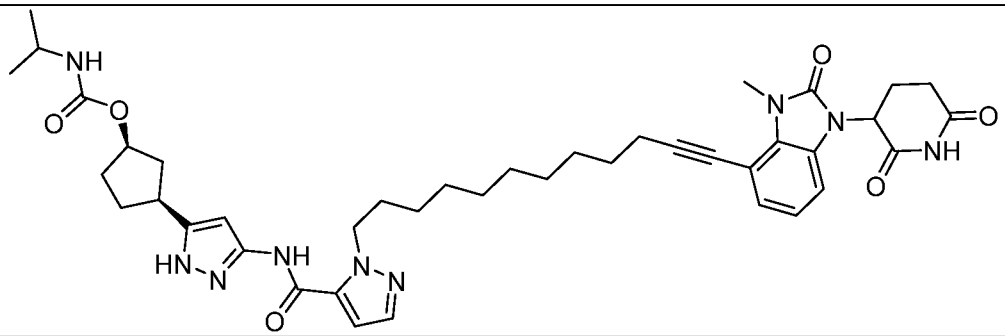
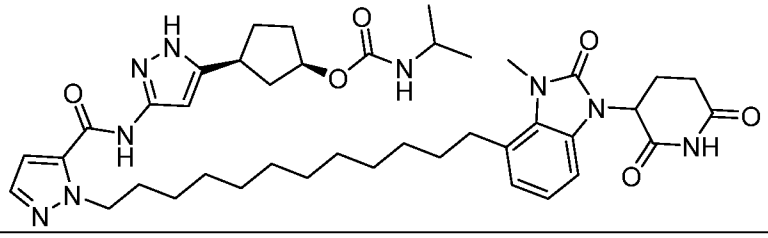
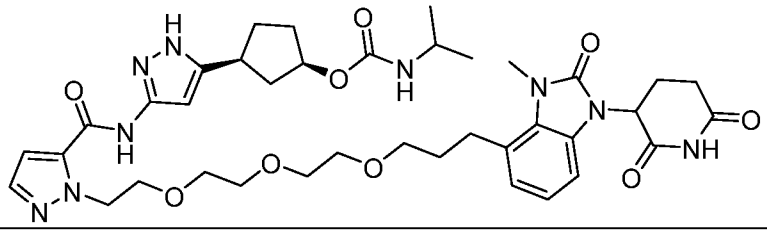
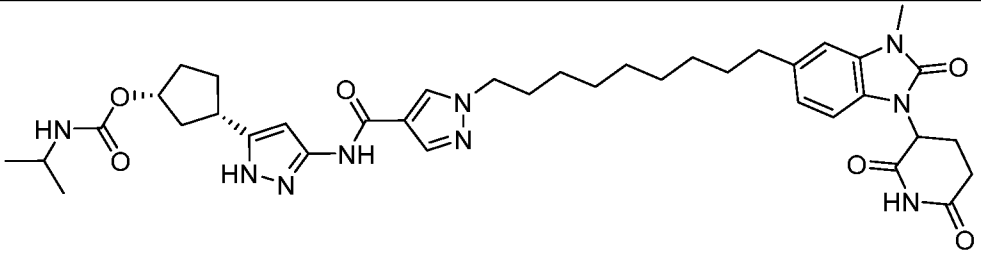
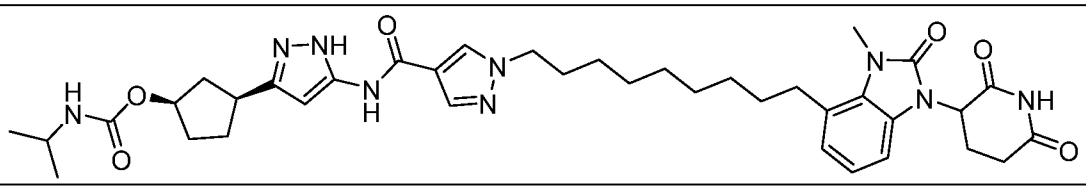
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	

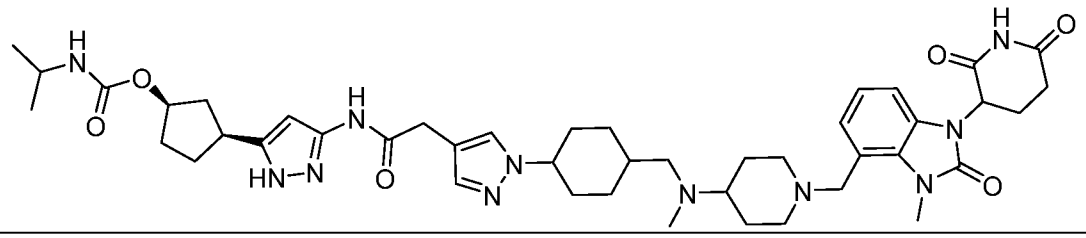
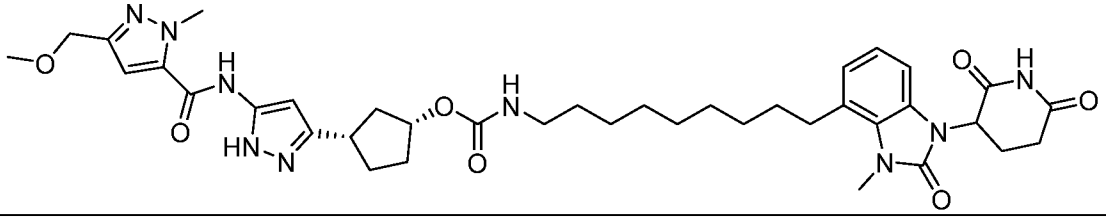
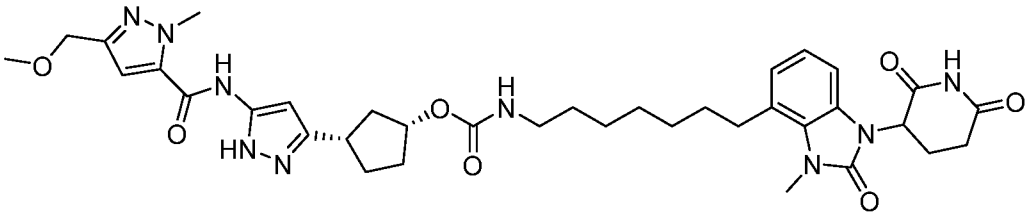
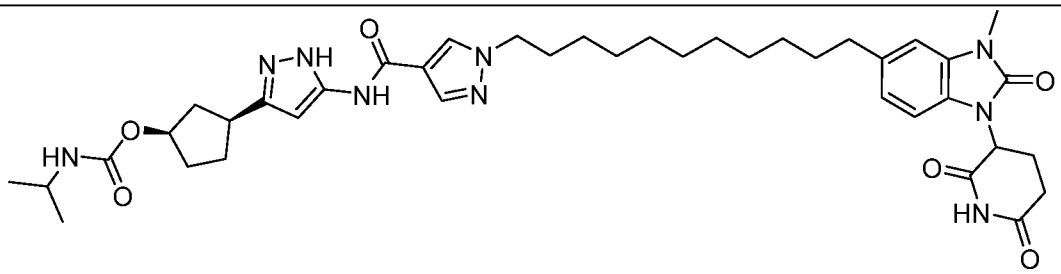
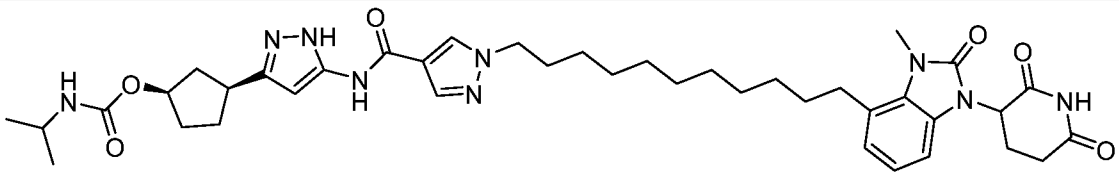
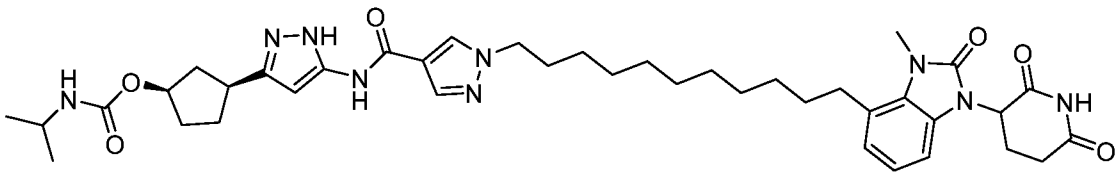
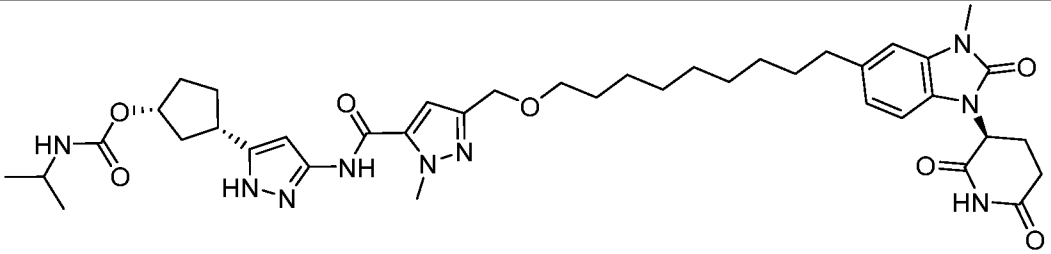
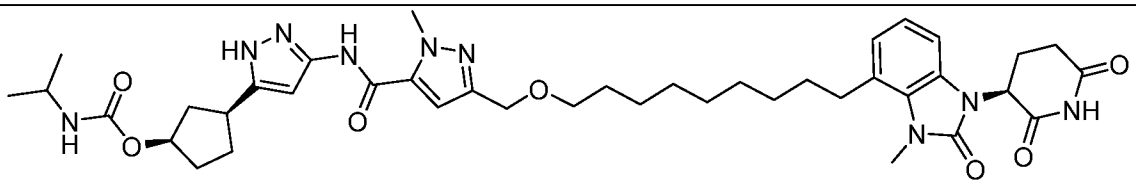
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	
I-61	

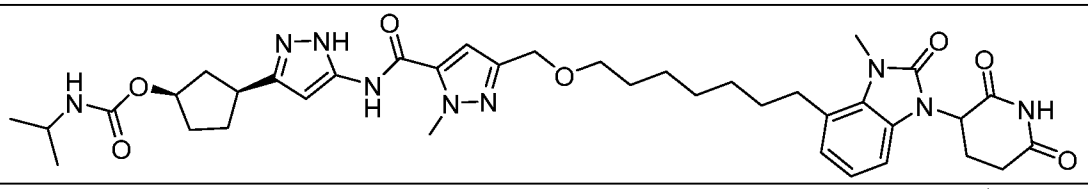
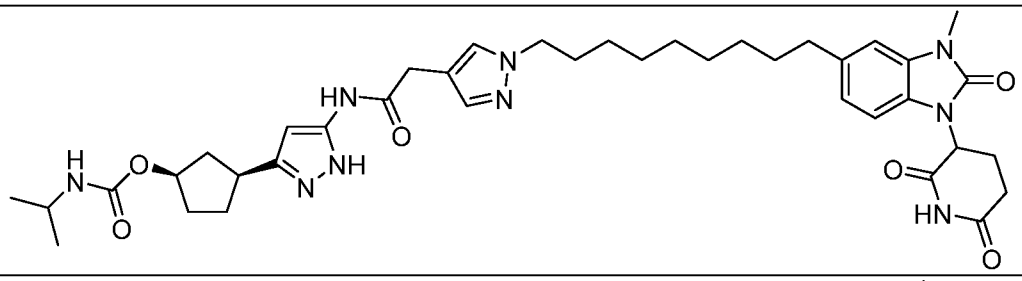
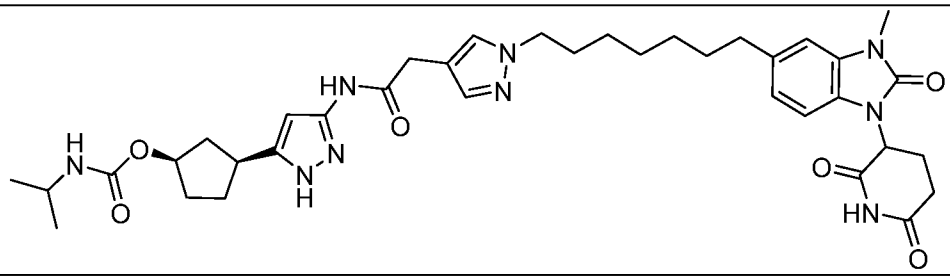
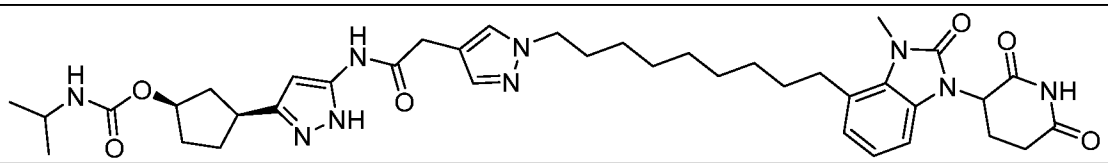
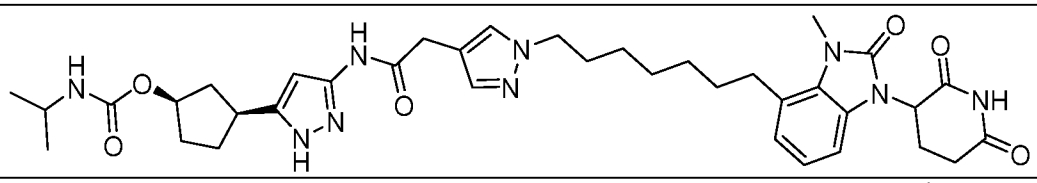
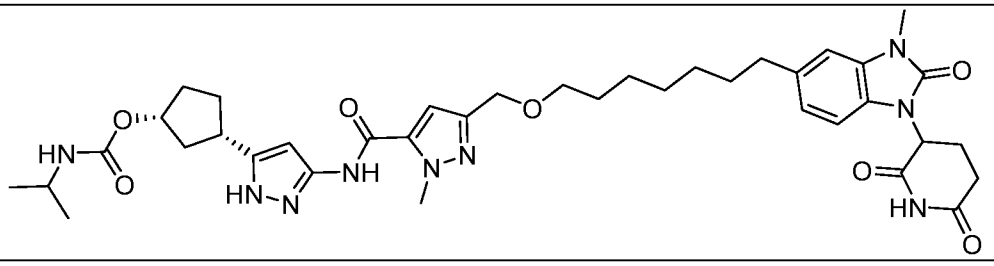
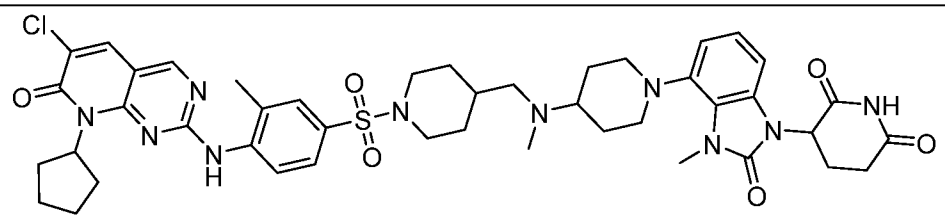
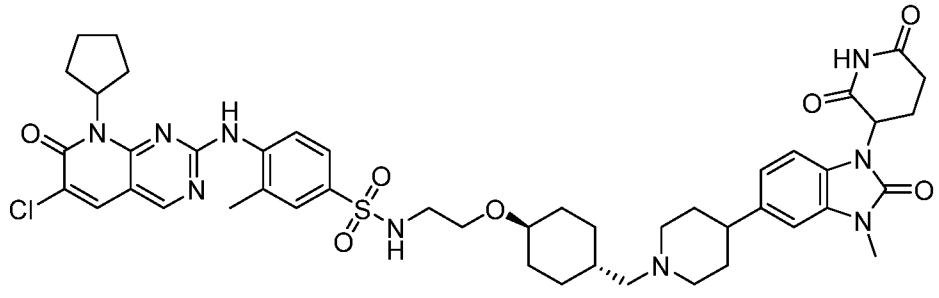
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	

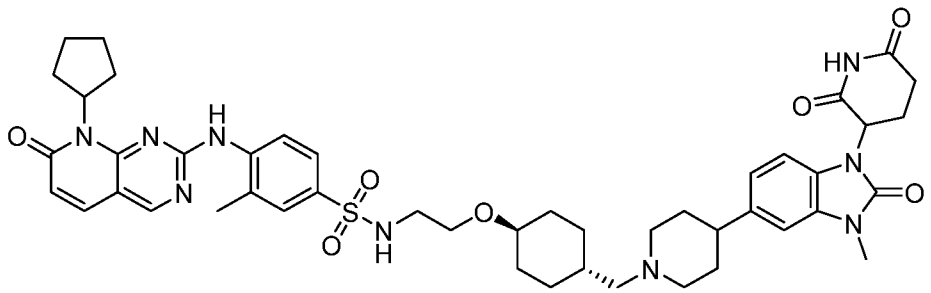
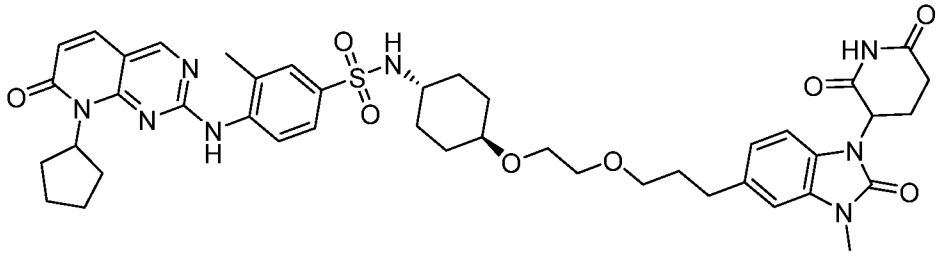
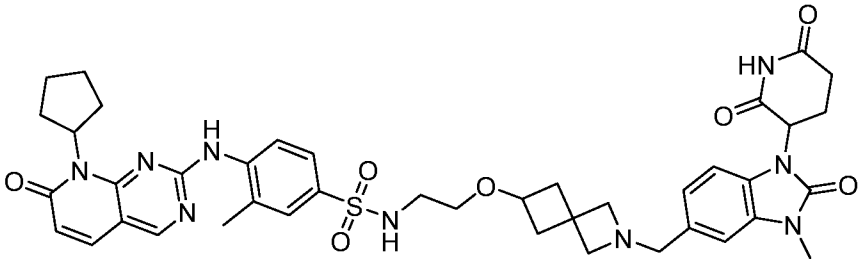
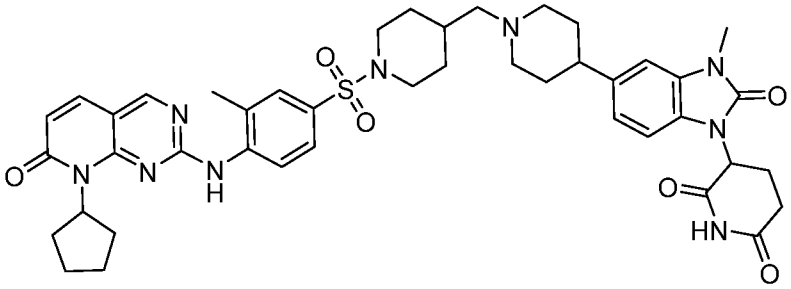
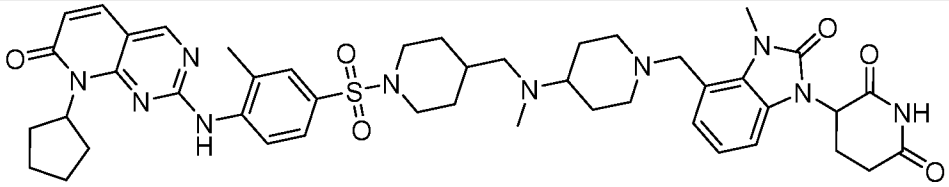
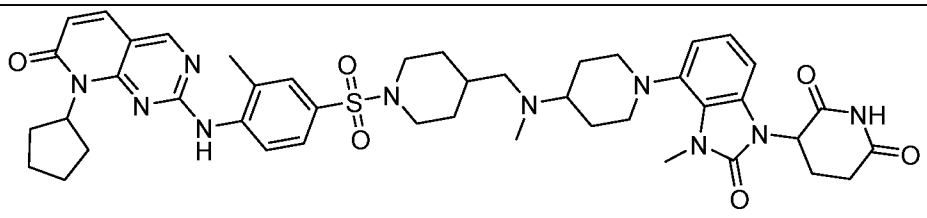
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	

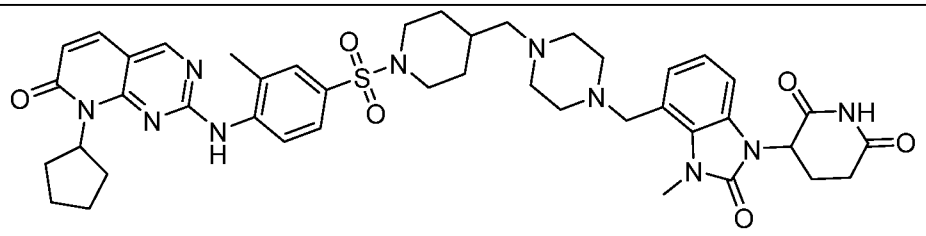
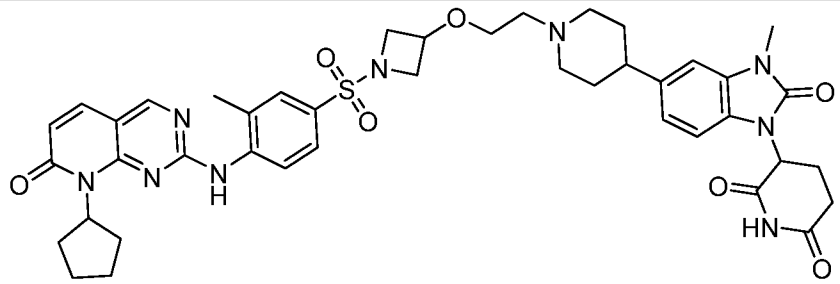
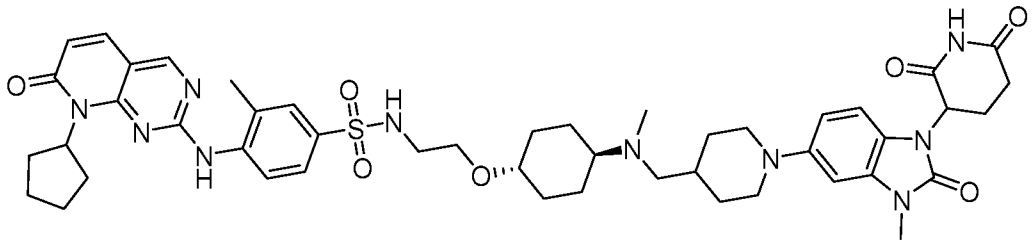
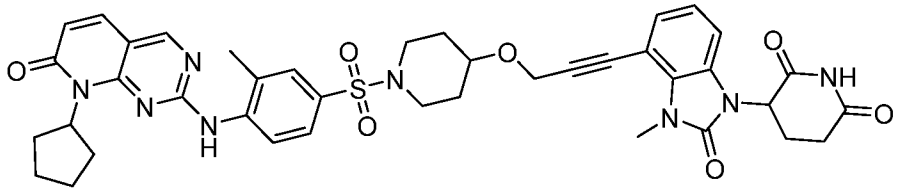
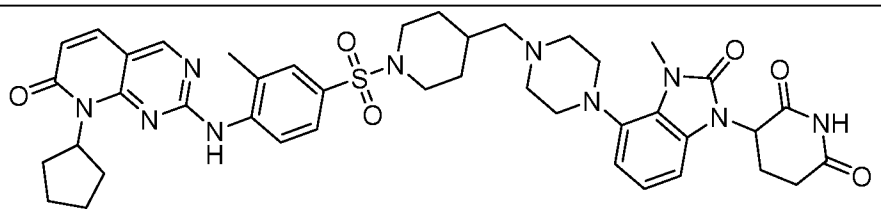
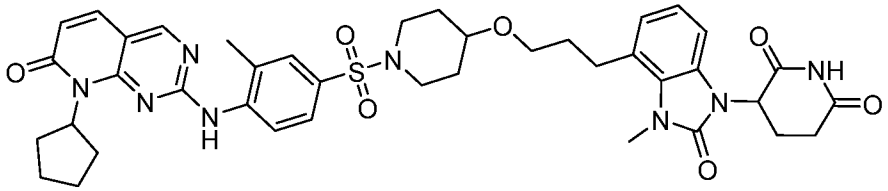
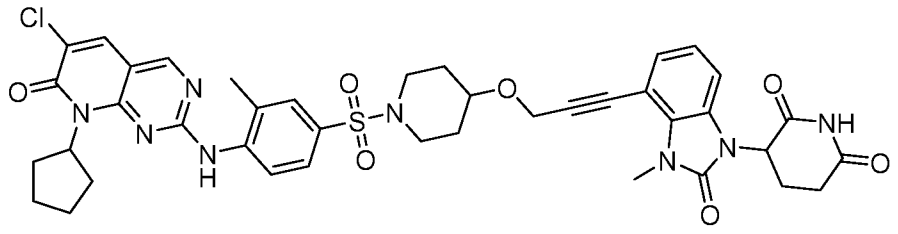
I-79	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	
I-85	

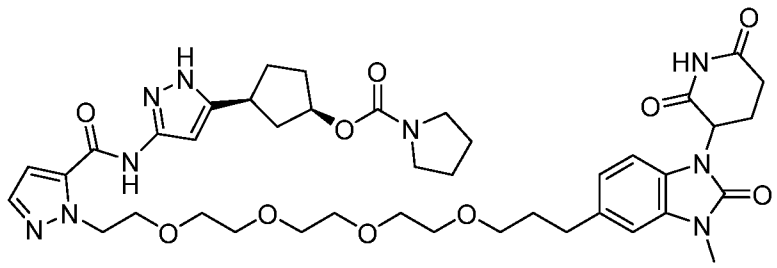
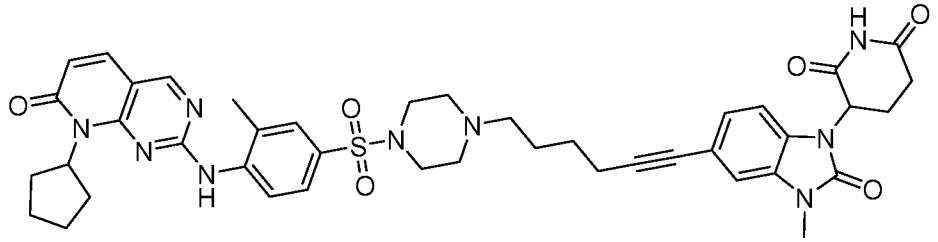
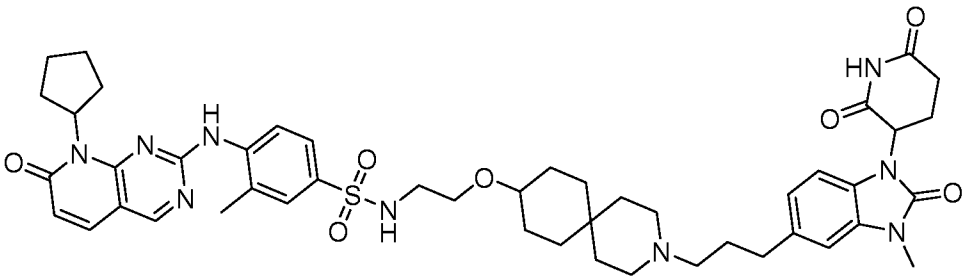
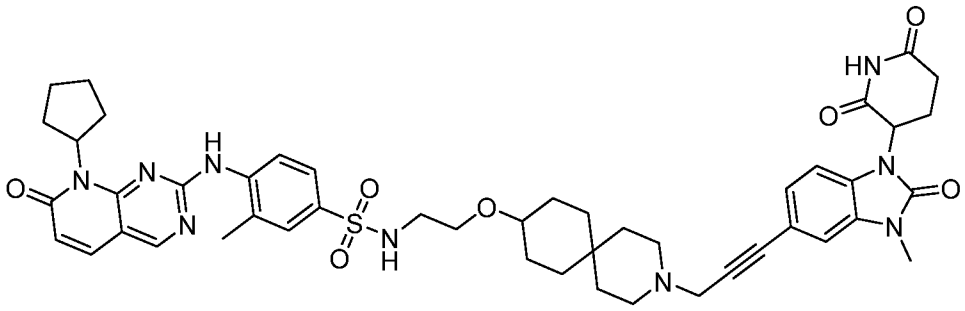
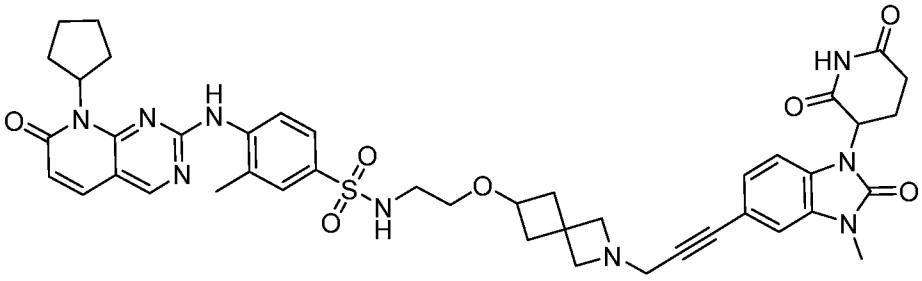
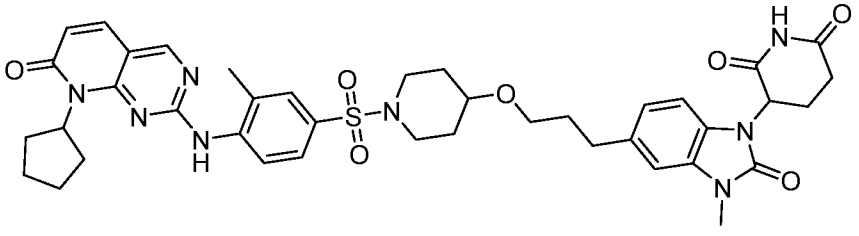
I-86	
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	
I-91	
I-92	

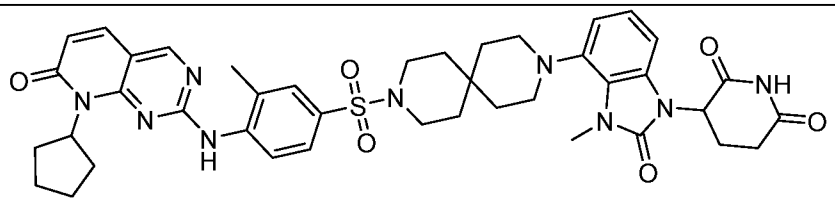
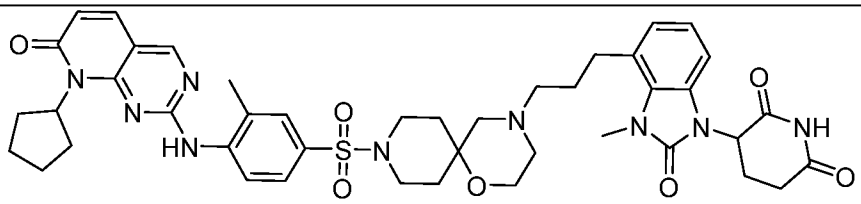
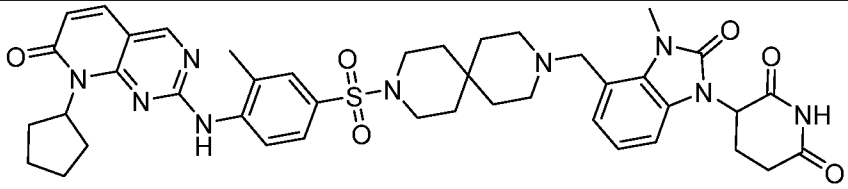
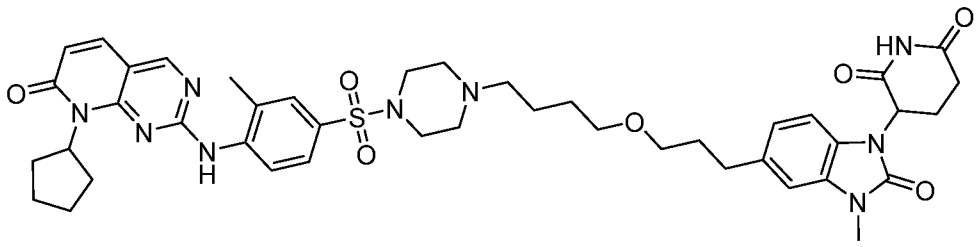
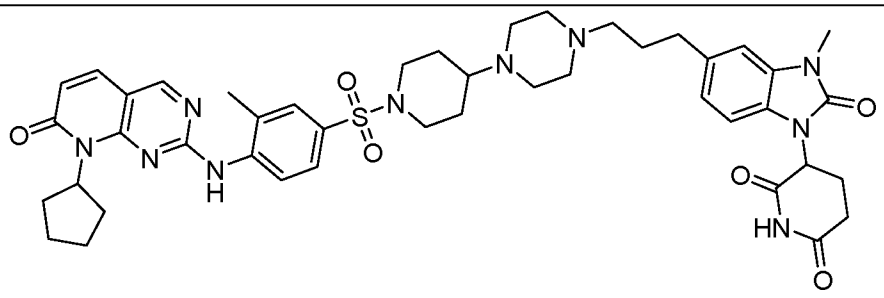
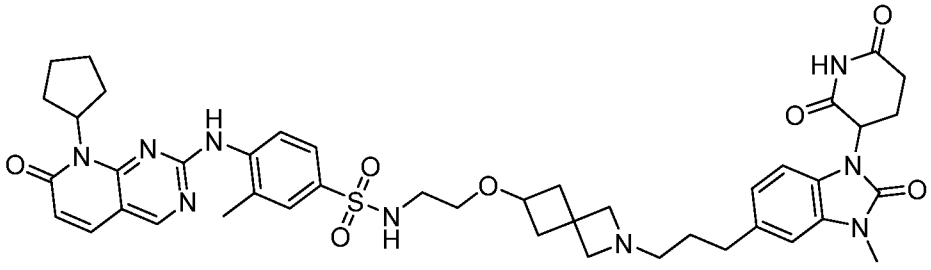
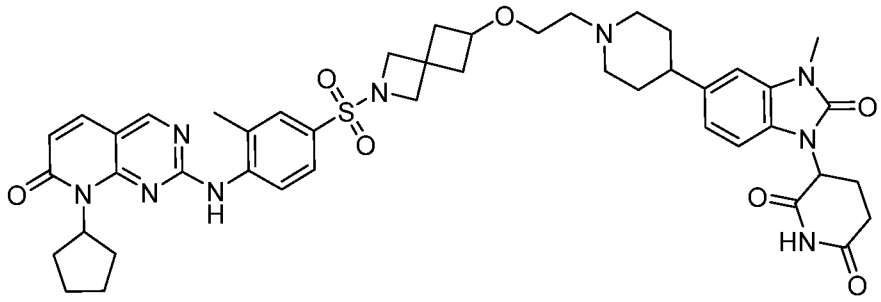
I-93	
I-94	
I-95	
I-96	
I-97	
I-98	
I-99	
I-100	

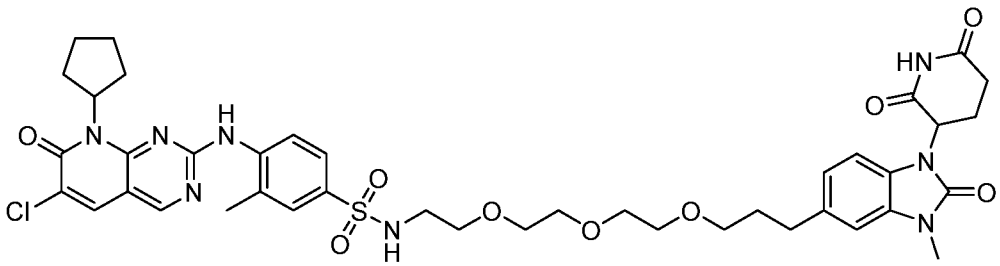
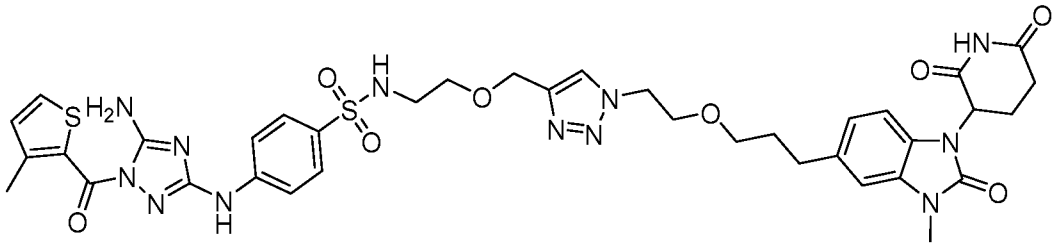
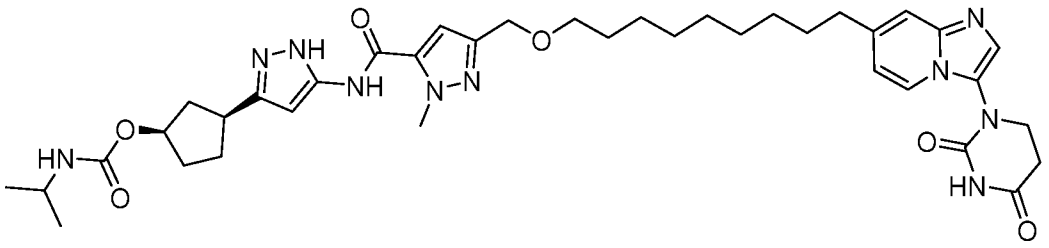
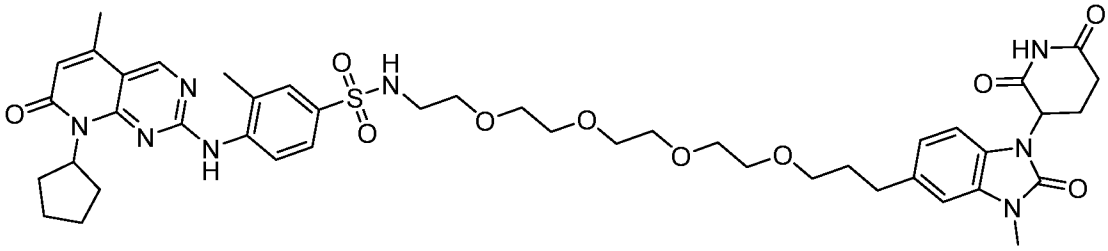
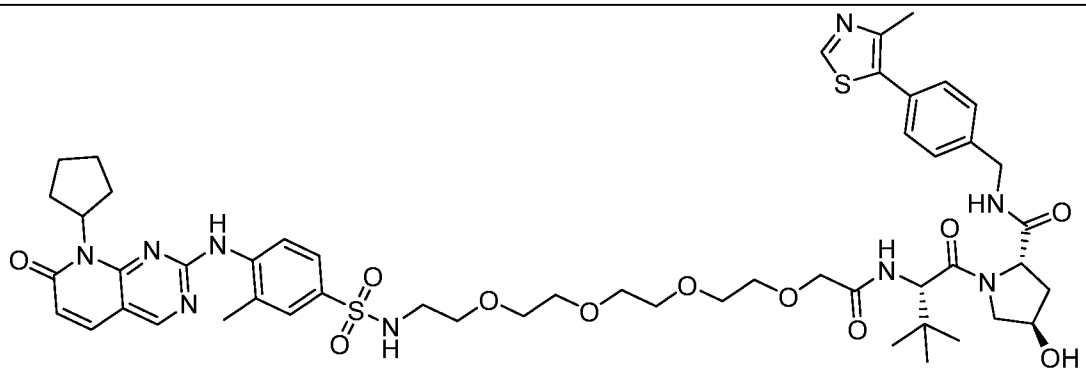
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	
I-105	
I-106	
I-107	
I-108	

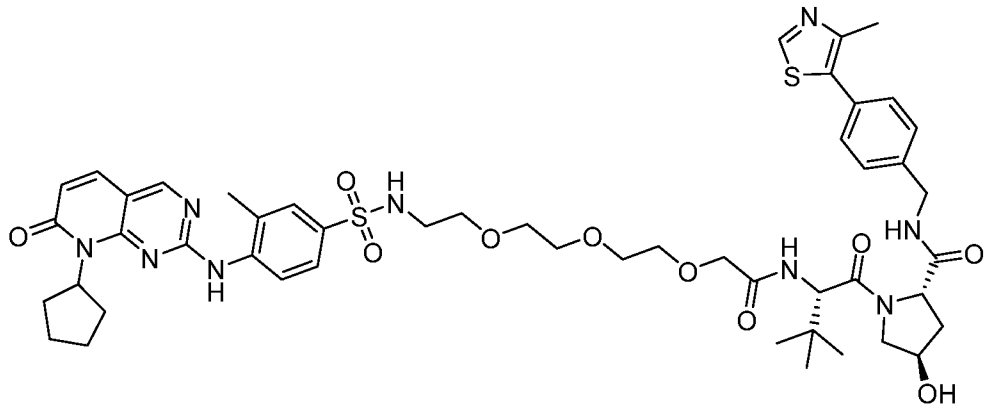
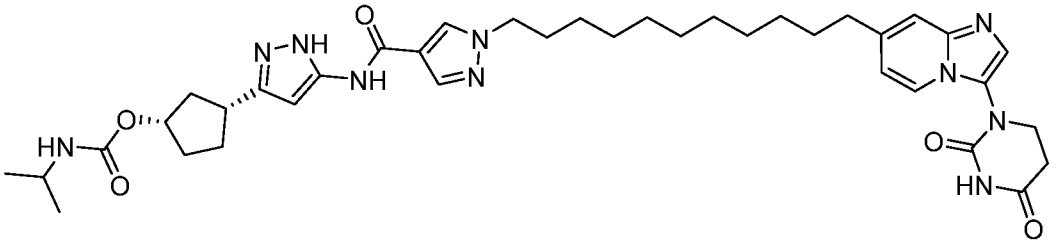
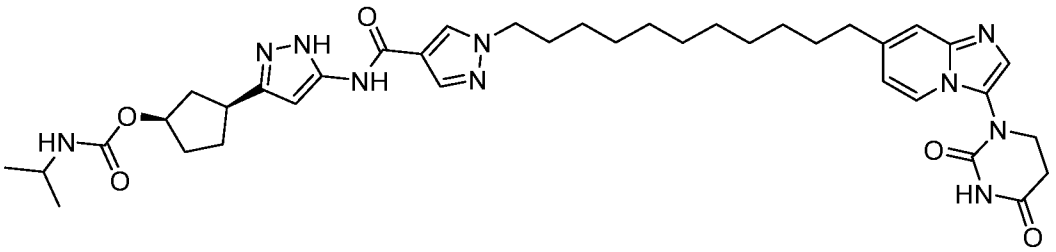
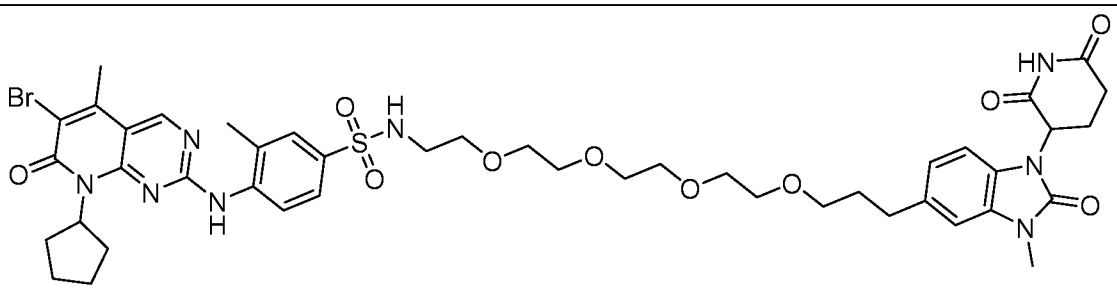
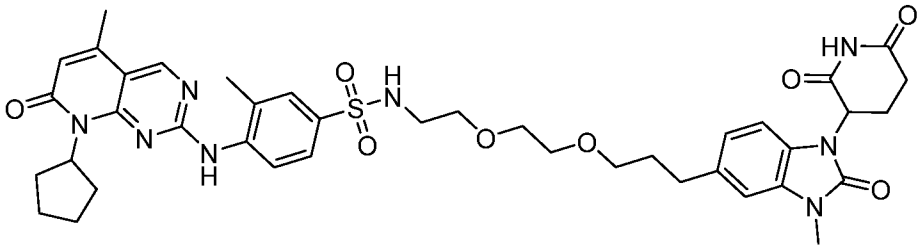
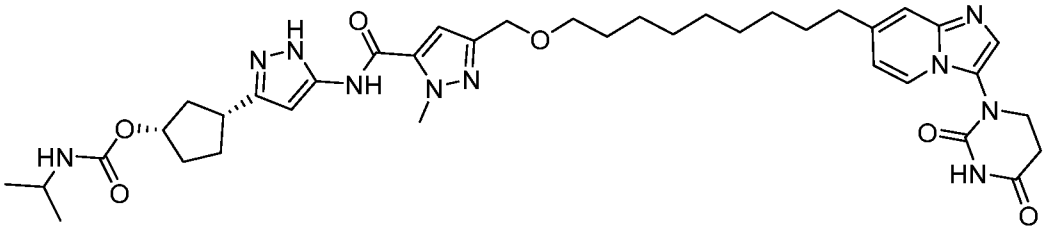
I-109	
I-110	
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	

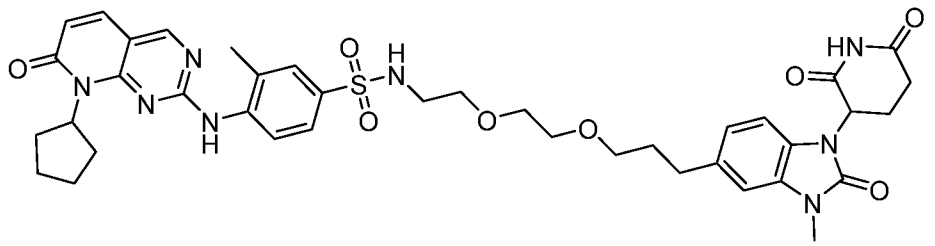
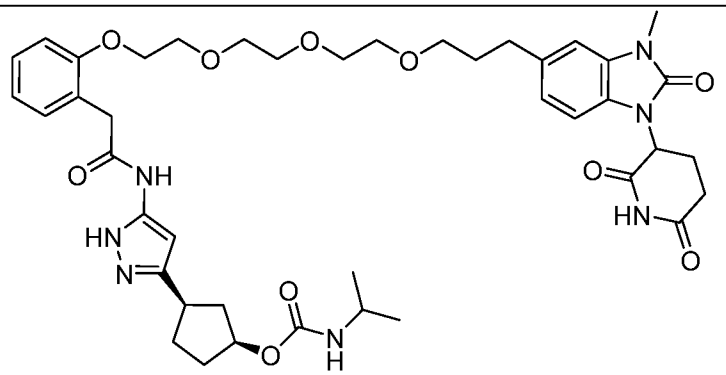
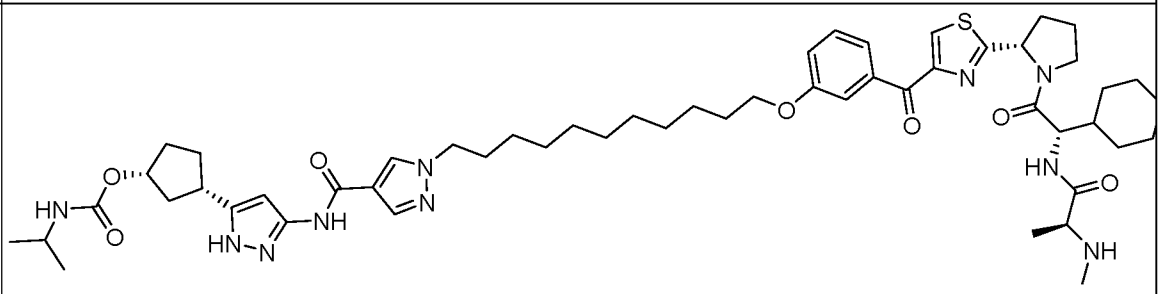
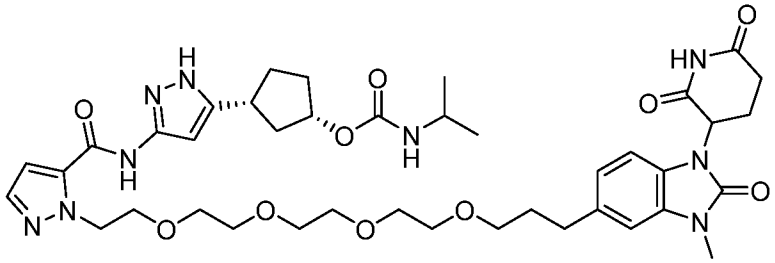
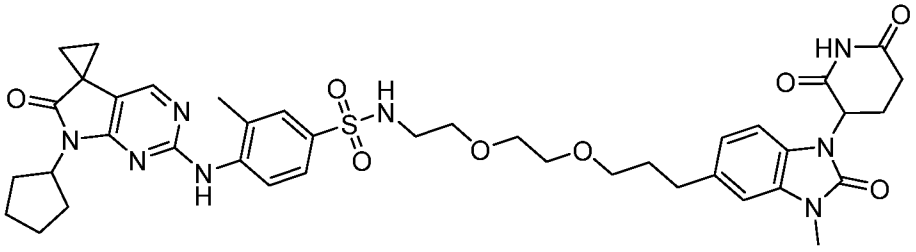
I-115	
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	
I-121	

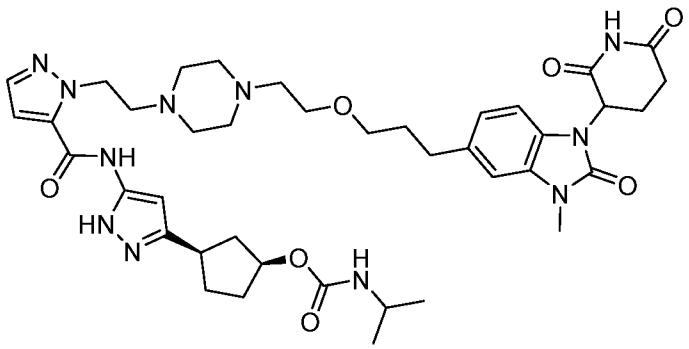
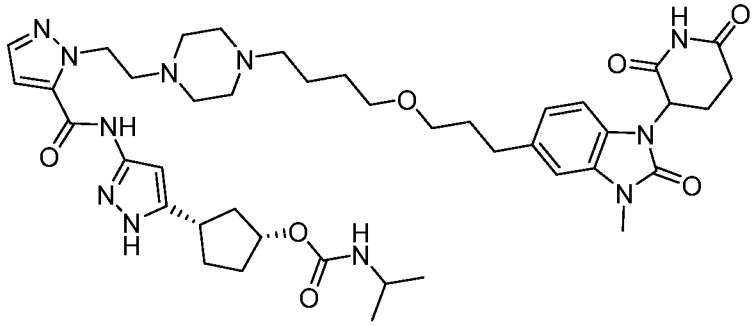
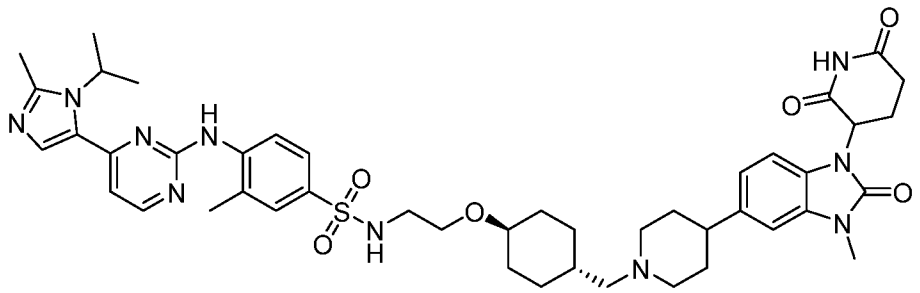
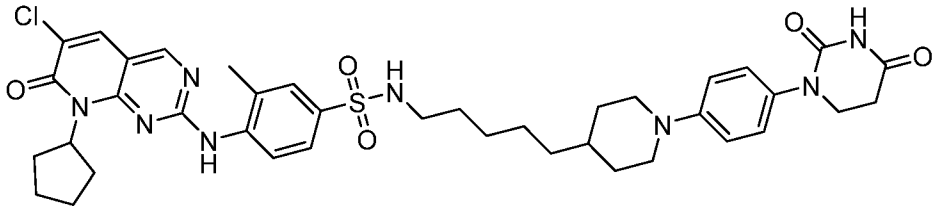
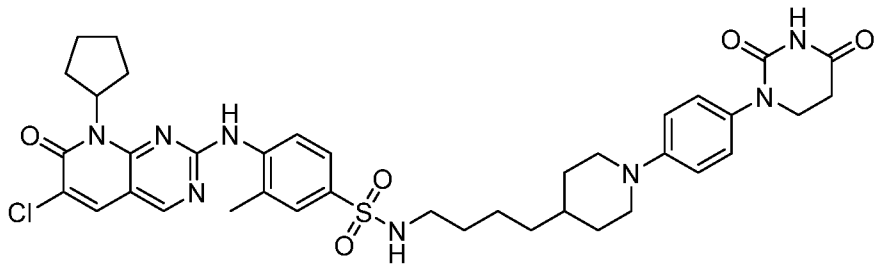
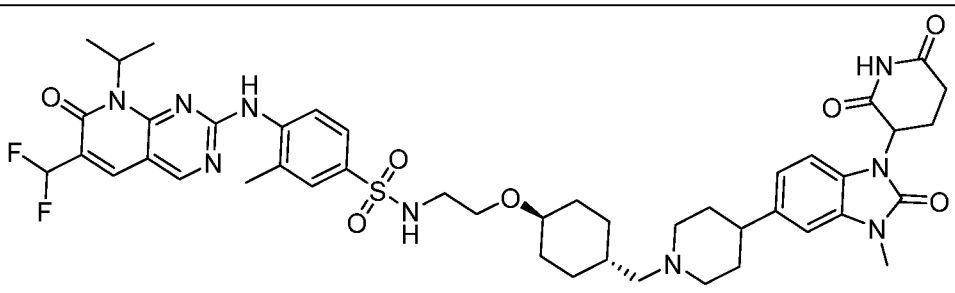
I-122	
I-123	
I-124	
I-125	
I-126	
I-127	

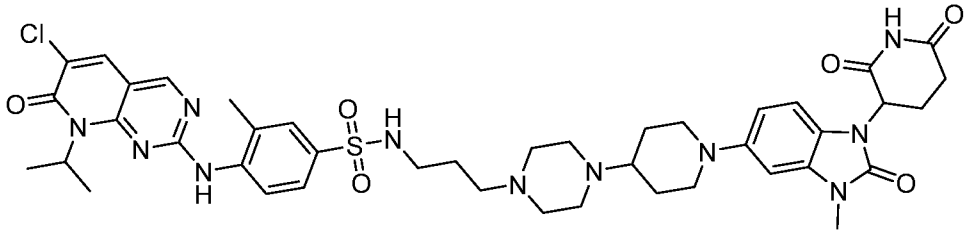
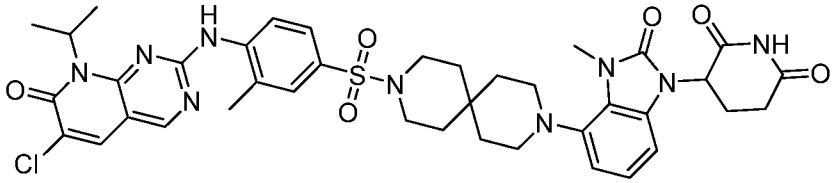
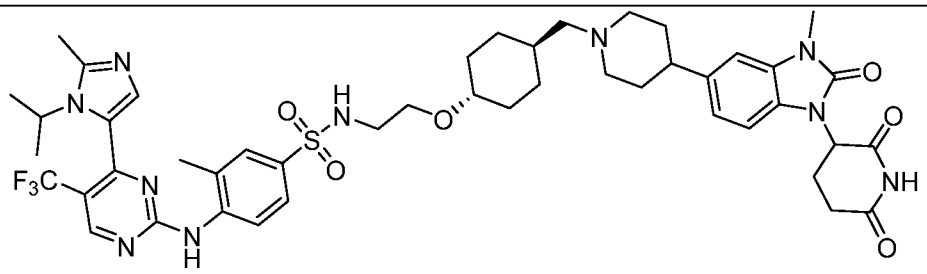
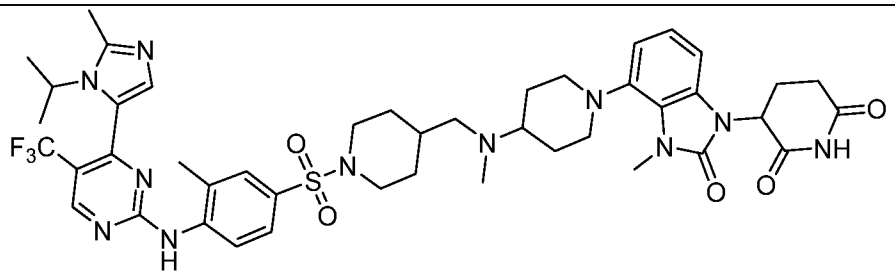
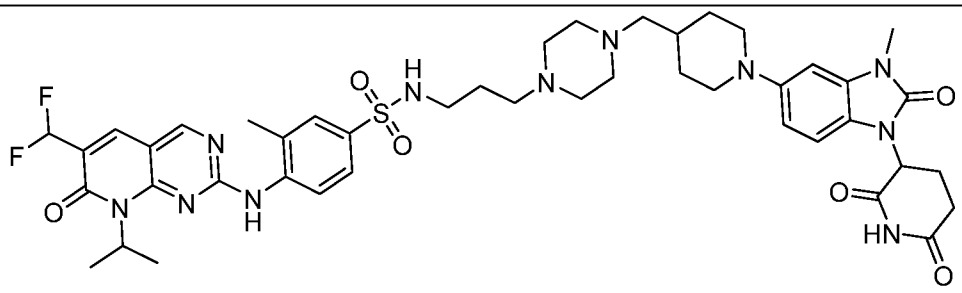
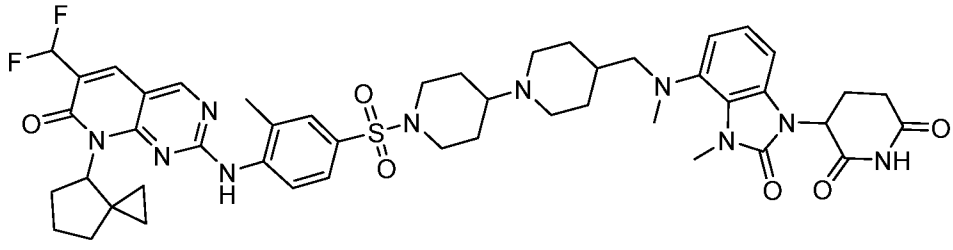
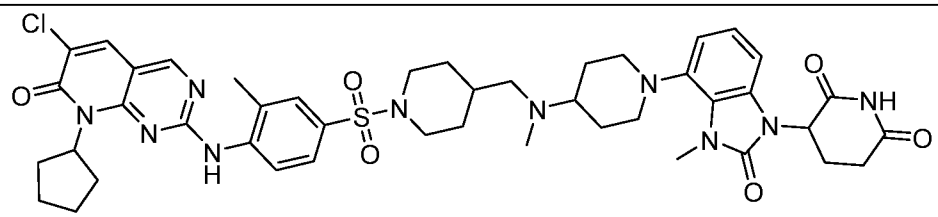
I-128	
I-129	
I-130	
I-131	
I-132	
I-133	
I-134	

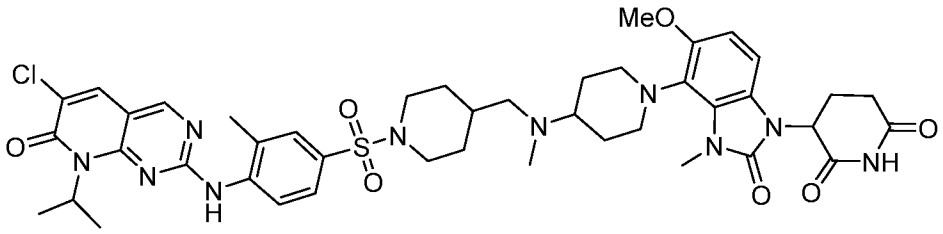
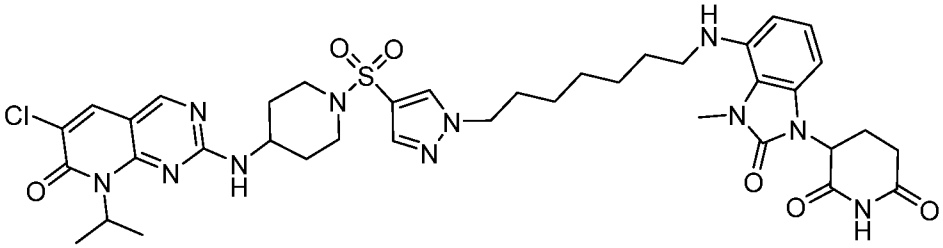
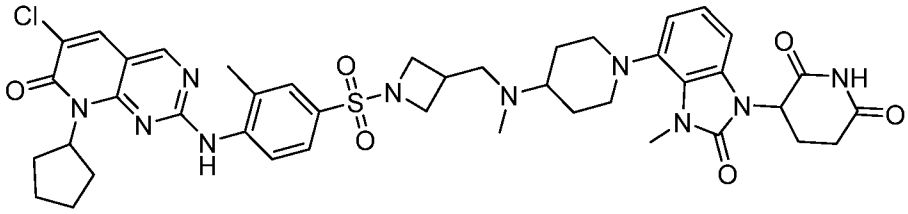
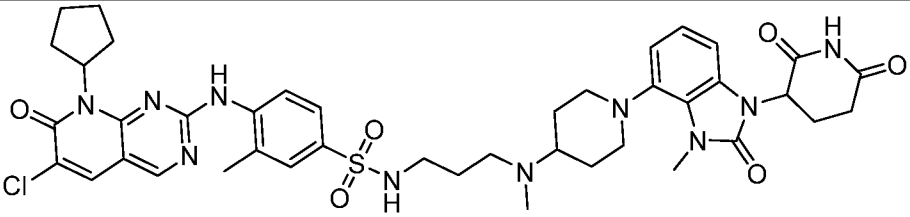
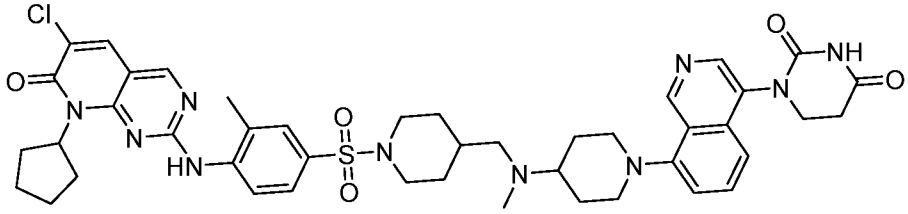
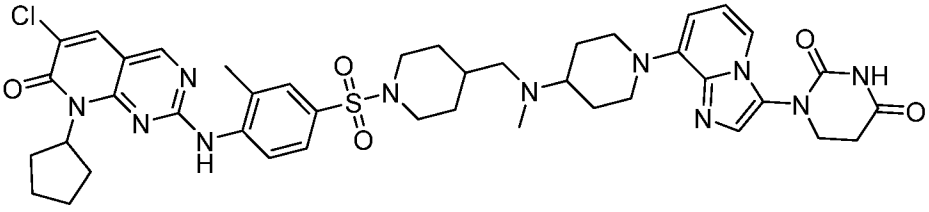
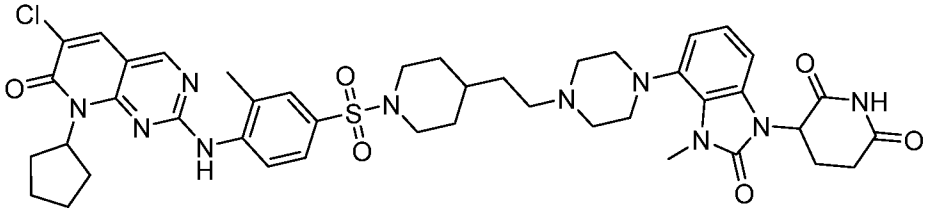
I-135	
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	

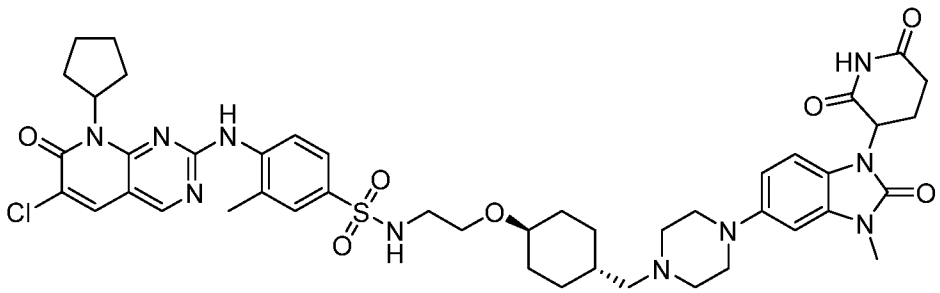
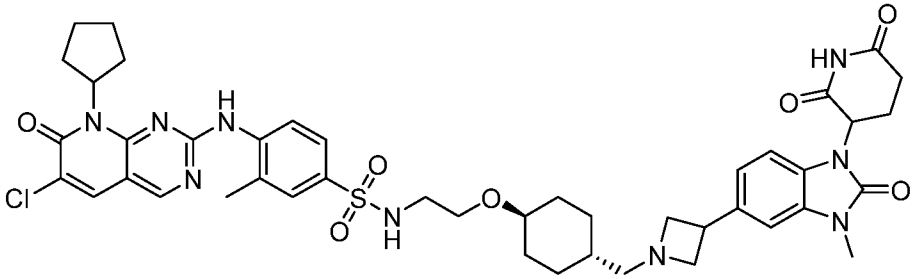
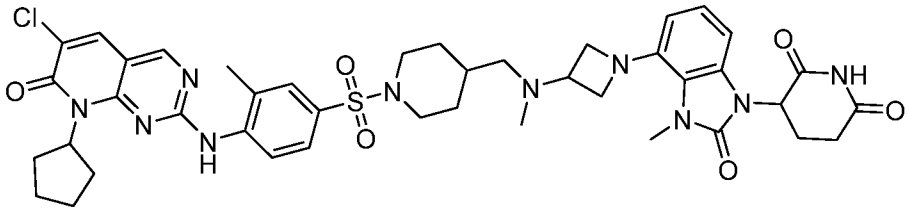
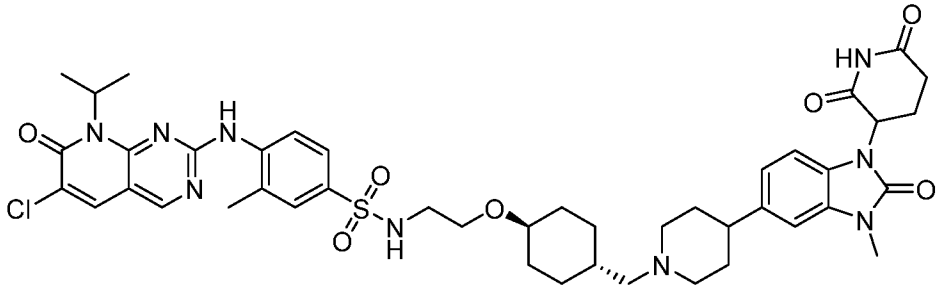
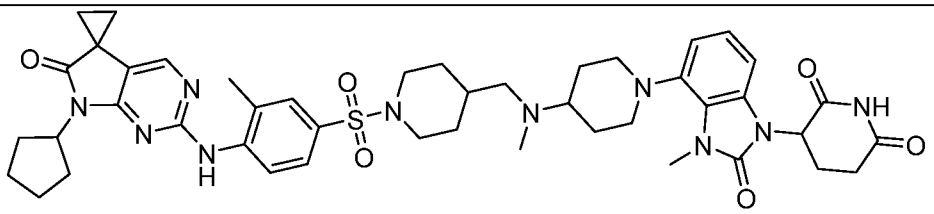
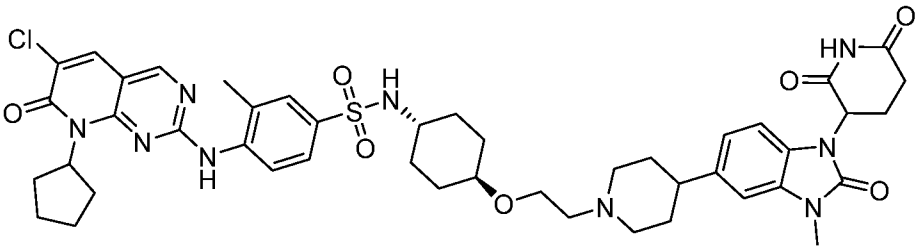
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	

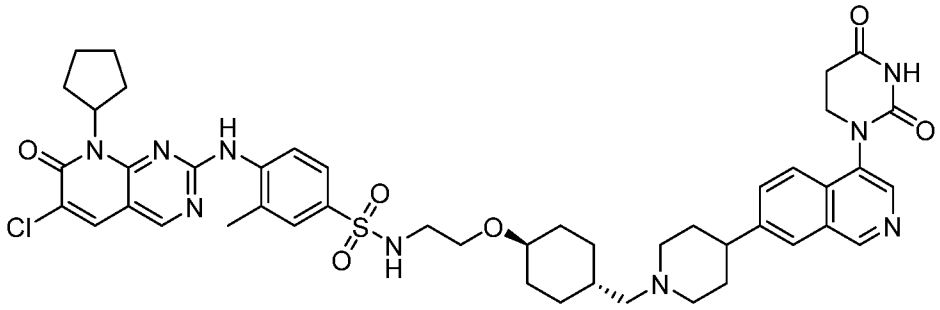
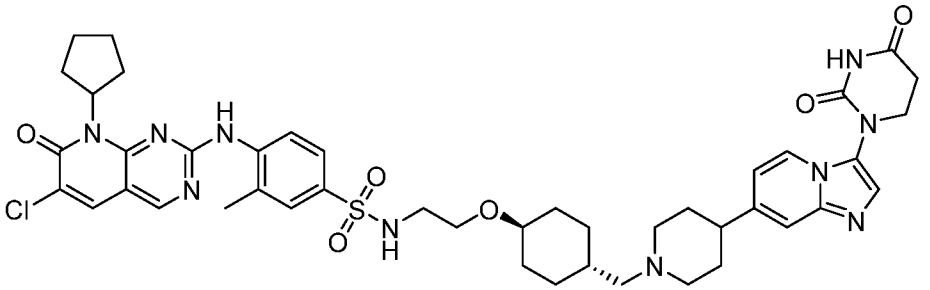
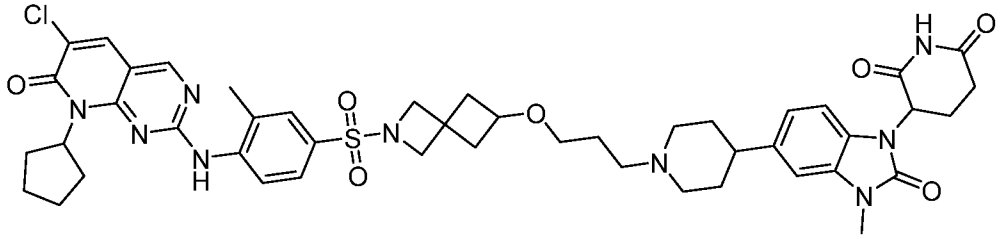
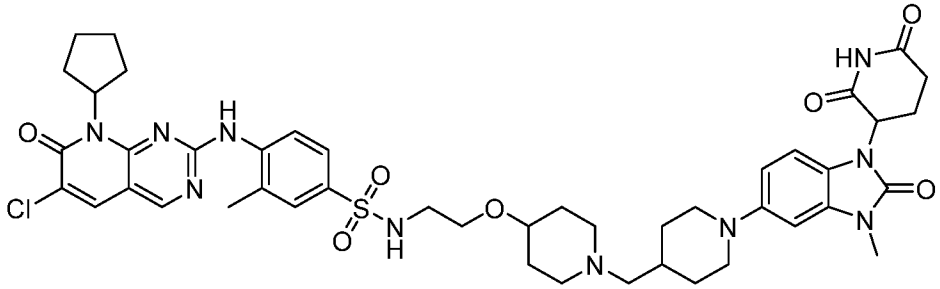
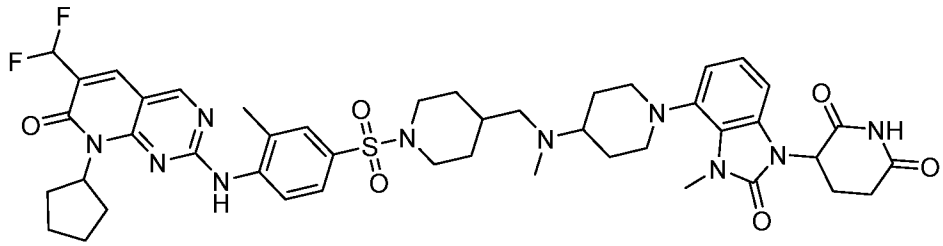
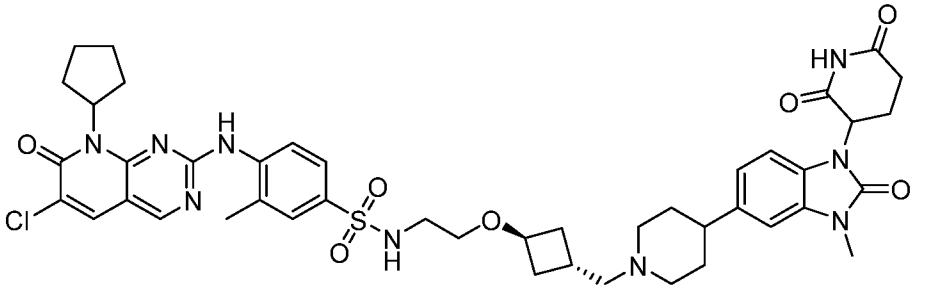
I-146	
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	

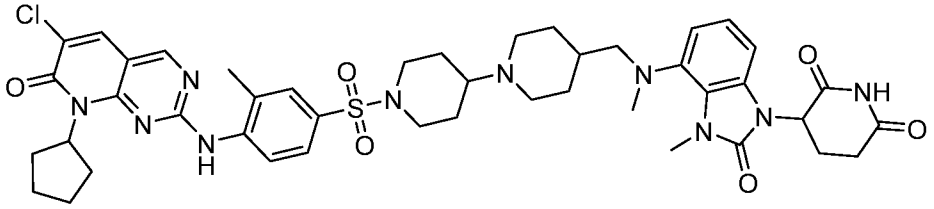
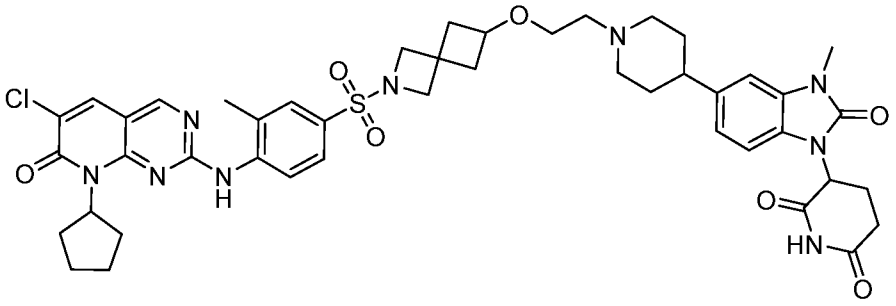
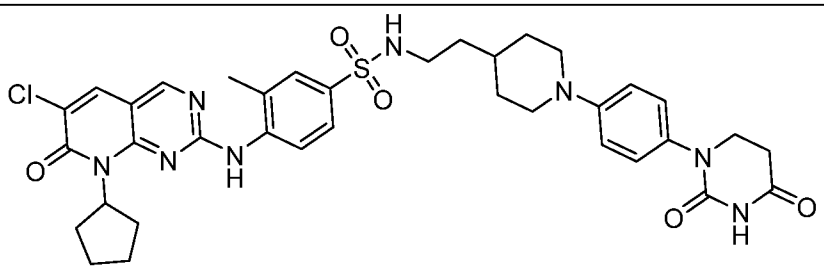
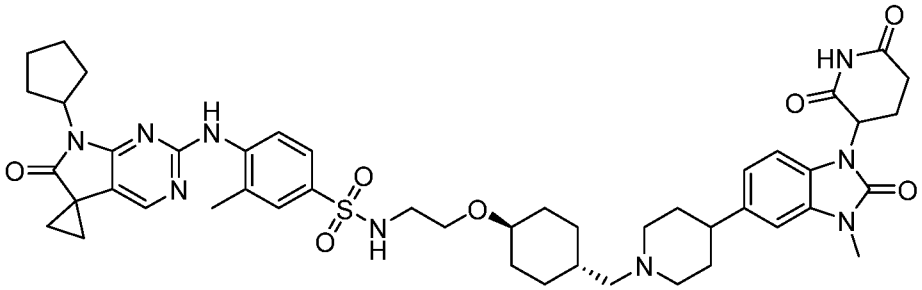
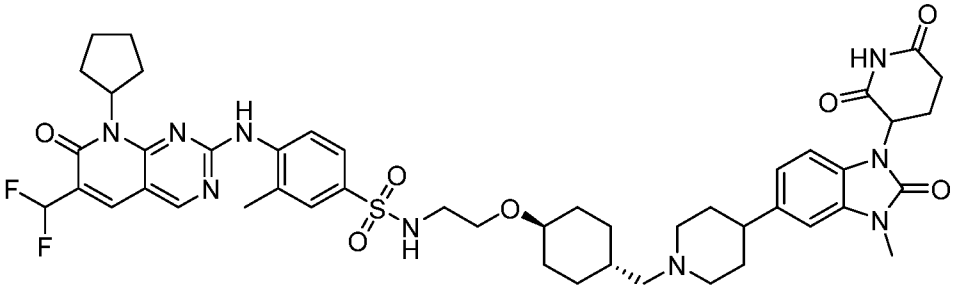
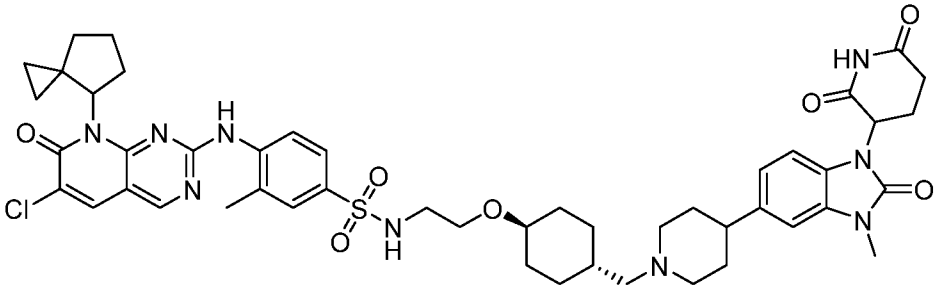
I-151	
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	

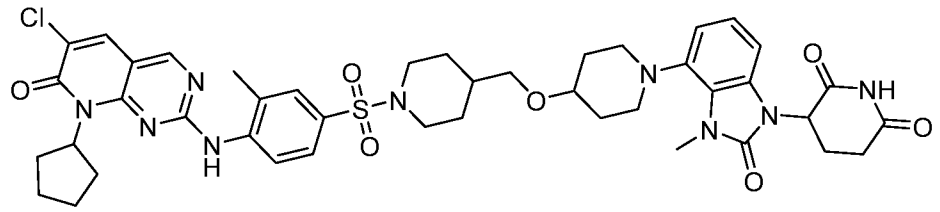
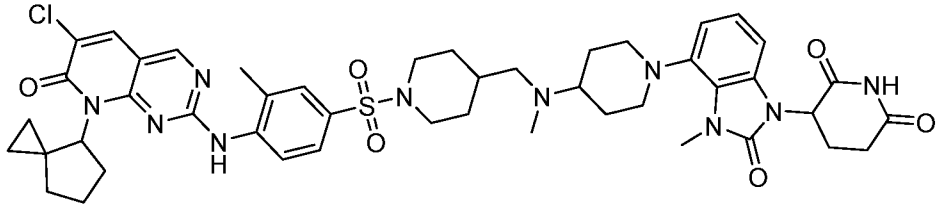
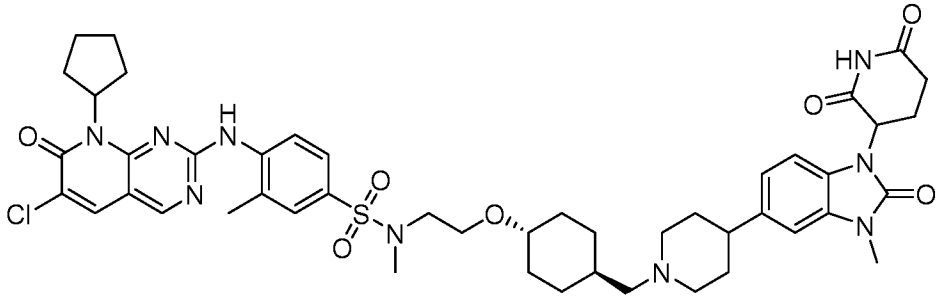
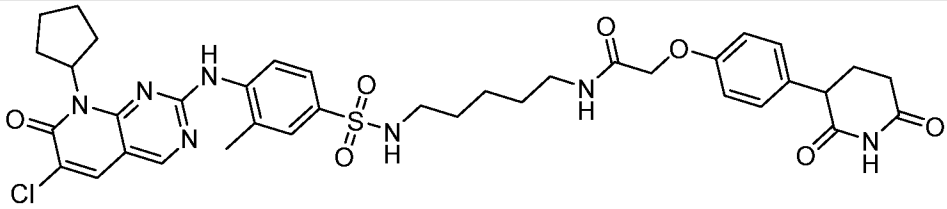
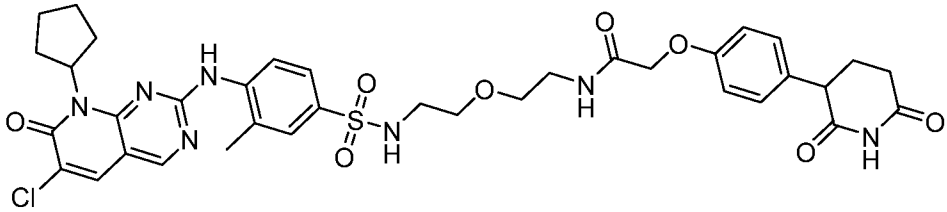
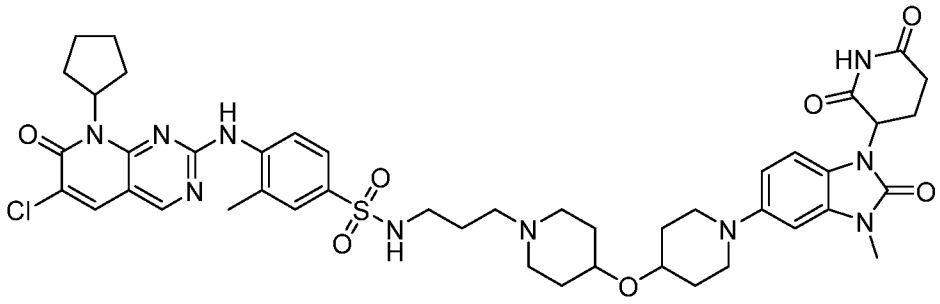
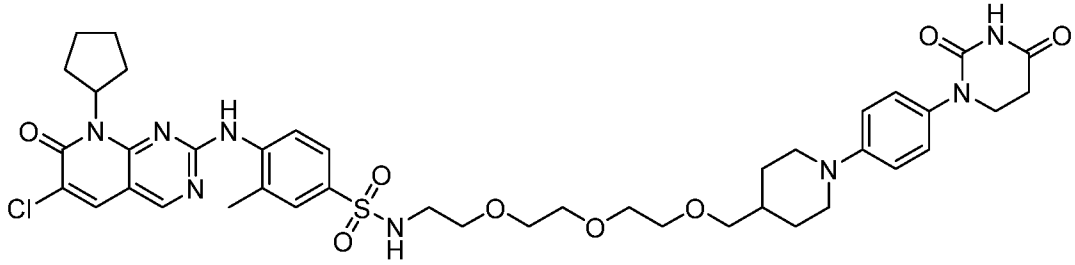
I-157	
I-158	
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	
I-163	

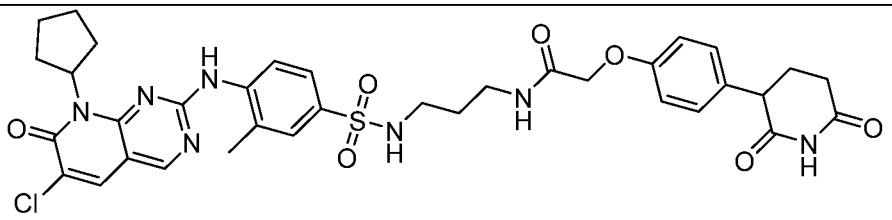
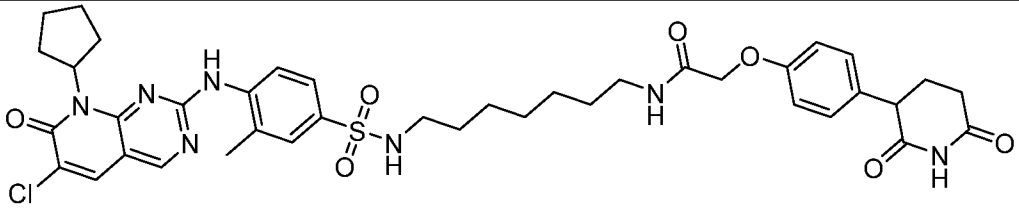
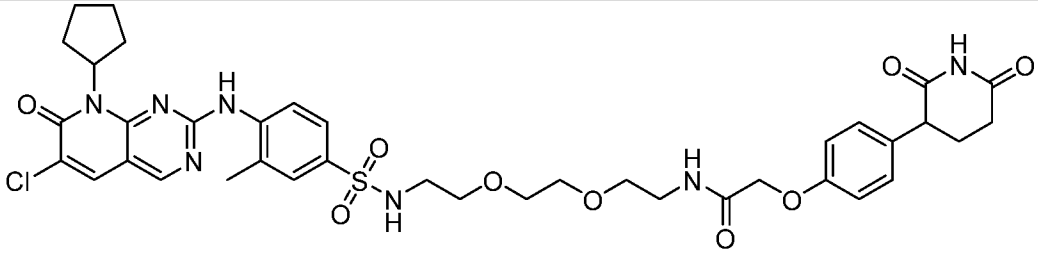
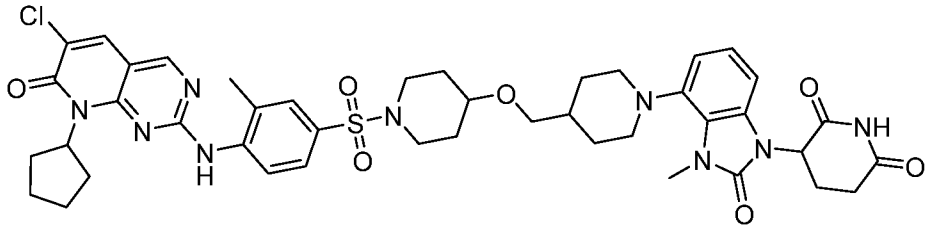
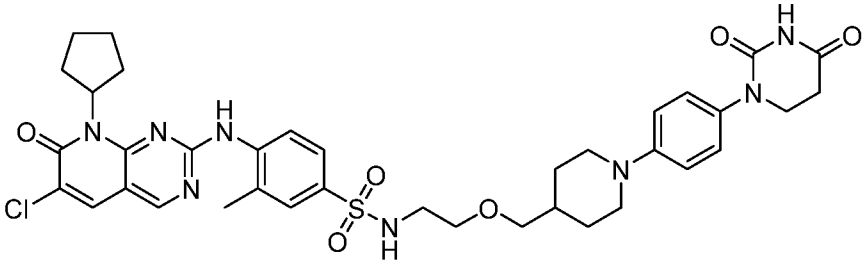
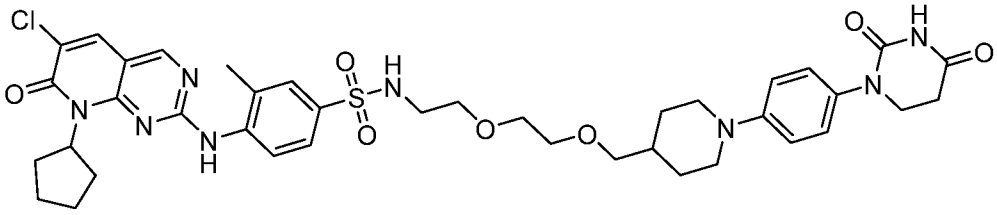
I-164	
I-165	
I-166	
I-167	
I-168	
I-169	
I-170	

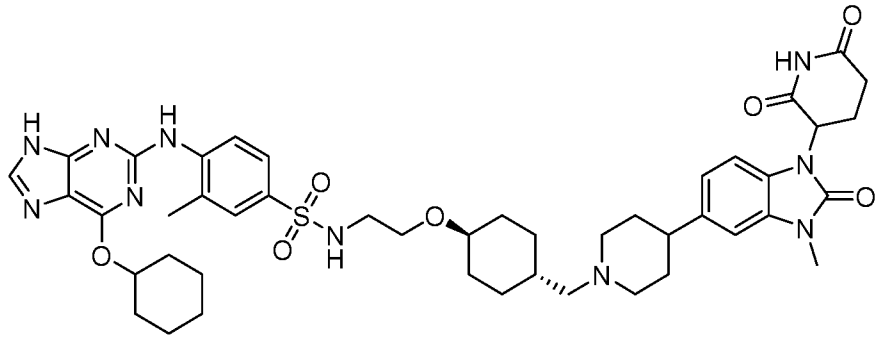
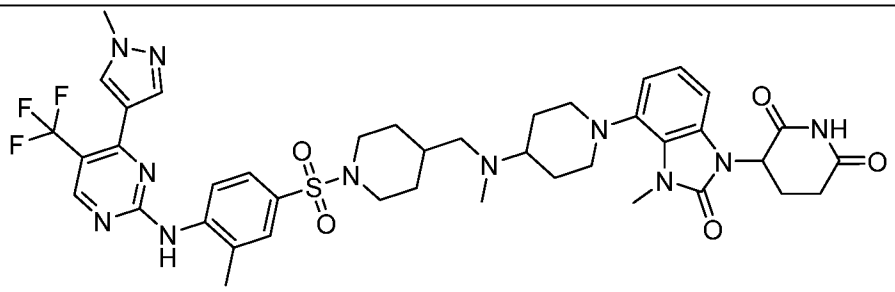
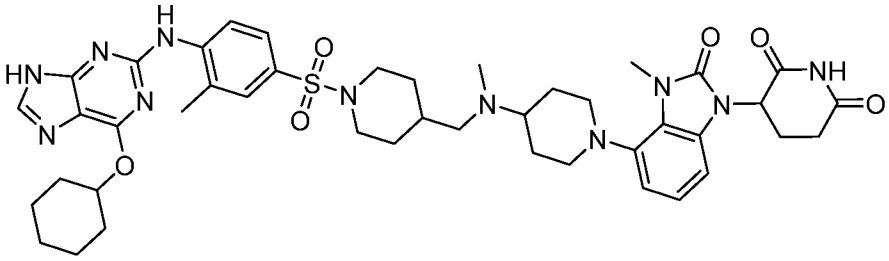
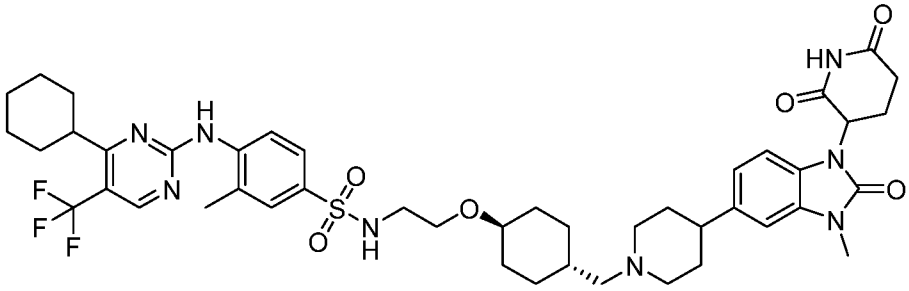
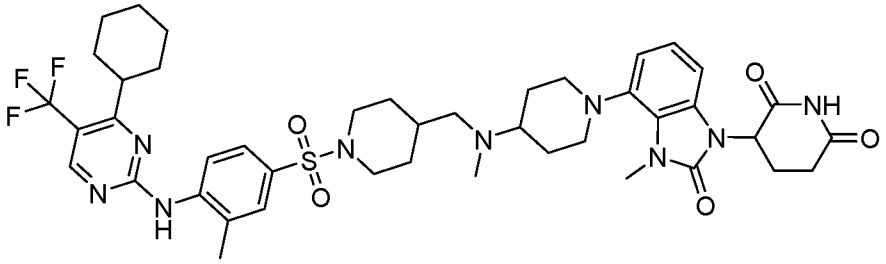
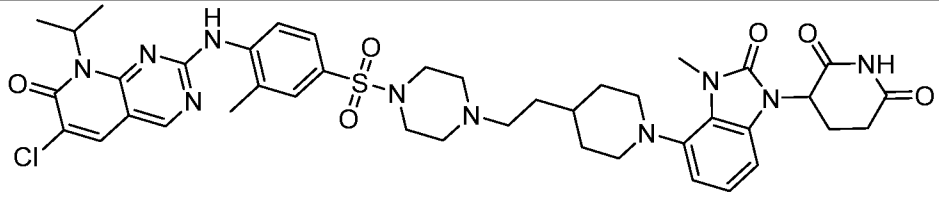
I-171	
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	
I-176	

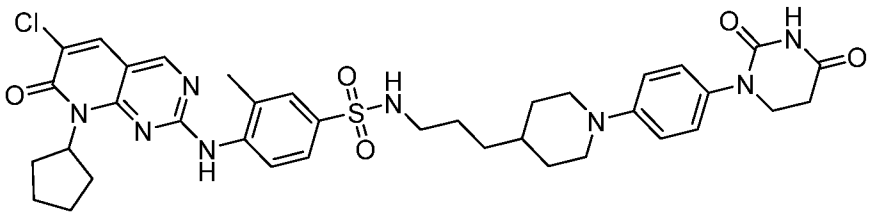
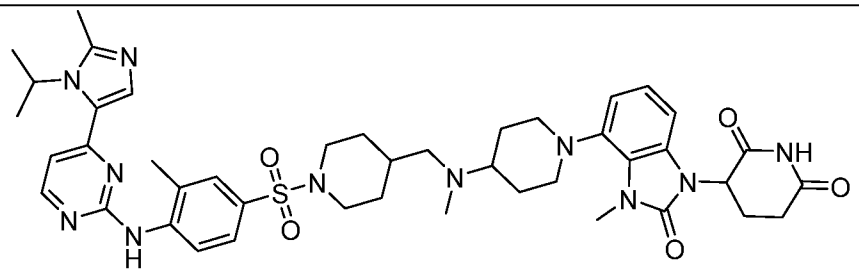
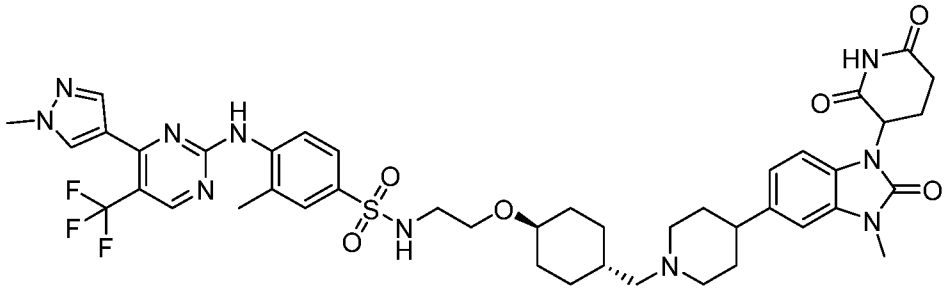
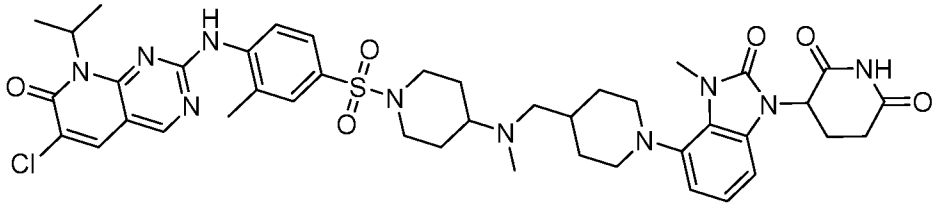
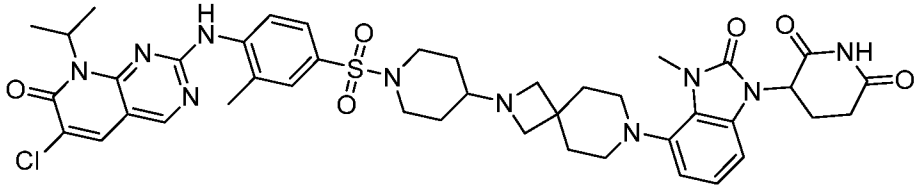
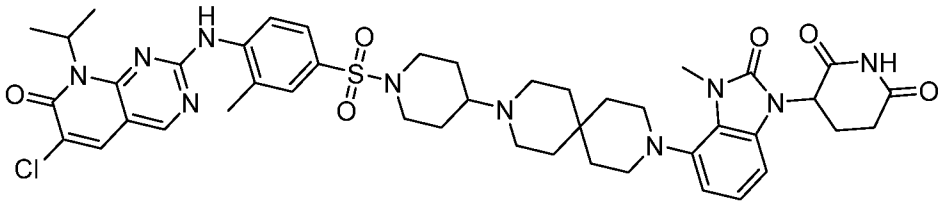
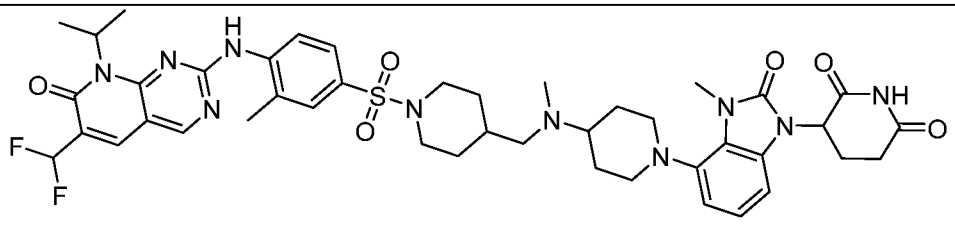
I-177	
I-178	
I-179	
I-180	
I-181	
I-182	

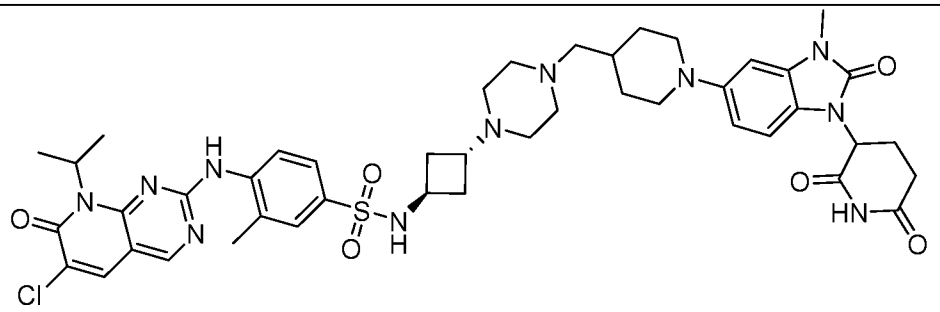
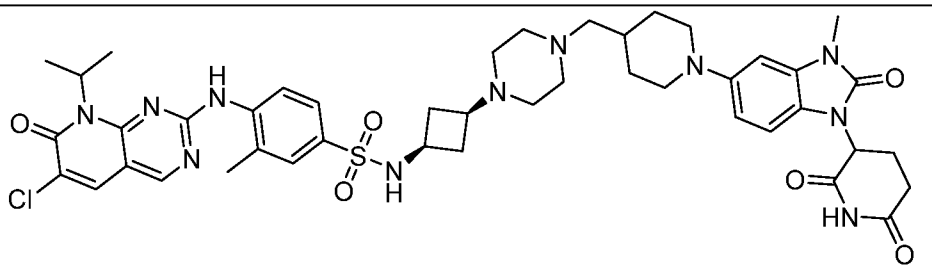
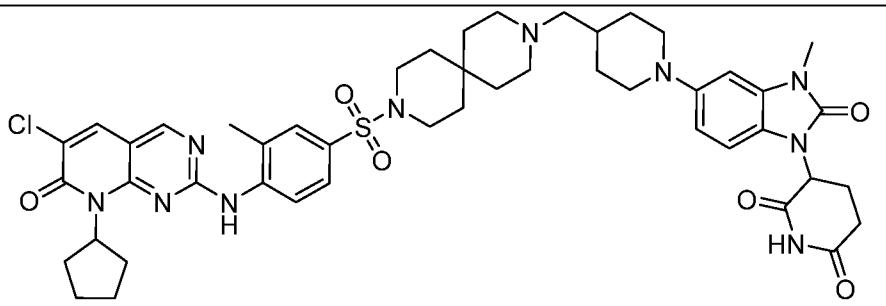
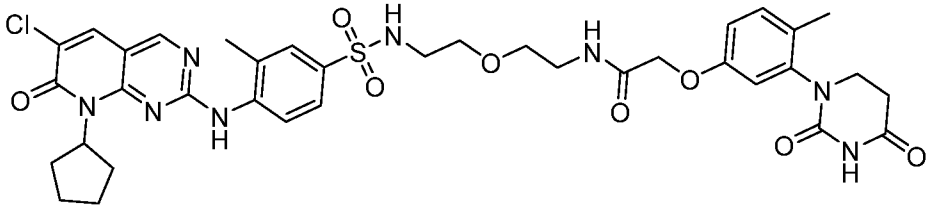
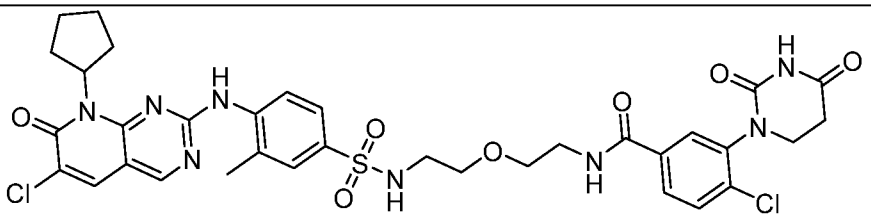
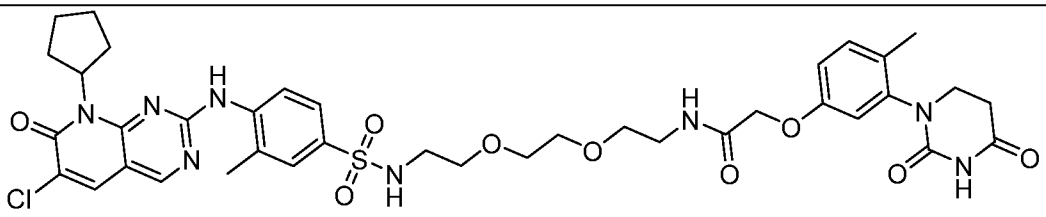
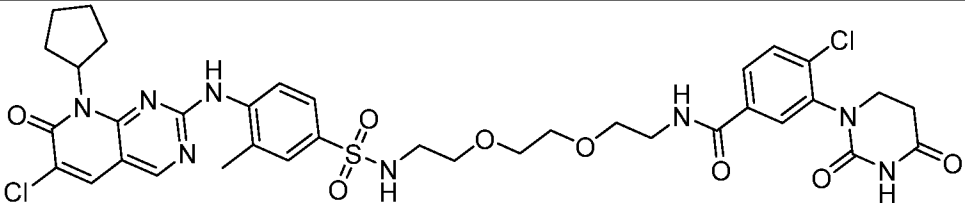
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	
I-188	

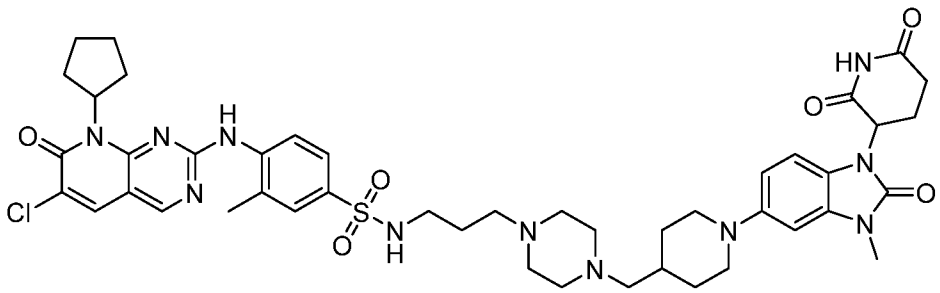
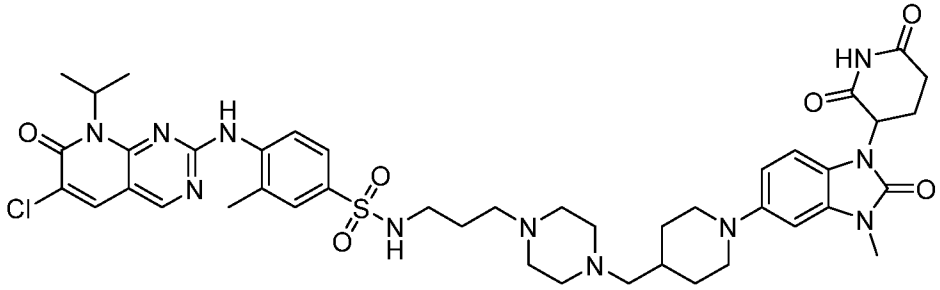
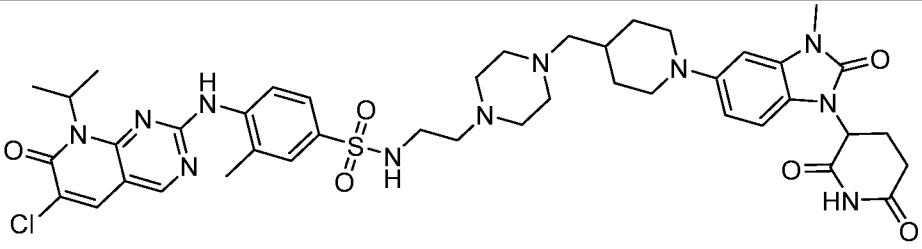
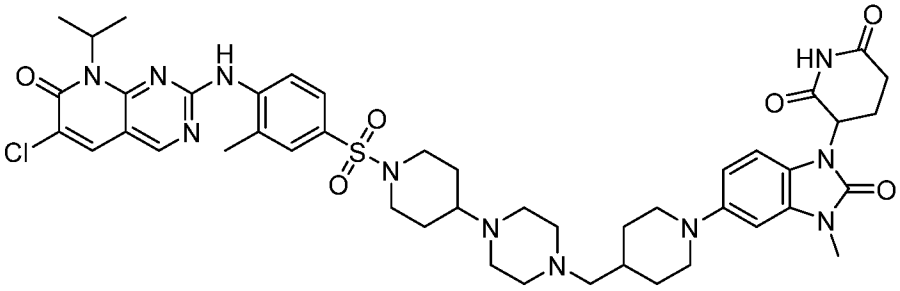
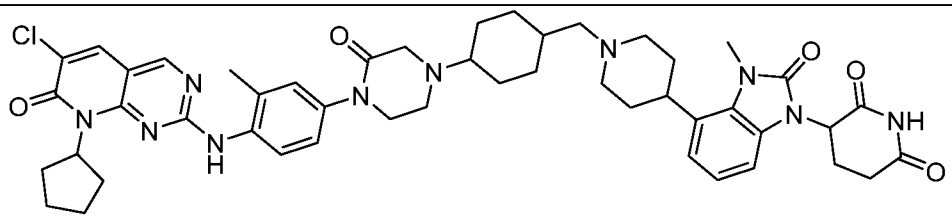
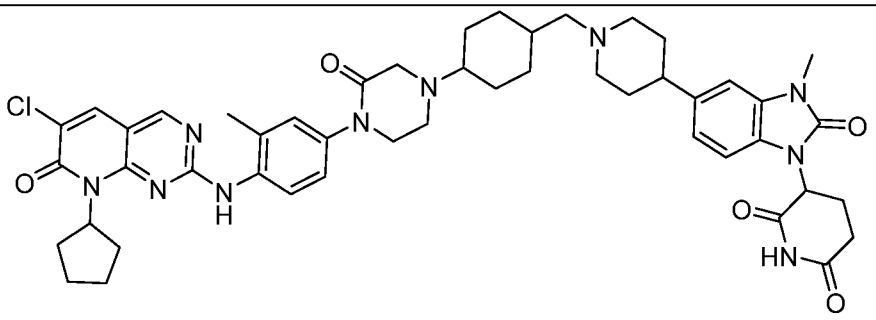
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	
I-194	
I-195	

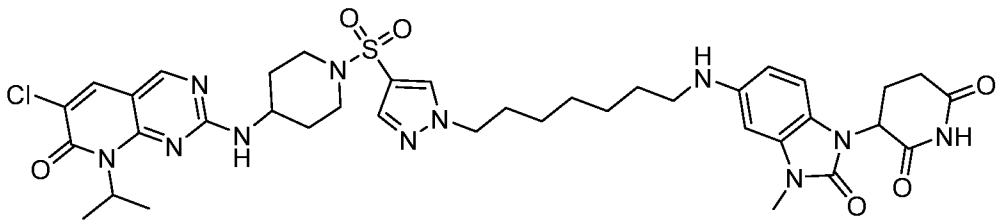
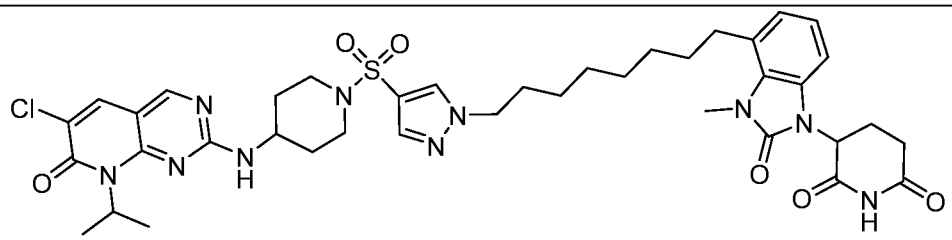
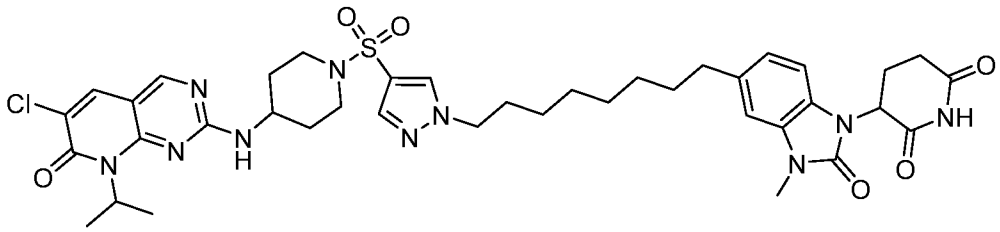
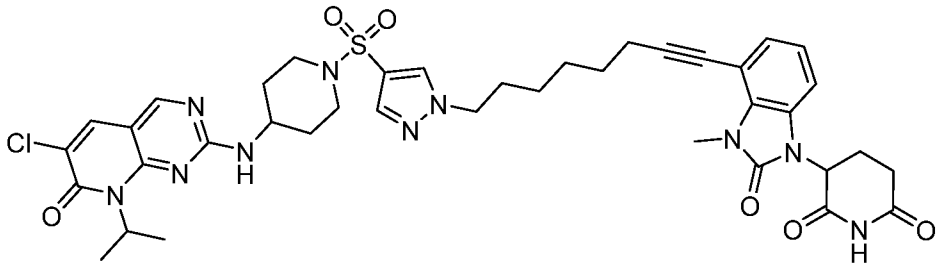
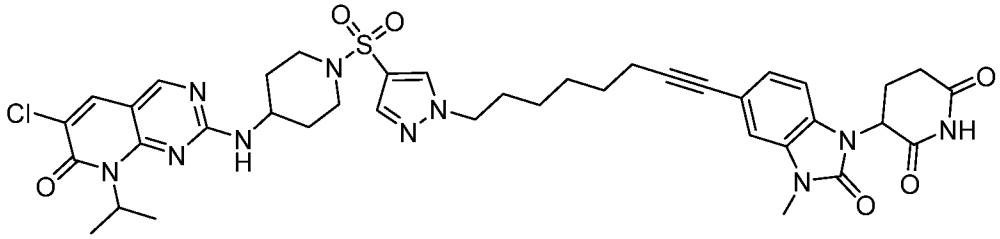
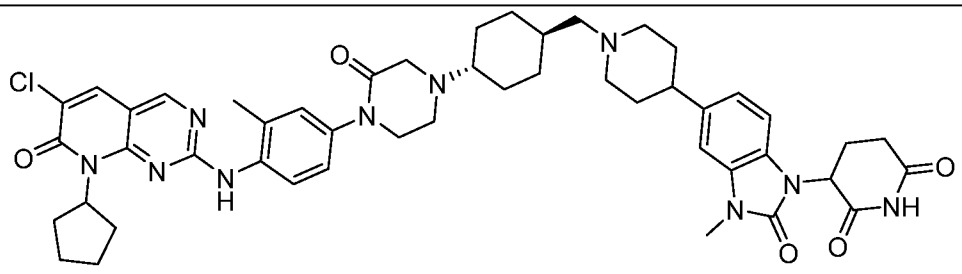
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	
I-200	
I-201	

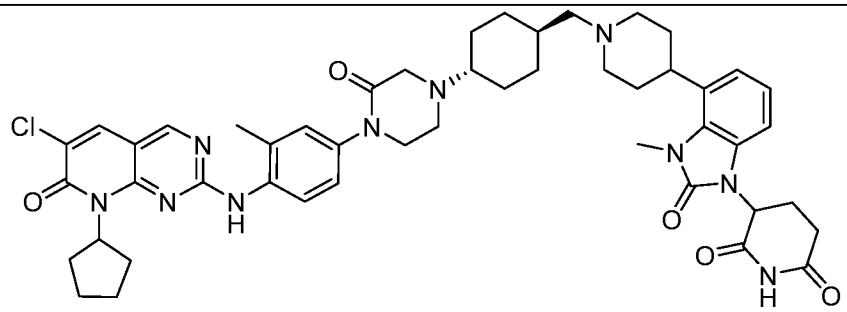
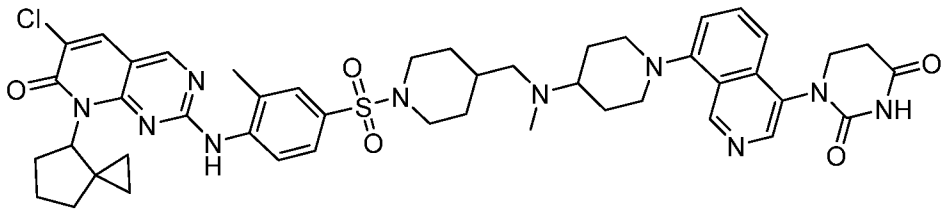
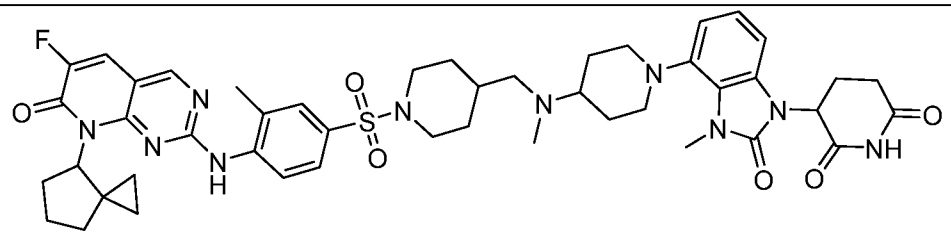
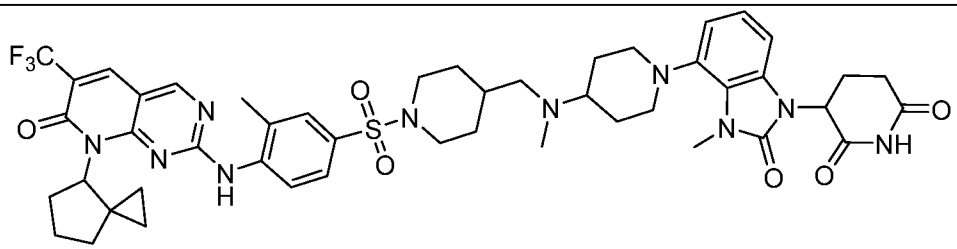
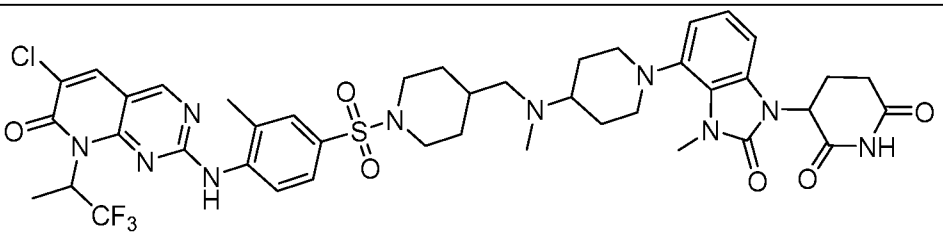
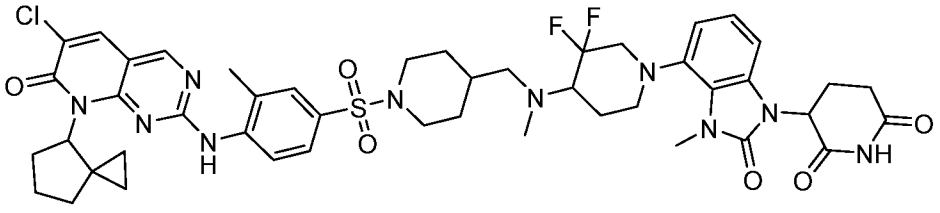
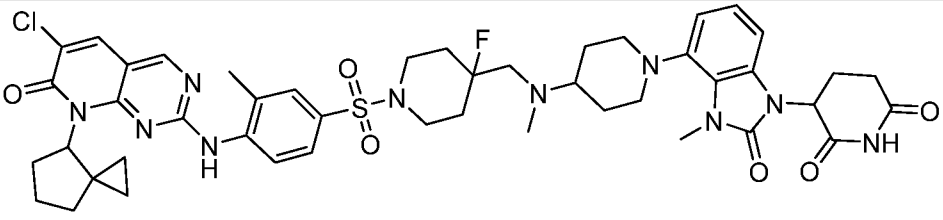
I-202	
I-203	
I-204	
I-205	
I-206	
I-207	

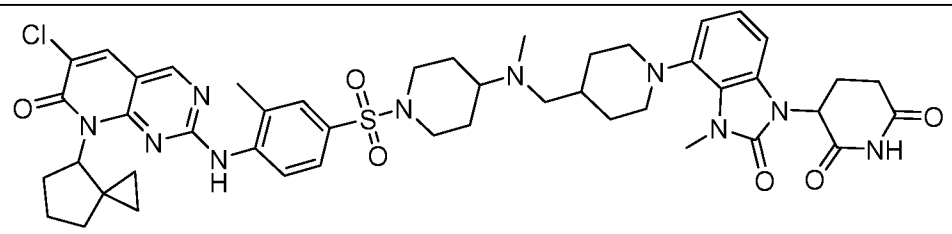
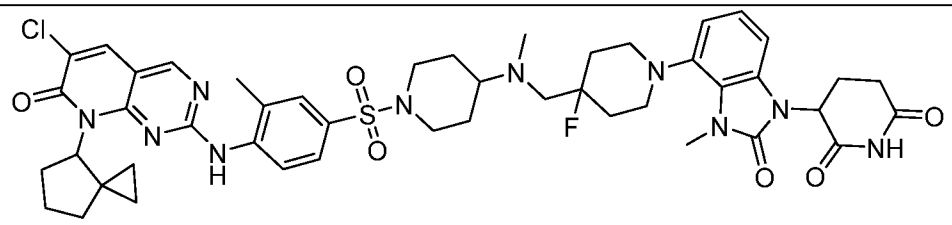
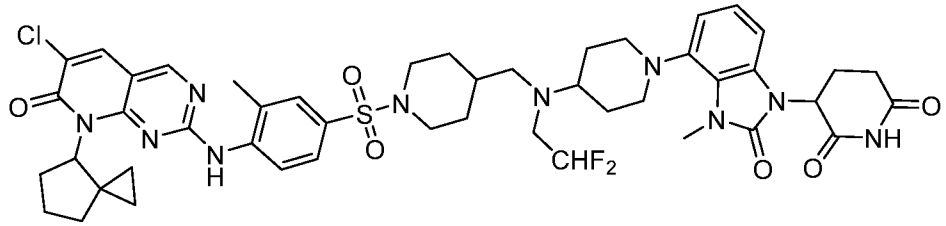
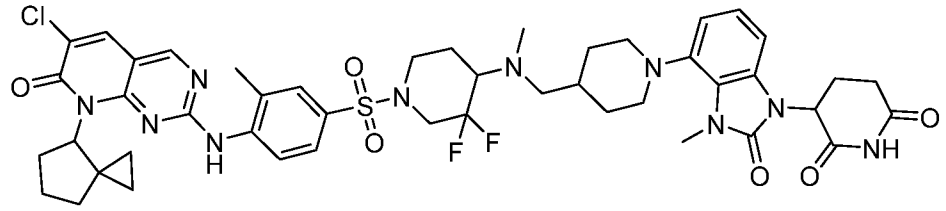
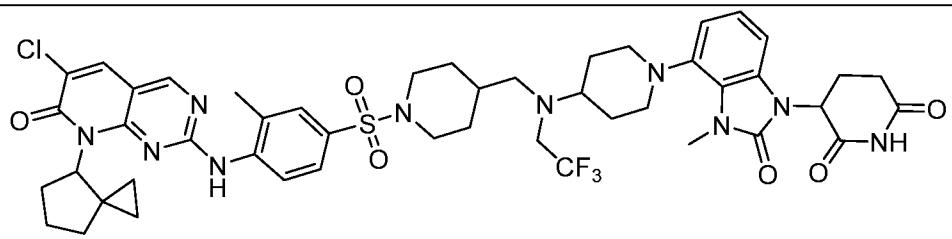
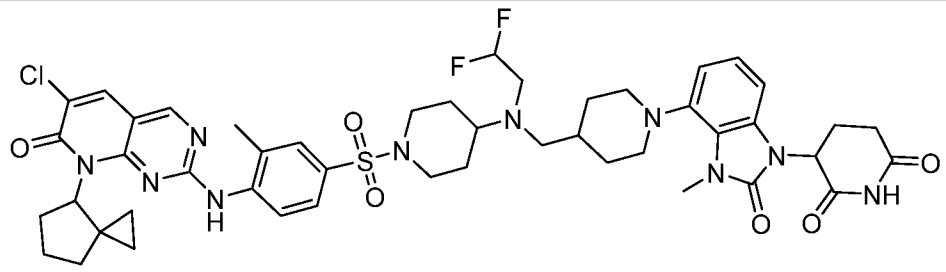
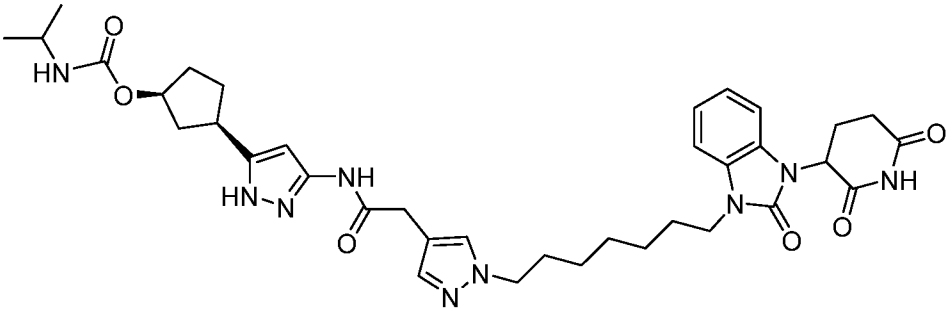
I-208	
I-209	
I-210	
I-211	
I-212	
I-213	
I-214	

I-215	
I-216	
I-217	
I-218	
I-219	
I-220	
I-221	

I-222	
I-223	
I-224	
I-225	
I-226	
I-227	

I-228	
I-229	
I-230	
I-231	
I-232	
I-233	

I-234	
I-235	
I-236	
I-237	
I-238	
I-239	
I-240	

I-241	
I-242	
I-243	
I-244	
I-245	
I-246	
I-247	

[00223] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает соединение, приведенное в **Таблице 2** выше, или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Общие способы обеспечения соединений настоящего изобретения

[00224] Соединения настоящего изобретения можно получить или выделить, как правило, синтетическими и/или полусинтетическими способами, известными специалистам в данной области техники, используемыми для получения аналогичных соединений, и способами, подробно описанными в Примерах в настоящей заявке.

[00225] На приведенных ниже схемах, в случаях, когда представлена конкретная защитная группа, уходящая группа или условие превращения, специалисту в данной области техники будет понятно, что другие защитные группы, уходящие группы и условия превращения также являются подходящими и предполагаются. Такие группы и превращения подробно описаны в изданиях *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,* M. B. Smith и J. March, 5-е издание, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2-е издание, John Wiley & Sons, 1999, и *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene и P. G. M. Wuts, 3-е издание, John Wiley & Sons, 1999, вся полнота каждого из которых таким образом включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[00226] В контексте настоящей заявки, фраза “кислород-защитная группа” включает, например, карбонил-защитные группы, гидроксил-защитные группы и т.д. Гидроксил-защитные группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene и P. G. M. Wuts, 3-е издание, John Wiley & Sons, 1999, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки. Примеры подходящих гидроксил-защитных группы включают, но не ограничиваются перечисленными, сложные эфиры, аллиловые сложные эфиры, простые эфиры, силиловые простые эфиры, алкиловые простые эфиры, арилалкиловые простые эфиры и алкоксиалкиловые простые эфиры. Примеры таких сложных эфиров включают формиаты, ацетаты, карбонаты и сульфонаты. Конкретные примеры включают формиат, бензоилформиат, хлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, *п*-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-

оксопентаноат, 4,4-(этилендитио)пентаноат, пивалоат (триметилацетил), кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, *п*-бензилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат и карбонаты, такие как метил-, 9-флуоренилметил-, этил-, 2,2,2-трихлорэтил-, 2-(триметилсилил)этил-, 2-(фенилсульфонил)этил-, винил-, аллил- и *п*-нитробензил-. Примеры таких силиловых простых эфиров включают триметилсилиловые, триэтилсилиловые, *трет*-бутилдиметилсилиловые, *трет*-бутилдифенилсилиловые, триизопропилсилиловые и другие триалкилсилиловые простые эфиры. Алкиловые простые эфиры включают метиловые, бензиловые, *п*-метоксибензиловые, 3,4-диметоксибензиловые, тритиловые, *трет*-бутиловые, аллиловые и аллилоксикарбониловые простые эфиры или производные. Алкоксиалкиловые простые эфиры включают ацетали, такие как метоксиметиловые, метилтиометиловые, (2-метоксиэтокси)метиловые, бензилоксиметиловые, бета-(триметилсилил)этоксиметиловые и тетрагидропираниловые простые эфиры. Примеры арилалкиловых простых эфиров включают бензиловые, *п*-метоксибензиловые (MPM), 3,4-диметоксибензиловые, О-нитробензиловые, *п*-нитробензиловые, *п*-галогенбензиловые, 2,6-дихлорбензиловые, *п*-цианобензиловые и 2- и 4-пиколиловые.

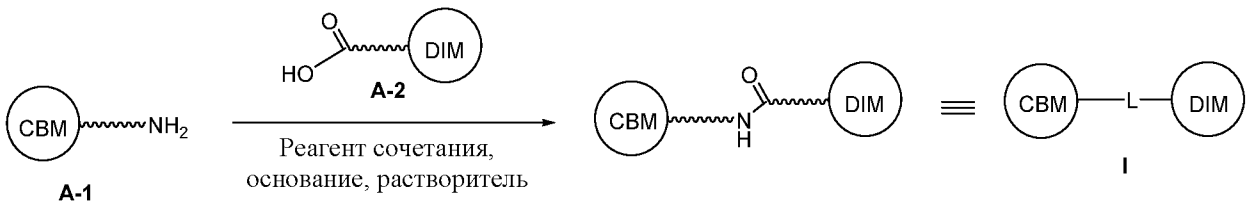
[00227] Аминозащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в издании *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene и P. G. M. Wuts, 3-е издание, John Wiley & Sons, 1999, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки. Подходящие аминозащитные группы включают, но не ограничиваются перечисленными, аралкиламины, карбаматы, циклические имиды, аллиламины, амиды и т.п. Примеры таких групп включают *трет*-бутилоксикарбонил (BOC), этилоксикарбонил, метилоксикарбонил, трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксокарбонил (CBZ), аллил, фталимид, бензил (Bn), флуоренилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил, бензоил и т.п.

[00228] На приведенных ниже схемах, где предлагаемое соединение образуется с реакционноспособным фрагментом (например, амин, спирт и т.д.), это не показано, но обычно понятно и хорошо известно специалистам в данной области техники, что реакционная способность указанного реакционноспособного фрагмента можно замаскировать, используя путем использования подходящей

защитной группы, которую затем можно удалить *in situ* или во время отдельной стадии синтеза.

[00229] В определенных вариантах осуществления, соединения настоящего изобретения обычно получают в соответствии со Схемой 1, представленной ниже:

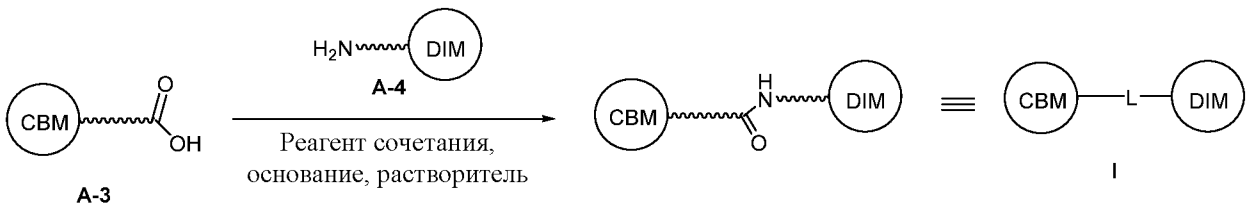
Схема 1: Синтез Соединений формулы I



[00230] Как показано на Схеме 1 выше, амин **A-1** сочетают с кислотой **A-2,** используя реагент сочетания в присутствии основания (например, DIPEA) в растворителе (например, ДМФА) с образованием соединения формулы **I** с линкером, содержащим амидную связь. Волнистая связь, ~~~, представляет собой часть линкера между CBM и концевой аминогруппой в **A-1** или часть линкера между DIM и концевой карбоксильной группой в **A-2**, соответственно. Амидную связь можно образовать, используя реагенты сочетания, известные в данной области техники, такие как, но не ограничиваясь перечисленными, DCC, DIC, EDC, HATU, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

[00231] В определенных вариантах осуществления, соединения настоящего изобретения обычно получают в соответствии со Схемой 2, представленной ниже:

Схема 2: Синтез Соединений формулы I

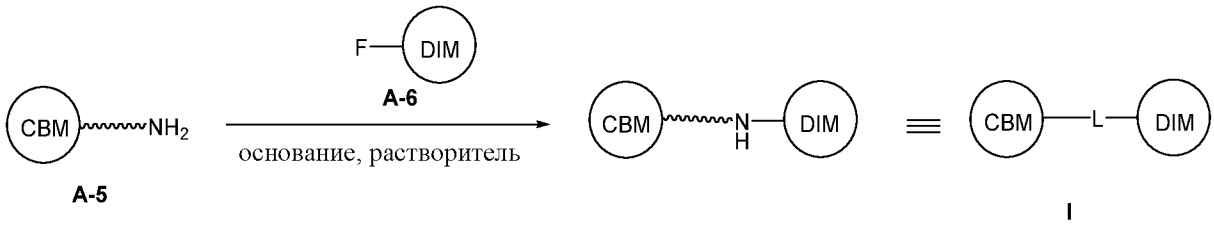


[00232] Как показано на Схеме 2 выше, кислоту **A-3** сочетают с амином **A-4,** используя реагент сочетания в присутствии основания (например, DIPEA) в растворителе (например, ДМФА) с образованием соединения формулы **I** с линкером, содержащим амидную связь. Волнистая связь, ~~~, представляет собой часть линкера между CBM и концевой карбоксильной группой в **A-3** или часть линкера между DIM и концевой аминогруппой в **A-4**, соответственно.

Амидную связь можно образовать, используя реагенты сочетания, известные в данной области техники, такие как, но не ограничиваясь перечисленными, DCC, DIC, EDC, HATU, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

[00233] В определенных вариантах осуществления, соединения настоящего изобретения обычно получают в соответствии со Схемой 3, представленной ниже:

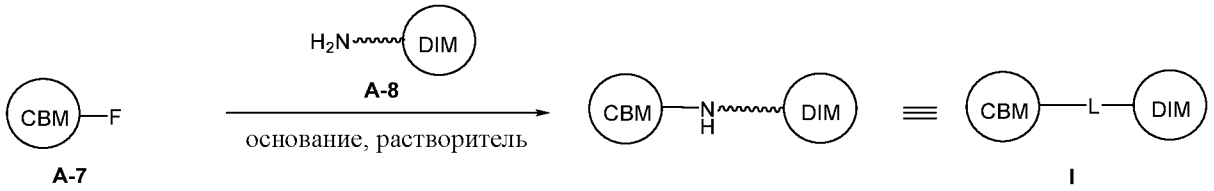
Схема 3: Синтез Соединений формулы I



[00234] Как показано на Схеме 3 выше, S_NAr замещение фторида **A-6** амином **A-5** осуществляют в присутствии основания (например, DIPEA) в растворителе (например, ДМФА) с образованием соединения формулы **I** с линкером, содержащим вторичную аминогруппу. Волнистая связь, ~~~, представляет собой часть линкера между CBM и концевой аминогруппой в **A-5**.

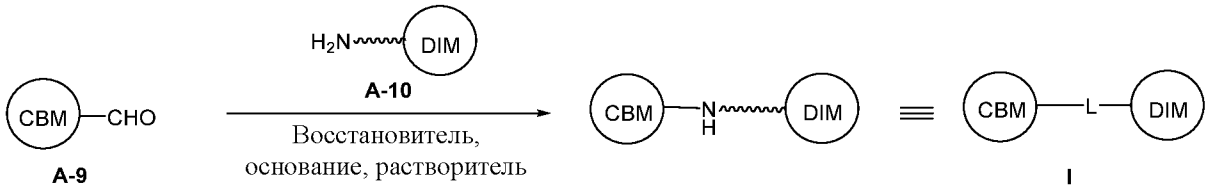
[00235] В определенных вариантах осуществления, соединения настоящего изобретения обычно получают в соответствии со Схемой 4, представленной ниже:

Схема 4: Синтез Соединений формулы I



[00236] Как показано на Схеме 4 выше, S_NAr замещение фторида **A-7** амином **A-8** осуществляют в присутствии основания (например, DIPEA) в растворителе (например, ДМФА) с образованием соединения формулы **I** с линкером, содержащим вторичную аминогруппу. Волнистая связь, ~~~, представляет собой часть линкера между DIM и концевой аминогруппой в **A-8**.

Схема 5: Синтез Соединений формулы I



[00237] Как показано на Схеме 7 выше, реакцию восстановительного аминирования альдегида **A-9** и амина **A-10** осуществляют в присутствии восстановителя (например, $NaHB(OAc)_3$) и основания (например, KOAc) в растворителе (например, ДМФА/ТГФ) с образованием соединения формулы **I** с линкером, содержащим вторичную аминогруппу. Волнистая связь, ~~~~ , представляет собой часть линкера между DIM и концевой аминогруппой в **A-8**.

[00238] Специалисту в данной области техники будет понятно, что различные функциональные группы, присутствующие в соединениях изобретения, такие как алифатические группы, функциональные группы спиртов, карбоновых кислот, сложных эфиров, амидов, альдегидов, галогенов и нитрилов, могут быть взаимопревращены с помощью методик, хорошо известных в данной области техники, включая, но не ограничиваясь перечисленным, восстановление, окисление, этерификацию, гидролиз, частичное окисление, частичное восстановление, галогенирование, дегидратацию, частичную гидратацию и гидратацию. См. “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5-е издание, Изд.: Smith, M.B. и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, вся полнота которого включена в настоящую заявку посредством ссылки. Такие взаимные превращения могут требовать выполнения одной или нескольких из вышеупомянутых методик, а некоторые способы синтеза соединений изобретения описаны ниже в иллюстративных примерах.

5. Применение, состав и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

[00239] В соответствии с другим вариантом осуществления, изобретение предлагает композицию, содержащую соединение настоящего изобретения или ее фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Количество соединения в композиции настоящего изобретения является таковым, что оно эффективно для измеримой(-го) деструкции и/или ингибирования белка CDK или его мутанта в

биологическом образце или у пациента. В определенных вариантах осуществления, количество соединения в композиции настоящего изобретения является таковым, что оно эффективно для измеримой(-го) деструкции и/или ингибирования белка CDK или его мутанта в биологическом образце или у пациента. В определенных вариантах осуществления, композицию настоящего изобретения составляют для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления, композицию настоящего изобретения составляют для перорального введения пациенту.

[00240] Термин “пациент” в контексте настоящей заявки, означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[00241] Термин “фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель” относится к нетоксичному носителю, адъюванту или наполнителю, который не нарушает фармакологическую активность соединения, совместно с которым его включают в состав. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители, которые можно применять в композициях настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются перечисленными, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилен-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

[00242] Термин “фармацевтически приемлемое производное” означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения настоящего изобретения, которая(-ый,-ое), при введении реципиенту, может обеспечить, либо непосредственно либо опосредованно, соединение настоящего изобретения или активный в качестве ингибитора или деструктора метаболит или его остаток.

[00243] В контексте настоящей заявки, термин "активный в качестве ингибитора метаболит или его остаток" означает, что метаболит или его остаток также представляет собой ингибитор белка CDK или его мутанта.

[00244] В контексте настоящей заявки, термин "активный в качестве деструктора метаболит или его остаток" означает, что метаболит или его остаток также представляет собой деструктор белка CDK или его мутанта.

[00245] Композиции настоящего изобретения можно вводить перорально, парентерально, посредством применения спрея для ингаляции, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством применения имплантируемой емкости. Термин "парентеральный" в контексте настоящей заявки включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, внутригрудинные, интратекальные, внутрипеченочные, внутриочаговые и внутричерепные методики инъекции или инфузии. Предпочтительно, композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъецируемые формы композиций настоящего изобретения могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены согласно методикам, известным в данной области техники, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие средства. Стерильный инъецируемый препарат также может представлять собой стерильный инъецируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемые наполнители и растворители, которые могут быть применены, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды.

[00246] Для этой цели можно использовать любое безвкусное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, и их глицеридные производные, равно как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах, пригодны для приготовления инъецируемых препаратов. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие средства, которые обычно применяются в составе

фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для целей приготовления состава также можно использовать другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгирующие средства или усилители биодоступности, которые обычно применяются при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

[00247] Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения можно вводить перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничивается перечисленными, капсулы, таблетки водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения, обычно применяемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляются смазывающие добавки, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул, применяемые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. В случае, когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный компонент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При желании, также можно добавлять определенные подслащающие, вкусовые или окрашивающие средства.

[00248] Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания средства с подходящим не вызывающим раздражение эксципиентом, который представляет собой твердое вещество при комнатной температуре, но превращается в жидкость при ректальной температуре, и следовательно, будет расплавляться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают кокосовое масло, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00249] Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения также можно вводить местно, особенно в том случае, когда мишень для лечения включает области или органы, легко доступные путем местного применения, включая, болезни глаз, кожи или нижнего отдела кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения легко приготовить для каждой из этих областей или органов.

[00250] Местное применение для нижнего отдела кишечного тракта можно осуществить в форме состава ректального суппозитория (см. выше) или в форме

состава, подходящего для клизмы. Также можно использовать местно-трансдермальные пластыри.

[00251] Для местных применений, предлагаемые фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений настоящего изобретения включают, но не ограничиваются перечисленными, минеральное масло, жидкой вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, предлагаемые фармацевтически приемлемые композиции можно составить в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются перечисленными, минеральное масло, моностеарат сорбита, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00252] Для офтальмологического применения, предлагаемые фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, стерильном физиологическом растворе с отрегулированным pH, или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, стерильном физиологическом растворе с отрегулированным pH, либо с консервантом, таким как хлорид бензилалкония, либо без него. Альтернативно, для офтальмологических применений, фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин.

[00253] Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляционного препарата. Такие композиции приготовляют в соответствии с методиками, хорошо известным в области приготовления фармацевтических составов, причем их можно получить в виде растворов в физиологическом растворе, используя бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, промоторы абсорбции для усиления биодоступности, фторуглероды и/или другие обычно применяемые солюбилизирующие или диспергирующие средства.

[00254] Наиболее предпочтительно, фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения приготавливают в виде составов для перорального

введения. Такие составы можно вводить с пищевым продуктом или без такового. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения вводят без пищевого продукта. В других вариантах осуществления, фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения вводят с пищевым продуктом.

[00255] Количество соединений настоящего изобретения, которое можно объединить с веществами-носителями с получением композиции в виде единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от получающего лечение реципиента и конкретного способа введения. Предпочтительно, предлагаемые композиции должны быть составлены таким образом, чтобы можно было ввести пациенту, получающему эти композиции, соединение в дозировке 0.01 - 100 мг/кг массы тела/день.

[00256] Также следует понимать, что конкретные дозировка и режим лечения для любого отдельного пациента будут зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, и заключение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество соединения настоящего изобретения в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00257] Соединения и композиции, описанные в настоящей заявке, обычно применимы для деструкции и/или ингибирования киназной активности одного или нескольких ферментов.

[00258] В контексте настоящей заявки, термины “CDK1-опосредованные”, “CDK2-опосредованные”, “CDK4-опосредованные”, “CDK6-опосредованные”, “CDK7-опосредованные”, “CDK8-опосредованные” и/или “CDK9-опосредованные” нарушения, заболевания и/или состояния означают любое заболевание или другое вредное состояние, при котором, как известно, играет роль одна или несколько из CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9 или их мутантов. Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к лечению или снижению тяжести одного или нескольких заболеваний, при которых, как известно, играет роль одна или несколько из

CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 и/или CDK9 или их мутантов. В некоторых вариантах осуществления, термин “CDK2-опосредованный” также включает лечение или снижение тяжести одного или нескольких заболеваний, при которых, как известно, играет роль CCNE (например, CCNE1) или его мутанты.

[00259] Соединения настоящего раскрытия могут вызывать деструкцию CDK2 или CDK2 и CCNE1, и, следовательно, полезны для лечения заболеваний, при которых основная патология, полностью или частично, опосредована CDK2. Такие заболевания включают злокачественное новообразование и другие заболевания с нарушением пролиферации. В некоторых вариантах осуществления, настоящее раскрытие предлагает лечение индивидуума или пациента *in vivo* с использованием предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, вследствие чего рост раковых опухолей подавляется. Предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно применять для подавления роста раковых опухолей с аберрациями, которые активируют активность CDK2. Таковые включают, но не ограничивается перечисленными, заболевания (например, злокачественные новообразования), которые характеризуются амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1, такие как рак яичников, карциносаркома матки и рак молочной железы, и инактивацией p27, такие как рак молочной железы и меланомы. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способов, предварительно устанавливают наличие у пациента амплификации гена CCNE1 и/или уровня экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от человека, который превышает контрольный уровень экспрессии CCNE1. Альтернативно, предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно применять в сочетании с другими средствами или стандартными методами противоопухолевой терапии, как описано ниже. В одном варианте осуществления, настоящее раскрытие предлагает способ подавления роста опухолевых клеток *in vitro*. Способ включает приведение в контакт опухолевых клеток *in vitro* с предлагаемым соединением или его фармацевтически приемлемой солью. В другом варианте осуществления, настоящее раскрытие предлагает способ подавления роста опухолевых клеток с амплификацией и сверхэкспрессией CCNE1 у индивидуума или пациента. Способ включает введение индивидууму или пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически

эффективного количества предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00260] В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ ингибирования CDK2, включающий приведение в контакт CDK2 с предлагаемым соединением или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ ингибирования CDK2 у пациента, включающий введение пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00261] В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ ингибирования CDK2 и CCNE1, включающий приведение в контакт CDK2 и CCNE1 с предлагаемым соединением или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ ингибирования CDK2 и CCNE1 у пациента, включающий введение пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00262] В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ деструкции CDK2, включающий приведение в контакт CDK2 с предлагаемым соединением или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ деструкции CDK2 у пациента, включающий введение пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00263] В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ деструкции CDK2 и ингибирования CCNE1, включающий приведение в контакт CDK2 и CCNE1 с предлагаемым соединением или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ деструкции CDK2 и ингибирования CCNE1 у пациента, включающий введение пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00264] В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ деструкции CDK2 и CCNE1, включающий приведение в контакт CDK2 и CCNE1 с предлагаемым соединением или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ деструкции CDK2 и CCNE1 у пациента, включающий

введение пациенту предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00265] В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ лечения злокачественного новообразования. Способ включает введение пациенту (нуждающемуся в этом) терапевтически эффективного количества предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления, злокачественное новообразование характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1. В некоторых вариантах осуществления, злокачественное новообразование представляет собой рак яичников или рак молочной железы, который характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1.

[00266] В некоторых вариантах осуществления, в настоящей заявке предлагается способ лечения заболевания или расстройства, связанного с CDK2, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества предлагаемого соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение, связанное с CDK2, связано с амплификацией гена CCNE1 и/или сверхэкспрессией CCNE1.

[00267] В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение, связанное с CDK2, представляет собой N-myc амплифицированные клетки нейробластомы (см. Molenaar и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009, 106(31):12968-12973), K-Ras мутантный рак легких (см. Hu, S., и др., Mol. Cancer Ther., 2015, 14(11):2576-85) и злокачественные новообразования с мутацией FBW7 и сверхэкспрессией CCNE1 (см. Takada и др., Cancer Res., 2017, 77(18):4881-4893).

[00268] В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение связанное с CDK2, представляет собой плоскоклеточную карциному легких, аденокарциному легких, аденокарциному поджелудочной железы, инвазивную карциному молочной железы, карциносаркому матки, серозную цистаденокарциному яичников, аденокарциному желудка, эзофагеальную карциному, уротелиальную карциному мочевого пузыря, мезотелиому или саркому.

[00269] В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение связанное с CDK2, представляет собой аденокарциному легких, инвазивную

карциному молочной железы, карциносаркому матки, серозную цистаденокарциному яичников или аденокарциному желудка.

[00270] В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение связанное с CDK2, представляет собой аденокарциному, карциному или цистаденокарциному.

[00271] В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение связанное с CDK2, представляет собой рак матки, рак яичников, рак желудка, рак пищевода, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы или рак молочной железы.

[00272] В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение связанное с CDK2, представляет собой злокачественное новообразование.

[00273] В некоторых вариантах осуществления, злокачественное новообразование характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1. В некоторых вариантах осуществления, злокачественное новообразование представляет собой рак яичников или рак молочной железы, который характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1.

[00274] В некоторых вариантах осуществления, рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, резистентный к химиотерапии или радиотерапии, эндокринно-резистентный рак молочной железы, резистентный к трастузумабу рак молочной железы, или рак молочной железы, демонстрирующий первичную или приобретенную резистентность к ингибированию CDK4/6. В некоторых вариантах осуществления, рак молочной железы представляет собой запущенный или метастатический рак молочной железы.

[00275] Примеры злокачественных новообразований, которые поддаются лечению с помощью соединений настоящего раскрытия, включают, но не ограничиваются перечисленными, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, злокачественную меланому кожи или интраокулярную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, тестикулярный рак, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, злокачественные новообразования эндокринной системы, рак щитовидной

железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечной железы, саркому мягких тканей, рак уретры, рак пениса, хронический или острый лейкоз, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, неоплазию центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, ангиогенез опухоли, опухоль спинного мозга, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, злокачественные новообразования, вызванные окружающей средой, включая вызванные асбестом злокачественные новообразования, и комбинации указанных типов злокачественных новообразований. Соединения настоящего раскрытия также полезны для лечения метастатических злокачественных новообразований.

[00276] В некоторых вариантах осуществления, злокачественные новообразования, которые поддаются лечению соединениями настоящего раскрытия, включают меланому (например, метастатическую злокачественную меланому, меланому, резистентную к ингибированию BRAF и HSP90), рак почки (например, светлоклеточную карциному), рак предстательной железы (например, гормонально-рефрактерную аденокарциному предстательной железы), рак молочной железы, рак ободочной кишки, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), плоскоклеточный рак головы и шеи, уротелиальный рак (например, мочевой пузырь) и злокачественные новообразования с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI^{high}). Кроме того, раскрытие включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых можно подавить с применением соединений настоящего раскрытия.

[00277] В некоторых вариантах осуществления, злокачественные новообразования, которые поддаются лечению с помощью соединений настоящего раскрытия, включают, но не ограничиваются перечисленными, солидные опухоли (например, рак предстательной железы, рак ободочной кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легкого, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластому, саркому, рак

мочевого пузыря и т.д.), гематологические злокачественные опухоли (например, лимфому, лейкоз, как, например, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), диффузная B-крупноклеточная лимфома (DLBCL), лимфома из клеток мантийной зоны, неходжкинская лимфома (включая рецидивную или рефрактерную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфома Ходжкина или множественная миелома) и комбинации указанных типов злокачественных новообразований.

[00278] В некоторых вариантах осуществления, злокачественные новообразования, которые поддаются лечению с помощью соединений настоящего раскрытия, включают, но не ограничиваются перечисленными, холангиокарциному, рак желчных протоков, трижды негативный рак молочной железы, рабдомиосаркому, мелкоклеточный рак легкого, лейомиосаркому, гепатоцеллюлярную карциному, саркому Юинга, рак головного мозга, опухоль головного мозга, астроцитому, нейробластому, нейрофиброму, базальноклеточную карциному, хондросаркому, эпителиоидную саркому, рак глаза, рак фаллопиевых труб, рак желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальные стромальные опухоли, волосатоклеточный лейкоз, рак кишечника, рак островковых клеток, оральный рак, рак полости рта, рак горла, рак гортани, рак губы, мезотелиому, рак шеи, рак носовой полости, окулярный рак, меланому глаза, рак малого таза, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак слюнных желез, рак придаточной пазухи, рак позвоночника, рак языка, тубулярную карциному, рак уретры и рак мочеточника.

[00279] В некоторых вариантах осуществления, соединения настоящего раскрытия можно применять для лечения серповидноклеточного заболевания и серповидноклеточной анемии.

[00280] В некоторых вариантах осуществления, заболевания и показания, которые поддаются лечению с помощью соединений настоящего раскрытия, включают, но не ограничиваются перечисленными, гематологические злокачественные опухоли, саркомы, злокачественные опухоли легкого, злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественные опухоли урогенитального тракта, злокачественные опухоли печени, злокачественные опухоли костей, злокачественные опухоли нервной система, гинекологические злокачественные опухоли, и злокачественные опухоли кожи.

[00281] Иллюстративные гематологические злокачественные опухоли включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), диффузная B-крупноклеточная лимфома (DLBCL), лимфома из клеток мантийной зоны, неходжкинская лимфома (включая рецидивную или рефрактерную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), истинная полицитемия (PV) и эссенциальный тромбоцитоз (ET)), миелодиспластический синдром (MDS), Т-клеточная острая лимфобластная лимфома (T-ALL) и множественная миелома (MM).

[00282] Иллюстративные саркомы включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гамартому и тератому.

[00283] Иллюстративные злокачественные опухоли легкого включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого (SCLC), бронхогенную карциному, плоскоклеточный карциному, недифференцированный мелкоклеточный рак, недифференцированный крупноклеточный рак, аденокарциному, альвеолярную (бронхиолярную) карциному, аденому бронха, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

[00284] Иллюстративные злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта включают злокачественные опухоли пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкого кишечника (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстого кишечника (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак.

[00285] Иллюстративные злокачественные опухоли урогенитального тракта включают злокачественные опухоли почки (аденокарциному, опухоль Вильмса [нефробластому]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому) и семенников (семиному, тератому, эмбриональную

карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, карциному из интерстициальных клеток, фиброму, фиброаденому, аденоматоидную опухоль, липому).

[00286] Иллюстративные злокачественные опухоли печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

[00287] Иллюстративные злокачественные опухоли костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулярно-клеточную саркому), множественную миелому, гигантоклеточную саркому, хордому, остеохронфрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеоид-остеому и гигантоклеточные опухоли.

[00288] Иллюстративный злокачественные опухоли нервной системы включают злокачественные опухоли черепа (остеому, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остит), оболочки головного мозга (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластому и болезнь Лермитта-Дюкло.

[00289] Иллюстративные гинекологические злокачественные опухоли включают злокачественные опухоли матки (эндометриальную карциному), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичника (серозную цистаденокарциному, мукоидную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезно-текально-клеточные опухоли, опухоли из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому)) и фаллопиевых труб (карциному).

[00290] Иллюстративные злокачественные опухоли кожи включают меланому, базальноклеточную карциному, карциному из клеток Меркеля, плоскоклеточную

карциному, саркому Капоши, диспластические невусы-родинки, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды. В некоторых вариантах осуществления, заболевания и показания, которые поддаются лечению с помощью соединений настоящего раскрытия, включают, но не ограничиваются перечисленными, серповидноклеточное заболевание (например, серповидноклеточную анемиу), трижды негативный рак молочной железы (TNBC), миелодиспластический синдром, тестикулярный рак, рак желчных протоков, рак пищевода и уротелиальную карциному.

[00291] Есть основания полагать, что предлагаемое соединение или его фармацевтически приемлемая соль может обладать удовлетворительным фармакологическим профилем и многообещающими биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболизм и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Следует понимать, что определение соответствующих биофармацевтических свойств находится в пределах знаний специалиста в данной области техники, как, например, определение цитотоксичности в клетках или ингибирования определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

[00292] В контексте настоящей заявки, термины “лечение” и “лечить” относятся к обращению вспять, облегчению, задержке начала или ингибированию прогрессирования заболевания или нарушения, или одного или нескольких его симптомов, как описано в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления, лечение можно проводить после развития одного или нескольких симптомов. В других вариантах осуществления, лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение можно проводить восприимчивому индивидууму до появления симптомов (например, с учетом истории симптомов и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжить после исчезновения симптомов, например, для предотвращения или задержки их рецидива.

[00293] Термины “индивидуум” или “пациент”, используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и, наиболее предпочтительно, людям.

[00294] Фраза “терапевтически эффективное количество” относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, у животного, индивидуума или человека, который желает получить исследователь, ветеринар, лечащий врач или другой практикующий врач.

[00295] В некоторых вариантах осуществления, соединения изобретения полезны для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в настоящей заявке; например, предотвращения или снижения риска развития заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не испытывает или не проявляет признаков патологии или симптоматики заболевания.

Совместное введение с одним или несколькими другим(-и) терапевтическим(-и) средством(-ами)

[00296] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, в композициях настоящего изобретения также могут присутствовать дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения такого состояния. В контексте настоящей заявки, дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как “подходящие для заболевания или состояния, подлежащего лечению”.

[00297] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения раскрытого заболевания или состояния, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, раскрытого в настоящей заявке или его фармацевтически приемлемой соли, и совместное введение, одновременно или последовательно, эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, таких как описанные в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления, способ включает совместное введение одного дополнительного терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления, способ включает совместное введение двух дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, комбинация

раскрытого соединения и дополнительного(-ых) терапевтического(-их) средства или средств действует синергически.

[00298] Соединение настоящего изобретения также можно применять в комбинации с известными терапевтическими способами, например, введением гормонов или облучением. В определенных вариантах осуществления, предлагаемое соединение применяют в качестве радиосенсибилизатора, в особенности, для лечения опухолей, которые демонстрируют плохую чувствительность к радиотерапии.

[00299] Соединение настоящего изобретения можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими соединениями, при этом возможно проведение комбинированной терапии с применением фиксированных комбинаций или введение соединения изобретения и одного или нескольких других терапевтических соединений в шахматном порядке, или введение независимо друг от друга, или комбинированное введение фиксированных комбинаций и одного или нескольких других терапевтических соединений. Кроме того или дополнительно соединение настоящего изобретения можно вводить, в частности, для лечения опухолей в комбинации с химиотерапией, радиотерапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. В равной степени возможна долгосрочная терапия, как и адъювантная терапия в контексте других стратегий лечения, описанных выше. Другими возможными способами лечения являются: терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже химиопрофилактическая терапия, например, у пациентов из группы риска.

[00300] Одно или несколько других терапевтических средств можно вводить отдельно от соединения или композиции настоящего изобретения, в виде части схемы многократного дозирования. Альтернативно, одно или несколько других терапевтических средств могут быть частью единичной лекарственной формы, смешанными вместе с соединением настоящего изобретения в одной композиции. При введении в виде схемы многократного дозирования, одно или несколько других терапевтических средств и соединение или композицию изобретения можно вводить одновременно, последовательно или в рамках определенного промежутка времени одно после другого(-й), например, в рамках 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 часов одно после другого(-й). В некоторых вариантах осуществления одно или

несколько других терапевтических средств и соединение или композицию изобретения вводят в виде схемы многократного дозирования с интервалом более 24 часов.

[00301] В контексте настоящей заявки, термин “комбинация”, “комбинированный” и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединение настоящего изобретения можно вводить с одним или несколькими другими терапевтическими средствами одновременно или последовательно в отдельных стандартных лекарственных формах или вместе в единичной стандартной дозированной форме. Соответственно, настоящее изобретение предлагает единичную стандартную дозированную форму, содержащую соединение настоящего изобретения, одно или несколько других терапевтических средств, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

[00302] Количество соединения настоящего изобретения и одного или нескольких других терапевтических средств (в тех композициях, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, описанное выше), которые можно комбинировать с веществами-носителями с получением единичной лекарственной формы, варьируется в зависимости от хозяина, которого подвергают лечению, и конкретного способа введения. Предпочтительно, композиция изобретения должна быть составлена таким образом, чтобы можно было вводить соединение изобретения в дозировке 0.01 - 100 мг/кг массы тела/день.

[00303] В композициях, которые содержат одно или несколько других терапевтических средств, одно или несколько других терапевтических средств и соединение изобретения могут действовать синергически. Таким образом, количество одного или нескольких других терапевтических средств в такой композиции может быть меньше, чем требуется при монотерапии с применением только этого(-их) терапевтическое(-их) средство(средств). В такой композиции можно вводить дозировку одного или нескольких других терапевтических средств в диапазоне 0.01 - 1,000 мкг/кг массы тела/день.

[00304] Количество одного или нескольких других терапевтических средств, присутствующих в композициях настоящего изобретения, может быть не большим, чем количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей

это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительно количество одного или нескольких других терапевтических средств в раскрытых в настоящее время композициях находится в диапазоне от приблизительно 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композициях, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства. В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств вводят в дозировке приблизительно 50%, приблизительно 55%, приблизительно 60%, приблизительно 65%, приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90% или приблизительно 95% от количества, обычно вводимого в случае применения этого(-их) средства(средств). В контексте настоящей заявки, фраза “обычно вводимое” означает количество одобренного FDA терапевтического средства, которое предусмотрено для дозирования согласно этикетке, соответствующей требованиям FDA.

[00305] Соединения настоящего изобретения или их фармацевтические композиции также можно включать в композиции для покрытия имплантируемых медицинских устройств, таких как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Например, сосудистые стенты использовались для преодоления рестеноза (повторного сужения стенки сосуда после травмы). Однако, пациенты, использующие стенты или другие имплантируемые устройства, имеют риск образования тромбов или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты можно предотвратить или уменьшить путем предварительного покрытия устройства фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства, покрытые соединением настоящего изобретения, представляют собой еще один вариант осуществления настоящего изобретения.

Другие иллюстративные терапевтические средства

[00306] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор поли АДФ-рибоза-полимеразы (PARP). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PARP выбран из олапариба (ЛИНПАРЗА®, AstraZeneca); рукапариба (РУБРАКА®, Clovis Oncology); нирапариба (ЗЕЮЛА®, Tesaro); талазопариба (MDV3800/BMN

673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариба (ABT-888, AbbVie); и BGB-290 (BeiGene, Inc.).

[00307] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор HDAC выбран из вориностата (ЗОЛИНЗА®, Merck); ромидепсина (ИСТОДАКС®, Celgene); панобиностата (ФАРИДАК®, Novartis); белиностата (БЕЛЕОДАК®, Spectrum Pharmaceuticals); энтиностата (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333); и чидамида (ЭПИДАЗА®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, Китай).

[00308] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор CDK, такой как ингибитор CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CDK 4/6 выбран из палбоциклиба (ИБРАНС®, Pfizer); рибоциклиба (КИСКАЛИ®, Novartis); абемациклиба (Ly2835219, Eli Lilly); и трилациклиба (G1T28, G1 Therapeutics).

[00309] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PI3K выбран из иделалисиба (ЗИДЕЛИГ®, Gilead), алпелисиба (BYL719, Novartis), таселисиба (GDC-0032, Genentech/Roche); пиктилисиба (GDC-0941, Genentech/Roche); копанлисиба (BAY806946, Bayer); дувелисиба (прежнее название IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Швейцария); и TGR1202 (прежнее название RP5230, TG Therapeutics).

[00310] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой терапевтическое средство на основе платины, также называемое препараты платины. Препараты платины вызывают перекрестное сшивание ДНК, так что они ингибируют репарацию ДНК и/или синтез ДНК, преимущественно в быстро делящихся клетках, таких как раковые клетки. В некоторых вариантах осуществления, терапевтическое средство на основе платины выбрано из цисплатина (ПЛАТИНОЛ®, Bristol-Myers Squibb); карбоплатина (ПАРАПЛАТИН®, Bristol-Myers Squibb; также Teva; Pfizer); оксалиплатина (ЭЛОКСИТИН® Sanofi-Aventis); недаплатина

(АКУПЛА®, Shionogi), пикоплатина (Poniard Pharmaceuticals); и сатраплатина (JM-216, Agennix).

[00311] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой соединение таксана, которое вызывает разрушение микротрубочек, которые необходимы для деления клеток. В некоторых вариантах осуществления, соединение таксана выбрано из паклитаксела (ТАКСОЛ®, Bristol-Myers Squibb), доцетаксела (ТАКСОТЕР®, Sanofi-Aventis; ДОЦЕФРЕЗ®, Sun Pharmaceutical), стабилизированного альбумином паклитакселпа (АБРАКСАН®; Abraxis/Celgene), кабазитаксела (ДЖЕВТАНА®, Sanofi-Aventis) и SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

[00312] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор нуклеозида, или терапевтическое средство, которое нарушает нормальный синтез ДНК, синтез белка, репликацию клеток или иным образом подавляет быстро пролиферирующие клетки.

[00313] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор нуклеозида выбран из трабектедина (гуанидин-алкилирующее средство, ЙОНДЕЛИС®, Janssen Oncology), мехлорэтамина (алкилирующее средство, ВАЛХЛОР®, Aktelion Pharmaceuticals); винкристина (ОНКОВИН®, Eli Lilly; ВИНКАСАР®, Teva Pharmaceuticals; МАРКИБО®, Talon Therapeutics); темозоломида (пролекарство к алкилирующему средству 5-(3-метилтриазен-1-ил)-имидазол-4-карбоксамиду (MTIC) ТЕМОДАР®, Merck); цитарабина для инъекций (ara-C, антиметаболический аналог цитидина, Pfizer); ломустина (алкилирующее средство, СИИНУ®, Bristol-Myers Squibb; ГЛЕОСТИН®, NextSource Biotechnology); азацитидина (пиримидиновый нуклеозидный аналог цитидина, ВАЙДАЗА®, Celgene); омацетаксина мепесукцината (сложный эфир цефалотаксина) (ингибитор синтеза белка, СИНРИБО®; Teva Pharmaceuticals); аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* (фермент для истощения аспарагина, ЭЛСПАР®, Lundbeck; ЭРВИНАЗА®, EUSA Pharma); мезилата эрибулина (ингибитор микротрубочек, антимитотик на основе тубулина, ХАЛАВЕН®, Eisai); кабазитаксела (ингибитор микротрубочек, антимитотик на основе тубулина, ДЖЕВТАНА®, Sanofi-Aventis); капацетрина (ингибитор тимидилатсинтазы, КСЕЛОДА®, Genentech); бендамустина (бифункциональное производное мехлорэтамина, которое, как полагают, образует межцепочечные

поперечные связи в ДНК, ТРЕАНДА®, Cephalon/Teva); иксабепилона (полусинтетический аналог эпотилона B, ингибитор микротрубочек, антимитотик на основе тубулина, ИКЗЕМПРА®, Bristol-Myers Squibb); неларабина (пролекарство аналога дезоксигуанозина, ингибитор метаболизма нуклеозидов, АРРАНОН®, Novartis); клорафабина (пролекарство ингибитора рибонуклеотидредуктазы, конкурентный ингибитор дезоксицитидина, КЛОЛАР®, Sanofi-Aventis); и трифлуридина и типирацила (аналог нуклеозида на основе тимидина и ингибитор тимидинфосфорилазы, ЛОНСЕРФ®, Taiho Oncology).

[00314] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор киназы или антагонист VEGF-R. Одобренные к применению ингибиторы VEGF и ингибиторы киназы, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают: бевацизумаб (АВАСТИН®, Genentech/Roche) моноклональное антитело к VEGF; рамуцирумаб (КИРАМЗА®, Eli Lilly), антитело к VEGFR-2 и зив-афлиберцепт, также известное как ловушка для VEGF (ЗАЛТРАП®; Regeneron/Sanofi). Ингибиторы VEGFR, такие как регорафениб (СТИВАРГА®, Bayer); вандетаниб (КАПРЕЛСА®, AstraZeneca); акситиниб (ИНЛИТА®, Pfizer); и ленватиниб (LENVIMA®, Eisai); ингибиторы Raf, такие как сорафениб (НЕКСАВАР®, Bayer AG и Onyx); дабрафениб (ТАФИНЛАР®, Novartis); и вемурафениб (ЗЕЛБОРАФ®, Genentech/Roche); ингибиторы MEK, такие как кобиметаниб (КОТЕЛЛИК®, Exelexis/Genentech/Roche); траметиниб (МЕКИНИСТ®, Novartis); ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl, такие как иматиниб (ГЛИВЕК®, Novartis); нилотиниб (ТАСИГНА®, Novartis); дазатиниб (СПРАЙСЕЛ®, BristolMyersSquibb); бозутиниб (БОСУЛИФ®, Pfizer); и понатиниб (ИКЛУСИГ®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы Her2 и EGFR, такие как гефитиниб (ИРЕССА®, AstraZeneca); эрлотиниб (ТАРЦЕВА®, Genentech/Roche/Astellas); лапатиниб (ТАЙКЕРБ®, Novartis); афатиниб (ГИЛОТРИФ®, Boehringer Ingelheim); осимертиниб (нацеливание на активированный EGFR, ТАГРИСО®, AstraZeneca); и бригатиниб (АЛУНБРИГ®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы c-Met и VEGFR2, такие как кабозантиниб (КОМЕТРИК®, Exelexis); и мультикиназные ингибиторы, такие как сунитиниб (СУТЕНТ®, Pfizer); пазопаниб (ВОТРИЕНТ®, Novartis); ингибиторы ALK, такие как кризотиниб (КСАЛКОРИ®, Pfizer); церитиниб (ЗИКАДИЯ®, Novartis); и алектиниб (АЛЕЦЕНЗА®, Genentech/Roche); ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб (ИМБРУВИКА®,

Pharmacyclics/Janssen); и ингибиторы рецептора Flt3, такие как мидостаурин (РИДАПТ®, Novartis).

[00315] Другие ингибиторы киназ и антагонисты VEGF-R, которые находятся в разработке и могут быть применены в настоящем изобретении, включают тивозаниб (Aveo Pharmaecuticals); ваталаниб (Bayer/Novartis); люцитаниб (Clovis Oncology); довитиниб (TKI258, Novartis); чиауаниб (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); линифаниб (Abbott Laboratories); нератиниб (HKI-272, Puma Biotechnology); радотиниб (СУПЕКТ®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, Южная Корея); руксолитиниб (ДЖАКАФИ®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); форетиниб (Exelexis, GlaxoSmithKline); квизартиниб (Daiichi Sankyo) и мотесаниб (Amgen/Takeda).

[00316] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор mTOR, который ингибирует пролиферацию клеток, ангиогенез и захват глюкозы. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор mTOR представляет собой эверолимус (АФИНИТОР®, Novartis); темсиролимус (ТОРИЗЕЛ®, Pfizer); и сиролимус (РАПАМУН®, Pfizer).

[00317] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор протеасом. Одобренные к применению ингибиторы протеасом, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают бортезомиб (ВЕЛКЕЙД®, Takeda); карфилзомиб (КИПРОЛИС®, Amgen); и иксазомиб (НИНЛАРО®, Takeda).

[00318] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой антагонист фактора роста, такой как антагонист фактора роста, полученного из тромбоцитов (PDGF), или эпидермального фактора роста (EGF) или его рецептора (EGFR). Одобренные к применению антагонисты PDGF, которые можно применять в настоящем изобретении, включают оларатумаб (ЛАРТРУВО®; Eli Lilly). Одобренные к применению антагонисты EGFR, которые можно применять в настоящем изобретении, включают цетуксимаб (ЭРБИТУКС®, Eli Lilly); нецитумумаб (ПОРТРАЗЗА®, Eli Lilly), панитумумаб (ВЕКТИБИКС®, Amgen); и осимертиниб (нацеливание на активированный EGFR, ТАГРИСО®, AstraZeneca).

[00319] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор ароматазы. В

некоторых вариантах осуществления, ингибитор ароматазы выбран из эксеместана (АРОМАЗИН®, Pfizer); анастрозола (АРИМИДЕКС®, AstraZeneca) и летрозола (ФЕМАРА®, Novartis).

[00320] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой антагонист сигнального пути хеджехог. Одобренные к применению ингибиторы сигнального пути хеджехог, которые можно применять в настоящем изобретении, включают сонидегиб (ОДОМЗО®, Sun Pharmaceuticals); и висмодегиб (ЭРИВЕДЖ®, Genentech), оба для лечения базальноклеточной карциномы.

[00321] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор фолиевой кислоты. Одобренные к применению ингибиторы фолиевой кислоты, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают пеметрексед (АЛИМТА®, Eli Lilly).

[00322] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор CC хемокинового рецептора 4 (CCR4). Изучаемые ингибиторы CCR4, которые могут быть подходящими для применения в настоящем изобретении, включают могамулизумаб (ПОТЕЛИГЕО®, Kyowa Hakko Kirin, Япония).

[00323] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор изоцитратдегидрогеназы (IDH). Изучаемые ингибиторы IDH, которые можно применять в настоящем изобретении, включают AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

[00324] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор аргиназы. Изучаемые ингибиторы аргиназы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают AEB1102 (пегилированная рекомбинантная аргиназа, Aeglea Biotherapeutics), который изучается на 1 стадии клинических испытаний для лечения острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома (NCT02732184) и солидных опухолей (NCT02561234); и CB-1158 (Calithera Biosciences).

[00325] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор глутаминазы. Изучаемые ингибиторы глутаминазы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают CB-839 (Calithera Biosciences).

[00326] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой антитело, которое связывается с опухолевыми антигенами, то есть белками, экспрессируемыми на поверхности опухолевых клеток. Одобренные к применению антитела, которые связываются с опухолевыми антигенами, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ритуксимаб (РИТУКСАН®, Genentech/BiogenIdec); офатумумаб (антитело к CD20, АРЗЕРРА®, GlaxoSmithKline); обинутузумаб (антитело к CD20, ГАЗИВА®, Genentech), ибритутомаб (антитело к CD20 и иттрий-90, ЗЕВАЛИН®, Spectrum Pharmaceuticals); даратумумаб (антитело к CD38, ДАРЗАЛЕКС®, Janssen Biotech), динутуксимаб (антитело к гликолипиду GD2, УНИТУКСИН®, United Therapeutics); трастузумаб (антитело к HER2, ГЕРЦЕПТИН®, Genentech); адо-трастузумаб эмтанзин (антитело к HER2, слитое с эмтанзином, КАДЦИЛА®, Genentech); и пертузумаб (антитело к HER2, ПЕРЬЕТА®, Genentech); и брентуксимаб ведотин (конъюгат антитело к CD30-лекарственный препарат, АДЦЕТРИС®, Seattle Genetics).

[00327] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор топоизомеразы. Одобренные к применению ингибиторы топоизомеразы, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают иринотекан (ОНИВИД®, Merrimack Pharmaceuticals); топотекан (ГИКАМТИН®, GlaxoSmithKline). Изучаемые ингибиторы топоизомеразы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают пиксантрон (ПИКСУВРИ®, CTI Biopharma).

[00328] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор антиапоптотических белков, таких как BCL-2. Одобренные к применению ингибиторы антиапоптотических белков, которые можно применять в настоящем изобретении, включают венетоклакс (ВЕНКЛЕКСТА®, AbbVie/Genentech); и блинатумомаб (БЛИНЦИТО®, Amgen). Другие терапевтические средства, нацеленные на апоптотические белки, которые прошли клинические испытания

и можно применять в настоящем изобретении, включают навитоклакс (ABT-263, Abbott), ингибитор BCL-2 (NCT02079740).

[00329] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор андрогеновых рецепторов. Одобренные к применению ингибиторы андрогеновых рецепторов, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают энзалутамид (КСТАНДИ®, Astellas/Medivation); одобренные ингибиторы синтеза андрогенов включают абиратерон (ЗИТИГА®, Centocor/Ortho); одобренный антагонист рецептора гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) представляет собой дегареликс (ФИРМАГОН®, Ferring Pharmaceuticals).

[00330] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой селективный модулятор эстрогенных рецепторов (SERM), который препятствует синтезу или активности эстрогенов. Одобренные к применению SERM, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают ралоксифен (EVISTA®, Eli Lilly).

[00331] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор резорбции кости. Одобренным терапевтическим средством, которое ингибирует резорбцию кости, является деносумаб (ИКСГЕВА®, Amgen), антитело, которое связывается с RANKL, предотвращает связывание с его рецептором RANK, обнаруженным на поверхности остеокластов, их предшественниках и остеокластоподобных гигантских клетках, который опосредует патологию костей в солидных опухолях с костными метастазами. Другие одобренные терапевтические средства, которые ингибируют резорбцию кости, включают бисфосфонаты, такие как золедроновая кислота (ЗОМЕТА®, Novartis).

[00332] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор взаимодействия между двумя первичными белками-супрессорами p53, MDMX и MDM2. Изучаемые ингибиторы белков-супрессоров p53, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ALRN-6924 (Aileron), сшитый пептид, который одинаково эффективно связывается и нарушает взаимодействие MDMX и MDM2 с p53. ALRN-6924 в настоящее время оценивают в клинических испытаниях для лечения AML, запущенного миелодиспластического синдрома (MDS) и периферической Т-клеточной лимфомы (PTCL) (NCT02909972; NCT02264613).

[00333] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой ингибитор трансформирующего фактора роста бета (TGF-бета или TGFß). Изучаемые ингибиторы белков TGF-бета, которые можно применять в настоящем изобретении, включают NIS793 (Novartis), антитело к TGF-бета, которое тестируется в клинике для лечения различных типов злокачественных образований, включая рак молочной железы, легких, гепатоцеллюлярный, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, предстательной железы и почки (NCT 02947165). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор белков TGF-бета представляет собой фрезолимумаб (GC1008; Sanofi-Genzyme), который изучается для лечения меланомы (NCT00923169); почечно-клеточной карциномы (NCT00356460); и немелкоклеточного рака легкого (NCT02581787). Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ловушку TGF-бета, такую как описанная в Connolly и др. (2012), Int'l J. Biological Sciences 8:964-978. Одним из терапевтических соединений, которые в настоящее время проходят клинические испытания для лечения солидных опухолей, является M7824 (Merck KgaA - прежнее название MSB0011459X), который представляет собой биспецифическое соединение-ловушку к PD-L1/TGF-β (NCT02699515); и (NCT02517398). M7824 состоит из полностью человеческого IgG1 антитела к PD-L1, слитого с внеклеточным доменом человеческого TGF-бета рецептора II, который функционирует как "ловушка" TGF-β.

[00334] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств выбраны из глембатумумаб ведотина - монометилауристатина E (MMAE) (Celldex), антитела к гликопротеину NMB (gpNMB) (CR011), связанного с цитотоксическим MMAE. gpNMB представляет собой белок, сверхэкспрессируемый несколькими типами опухолей, связанный со способностью раковых клеток метастазировать.

[00335] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой антипролиферативное соединение. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются перечисленными, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные по отношению к микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы

гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, воздействующие на/снижающие активность протеин- или липид-киназы и дополнительные антиангиогенные соединения; соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность протеин- или липид-фосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологического отклика; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; соединения, применяемые для лечения гематологических злокачественных новообразований; соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, TEMODAL CNF1010, CNF2024, CNF1010 от Conforma Therapeutics; темозоломид (TEMODAL®); ингибиторы белка веретена кинезина, такие как SB715992 или SB743921 от GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от Array BioPharma, AZd_6244 от AstraZeneca, PD181461 от Pfizer и лейковорин.

[00336] Термин “ингибитор ароматазы” в контексте настоящей заявки относится к соединению, которое ингибирует продуцирование эстрогена, например, превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Термин включает, но не ограничивается перечисленными, стероиды, в особенности, атаместан, эксеместан и форместан и, в частности, нестероидные соединения, в особенности, аминоглютетимид, роглетимид, пиридоглютетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Эксеместан представлен на рынке под торговым наименованием АРОМАЗИН™. Форместан представлен на рынке под торговым наименованием ЛЕНТАРОН™. Фадрозол представлен на рынке под торговым наименованием АФЕМА™. Анастрозол представлен на рынке под торговым наименованием АРИМИДЕКС™. Летрозол представлен на рынке под торговыми наименованиями ФЕМАРА™ или ФЕМАР™. Аминоглютетимид

представлен на рынке под торговым наименованием ОРИМЕТЕН™. Комбинация изобретения, содержащая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой ингибитор ароматазы, является особенно подходящей для лечения гормон-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

[00337] Термин "антиэстроген" в контексте настоящей заявки относится к соединению, которое противодействует воздействию эстрогенов на уровне эстрогенного рецептора. Термин включает, но не ограничивается перечисленными, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и гидрохлорид ралоксифена. Тамоксифен представлен на рынке под торговым наименованием НОЛВАДЕКС™. Гидрохлорид ралоксифена представлен на рынке под торговым наименованием ЭВИСТА™. Фулвестрант можно вводить в форме, в которой он представлен на рынке под торговым наименованием ФАСЛОДЕКС™. Комбинация изобретения, содержащая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой антиэстроген, является особенно подходящей для лечения эстроген-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

[00338] Термин "антиандроген" в контексте настоящей заявки относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологическое действие андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается перечисленными, бикалутамид (КАСОДЕКС™). Термин "агонист гонадорелина" в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными абареликс, госерелин и ацетат госерелина. Госерелин можно вводить в форме, в которой он представлен на рынке под торговым наименованием ЗОЛАДЕКС™.

[00339] Термин "ингибитор топоизомеразы I" в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан можно вводить, например, в той форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговым наименованием КАМПТОСАР™. Топотекан представлен на рынке под торговым наименованием ГИКАМПТИН™.

[00340] Термин "ингибитор топоизомеразы II" в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомальный состав, такой как КАЕЛИКС™), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны

митоксантрон и лозоксантрон, и подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид представлен на рынке под торговым наименованием ЭТОПОФОС™. Тенипозид представлен на рынке под торговым наименованием VM 26-Бристол. Доксорубицин представлен на рынке под торговым наименованием АКРИБЛАСТИН™ или АДРИАМИЦИН™. Эпирубицин представлен на рынке под торговым наименованием ФАРМОРУБИЦИН™. Идарубицин представлен на рынке под торговым наименованием ЗАВЕДОС™. Митоксантрон представлен на рынке под торговым наименованием НОВАНТРОН™.

[00341] Термин "соединение, активное по отношению к микротрубочкам" относится к стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки соединениям и ингибиторам полимеризации микротубулина, включая, но не ограничивается перечисленными, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластинсульфат, винкристин или винкристинсульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны и их производные. Паклитаксел представлен на рынке под торговым наименованием ТАКСОЛ™. Доцетаксел представлен на рынке под торговым наименованием ТАКСОТЕР™. Винбластин сульфат представлен на рынке под торговым наименованием ВИНБЛАСТИН R.P™. Винкристин сульфат представлен на рынке под торговым наименованием ФАРМИСТИН™.

[00342] Термин "алкилирующее средство" в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или ГЛИАДЕЛ). Циклофосфамид представлен на рынке под торговым наименованием ЦИКЛОСТИН™. Ифосфамид представлен на рынке под торговым наименованием ГОЛОКСАН™.

[00343] Термин "ингибиторы гистондеацетилазы" или "ингибиторы HDAC" относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включают, но не ограничивается перечисленными, субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA).

[00344] Термин "противоопухолевый антиметаболит" включает, но не ограничивается перечисленными, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, деметилирующие ДНК соединения, такие как 5-азацитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат, и антагонисты фолиевой кислоты, такие

как пеметрексед. Капецитабин представлен на рынке под торговым наименованием КСЕЛОДА™. Гемцитабин представлен на рынке под торговым наименованием ГЕМЗАР™.

[00345] Термин "соединение платины" в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, карбоплатин, цисплатин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговым наименованием КАРБОПЛАТ™. Оксалиплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговым наименованием ЭЛОКСАТИН™.

[00346] Термин "соединения, воздействующие на/снижающие активность протеин- или липид-киназы; или активность протеин- или липидфосфатазы; или дополнительные антиангиогенные соединения" в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, ингибиторы протеинтирозинкиназы и/или серин- и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, такие как a) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность PDGFR, в особенности, соединения которые ингибируют рецептор PDGF, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; b) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); c) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора инсулиноподобного фактора роста I (IGF-IR), такие как соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность IGF-IR, в особенности, соединения которые ингибируют киназную активность рецептора IGF-I, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторы роста; d) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора Trk, или ингибиторы эфрина B4; e) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора Axl; f) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или

ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Ret; g) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецепторов C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность семейства тирозинкиназ рецептора c-Kit, в особенности, соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; i) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность членов семейства c-Abl, продуктов их слияния с генами (например, киназы BCR-Abl) и мутантов, такие как соединения, которые целенаправленно действуют, снижают или ингибируют активность членов семейства c-Abl и продуктов их слияния с генами, такие как производные N-фенил-2-пиримидинамина, такие как иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 от ParkeDavis; или дазатиниб (BMS-354825); j) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность членов семейства протеинкиназы C (PKC) и семейства Raf серин/треонинкиназ, членов семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC, и/или членов семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры дополнительных соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифосин; илмофосин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; lsis 3521; LY333531/LY379196; соединения изохинолина; FTIs; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая иматиниб мезилат (ГЛИВЕК™) или тирфостин, такой как тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG 490; тирфостин B44; тирфостин B44 (+) энантиомер; тирфостин AG 555; AG 494; тирфостин AG 556, AG957 и адафостин (сложный адамантиловый эфир 4-{[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}-бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или

ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста ($EGFR_1$ ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такие как соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность семейства рецепторов эпидермального фактора роста, в особенности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют членов семейства тирозинкиназ рецептора EGF, такого как рецепторы EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с EGF или относящимися к EGF лигандами, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН™), цетуксимаб (ЭРБИТУКС™), иресса, тарцева, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3, и производные 7H-пирроло-[2,3-d]пиримидина; m) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора c-Met, такие как соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность c-Met, в особенности, соединения которые ингибируют киназную активность рецептора c-Met, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен c-Met или связываются с HGF, n) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие киназную активность одного или нескольких членов семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 и/или pan-JAK), включая, но не ограничиваются перечисленными PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; o) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие киназную активность киназы PI3 (PI3K), включая, но не ограничиваются перечисленными, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб; и q) соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие сигнальные эффекты белка хеджехог (Hh) или пути рецептора смузенед (SMO), включая, но не ограничиваются перечисленными циклопамин, висмодегиб, итраконазол, эрисмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

[00347] Термин “ингибитор PI3K” в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении одного или нескольких ферментов семейства фосфатидилинозитол-3-киназы, включая, но не ограничивается перечисленными PI3Kα, PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K-C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2γ, Vps34, p110-α,

p110-β, p110-γ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-γ, p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, пригодных для настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются перечисленными, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

[00348] Термин “ингибитор Bcl-2” в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), включая, но не ограничиваясь перечисленными, ABT-199, ABT-731, ABT-737, апогоссипол, ингибиторы pan-Bcl-2 от Ascenta, куркумин (и его аналоги), двойные ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), генасенс (G3139), HA14-1 (и его аналоги; см. WO2008118802), навитоклакс (и его аналоги, см. US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения TW серии (Университет Мичигана) и венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой низкомолекулярное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Bcl-2 представляет собой пептидомиметик.

[00349] Термин “ингибитор BTK” в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы Брутона (BTK), включая, но не ограничивается перечисленными, AVL-292 и ибрутиниб.

[00350] Термин “ингибитор SYK” в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы селезенки (SYK), включая, но не ограничиваются перечисленными, PRT-062070, R-343, R-333, эксцеллаир, PRT-062607 и фостаматиниб.

[00351] Дополнительные примеры соединений, ингибирующих BTK, и состояний, поддающихся лечению такими соединениями в комбинации с соединениями настоящего изобретения, можно найти в WO2008039218 и WO2011090760, вся полнота которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[00352] Дополнительные примеры соединений, ингибирующих SYK, и состояний, поддающихся лечению такими соединениями в комбинации с

соединениями настоящего изобретения, можно найти в WO2003063794, WO2005007623 и WO2006078846, вся полнота которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[00353] Дополнительные примеры соединений, ингибирующих PI3K, и состояний, поддающихся лечению такими соединениями в комбинации с соединениями настоящего изобретения, можно найти в WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 и WO2007044729, вся полнота которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[00354] Дополнительные примеры соединений, ингибирующих JAK, и состояний, поддающихся лечению такими соединениями в комбинации с соединениями настоящего изобретения, можно найти в WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246 и WO2007070514, вся полнота которых включена в настоящую заявку посредством ссылки.

[00355] Дополнительные антиангиогенные соединения включают соединения, имеющие другой механизм своей активности, например, не связанный с ингибированием протеин- или липидкиназы, например, талидомид (ТАЛОМИД)™) и TNP-470.

[00356] Примеры ингибиторов протеасом, подходящих для применения в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются перечисленными бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салиноспорамид A, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

[00357] Соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность протеин- или липид-фосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как окадаиковая кислота или ее производное.

[00358] Соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток, включают, но не ограничиваются перечисленными, ретиноевую кислоту, α- γ- или δ-токоферол или α- γ- или δ-токотриенол.

[00359] Термин ингибитор циклооксигеназы в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и производные, такие как целекоксиб (ЦЕЛЕБРЕКС™), рофекоксиб (ВИОКС™), эторикоксиб,

валдекоксиб, или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусную кислоту, такую как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино)фенилуксусная кислота, лумиракоксиб.

[00360] Термин "бисфосфонаты" в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоту. Этридоновая кислота представлена на рынке под торговым наименованием ДИДРОНЕЛ™. Клодроновая кислота представлена на рынке под торговым наименованием БОНЕФОС™. Тилудроновая кислота представлена на рынке под торговым наименованием СКЕЛИД™. Памидроновая кислота представлена на рынке под торговым наименованием АРЕДИА™. Алендроновая кислота представлена на рынке под торговым наименованием ФОСАМАКС™. Ибандроновая кислота представлена на рынке под торговым наименованием БОНДРАНАТ™. Ризедроновая кислота представлена на рынке под торговым наименованием АКТОНЕЛЬ™. Золедроновая кислота представлена на рынке под торговым наименованием ЗОМЕТА™. Термин "ингибиторы mTOR" относится к соединениям, которые ингибируют мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активность, таким как сиролимус (РАПАМУН®), эверолимус (СЕРТИКАН™), CCI-779 и ABT578.

[00361] Термин "ингибитор гепараназы" в контексте настоящей заявки относится к соединениям, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют деструкцию гепаринсульфата. Термин включает, но не ограничивается перечисленными, PI-88. Термин "модификатор биологического ответа" в контексте настоящей заявки относится к лимфокину или интерферонам.

[00362] Термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, в контексте настоящей заявки относится к соединениям, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют онкогенную активность Ras; например, к "ингибитору фарнезилтрансферазы" такому как L-744832, DK8G557 или R115777 (ZARNESTRA™). Термин " ингибитор теломеразы" в контексте настоящей заявки относится к соединениям, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или

ингибируют активность теломеразы, в особенности, представляют собой соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как теломестатин.

[00363] Термин "ингибитор метионинаминопептидазы" в контексте настоящей заявки относится к соединениям, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность метионинаминопептидазы включают, но не ограничиваются перечисленными, бенгамид или его производное.

[00364] Термин "ингибитор протеосомы" в контексте настоящей заявки относится к соединениям, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность протеосомы. Соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность протеосомы включают, но не ограничиваются перечисленными, бортезомиб (ВЕЛКЕЙД™) и MLN 341.

[00365] Термин "ингибитор матриксной металлопротеиназы" или (ингибитор "MMP") в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, пептидомиметики и непептидомиметики - ингибиторы коллагена, производные тетрациклина, например, пептидомиметик - ингибитор гидроксамата батимастат и его обладающий пероральной биологической доступностью аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

[00366] Термин "соединения, применяемые для лечения гематологических злокачественных новообразований" в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-β-D-арабинофурансилцитозин (ara-c) и бисульфан; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют киназу анапластической лимфомы.

[00367] Соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), в особенности, представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют члены семейства тирозинкиназ рецептора Flt-3R, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

[00368] Термин " ингибиторы HSP90" в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие собственную АТФазную активность HSP90; вызывают деструкцию, нацеливание, уменьшают или ингибируют клиентные белки HSP90 по убиквитиновому пути протеасомы. Соединения, целенаправленно действующие на, уменьшающие или ингибирующие собственную АТФазную активность HSP90, в особенности, представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, такие как 17-аллиламино,17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; радицикол и ингибиторы HDAC.

[00369] Термин "антипролиферативные антитела" в контексте настоящей заявки включает, но не ограничивается перечисленными, трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН™), Трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (АВАСТИН™), ритуксимаб (РИТУКСАН®), PRO64553 (антитело к CD40) и антитело 2C4. Под антителами понимают, например, интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, сформированные по меньшей мере из 2 интактных антител, и фрагменты антител, если они демонстрируют необходимую биологическую активность.

[00370] Для лечения острого миелоидного лейкоза (AML), соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации со стандартными препаратами для лечения лейкоза, в особенности, в комбинации с препаратами, применяющимися для лечения AML. В частности, соединения настоящего изобретения можно вводить в комбинации, например, с ингибитором фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными препаратами, пригодными для лечения AML, такими как даунорубицин, адриамицин, Ara-C, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и PKC412.

[00371] Другие противолейкозные соединения включают, например, Ara-C, аналог пиримидина, который представляет собой 2'-альфагидроксирибоза (арабинозид) - производное дезоксицитидина. Также включен пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурин (6-MP) и фосфат флударабина. Соединения, которые целенаправленно действуют на, снижают или ингибируют активность ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA), ингибируют активность

ферментов, известных как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (прежнее название FR901228), трихостатин A и соединения, раскрытые в US 6,552,065, включая, но не ограничивается перечисленными, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)-этил]-амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид, или его фармацевтически приемлемую соль, и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]-амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид, или его фармацевтически приемлемую соль, в особенности, лактат. Антагонисты рецептора соматостатина в контексте настоящей заявки относятся к соединениям, которые целенаправленно воздействуют, оказывают лечебное действие или ингибируют рецептор соматостатина, таким как октреотид и SOM230. Методики повреждения опухолевых клеток относятся к таким методикам, как ионизирующее излучение. Термин "ионизирующее излучение", использованный выше и ниже, означает ионизирующее излучение, представляющее собой либо электромагнитное излучение (такое как рентгеновское излучение и гамма-излучение), либо поток частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение применяется, но не ограничивается перечисленными, в лучевой терапии и известно в данной области техники. См. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita и др., Ред., 4-е издание, т. 1, сс. 248-275 (1993).

[00372] Также включены средства, связывающие EDG, и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин “средства, связывающие EDG” в контексте настоящей заявки относится к классу иммуносупрессантов, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таким как FTY720. Термин “ингибиторы рибонуклеотидредуктазы” относится к аналогам пиримидиновых или пуриновых нуклеозидов, включая, но не ограничивается перечисленными, флударабин и/или цитозинарабинозид (ara-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в особенности, в комбинации с ara-C против ALL) и/или пентостатин. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, в особенности, представляют собой производные гидроксимочевины или 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

[00373] Также включены, в частности, соединения, белки или моноклональные антитела к VEGF, такие как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, сукцинат 1-(4-хлоранилино)-4-(4-

пиридилметил)фталазина; АНГИОСТАТИН™; ЭНДОСТАТИН™; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; Zd_6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или антитела к VEGF или антитела к рецептору VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, VEGF аптамер, такой как макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, IgGI антитело к VEGFR-2, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (АВАСТИН™).

[00374] Фотодинамическая терапия в контексте настоящей заявки относится к терапии, в которой определенные химические вещества, известные как фотосенсибилизирующие соединения, применяют для лечения или предотвращения злокачественных новообразований. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, такие как ВИЗУДИН™ и порфимер натрия.

[00375] Ангиостатические стероиды в контексте настоящей заявки относятся к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, таким как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11-α-эпигидрокортизол, кортексолон, 17α-гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

[00376] Имплантаты, содержащие кортикостероиды, относятся к соединениям, таким как флуоцинолон и дексаметазон.

[00377] Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются перечисленными, растительные алкалоиды, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического отклика, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; кшРНК или миРНК; или разные соединения или соединения обладающие другим или неизвестным механизмом действия.

[00378] Структура активных соединений, идентифицированных по кодовым номерам, родовым названиям или торговым наименованиям, может быть взята из актуального издания стандартного справочника "The Merck Index" или из баз данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

Иллюстративные иммуноонкологическое средства

[00379] В некоторых вариантах осуществления, одно или несколько других терапевтических средств представляют собой иммуноонкологические средства. В контексте настоящей заявки, термин “иммуноонкологическое средство”

относится к средству, которое является эффективным для повышения, стимуляции и/или повышающей регуляции иммунных ответов у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, введение иммуноонкологического средства с соединением изобретения обеспечивает синергическое действие при лечении злокачественного новообразования.

[00380] Иммуноонкологическое средство может представлять собой, например, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело или биологическую или малую молекулу. Примеры биологических иммуноонкологических средств включают, но не ограничиваются перечисленными, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В некоторых вариантах осуществления, антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления, моноклональное антитело является гуманизированным или человеческим.

[00381] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой (i) агонист стимулирующего (включая костимулирующий) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (включая коингибирующий) сигнала на Т-клетках, оба из которых приводят в результате к усилению антигенспецифических Т-клеточных иммунных реакций.

[00382] Некоторые из стимулирующих и ингибирующих молекул являются членами суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним важным семейством мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство молекул TNF, которые связываются с когнатными членами семейства рецепторов TNF, которое включает CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, лимфотоксин α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[00383] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины) или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток, для стимуляции иммунного ответа.

[00384] В некоторых вариантах осуществления, комбинация соединения изобретения и иммуноонкологического средства может стимулировать Т-клеточные иммунные реакции. В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой: (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибиторы иммунных контрольных точек) такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, и TIM-4; или (ii) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такой как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

[00385] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист ингибирующих рецепторов на NK-клетках или агонист активирующих рецепторов на NK-клетках. В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист KIR, такой как лирилумаб.

[00386] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой средство, которое ингибирует или истощает макрофаги или моноциты, включая, но не ограничиваются перечисленными, антагонисты CSF-1R, такие как антитело-антагонист CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[00387] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство выбрано из агонистических средств, которые связываются в качестве лиганда с положительно действующими костимулирующими рецепторами, блокирующих средств, которые ослабляют передачу сигналов через ингибирующие рецепторы, антагонистов, и одного или нескольких средств, которые системно повышают встречаемость противоопухолевых Т-клеток, средств, которые ослабляют определенные иммунодепрессивные пути в

микроокружении опухоли (например, блокируют захват ингибирующего рецептора (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), истощают или ингибируют Treg (например, с использованием моноклонального антитела к CD25 (например, даклизумаба) или путем *ex vivo* истощения гранулами со связанным антителом к CD25), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или обращают/предотвращают анергию или истощение Т-клеток) и средств, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в очагах опухоли.

[00388] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления, антагонист CTLA-4 представляет собой антагонистическое антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления, антагонистическое антитело к CTLA-4 представляет собой ЕРВОЙ (ипилимумаб) или тремелимумаб.

[00389] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист PD-1. В некоторых вариантах осуществления, антагонист PD-1 вводят путем инфузии. В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывается с рецептором программируемой гибели-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах осуществления, антагонист PD-1 представляет собой антагонистическое антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления, антагонистическое антитело к PD-1 представляет собой ОПДИВО (ниволумаб), КИТРУДА (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство может представлять собой пидилизумаб (CT-011). В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-частью IgG1, называемый AMP-224.

[00390] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист PD-L1. В некоторых вариантах осуществления, антагонист PD-L1 представляет собой антагонистическое антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1

представляет собой MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) и MSB0010718C (WO2013/79174).

[00391] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист LAG-3. В некоторых вариантах осуществления, антагонист LAG-3 представляет собой антагонистическое антитело к LAG-3. В некоторых вариантах осуществления, антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218) или IMP-731, или IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).

[00392] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах осуществления, агонист CD137 (4-1BB) представляет собой агонистическое антитело к CD137. В некоторых вариантах осуществления, антитело к CD137 представляет собой урелумаб или PF-05082566 (WO12/32433).

[00393] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой агонист GITR. В некоторых вариантах осуществления, агонист GITR представляет собой агонистическое антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления, антитело к GITR представляет собой BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116) или MK-4166 (WO11/028683).

[00394] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах осуществления, антагонист IDO выбран из эпакадостата (INCB024360, Incyte); индоксимода (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); капматиниба (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); фермента, который расщепляет кинуренин (Kynase, Ikena Oncology, ранее известна как Kyn Therapeutics); и NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[00395] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой агонист OX40. В некоторых вариантах осуществления, агонист OX40 представляет собой агонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления, антитело к OX40 представляет собой MEDI-6383 или MEDI-6469.

[00396] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист к OX40L. В некоторых вариантах осуществления, антагонист к OX40L представляет собой антагонистическое антитело к OX40. В некоторых вариантах осуществления, антагонист OX40L представляет собой RG-7888 (WO06/029879).

[00397] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления, агонист CD40 представляет собой агонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой антагонист CD40. В некоторых вариантах осуществления, антагонист CD40 представляет собой антагонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления, антитело к CD40 представляет собой лукатумумаб или дацетузумаб.

[00398] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления, агонист CD27 представляет собой агонистическое антитело к CD27. В некоторых вариантах осуществления, антитело к CD27 представляет собой варлилумаб.

[00399] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой MGA271 (к B7H3) (WO11/109400).

[00400] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамицин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

[00401] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой иммуностимулирующее средство. Например, антитела, блокирующие PD-1 и PD-L1 ингибиторную ось могут приводить к высвобождению активированных опухоль-реактивных Т-клеток и, как показано в клинических испытаниях, индуцируют пролонгированные противоопухолевые ответы в растущем числе гистологических типов опухолей, включая некоторые

типы опухолей, которые традиционно не рассматривались невосприимчивыми к иммунотерапии. См, например, Okazaki, T. *и др.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou *и др.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. Антитело к PD-1 ниволумаб (ОПДИВО®, Bristol-Myers Squibb, также известное как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558), продемонстрировало потенциал в улучшении показателей общей выживаемости у пациентов с RCC, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после предшествующей антиангиогенной терапии.

[00402] В некоторых вариантах осуществления, иммуномодулирующее терапевтическое средство специфически индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Одобренные к применению иммуномодулирующие терапевтические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают помалидомид (ПОМАЛИСТ®, Celgene); леналидомид (РЕВЛИМИД®, Celgene); ингенол мебутат (ПИКАТО®, LEO Pharma).

[00403] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина выбрана из сипулейцел-Т (ПРОВЕНДЖ®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), которая одобрена для лечения бессимптомного или минимально симптоматического метастатического, устойчивого к кастрации (гормонально-рефрактерного) рака предстательной железы; и талимоген лахерпарепвека (ИМЛИГИК®, BioVex/Amgen, ранее известна как T-VEC), генетически модифицированной онколитической вирусной терапии, одобренной для лечения неоперабельных кожных, подкожных и узловых поражений при меланоме. В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство выбрано из онколитического вирусного терапевтического средства, такого как, например, пексастимоген девацирепвек (ПексаВек/JX-594, SillaJen/прежнее название Jennerex Biotherapeutics), тимидинкиназа- (TK-) дефицитный вирус осповакцины, сконструированный для экспрессии GM-CSF, для лечения гепатоцеллюлярной карциномы (NCT02562755) и меланомы (NCT00429312); пелареорепвек (REOLYSIN®, Oncolytics Biotech), вариант респираторно-энтеропатогенного орфан-вируса (реовируса), который не реплицируется в клетках, не активированных RAS, для лечения многочисленных злокачественных новообразований, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542);

аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322); и немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) (NCT 00861627); энаденотуцирев (NG-348, PsiOxus, ранее известный как ColoAd1), аденовирус, сконструированный для экспрессии полноразмерного CD80 и фрагмента антитела, специфичного в отношении CD3 белка Т-клеточного рецептора, для лечения рака яичников (NCT02028117); метастатических или запущенных эпителиальных опухолей, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточная карцинома головы и шеи и рак слюнных желез (NCT02636036); ОНКОС-102 (тарговакс/прежнее название онкос), аденовирус, сконструированный для экспрессии GM-CSF, для лечения меланомы (NCT03003676); и перитонеальных заболеваний, колоректального рака или рака яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусы осповакцины, сконструированные для экспрессии бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глюкоронидазы или бета-гал/человеческого натрий-йодидного симпортера (hNIS), соответственно, которые были изучены при карциноматозе брюшины (NCT01443260); раке фаллопиевых труб, раке яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовирус, сконструированный для экспрессии GM-CSF, для лечения рака мочевого пузыря (NCT02365818).

[00404] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство выбрано из средства, такого как, например, JX-929 (SillaJen/прежнее название Jennerex Biotherapeutics), TK- и фактор роста осповакцины-дефицитный вирус осповакцины, сконструированный для экспрессии цитозиндезаминазы, который способен превращать пролекарство 5-фторцитозин в цитотоксическое средство 5-фторурацил; TG01 и TG02 (тарговакс/прежнее название онкос), иммунотерапевтические средства на основе пептидов, нацеленные на трудноизлечимый RAS мутации; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), сконструированный аденовирус, обозначаемый: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics) вирус везикулярного стоматита (VSV), сконструированный для экспрессии гликопротеина (GP) вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), который может быть дополнительно сконструирован для экспрессии антигенов, предназначенных для усиления антигенспецифической $CD8^+$ Т-клеточной иммунной реакции.

[00405] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой Т-клетку, сконструированную для экспрессии

химерного антигенного рецептора, или CAR. Т-клетки, сконструированные для экспрессии такого химерного антигенного рецептора, называются CAR-Т-клетками.

[00406] Были сконструированы CAR, состоящие из связывающих доменов, которые могут быть получены из природных лигандов, одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), полученных из моноклональных антител, специфических для антигенов клеточной поверхности, слитых с эндодоменами, которые представляют собой функциональный конец Т-клеточного рецептора (TCR), такими как сигнальный домен CD3-дзета из TCR, который способен генерировать сигнал активации в Т-лимфоцитах. После связывания антигена, такие CAR присоединяются к эндогенным сигнальным путям в эффекторной клетке и генерируют активирующие сигналы, сходные с теми, которые инициируются комплексом TCR.

[00407] Например, в некоторых вариантах осуществления CAR-Т-клетка представляет собой одну из клеток, описанных в патенте США 8,906,682 (June *и др.*; включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте), который раскрывает CAR-Т-клетки, сконструированные с включением внеклеточного домена, имеющего антигенсвязывающий домен (такой как домен, который связывает CD19), слитый с внутриклеточным сигнальным доменом дзета-цепи Т-клеточного антигенного рецепторного комплекса (такой как CD3-дзета). При экспрессии в Т-клетке, CAR способен перенаправлять узнавание антигена на основе специфичности связывания антигена. В случае CD19, антиген экспрессируется на злокачественных В-клетках. В настоящее время проводится более 200 клинических испытаний с использованием CAR-T при широком диапазоне показаний. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[00408] В некоторых вариантах осуществления, иммуностимулирующее средство представляет собой активатор ретиноевого орфан-рецептора γ (RORγt). RORγt представляет собой фактор транскрипции, играющий ключевые роли в дифференциации и поддержании 17 типа эффекторных подгрупп CD4+ (Th17) и CD8+ (Tc17) Т-клеток, а также в дифференциации экспрессирующих IL-17 субпопуляций клеток врожденного иммунитета, таких как NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления, активатор RORγt представляет собой LYC-

55716 (Lycera), который в настоящее время оценивают в клинических испытаниях для лечения солидных опухолей (NCT02929862).

[00409] В некоторых вариантах осуществления, иммуностимулирующее средство представляет собой агонист или активатор toll-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Dynavax). SD-101 является иммуномодулирующим CpG, который изучается относительно В-клеточной, фолликулярной и других лимфом (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые можно применять в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который изучается относительно плоскоклеточного рака головы и шеи (NCT02124850) и рака яичников (NCT02431559).

[00410] Другие иммуноонкологические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к CD137; варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), моноклональное антитело к CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к OX40; лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к KIR; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) моноклональное антитело к NKG2A; андекаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), антитело к MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), моноклональное антитело к GITR.

[00411] В некоторых вариантах осуществления, иммуностимулирующее средство выбрано из элотузумаба, мифамуртида, агониста или активатора toll-подобного рецептора, и активатора RORγt.

[00412] В некоторых вариантах осуществления, иммуностимулирующее терапевтическое средство представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 15 (rhIL-15). rhIL-15 был протестирован в клинике в качестве средства для терапии меланомы и почечно-клеточной карциномы (NCT01021059 и NCT01369888) и лейкоза (NCT02689453). В некоторых вариантах осуществления, иммуностимулирующее средство представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12). В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтическое средство на основе IL-15 представляет собой гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), слитый комплекс, состоящий из синтетической формы эндогенного IL-15, связанного в комплекс с растворимым IL-15 связывающим белком альфа-цепью рецептора IL-15

(IL15:sIL-15RA), который был протестирован на 1 стадии клинических испытаний для меланомы, почечно-клеточной карциномы, немелкоклеточного рака легкого и плоскоклеточной карциномы головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах осуществления, рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12) представляет собой NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

[00413] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство выбрано из средств, описанных в документе Jerry L. Adams *и др.*, "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," Cancer Therapy **2015**, т. 14, сс. 603-622, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство выбрано из примеров, приведенных в Таблице 1 документа Jerry L. Adams *и др.* В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой малую молекулу, нацеленную на иммуноонкологическую мишень, выбранную из перечисленных в Таблице 2 документа Jerry L. Adams *и др.* В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой низкомолекулярное средство, выбранное из перечисленных в Таблице 2 документа Jerry L. Adams *и др.*

[00414] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство выбрано из низкомолекулярных иммуноонкологических средств, описанных в документе Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, т. 28, сс. 319-329, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой средство, нацеленное на пути, описанные в документе Peter L. Toogood.

[00415] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство выбрано из описанных в документе Sandra L. Ross и др., "Bispecific T cell engager (BITE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела - рекрутера Т-клеток

(BiTE®). В некоторых вариантах осуществления, конструкция на основе биспецифического антитела - рекрутера Т-клеток (BiTE®) представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела к CD19/CD3. В некоторых вариантах осуществления, конструкция на основе биспецифического антитела - рекрутера Т-клеток (BiTE®) представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела к EGFR/CD3. В некоторых вариантах осуществления, конструкция на основе биспецифического антитела - рекрутер Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления, конструкция на основе биспецифического антитела - рекрутера Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки, которые высвобождают цитокины, индуцирующие повышающую регуляцию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS на посторонних клетках. В некоторых вариантах осуществления, конструкция на основе биспецифического антитела - рекрутера Т-клеток (BiTE®) активирует Т-клетки, что приводят в результате к индуцированному лизису посторонних клеток. В некоторых вариантах осуществления, посторонние клетки находятся в солидных опухолях. В некоторых вариантах осуществления, посторонние клетки, подвергаемые лизису, находятся в непосредственной близости к BiTE®-активированным Т-клеткам. В некоторых вариантах осуществления, посторонние клетки включают раковые клетки, не содержащие опухоль-ассоциированный антиген (TAA). В отдельном варианте осуществления, посторонние клетки включают раковые клетки, не содержащие EGFR. В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой *ex vivo* размноженные опухоль-инфильтрирующие Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела или химерные антигенные рецепторы (CAR), которые непосредственно связывают Т-клетки с опухоль-ассоциированными поверхностными антигенами (TAA).

Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек

[00416] В некоторых вариантах осуществления, иммуноонкологическое средство представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек, как описано в настоящей заявке.

[00417] Термин “ингибитор контрольных точек” в контексте настоящей заявки относится к средствам, полезным для предотвращения уклонения раковых клеток от иммунной системы пациента. Один из основных механизмов нарушения противоопухолевого иммунитета известен как “истощение Т-клеток”, которое возникает в результате хронического воздействия антигенов, что приводит к повышающей регуляции ингибирующих рецепторов. Эти ингибирующие рецепторы служат иммунными контрольными точками для предотвращения неконтролируемых иммунных реакций.

[00418] PD-1 и коингибирующие рецепторы, такие как антиген цитотоксического Т-лимфоцита 4 (CTLA-4, аттенюатор В- и Т-лимфоцитов (BTLA; CD272)), домен иммуноглобулина Т-клеток и домен 3 муцина (Tim-3), ген 3 активации лимфоцитов (Lag-3; CD223) и другие, часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют в качестве молекулярных «привратников», позволяющих внеклеточной информации определять, должен ли продолжаться клеточный цикл и другие внутриклеточные сигнальные процессы.

[00419] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD-1. PD-1 связывается с рецептором программируемой гибели клеток 1 (PD-1), предотвращая связывание рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, тем самым обеспечивая преодоление способности опухолей подавлять противоопухолевый иммунный ответ хозяина.

[00420] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольных точек представляет собой биологическое терапевтическое средство или малую молекулу. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольных точек представляет собой моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, слитый белок или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольных точек ингибирует белок контрольных точек, выбранный из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 семейства лигандов или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольных точек взаимодействует с лигандом белка контрольных точек, выбранного из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160,

CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 семейства лигандов или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольных точек представляет собой иммуностимулирующее средство, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцину или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, интерлейкин представляет собой IL-7 или IL-15. В некоторых вариантах осуществления, интерлейкин представляет собой гликозилированный IL-7. В дополнительном аспекте, вакцина представляет собой вакцину на основе дендритных клеток (DC).

[00421] Ингибиторы контрольных точек включают любое средство, которое блокирует или ингибирует статистически значимым образом ингибирующие пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать низкомолекулярные ингибиторы или могут включать антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с рецепторами иммунных контрольных точек и блокируют или ингибируют их, или антитела, которые связываются с лигандами рецепторов иммунных контрольных точек и блокируют или ингибируют их. Иллюстративные молекулы контрольных точек, которые могут являться мишенью для блокирования или ингибирования, включают, но не ограничиваются перечисленными, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (принадлежит к семейству CD2 молекул и экспрессируется на всех NK, γδ и $CD8^+$ (αβ) Т-клетках памяти), CD160 (также называемый BY55), CGEN-15049, CHK 1 и CHK2 киназы, A2aR, и различные лиганды семейства B7. Лиганды семейства B7 включают, но не ограничиваются перечисленными, B7- 1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, иные связывающие белки, биологические терапевтические средства или малые молекулы, которые связываются с одним или несколькими из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049, и блокируют или ингибируют их активность. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваются перечисленными, тремелимумаб (CTLA-4 блокирующее антитело), моноклональное антитело к OX40, к PD-L1 (антитело к B7-Hl; MEDI4736), MK-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (антитело к PD1), CT-011 (антитело к PD1), BY55 моноклональное антитело, AMP224 (антитело к PDL1), BMS-936559

(антитело к PDL1), MPLDL3280A (антитело к PDL1), MSB0010718C (антитело к PDL1) и ипилимумаб (ингибитор контрольных точек - антитело к CTLA-4). Белки-лиганды контрольных точек включают, но не ограничиваются перечисленными PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3.

[00422] В определенных вариантах осуществления, ингибитор иммунных контрольных точек выбран из антагониста PD-1, антагониста PD-L1 и антагониста CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из ниволумаба (ОПДИВО®), ипилимумаба (ЕРВОЙ®) и пембролизумаба (КИТРУДА®). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольных точек выбран из ниволумаба (антитело к PD-1, ОПДИВО®, Bristol-Myers Squibb); пембролизумаба (антитело к PD-1, КИТРУДА®, Merck); ипилимумаба (антитело к CTLA-4, ЕРВОЙ®, Bristol-Myers Squibb); дурвалумаба (антитело к PD-L1, ИМФИНЗИ®, AstraZeneca); и атезолизумаба (антитело к PD-L1, ТЕЦЕНТРИК®, Genentech).

[00423] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из ламбролизумаба (MK-3475), ниволумаба (BMS-936558), пидилизумаба (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ипилимумаба, лирилумаба, IPH2101, пембролизумаба (КИТРУДА®) и тремелимумаба.

[00424] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой REGN2810 (Regeneron), антитело к PD-1, протестированное для пациентов с базально-клеточной карциномой (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); плоскоклеточной карциномой кожи (NCT02760498); лимфомой (NCT02651662); и меланомой (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный как CT-011, антитело, которое связывается с PD-1, протестированное в клинических испытаниях для диффузной B-крупноклеточной лимфомы и множественной миеломы; авелумаб (БАВЕНСИО®, Pfizer/Merck KGaA), также известно как MSB0010718C), полностью человеческое IgG1 антитело к PD-L1, протестированное в клинических испытаниях для немелкоклеточного рака легкого, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, солидных опухолей, рака почки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, и рака желудка; или PDR001 (Novartis), ингибирующее антитело, которое связывается с PD-1, проходит клинические испытания для лечения немелкоклеточного рака легкого, меланомы,

трижды негативного рака молочной железы и запущенных или метастатических солидных опухолей. Тремелимумаб (CP-675,206; Astrazeneca) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к CTLA-4, которое было изучено в клинических испытаниях для ряда показаний, включая: мезотелиому, колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, рак легкого и немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, герминогенный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак в печени, рак печени, В-крупноклеточную лимфому, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, уротелиальный рак, рак фаллопиевых труб, множественную миелому, рак мочевого пузыря, саркому мягких тканей и меланому. AGEN-1884 (Agenus) представляет собой антитело к CTLA4, которое изучается на 1 стадии клинических испытаний для запущенных солидных опухолей (NCT02694822).

[00425] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор белка-3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и муцин (TIM-3). Ингибиторы TIM-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesaro) представляет собой антитело к TIM-3, которое изучается при солидных опухолях (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) представляет собой антитело к TIM-3, которое изучается при солидных опухолях (NCT03099109). MBG453 (Novartis) представляет собой антитело к TIM-3, которое изучается при запущенных злокачественных новообразованиях (NCT02608268).

[00426] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM, или TIGIT, иммунорецептора на некоторых Т-клетках и NK-клетках. Ингибиторы TIGIT, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); и моноклональное антитело к TIGIT (NCT03119428).

[00427] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор гена 3 активации лимфоцитов (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986016 и REGN3767 и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers

Squibb), антитело к LAG-3, изучается для лечения глиобластомы и глиосаркомы (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron) также представляет собой антитело к LAG-3, и изучается для лечения злокачественных новообразованиях (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) представляет собой LAG-3-Ig слитый белок, изучаемый для лечения меланомы (NCT02676869); аденокарциномы (NCT02614833); и метастатического рака молочной железы (NCT00349934).

[00428] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, которые изучаются в клинических испытаниях, включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), агонистическое антитело к OX40, для лечения метастатического рака почки (NCT03092856) и запущенных злокачественных образований и неоплазий (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), агонистическое антитело к OX40, находящееся на стадии 1 испытаний противораковых средств (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), агонистическое антитело к OX40, для лечения запущенных солидных опухолей (NCT02318394 и NCT02705482); MEDI6469, агонистическое антитело к OX40 (Medimmune/AstraZeneca), для лечения пациентов с колоректальным раком (NCT02559024), раком молочной железы (NCT01862900), раком головы и шеи (NCT02274155) и метастатическим раком предстательной железы (NCT01303705); и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb) агонистическое антитело к OX40, для лечения запущенных злокачественных образований (NCT02737475).

[00429] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD137 (также называемого 4-1BB). Агонисты CD137, которые изучаются в клинических испытаниях, включают утомилумаб (PF-05082566, Pfizer) агонистическое антитело к CD137, для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (NCT02951156) и запущенных злокачественных образований и неоплазий (NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело к CD137, для лечения меланомы и рака кожи (NCT02652455) и глиобластомы и глиосаркомы (NCT02658981); и CTX-471 (Compass Therapeutics), агонистическое антитело к CD137 для лечения метастатических или местно распространенных злокачественных новообразований (NCT03881488).

[00430] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые

изучаются в клинических испытаниях, включают варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics) агонистическое антитело к CD27, для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи, карциномы яичника, колоректального рака, почечно-клеточного рака и глиобластомы (NCT02335918); лимфом (NCT01460134); и глиомы и астроцитомы (NCT02924038).

[00431] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты рецепторов глюкокортикоид-индуцируемого фактора некроза опухолей (GITR). Агонисты GITR, которые изучаются в клинических испытаниях, включают TRX518 (Leap Therapeutics), агонистическое антитело к GITR, для лечения злокачественной меланомы и других злокачественных солидных опухолей (NCT01239134 и NCT02628574); GWN323 (Novartis), агонистическое антитело к GITR, для лечения солидных опухолей и лимфомы (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), агонистическое антитело к GITR, для лечения запущенных злокачественных образований (NCT02697591 и NCT03126110); MK-4166 (Merck), агонистическое антитело к GITR, для лечения солидных опухолей (NCT02132754), и MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), агонистическая гексамерная молекула GITR-лиганда с Fc-доменом человеческого IgG1, для лечения запущенных солидных опухолей (NCT02583165).

[00432] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS, также известного как CD278). Агонисты ICOS, которые изучаются в клинических испытаниях, включают MEDI-570 (Medimmune), агонистическое антитело к ICOS, для лечения лимфом (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), агонистическое антитело к ICOS, находящееся на стадии 1 испытаний (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), агонистическое антитело к ICOS, находящееся на стадии 1 испытаний (NCT02904226).

[00433] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы IgG-подобных рецепторов киллеров (KIR). Ингибиторы KIR, которые изучаются в клинических испытаниях, включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), антитело к KIR, для лечения лейкоза (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломы (NCT02252263) и лимфомы (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) для лечения миеломы

(NCT01222286 и NCT01217203); и IPH4102 (Innate Pharma), антитело к KIR, которое связывается с тремя доменами длинного цитоплазматического хвоста (KIR3DL2), для лечения лимфомы (NCT02593045).

[00434] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают CD47 ингибиторы взаимодействия между CD47 и сигнальным регуляторным белком альфа (SIRPa). Ингибиторы CD47/SIRPa, которые изучаются в клинических испытаниях, включают ALX-148 (Alexo Therapeutics), антагонистический вариант (SIRPa), который связывается с CD47 и предотвращает CD47/SIRPa-опосредуемую передачу сигналов, находящийся на стадии 1 испытаний (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), растворимый рекомбинантный слитый белок, созданный путем связывания N-концевого CD47-связывающего домена SIRPa с Fc-доменом человеческого IgG1, который действует путем связывания человеческого CD47 и предотвращения передачи им сигнала макрофагам “не поедать”, находится на стадии 1 клинических испытаний (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), антитело к CD47, для лечения лейкоза (NCT02641002); и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), для лечения колоректальных неоплазий и солидных опухолей (NCT02953782), острого миелоидного лейкоза (NCT02678338) и лимфомы (NCT02953509).

[00435] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые изучаются в клинических испытаниях, включают MEDI9447 (Medimmune), антитело к CD73, для лечения солидных опухолей (NCT02503774); и BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), антитело к CD73, для лечения солидных опухолей (NCT02754141).

[00436] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты стимулятора белка генов интерферона (STING, также известного как трансмембранный белок 173 или TMEM173). Агонисты STING, которые изучаются в клинических испытаниях, включают MK-1454 (Merck), агонистический синтетический циклический динуклеотид, для лечения лимфомы (NCT03010176); и ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), агонистический синтетический циклический динуклеотид, находящийся на стадии 1 испытаний (NCT02675439 и NCT03172936).

[00437] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые изучаются в клинических испытаниях, включают пексидартиниб (PLX3397, Plexxikon), низкомолекулярный ингибитор CSF1R, для лечения колоректального рака, рака поджелудочной железы, метастатических и запущенных злокачественных новообразований (NCT02777710) и меланомы, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака головы и шеи, гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST) и рака яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), антитело к CSF-1R, для лечения рака поджелудочной железы (NCT03153410), меланомы (NCT03101254) и солидных опухолей (NCT02718911); и BLZ945 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)-бензотиазол-6-илоксил]-пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), перорально доступный ингибитор CSF1R, для лечения запущенных солидных опухолей (NCT02829723).

[00438] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора NKG2A, которые изучаются в клинических испытаниях, включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), антитело к NKG2A, для лечения неоплазий головы и шеи (NCT02643550) и хронического лимфоцитарного лейкоза (NCT02557516).

[00439] В некоторых вариантах осуществления, ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба или пидилизумаба.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

Сокращения

Ac: ацетил

AcOH: уксусная кислота

ACN: ацетонитрил

Ad: адамантил

AIBN: 2,2'-азобисизобутиронитрил

безв.: безводный

водн.: водный

B_2Pin_2: бис(пинаколато)дибор-4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)

BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

BH_3: боран

Bn: бензил

Boc: *трет*-бутоксикарбонил

Boc_2O: ди-*трет*-бутил дикарбонат

BPO: пероксид бензоила

^nBuOH: *н*-бутанол

CDI: карбонилдиимидазол

COD: циклооктадиен

д: дни

DABCO: 1,4-диазобицикло[2.2.2]октан

DAST: трифторид диэтиламиносеры

dba: дибензилиденацетон

DBU: 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCE: 1,2-дихлорэтан

ДХМ: дихлорметан

DEA: диэтиламин

DHP: дигидропиран

DIBAL-H: гидрид диизобутилалюминия

DIPA: диизопропиламин

DIPEA или DIEA: N,N-диизопропилэтиламин

DMA: N,N-диметилацетамид

DME: 1,2-диметоксиэтан

DMAP: 4-диметиламинопиридин

ДМФА: N,N-диметилформамид

DMP: перйодинан Десса-Мартина

ДМСО: диметилсульфоксид

DPPA: дифенилфосфорилазид

dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

EDC или EDCI: гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида

ee: энантиомерный избыток

ЭРИ: электрораспылительная ионизация

EA: этилацетат

EtOAc: этилацетат

EtOH: этанол

FA: муравьиная кислота

ч: час(-ы)

HATU: гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония

HCl: хлористоводородная кислота

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

HOAc: уксусная кислота

IBX: 2-йодоксибензойная кислота

IPA: изопропиловый спирт

KHMDS: калий гексаметилдисилазид

K_2CO_3: карбонат калия

LAH: алюмогидрид лития

LDA: диизопропиламид лития

m-CPBA: *мета*-хлорпербензойная кислота

M: молярный

MeCN: ацетонитрил

MeOH: метанол

Me_2S: диметилсульфид

MeONa: метилат натрия

MeI: йодметан

мин: минута

мл: миллилитры

мМ: миллимолярный

ммоль: миллимоли

МПа: мега паскаль

MOMCl: метилхлорметиловый простой эфир

MsCl: метансульфонилхлорид

MTBE: метил-*трет*-бутиловый простой эфир

nBuLi: *н*-бутиллитий

$NaNO_2$: нитрит натрия

NaOH: гидроксид натрия

Na_2SO_4: сульфат натрия

NBS: N-бромсукцинимид

NCS: N-хлорсукцинимид

NFSI: N-фторбензолсульфонимид

NMO: N-оксид N-метилморфолина

NMP: N-метилпирролидин

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

^oC: градусы по Цельсию

Pd/C: палладий на угле

$Pd(OAc)_2$: ацетат палладия

PBS: фосфатно-солевой буфер

PE: петролейный эфир

$POCl_3$: оксихлорид фосфора

PPh_3: трифенилфосфин

PyBOP: гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония

отн.: относительная

к.т.: комнатной температуры

насыщ: насыщенный

SEMCl: хлорметил-2-триметилсилилэтиловый простой эфир

СФХ: сверхкритическая флюидная хроматография

$SOCl_2$: тионилхлорид

tBuOK: *трет*-бутоксид калия

TBAB: бромид тетрабутиламмония

TBAI: йодид тетрабутиламмония

TEA: триэтиламин

Tf: трифторметансульфонат

TfAA, TFMSA или Tf_2O: ангидрид трифторметансульфоновой кислоты

ТФУ: трифторуксусная кислота

TIPS: триизопропилсилил

ТГФ: тетрагидрофуран

THP: тетрагидропиран

ТСХ: тонкослойная хроматография

TMEDA: тетраметилэтилендиамин

pTSA: *пара*-толуолсульфоновая кислота

мас.: масса

Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Общие методы синтеза

[00440] Следующие примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не должны быть истолкованы как ограничивающие его объем. Температуры указаны в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции упаривания выполняли при пониженном давлении, предпочтительно между приблизительно 15 мм Hg и 100 мм Hg (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных веществ может быть подтверждена стандартными аналитическими методами, например, микроанализом и спектроскопическими характеристиками, например, МС, ИК, ЯМР, такими как приведенные в целях иллюстрации ниже. Используемые сокращения являются общепринятыми в данной области техники.

[00441] Все исходные вещества, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений настоящего изобретения, либо коммерчески доступны, либо могут быть получены способами органического синтеза, известными специалисту в данной области техники (Houben-Weyl, 4-е изд., 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, т. 21). Кроме того, соединения настоящего изобретения можно получить способами органического синтеза, известными специалисту в данной области техники, как показано в следующих примерах.

[00442] Все реакции, если не указано иное, проводят под азотом или аргоном.

[00443] Исследования протонного ЯМР (^{1}H ЯМР) проводили в дейтерированном растворителе. В некоторых соединениях, раскрытых в настоящей заявке, один или несколько сдвигов ^{1}H перекрываются с сигналами остаточных протонов растворителя; об этих сигналах не сообщалось в экспериментах, представленных ниже.

Таблица 3: Аналитические приборы

ЖХМС	Shimadzu UFLC, MC: LCMS-2020 Agilent Technologies, 1200 серии, MC: Agilent Technologies 6110 Agilent Technologies, 1200 серии, MC: LC/MSD VL
ЯМР	BRUKER AVANCE III/400; Частота (МГц) 400.13; Ядро: 1H; Количество переходов: 8
Преп. ВЭЖХ	Системы Gilson GX-281: приборы GX-A, GX-B, GX-C, GX-D, GX-E, GX-F, GX-G и GX-H
ГХМС	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
Аналитическая кСФХ	Agilent Technologies 1290 Infinity
преп. кСФХ	Waters SFC Prep 80

[00444] Для данных ЖХМС в кислых условиях: ЖХМС записывали на приборе ЖХ/МСД Agilent 1200 серии или ЖХМС 2020 Shimadzu, оснащенном устройством электрораспылительной ионизации и квадрупольным МС детектором [ЭР+ve с получением MH^+], и оснащенном Chromolith Flash RP-18e 25*2.0 мм, с элюированием 0.0375 об.% ТФУ в воде (растворитель А) и 0.01875 об.% ТФУ в ацетонитриле (растворитель В). Другие ЖХМС записывали на приборе Agilent 1290 Infinity RRLC, соединенном с масс-детектором Agilent 6120. Колонка может представлять собой BEH C18 50*2.1 мм, 1.7 мкм. Скорость потока в колонке составляет 0.55 мл /мин, и используемая подвижная фаза может включать (А) 2 мМ ацетат аммония в 0.1% муравьиной кислоте в воде и (В) 0.1 % муравьиную кислоту в ацетонитриле.

[00445] Для данных ЖХМС в основных условиях: ЖХМС записывали на приборе ЖХ/МСД Agilent 1200 серии или Shimadzu ЖХМС 2020, оснащенном устройством электрораспылительной ионизации и квадрупольным МС детектором [ЭР+ve с получением MH^+], и оснащенном колонками Xbridge C18, 2.1X50 мм, заполненными 5 мм C18-покрытым силикагелем, или колонками Kinetex EVO C18 2.1X30 мм, заполненными 5 мм C18-покрытым силикагелем, с

элюированием 0.05 об.% $NH_3 \cdot H_2O$ в воде (растворитель A) и ацетонитрилом (растворитель B).

[00446] Аналитический метод ВЭЖХ: ВЭЖХ проводили на X Bridge C18 150*4.6 мм, 5 мк. Скорость потока в колонке может составлять 1.0 мл /мин, и подвижная фаза может включать (A) 0.1 % аммиака в воде и (B) 0.1 % аммиака в ацетонитриле.

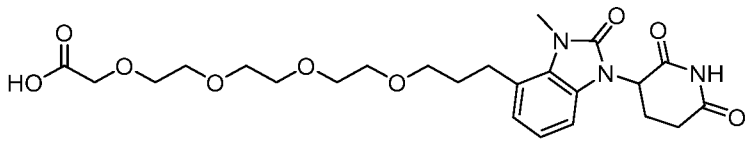
[00447] Аналитический метод преп. ВЭЖХ: В некоторых случаях, соединения очищали на Shimadzu LC-20AP с использованием УФ-детектора. Используемая колонка может включать X-BRIDGE C18 (250*19) мм, 5 мк. Скорость потока в колонке может составлять 16.0 мл/мин, и подвижная фаза может включать (A) 0.1% муравьиной кислоты в воде и (B) ацетонитрил. Используемый основной метод: (A) 5 мМ бикарбонат аммония и 0.1% NH_3 в воде и (B) ацетонитрил, или (A) 0.1% гидроксида аммония в воде и (B) ацетонитрил. УФ-спектры записывали при 202 нм & 254 нм.

[00448] Метод ЯМР: Спектры ^1H ЯМР записывали на Bruker Ultra Shield Advance 400 МГц/ датчик 5 мм (BBFO) или его эквиваленте. Химические сдвиги приведены в миллионных долях.

[00449] Как показано в примерах ниже, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления соединения получают в соответствии со следующими общими методиками. Следует понимать, что, хотя общие методики описывают синтез некоторых соединений настоящего изобретения, нижеследующие общие методы и другие методы, известные специалисту в данной области техники, могут быть применены ко всем соединениям и подклассам и типам каждого из этих соединений, как описано в настоящей заявке.

Промежуточные соединения

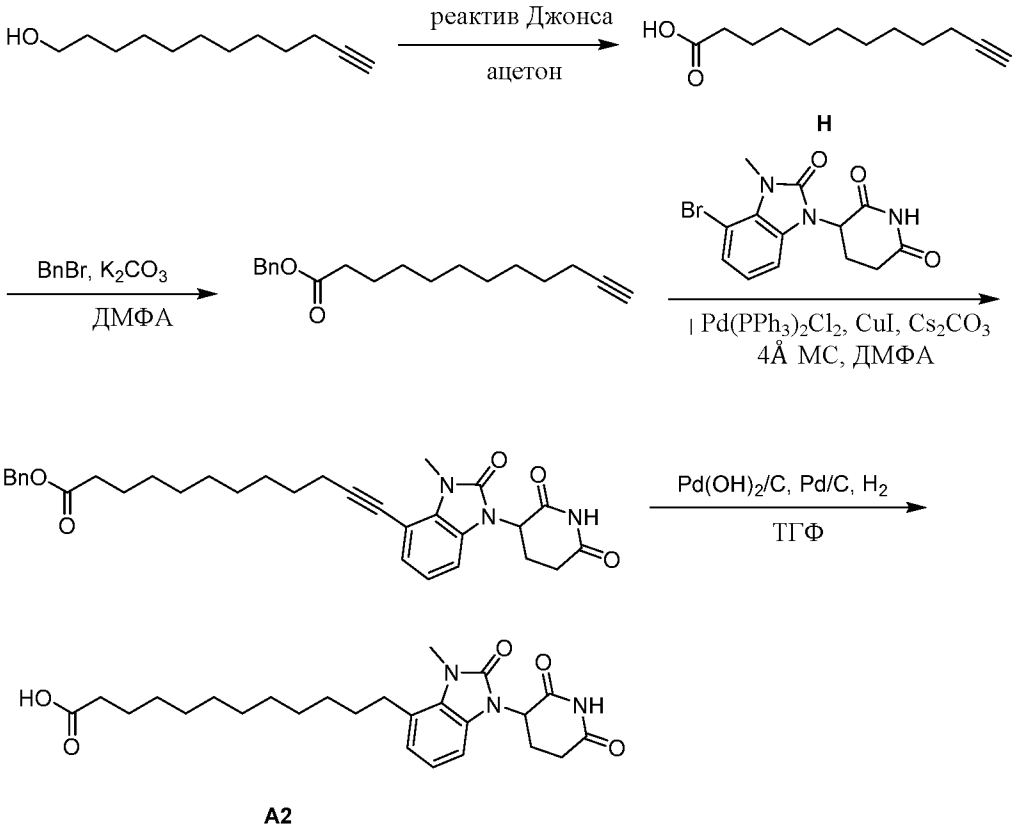
[00450] 15-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-3,6,9,12-тетраоксапентадекановая кислота (Промежуточное соединение A1)



A1

[00451] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в WO 2020/113233 & US 2019/192668.

[00452] 12-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)додекановая кислота (Промежуточное соединение A2)



A2

[00453] Стадия 1 - Додец-11-иновая кислота. К раствору додец-11-ин-1-ола (700 мг, 3.84 ммоль, CAS#18202-10-3) в ацетоне (10 мл) при 0 °C добавляли реактив Джонса (3.7 мл, 9.6 ммоль). Смесь затем перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 66%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.0 (br s, 1H), 2.72 (t, J = 2.6 Гц, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 4H), 1.52 - 1.38 (m, 4H), 1.35 - 1.33 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 8H).

[00454] Стадия 2 - Бензил додец-11-иноат. К раствору додец-11-иновой кислоты (500 мг, 2.55 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0 °C добавляли K_2CO_3 (529 мг, 33.8 ммоль) и BnBr (523 мг, 3.06 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. По завершении реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и

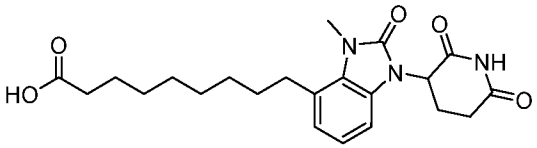
экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 10/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 82%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.44 - 7.25 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 2.72 (t, J = 2.6 Гц, 1H), 2.34 (t, J = 7.4 Гц, 2H), 2.13 (td, J = 6.8, 2.8 Гц, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (m, 8H).

[00455] Стадия 3 - Бензил 12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)додец-11-иноат. Смесь бензил додец-11-иноата (170 мг, 0.6 ммоль), 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (101 мг, 0.3 ммоль, Промежуточное соединение H), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42 мг, 0.06 ммоль), CuI (12 мг, 0.06 ммоль), Cs_2CO_3 (488 мг, 1.5 ммоль) и 4□ молекулярных сит (150 мг) в сухом ДМФА (5 мл) нагревали при 85 °C под микроволновым облучением в течение 40 мин. По завершении смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc = 1/2, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 544.4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 5H), 7.10 (dd, J = 7.7, 1.3 Гц, 1H), 7.04 (dd, J = 7.9, 1.2 Гц, 1H), 6.98 (t, J = 7.8 Гц, 1H). 5.38 (dd, J = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 2.49 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.33 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 4H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 8H).

[00456] Стадия 4 - 12-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)додекановая кислота. К раствору бензил 12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)додец-11-иноата (80 мг, 0.15 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 10% $Pd(OH)_2$/C (16 мг) и 10% Pd/C (16 мг). Смесь перемешивали при 35 °C под H_2 (1 атм) в течение ночи. По завершении реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 90%) в виде белого

твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 458.4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.01 - 6.82 (m, 3H), 5.35 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 3H), 2.76 - 2.58 (m, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.3 Гц, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.70 (m, 14H).

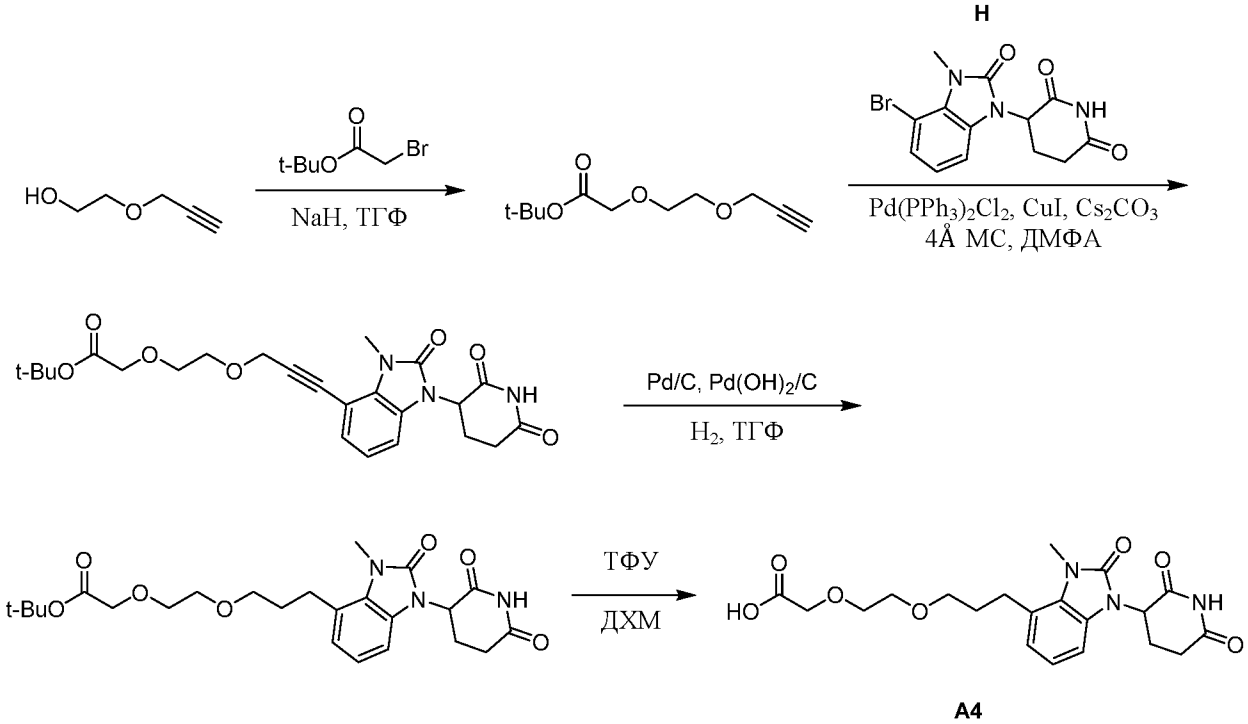
[00457] 9-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)нонановая кислота (Промежуточное соединение A3)



A3

[00458] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в WO 2020/206424.

[00459] 2-(2-(3-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пропокси)этокси)уксусная кислота (Промежуточное соединение A4)



A4

[00460] Стадия 1 - *Трет*-бутил 2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)ацетат. К раствору 2-(проп-2-ин-1-илокси)этан-1-ола (500 мг, 4.99 ммоль, CAS#3973-18-0) в сухом ТГФ (8 мл) при 0 °C под N_2 порциями добавляли NaH (60% мас./мас. дисперсия в масле, 339.6 мг, 8.49 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Далее добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (974.1 мг, 4.99 ммоль), и

смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. По завершении реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl, и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 4). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 50/1 до 20/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 21%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.21 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 2.42 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 1.47 (s, 9H).

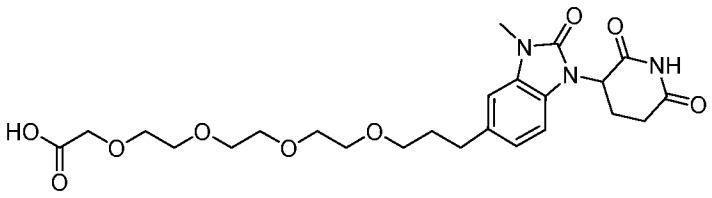
[00461] Стадия 2 - *Трет*-бутил 2-(2-((3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)ацетат. Смесь *трет*-бутил 2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)ацетата (126.4 мг, 0.59 ммоль), 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0.30 ммоль, Промежуточное соединение H), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (41.4 мг, 0.059 ммоль), CuI (11.2 мг, 0.059 ммоль), Cs_2CO_3 (479.4 мг, 1.48 г) и 4□ молекулярных сит (150 мг) в сухом ДМФА (8 мл) нагревали при 85 °C под микроволновым облучением в течение 40 мин. По завершении смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 4). Объединенные органические фазы промывали водой, соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (петролейный эфир /EtOAc = 1/2, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 470.1 $[M-H]^-$.

[00462] Стадия 3 - *Трет*-бутил 2-(2-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пропокси)этокси)ацетат. К раствору *трет*-бутил 2-(2-((3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)ацетата (110 мг, 0.23 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли 10% Pd/C (10 мг) и 10% $Pd(OH)_2$/C (10 мг). Смесь перемешивали при 35 °C под H_2 (1 атм) в течение ночи. По завершении реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 81%) в виде желтого масла. ЖХМС *m/z* = 474.2 $[M-H]^-$.

[00463] Стадия 4 - 2-(2-(3-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пропокси)этокси)уксусная кислота. К

раствору *трет*-бутил 2-(2-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)пропокси)этокси)ацетата (90 мг) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0.5 мл), и смесь перемешивали при к.т. под N_2 в течение 6 ч. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 100%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 418.2 $[M-H]^-$.

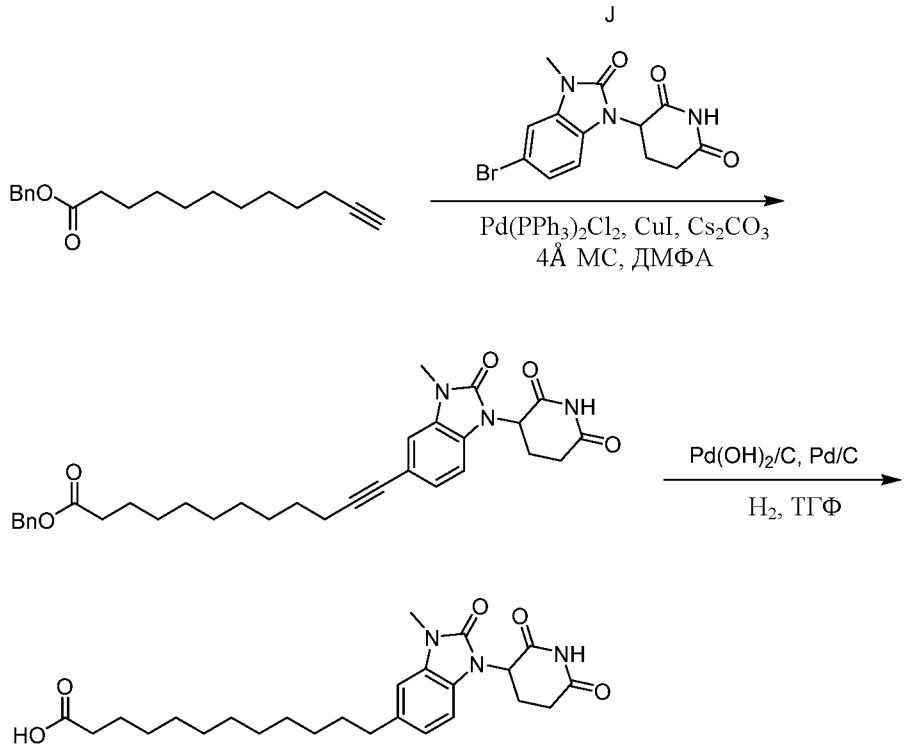
[00464] 15-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,6,9,12-тетраоксапентадекановая кислота (Промежуточное соединение B1)



B1

[00465] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в WO 2020/206424, WO 2020 /113233 и US 2019/0192668.

[00466] 12-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)додекановая кислота (Промежуточное соединение B2)

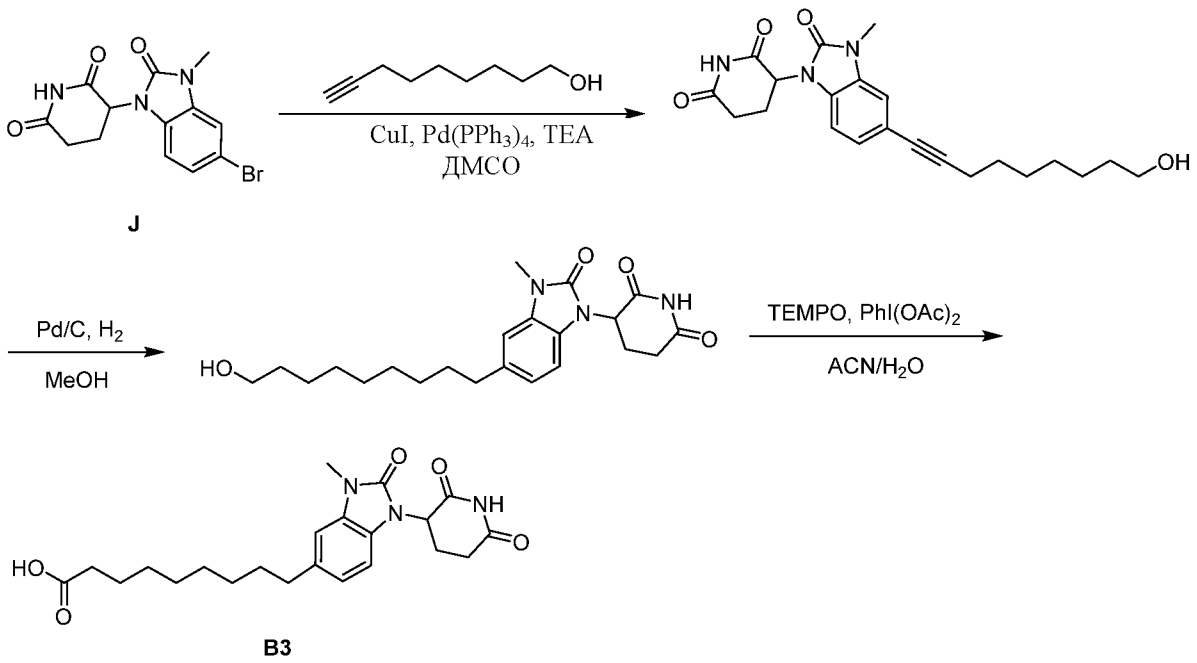


B2

[00467] Стадия 1 - Бензил 12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)додец-11-иноат. Смесь бензил додец-11-иноата A2-2 (226 мг, 0.79 ммоль, синтезировали согласно Стадиям 1-2 получения Промежуточного соединения A2), 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (150 мг, 0.44 ммоль, Промежуточное соединение J), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (63 мг, 0.09 ммоль), CuI (17 мг, 0.09 ммоль), Cs_2CO_3 (716 мг, 2.2 ммоль) и 4□ молекулярных сит (150 мг) в сухом ДМФА (5 мл) нагревали при 85 °C под микроволновым облучением в течение 40 мин. По завершении смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc = 1/2, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 566.4 $[M+Na]^+$, ^{1}H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 2H), 5.35 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 4H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 8H).

[00468] Стадия 2 - 12-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)додекановая кислота. К раствору бензил 12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)додец-11-иноата (130 мг, 0.24 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 10% $Pd(OH)_2$/C (26 мг) и 10% Pd/C (26 мг). Смесь перемешивали при 35 °C под H_2 (1 атм) в течение ночи. По завершении реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 458.4 $[M+H]^+$.

[00469] 9-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)нонановая кислота (Промежуточное соединение B3)

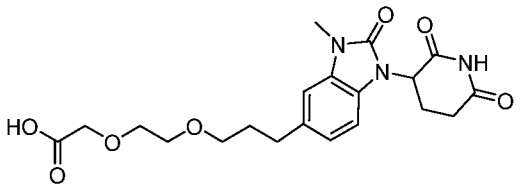


[00470] Стадия 1 - 3-[5-(9-Гидроксинон-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион. К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (12 г, 36 ммоль, Промежуточное соединение J) и нон-8-ин-1-ола (14.93 г, 106.5 ммоль, CAS# 10160-28-8) в TEA (30.00 мл, 215.8 ммоль) и ДМСО (60.00 мл, 844.7 ммоль) добавляли CuI (675.83 мг, 3.549 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4.10 г, 3.55 ммоль,). После перемешивания в течение 3 ч при 85 °C в атмосфере азота, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Spherical C18, 20 - 40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода (плюс 10 мМ FA); подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 80 мл/мин; градиент: 5% - 5% B, 10 мин, 30% B - 45% B градиент за 20 мин; детектор: 254 нм; фракции, содержащие целевой продукт, собирали при 36% B) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9 г, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 12.8, 5.3 Гц, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.92-3.88 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.48-1.23 (m, 8H). ЖХ/МС (ЭРИ, m/z): $[(M - 1)]^-$ = 396.2.

[00471] Стадия 2 - 3-[5-(9-гидроксинонил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион. К перемешиваемому раствору 3-[5-(9-гидроксинон-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (9.00 г, 22.6 ммоль) в MeOH (1.00 L) добавляли Pd/C (2.00 г, 1.88 ммоль, 10 мас.%) при к.т. Реакционную смесь 3 раза продували водородом и перемешивали в течение 3 ч при к.т. в атмосфере водорода. По завершении реакционную смесь фильтровали через набивку целита и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.4 Гц, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 4H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 12H). ЖХ/МС (ЭРИ, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 402.3.

[00472] Стадия 3 - 9-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)нонановая кислота. К раствору 3-(5-(9-гидроксинонил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 249 мкмоль) в MeCN/H_2O (10/1, 5.0 мл) добавляли PIDA (401 мг, 1.25 ммоль) и TEMPO (7.78 мг, 49.8 мкмоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. По завершении реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 15/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (92 мг, 89%) в виде твердого розового вещества. ЖХМС: m/z = 416.2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.0 (br s, 1H), 11.1 (s, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 3H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 2.18 (t, J = 7.4 Гц, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.41 - 1.21 (m, 8H).

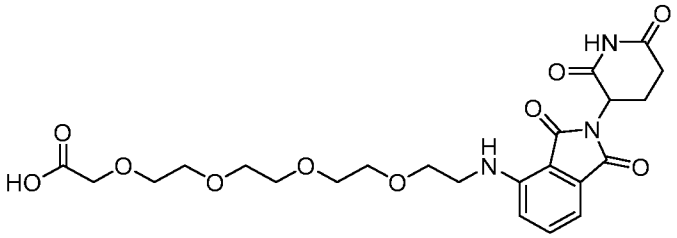
[00473] 2-(2-(3-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пропокси)этокси)уксусная кислота (Промежуточное соединение B4)



B4

[00474] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в WO 2020/206424 и US 2019/192668.

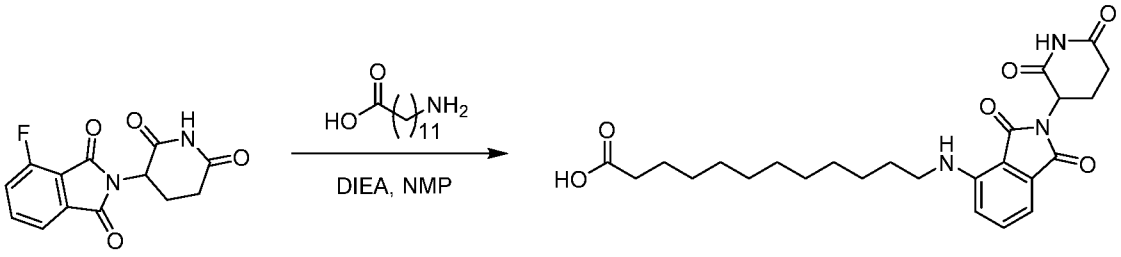
[00475] 14-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)-3,6,9,12-тетраоксатетрадекановая кислота (Промежуточное соединение C1)



C1

[00476] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в WO 2020/113233 и US 2019/192668.

[00477] 12-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)додекановая кислота (Промежуточное соединение C2)

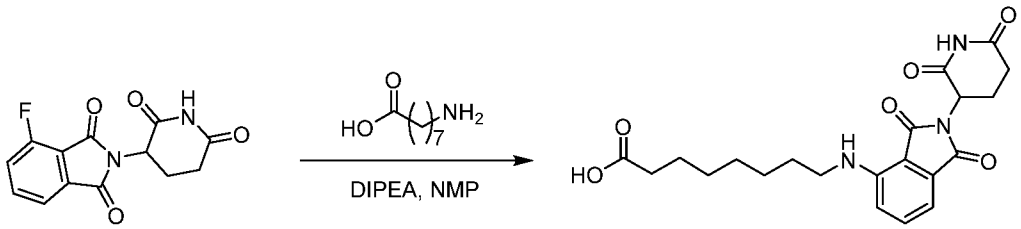


C2

[00478] К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (1.87 г, 8.7 ммоль, CAS# 835616-60-9) в NMP (20 мл) добавляли 12-аминододекановую кислоту (2.0 г, 7.2 ммоль, CAS# 693-57-2) и DIEA (1.87 г, 14.5 ммоль). Смесь нагревали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакционной смеси давали охладиться до к.т. и непосредственно очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой (Biotage, MeCN/H_2O, 40/60,

об./об., 0.1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (1.4 г, 41%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 472.4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.2 (br s, 1H), 11.1 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Гц, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.0 Гц, 1H), 6.51 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Гц, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.17 (t, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.65 - 1.41 (m, 4H), 1.41 - 1.20 (m, 14H).

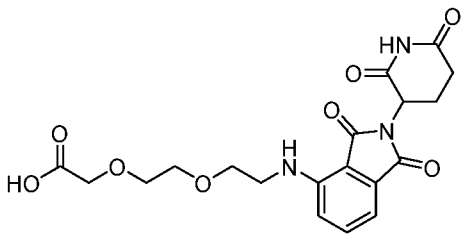
[00479] 8-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)октановая кислота (Промежуточное соединение C3)



C3

[00480] К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (1.00 г, 3.62 ммоль, CAS# 835616-60-9) в NMP (18 мл) добавляли 8-аминооктановую кислоту (0.69 г, 4.34 ммоль, CAS# 1002-57-9) и DIEA (1.40 г, 10.9 ммоль). Смесь нагревали при 90 °C в течение ночи. По завершении реакционной смеси давали охладиться до к.т., разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой (Biotage, MeCN/H_2O, 40/60, об./об., 0.1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (0.8 г, 53%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 416.2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Гц, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.0 Гц, 1H), 6.51 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 2.18 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.62 - 1.40 (m, 4H), 1.37 - 1.08 (m, 6H).

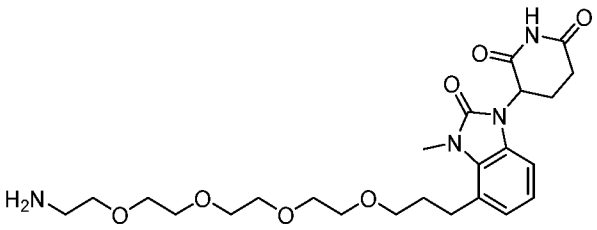
[00481] 2-(2-(2-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)уксусная кислота (Промежуточное соединение C4)



C4

[00482] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в US 2019/0192668.

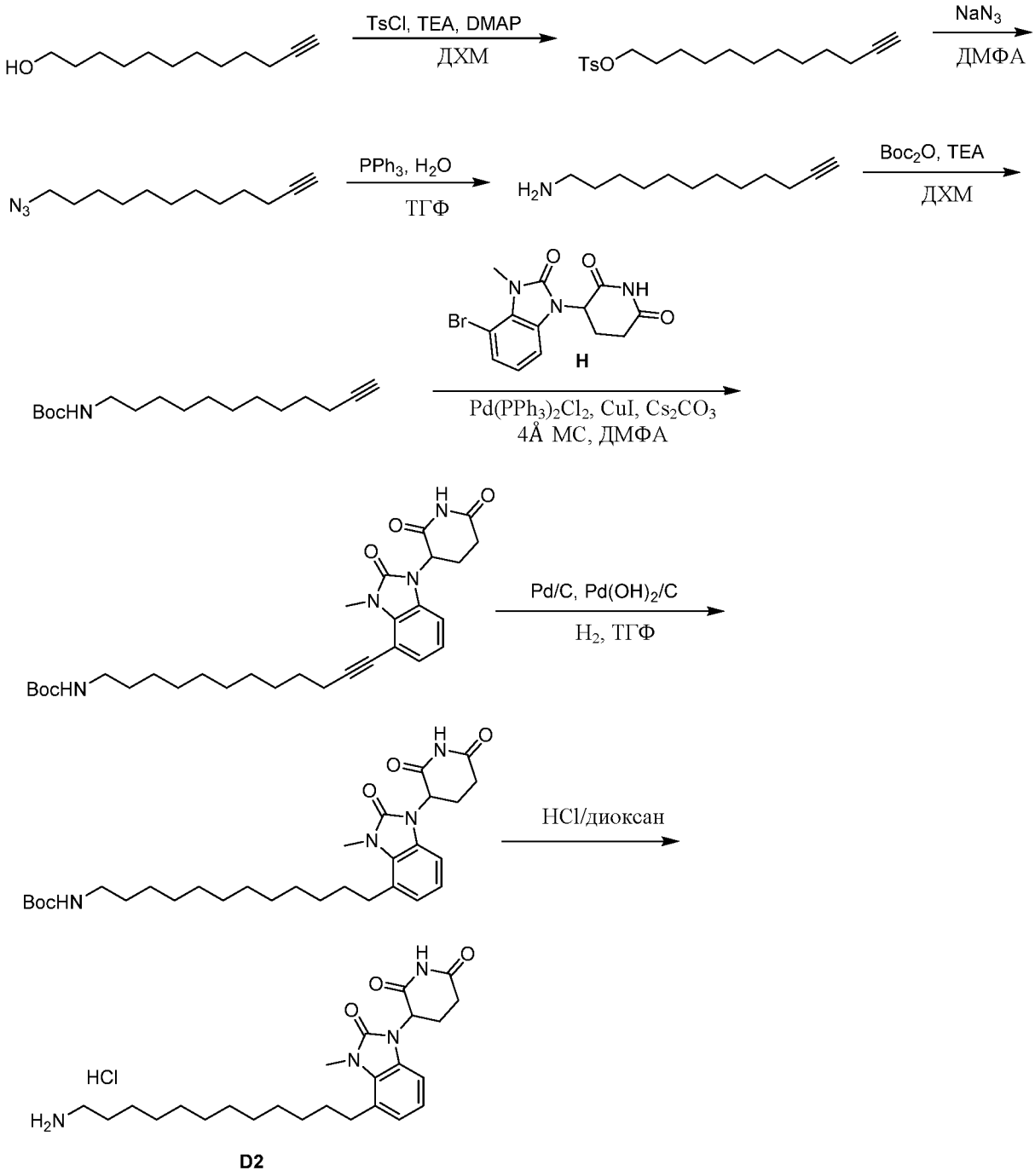
[00483] 3-(4-(1-Амино-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение D1)



D1

[00484] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в US20190192668.

[00485] 3-(4-(12-Аминододецил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение D2)



[00486] Стадия 1 - Додец-11-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат. К раствору додец-11-ин-1-ола (200 мг, 517 мкмоль, CAS# 18202-10-3) и TsCl (416 мг, 2.19 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли TEA (333 мг, 3.29 ммоль) и DMAP (13.4 мг, 110 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. под N_2 в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc =

50/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 54%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Гц, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (td, *J* = 7.1, 2.6 Гц, 2H), 1.93 (t, *J* = 2.6 Гц, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 10H).

[00487] Стадия 2 - 12-Азидододец-1-ин. К раствору додец-11-ин-1-ил 4-метилбензолсульфоната (2.4 г, 7.1 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли NaN_3 (696 мг, 10.7 ммоль), и смесь нагревали при 45 °C в течение ночи. По завершении смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.2 г, 81%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.25 (t, *J* = 7.0 Гц, 2H), 2.18 (td, *J* = 7.2, 2.6 Гц, 2H), 1.94 (t, *J* = 2.6 Гц, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 6H), 1.44 - 1.23 (m, 10H).

[00488] Стадия 3 - Додец-11-ин-1-амин. К раствору 12-азидододец-1-ина (1.2 г, 5.79 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли PPh_3 (1.82 г, 6.95 ммоль) и H_2O (104 мг, 5.79 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с петролейным эфиром и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.0 г, 96%) в виде бесцветного масла.

[00489] Стадия 4 - *Трет*-бутил додец-11-ин-1-илкарбамат. К раствору додец-11-ин-1-амина (1.0 г, 5.52 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли Boc_2O (1.44 г, 6.62 ммоль) и ТЕА (1.11 г, 11.1 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. По завершении растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (пет. эфир/EtOAc = 30/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (1.2 г, 77%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.74 (t, *J* = 5.2 Гц, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 2.6 Гц, 1H), 2.13 (td, *J* = 6.8, 2.6 Гц, 2H), 1.45 - 1.29 (m, 16H), 1.23 (s, 9H).

[00490] Стадия 5 - *Трет*-бутил (12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)додец-11-ин-1-ил)карбамат. Смесь *трет*-бутил додец-11-ин-1-илкарбамата (249 мг, 887 мкмоль), 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (150

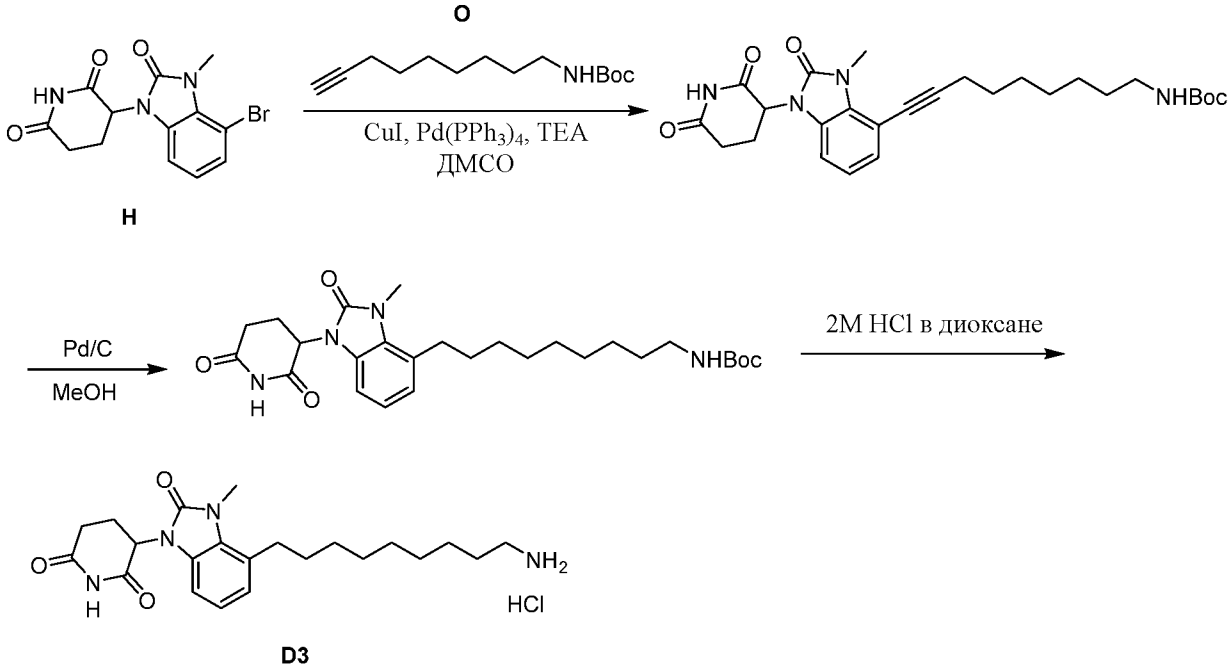
мг, 443 мкмоль, Промежуточное соединение H), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (32.3 г, 88.7 мкмоль), CuI (16.8 мг, 88.7 мкмоль), Cs_2CO_3 (719 мг, 2.21 ммоль) и 4□ молекулярных сит (200 мг) в сухом ДМФА (8.0 мл) нагревали при 85 °C под микроволновым облучением в течение 1 ч. По завершении смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 15/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 38%) в виде бесцветного масла. ЖХМС *m/z* = 539.3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Гц, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 6.72 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 5.37 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 3H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 12H), 1.24 (s, 9H).

[00491] Стадия 6 - *Трет*-бутил (12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)додецил)карбамат. К раствору *трет*-бутил (12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)додец-11-ин-1-ил)карбамата (249 мг, 887 мкмоль) в ТГФ (10.0 мл) добавляли 10% Pd/C (20 мг) и 10% $Pd(OH)_2$/C (20 мг). Смесь перемешивали при 35 °C под H_2 (1 атм) в течение 20 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 543.3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.24 (br s, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 5.20 (dd, *J* = 12.3, 5.4 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.82 (m, 3H), 1.66 - 1.59 (m, 4H), 1.51 - 1.24 (m, 23H).

[00492] Стадия 7 - Гидрохлорид 3-(4-(12-аминододецил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона. Смесь *трет*-бутил (12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)додецил)карбамата (60 мг, 110 мкмоль) и 4 М раствора HCl в диоксане (10.0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в

заголовке соединения (50 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 443.2 $[M+H]^+$.

[00493] 3-(4-(9-Аминононил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение D3)



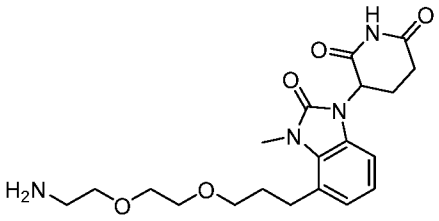
[00494] Стадия 1 - *Трет*-бутил *N*-[9-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]нон-8-ин-1-ил]карбамат. К перемешиваемой смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (8.00 г, 23.7 ммоль, Промежуточное соединение H) и *трет*-бутил *N*-(нон-8-ин-1-ил)карбамата (8.49 г, 35.5 ммоль, Промежуточное соединение O) в DMA (40.0 мл) и TEA (20.0 мл) порциями добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (2.73 г, 2.37 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °C в атмосфере азота. По завершении полученную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 75 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3x50 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Spherical C18, 20~40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода (0.05% FA), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 45 мл/мин; градиент (B%): 5%~5%, 8 мин; 40%~60%, 30 мин; 60%~95%; 0 мин; 95%, 5 мин; детектор: 254 нм; Rt: 23.4 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (6.4 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.12 (s,

1H), 7.11 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Гц, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Гц, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 6.77 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.39 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.98-2.78 (m, 3H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 13H), 1.33-1.19 (m, 4H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 497.3$.

[00495] Стадия 2 - *Трет*-бутил *N*-[9-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]нонил]карбамат. К перемешиваемой смеси *трет*-бутил *N*-[9-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]нон-8-ин-1-ил]карбамата (6.40 г, 12.9 ммоль) в MeOH (500 мл) порциями добавляли Pd/C (1371.48 мг, 12.887 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. в атмосфере водорода. По завершении реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с помощью MeOH (3 x 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6.0 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.75 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H), 5.37 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.90-2.87 (m, 3H), 2.78-2.56 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 15H), 1.29-1.19 (m, 8H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 501.3$.

[00496] Стадия 3 - Гидрохлорид 3-[4-(9-аминононил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[9-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]нонил]карбамата (6.00 г, 12 ммоль) в ДХМ (20.0 мл) добавляли HCl (4 М) в 1,4-диоксане (20.0 мл) при к.т. в атмосфере азота и раствор перемешивали в течение 4 ч при к.т. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3.9 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.03 (широкий, 3H), 7.03-6.91 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.40 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 3H), 2.81-2.57 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.41-1.26 (m, 10H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 401.3$.

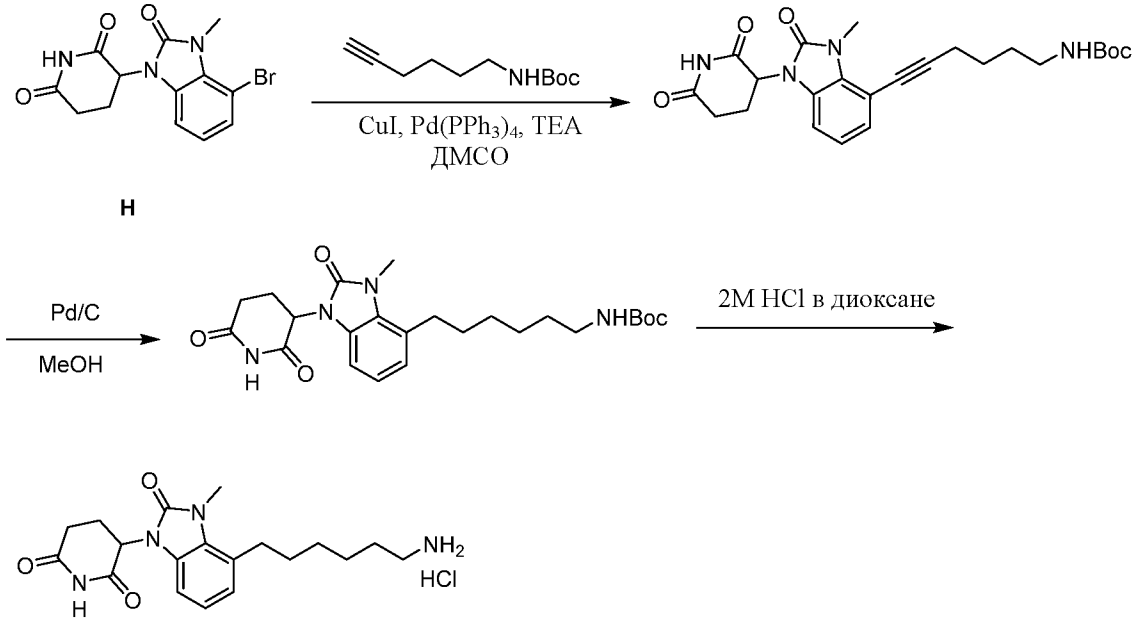
[00497] 3-(4-(3-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение D4)



D4

[00498] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в WO 2020/113233 и US 2019/192668.

[00499] 3-(4-(6-Аминогексил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение D5)



D5

[00500] Стадия 1 - *Трет*-бутил *N*-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]гекс-5-ин-1-ил]карбамат. К перемешиваемой смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (8.00 г, 23.7 ммоль, Промежуточное соединение H) и *трет*-бутил *N*-(гекс-5-ин-1-ил)карбамата (7.00 г, 35.5 ммоль) в DMA (40.00 мл) и TEA (20.00 мл) порциями добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (2.73 г, 2.37 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °C в атмосфере азота. По завершении

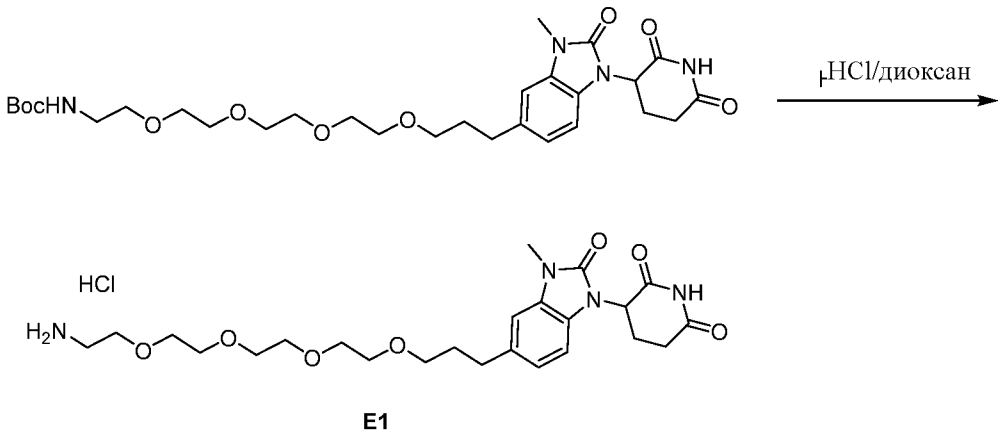
реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 75 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3 x 50 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой при следующих условиях (колонка: Spherical C18, 20~40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода (0.05% FA), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 45 мл/мин; градиент (B%): 5%~5%, 8 мин; 40%~60%, 30 мин; 60%~95%; 0 мин; 95%, 5 мин; детектор: 254 нм; Rt: 23.4 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (4.5 г, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 7.9, 1.2 Гц, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 6.85 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 5.39 (dd, J = 12.7, 5.3 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.81-2.59 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 4H), 1.38 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 455.3.

[00501] Стадия 2 - *Трет*-бутил *N*-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]гексил]карбамат. К перемешиваемой смеси *трет*-бутил *N*-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]гекс-5-ин-1-ил]карбамата (5.50 г, 12.1 ммоль) в MeOH (500.00 мл) порциями добавляли Pd/C (1.29 г, 12.1 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. в атмосфере водорода. По завершении реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с помощью MeOH (3 x 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 5.5, 3.5 Гц, 1H), 6.77 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 5H), 2.79-2.56 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.37 (s, 13H), 1.34-1.29 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 459.3.

[00502] Стадия 3 - Гидрохлорид 3-[4-(6-аминогексил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]гексил]карбамата (5.00 г, 10.9 ммоль) в ДХМ (20.0 мл) добавляли HCl (4M) в 1,4-диоксане (20.0 мл) при к.т. в атмосфере азота. Раствор перемешивали в течение 4 ч при к.т. По завершении реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3.9 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.04 (широкий, 3H), 7.08-6.91 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 5.40 (dd, J = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.49-1.32 (m, 4H). ЖХ/МС (ЭРИ, m/z): $[(M + 1)]^+ = 359.3$.

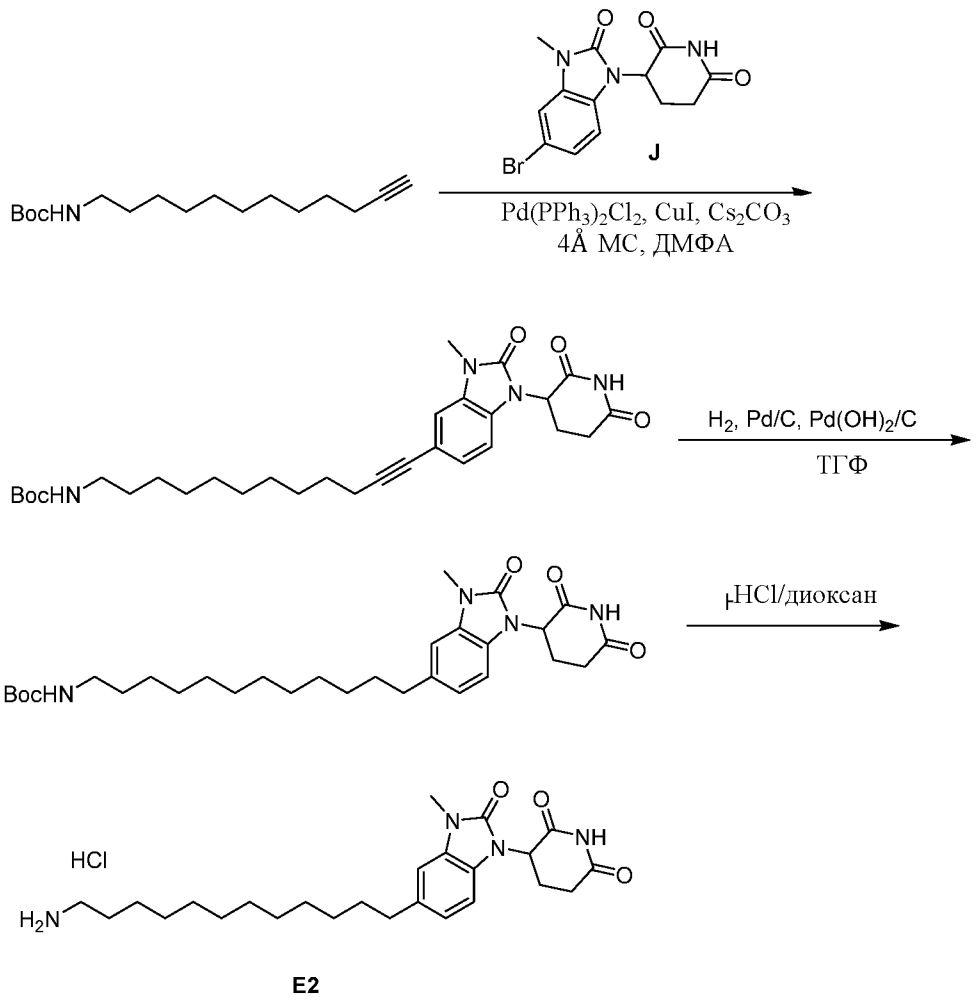
[00503] 3-(5-(1-Амино-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение E1)



E1

[00504] Смесь *трет*-бутил (15-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,6,9,12-тетраоксапентадецил)карбамата (50 мг, 84 мкмоль, синтезировали, как описано в WO2019060693) и 4 М раствора HCl в диоксане (10.0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, >100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 493.4 $[M+H]^+$.

[00505] 3-(5-(12-Аминододецил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение E2)



E2

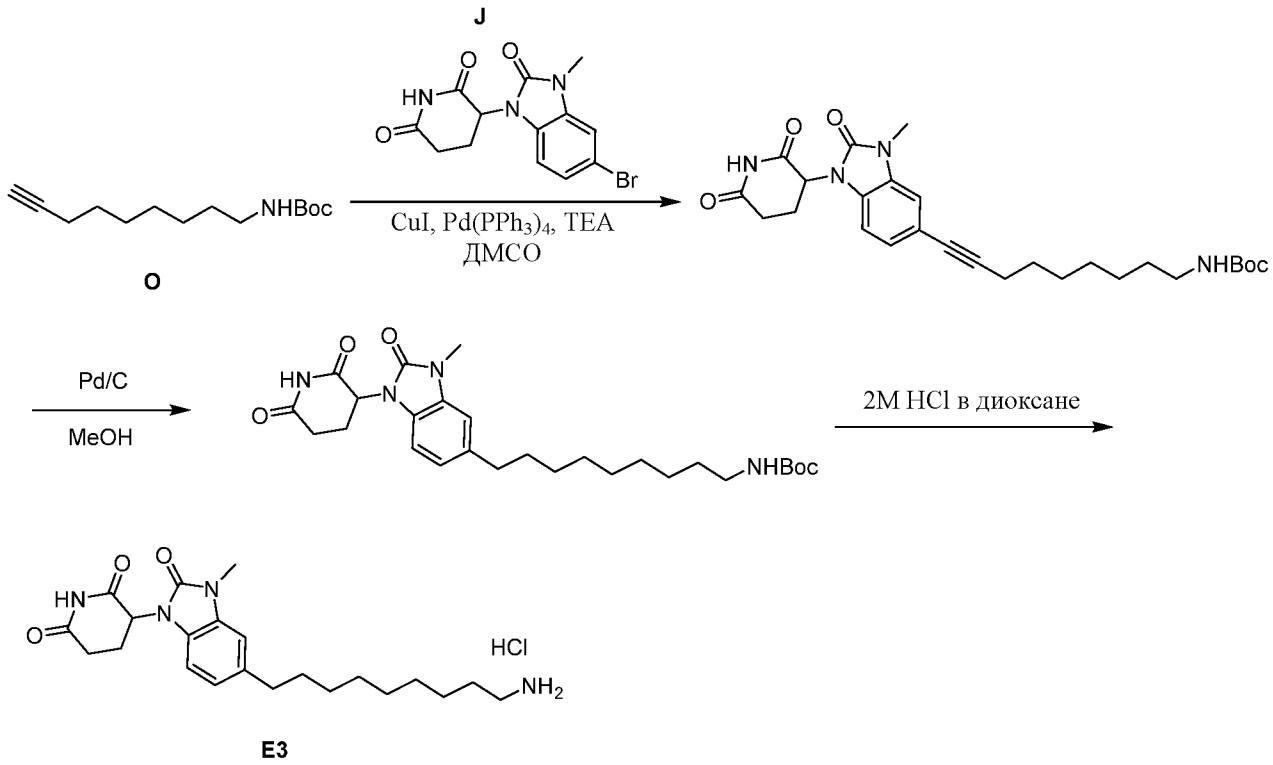
[00506] Стадия 1 - *Трет*-бутил (12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)додец-11-ин-1-ил)карбамат. Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 295 мкмоль, Промежуточное соединение J), *трет*-бутил додец-11-ин-1-илкарбамата (141 мг, 502 мкмоль, синтезировали согласно Стадиям 1-4 получения Промежуточного соединения D2), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (41.5 мг, 59 мкмоль), CuI (11.2 мг, 59 мкмоль), Cs_2CO_3 (479 мг, 1.4 ммоль) и 4□ молекулярных сит (200 мг) в сухом ДМФА (8.0 мл) нагревали при 85 °C под микроволновым облучением в течение 1 ч. По завершении смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 15/1, об./об.) с получением указанного в заголовке

соединения (65 мг, 41%) в виде бесцветного масла. ЖХМС *m/z* = 539.3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.73 (t, *J* = 5.2 Гц, 1H), 5.36 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.0 Гц, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.19 (m, 23H).

[00507] Стадия 2 - *Трет*-бутил (12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)додецил)карбамат. К раствору *трет*-бутил (12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)додец-11-ин-1-ил)карбамата (100 мг, 185 мкмоль) в ТГФ (10.0 мл) добавляли 10% Pd/C (20 мг) и 10% $Pd(OH)_2$/C (20 мг). Смесь перемешивали при 35 °C под H_2 (1 атм) в течение 20 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 543.2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.13 (br s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Гц, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.4 Гц, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.20 (dd, *J* = 12.5, 5.3 Гц, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.99 - 2.68 (m, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 12H), 1.36 - 1.23 (m, 15H).

[00508] Стадия 3 - Гидрохлорид 3-(5-(12-аминододецил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона. Смесь *трет*-бутил (12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)додецил)карбамата (60 мг, 110 мкмоль) и 4 М раствора HCl в диоксане (10.0 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, >100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 443.3 $[M+H]^+$.

[00509] 3-(5-(9-Аминононил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение E3)



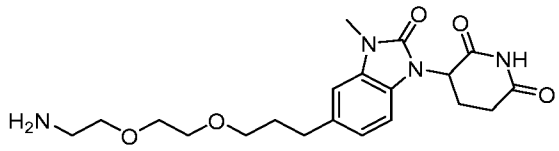
[00510] Стадия 1 - *Трет*-бутил *N*-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гекс-5-ин-1-ил]карбамат. К перемешиваемому раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (8.00 г, 23.7 ммоль, Промежуточное соединение J) и *трет*-бутил нон-8-ин-1-илкарбамата (9.33 г, 47.3 ммоль, Промежуточное соединение O) в ДМСО (40.00 мл) и TEA (20.00 мл) порциями добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (2.73 г, 2.37 ммоль) и CuI (450.55 мг, 2.366 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °C в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc (800 мл). Полученную смесь промывали с помощью 4 x 400 мл воды. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (1:2) с получением указанного в заголовке соединения (7.2 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 12.8, 5.3 Гц, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 3H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.57-

1.50 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 13H), 1.31-1.23 (m, 4H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1 - 56)]^+ = 497.3$.

[00511] Стадия 2 - *Трет*-бутил *N*-[9-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]нонил]карбамат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[9-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]нон-8-ин-1-ил]карбамата (7.00 г, 14.1 ммоль) в МеОН (500.0 мл) порциями добавляли Pd/C (2.00 г, 1.88 ммоль, 10 мас.%) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при к.т. в атмосфере водорода. По завершении реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с помощью МеОН (3 x 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: ACN в воде, градиент: от 60% до 80% за 25 мин; детектор: УФ 254 нм) с получением указанного в заголовке соединения (7 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.78-6.69 (m, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Гц, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 3H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.39-1.34 (s, 11H), 1.31-1.20 (m, 10H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1 - 56)]^+ = 501.3$.

[00512] Стадия 3 - Гидрохлорид 3-[5-(9-аминононил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[9-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]нонил]карбамата (6.00 г, 12.0 ммоль) в ДХМ (15.00 мл) по каплям добавляли 4 М HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (15.00 мл) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 96%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7.06-7.00 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 12.3, 5.4 Гц, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 3H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.6 Гц, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 4H), 1.45-1.30 (m, 10H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1 - 56)]^+ = 401.3$.

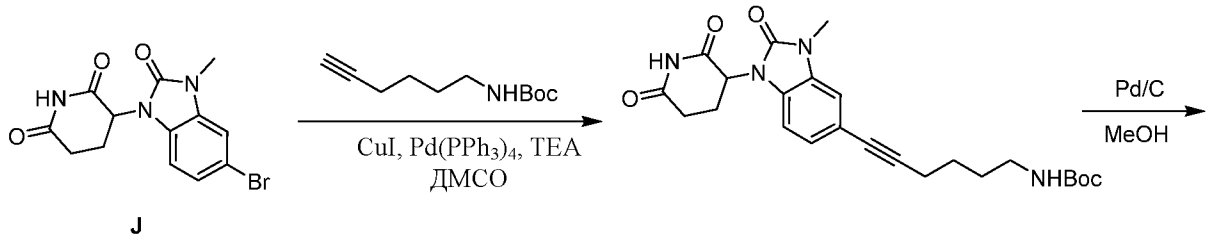
[00513] 3-(5-(3-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение E4)



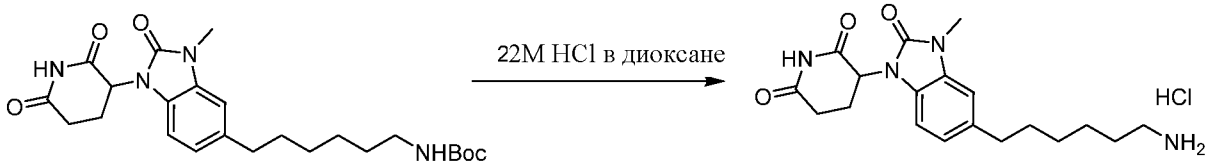
E4

[00514] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в US 2019/192668 и WO 2020/010210.

[00515] 3-(5-(6-Аминогексил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение E5)



J



E5

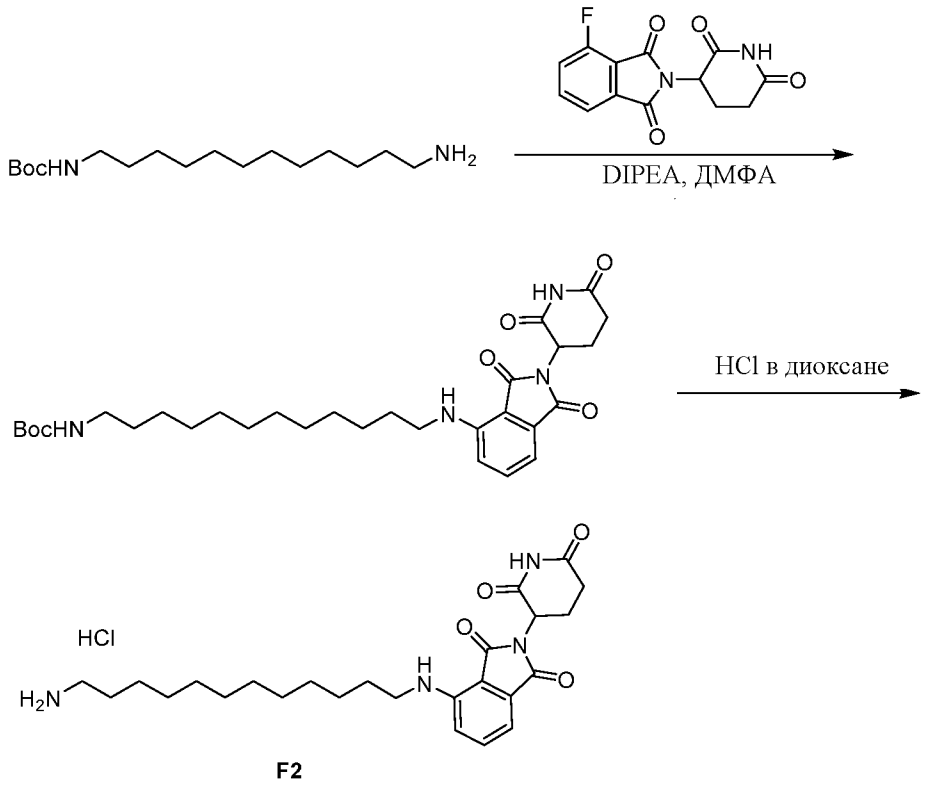
[00516] Стадия 1 - *трет*-бутил *N*-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гекс-5-ин-1-ил]карбамат. К перемешиваемому раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (8.00 г, 23.7 ммоль, Промежуточное соединение J) и *трет*-бутил *N*-(гекс-5-ин-1-ил)карбамата (9.33 г, 47.3 ммоль, CAS# 151978-58-4) в ДМСО (40.0 мл) и TEA (20.0 мл) порциями добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (2.73 г, 2.37 ммоль) и CuI (450.55 мг, 2.366 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °C в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc (800 мл) и промывали 4 x 400 мл воды. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (1:2), с получением указанного в заголовке соединения (7.2 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s,

1H), 7.24 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.2 Гц, 2H), 6.83 (t, *J* = 5.7 Гц, 1H), 5.38 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Гц, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.97 (d, *J* = 5.1 Гц, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 4H), 1.38 (s, 9H); ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 355.3$.

[00517] Стадия 2 - *трет*-Бутил N-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]карбамат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гекс-5-ин-1-ил]карбамата (6.00 г, 13.2 ммоль) в MeOH (500 мл) порциями добавляли Pd/C (1.97 г, 1.85 ммоль, 10 мас.%) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при к.т. в атмосфере водорода. По завершении реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с помощью MeOH (3 x 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: ACN в воде, градиент: от 60% до 80% за 25 мин; детектор: УФ 254 нм) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11.07 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 7.5 Гц, 2H), 1.39-1.34 (m, 13H), 1.32-1.25 (m, 4H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 359.2$.

[00518] Стадия 3 - Гидрохлорид 3-[5-(6-аминогексил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]карбамата (4.8 г) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли 4 М HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (20 мл) при к.т. в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.01 (широкий, 3H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 5.36 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Гц, 1H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.66-2.60 (m 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.42-1.18 (m, 4H).

[00519] 4-((12-Аминододецил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение F2)

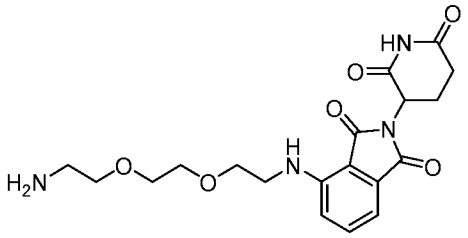


F2

[00520] Стадия 1 - *Трет*-бутил (12-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)додецил)карбамат. К раствору *трет*-бутил (12-аминододецил)карбамата (900 мг, 333 мкмоль, CAS# 109792-60-1) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (993 мг, 399 мкмоль, CAS# 835616-60-9) в ДМФА (15.0 мл) добавляли DIPEA (774 мг, 666 мкмоль), и смесь нагревали при 90°C под N_2 в течение ночи. По завершении смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой (Biotage, MeCN/H_2O, 60/40, об./об., 0.1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (586 мг, 54%) в виде желто-зеленого полутвердого вещества. ЖХМС *m/z* = 557.3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.20 (br s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Гц, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.1 Гц, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.22 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 4.91 (dd, *J* = 12.1, 5.3 Гц, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 2.92 - 2.67 (m, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 2H), 1.44 (s, 12H), 1.33 - 1.23 (m, 15H).

[00521] Стадия 2 - Гидрохлорид 4-((12-аминододецил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона. Смесь *трет*-бутил (12-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)додецил)карбамата (140 мг, 252 мкмоль) и 4 М раствора HCl в диоксане (14.0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (118 мг, 96%) в виде желтого масла. ЖХМС m/z = 457.3 $[M+H]^+$.

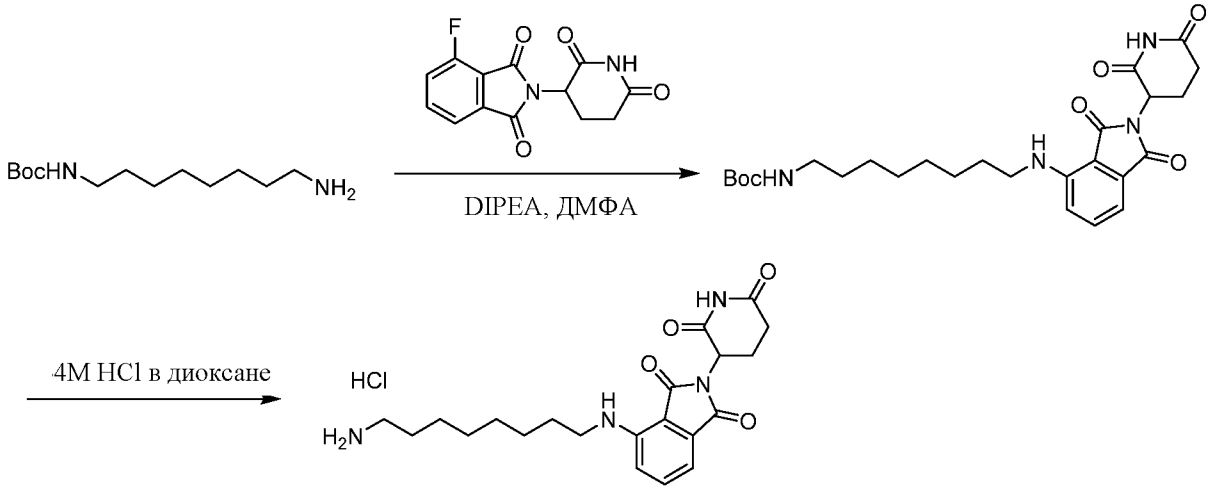
[00522] 4-((2-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)этил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение F3)



F3

[00523] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в US 2019/192668.

[00524] 4-((8-Аминооктил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение F4)



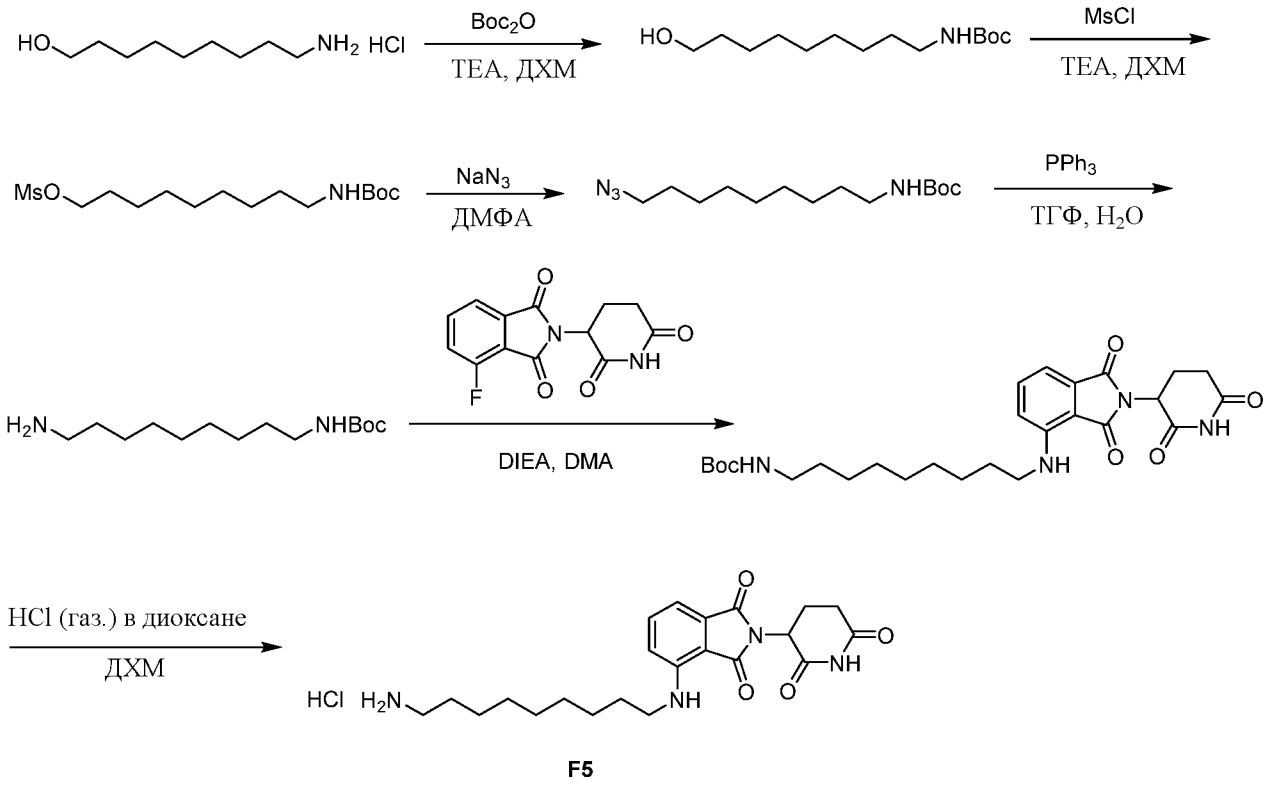
F4

[00525] Стадия 1 - *Трет*-Бутил (8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)октил)карбамат. К раствору *трет*-бутил (8-аминооктил)карбамата (450 мг, 1.85 ммоль, CAS# 88829-82-7) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (612 мг, 2.21 ммоль, CAS# 835616-60-9) в ДМФА (8 мл) добавляли DIPEA (476.9 мг, 3.69 ммоль), и смесь

нагревали при 90 °C под N_2 в течение ночи. По завершении смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой (Biotage, MeCN/H_2O, 40/60, об./об., 0.1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 38%) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 501.25 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.0 Гц, 1H), 6.74 (t, *J* = 5.2 Гц, 1H), 6.52 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.97 - 2.79 (m, 4H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 21H).

[00526] Стадия 2 - Гидрохлорид 4-((8-аминооктил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона. Смесь *трет*-бутил (8-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)октил)карбамата (350 мг, 0.70 ммоль) и 4 М раствора HCl в диоксане (8 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 98%) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 401.20 $[M+H]^+$.

[00527] 4-((9-Аминононил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение F5)



F5

[00528] Стадия 1 - *Трет*-бутил *N*-(9-гидроксинонил)карбамат. К перемешиваемому раствору гидрохлорида 9-аминононан-1-ола (42.00 г, 214.6 ммоль) и TEA (59.5 мл, 429 ммоль) в ДХМ (500.00 мл) порциями добавляли Boc_2O (56.20 г, 257.5 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере азота. По завершении полученную смесь разбавляли водой (300 мл) и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (300 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (3:1) с получением указанного в заголовке соединения (53 г, выход 95%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4.58 (широкий, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.07 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 1.54 (p, J = 7.6, 6.2 Гц, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.34-1.24 (m, 12H); ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M - 1)]^+ = 258.3$.

[00529] Стадия 2 - *Трет*-бутил *N*-[9-(метансульфонилокси)нонил]карбамат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-(9-гидроксинонил)карбамата (50.00 г, 192.8 ммоль) и TEA (54.54 мл, 385.5 ммоль) в ДХМ (1.00 л) по каплям добавляли

MsCl (33.12 г, 289.1 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при к.т. в атмосфере азота. По завершении полученный в результате раствор разбавляли водой (500 мл) и водный слой экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (66 г) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4.52 (широкий, 1H), 4.24 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 3.17-3.05 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.53-1.39 (m, 14H), 1.33-1.24 (m, 8H); ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M - 1)]^+$ = 336.1.

[00530] Стадия 3 - *Трет*-бутил *N*-(9-азидононил)карбамат. Смесь *трет*-бутил *N*-[9-(метансульфонилокси)нонил]карбамата (66.00 г, 195.6 ммоль) и NaN_3 (22.88 г, 352.0 ммоль) в ДМФА (400.0 мл) перемешивали в течение 4 ч при 40 °C в атмосфере азота. По завершении полученной смеси давали охладиться до к.т. и разбавляли водой (800 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью сорастворителя (PE:EA = 2 : 1) (2 x 1.5 л). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (1 л), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (5:1) с получением указанного в заголовке соединения (50.8 г, выход 91%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.71 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 3.31 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 2.90 (q, J = 6.6 Гц, 2H), 1.53 (p, J = 6.9 Гц, 2H), 1.40-1.36 (m, 11H), 1.29-1.24 (m, 10H).

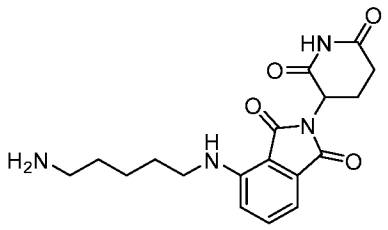
[00531] Стадия 4 - *Трет*-бутил *N*-(9-аминононил)карбамат. Раствор *трет*-бутил *N*-(9-азидононил)карбамата (47.00 г, 165.3 ммоль) и PPh_3 (47.68 г, 181.8 ммоль) в ТГФ (500.00 мл) и H_2O (50.00 мл) перемешивали в течение ночи при 55 °C в атмосфере азота. По завершении раствор охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 г) в виде белого твердого вещества.

[00532] Стадия 5 - *Трет*-бутил *N*-(9-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]нонил)карбамат. К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндол-1,3-диона (481.03 мг, 1.741 ммоль, CAS# 835616-60-9) и *трет*-бутил *N*-(9-аминононил)карбамата (450.00 мг, 1.741 ммоль) в DMA (8.00 мл) по каплям добавляли DIEA (450.14 мг, 3.483 ммоль).

Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °C в атмосфере азота. По завершении смесь охлаждали до к.т. Полученную смесь разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 1 л). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (2:1) с получением указанного в заголовке соединения (50 г, выход 18%) в виде зеленого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 6.75 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 6.52 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 5.06 (dd, J = 12.9, 5.4 Гц, 1H), 3.29 (q, J = 6.7 Гц, 2H), 2.93-2.87 (m, 3H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 21H). ЖХ/МС (ЭРИ, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 515.4.

[00533] Стадия 6 - Гидрохлорид 4-[(9-аминононил)амино]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-(9-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]амино]нонил)карбамата (57.00 г, 111 ммоль) в ДХМ (150 мл) по каплям добавляли 4 М HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (150 мл) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере азота. По завершении полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли посредством EtOAc (400 мл) и перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере азота. Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрования и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (13 г, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.94 (широкий, 3 H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 6.53 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 3.30 (q, J = 6.6 Гц, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.75 (q, J = 7.3, 6.8 Гц, 2H), 2.62 (t, J = 3.6 Гц, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.59-1.55 (m, 4H), 1.39-1.24 (m, 11H); ЖХ/МС (ЭРИ, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 415.2.

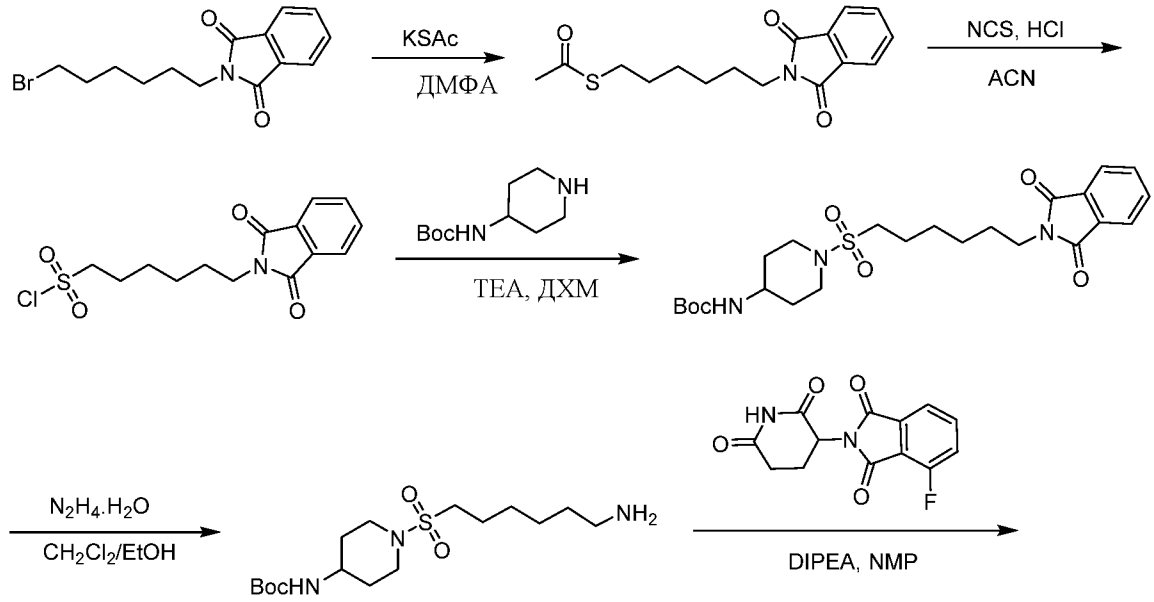
[00534] 4-((5-Аминопентил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение F6)

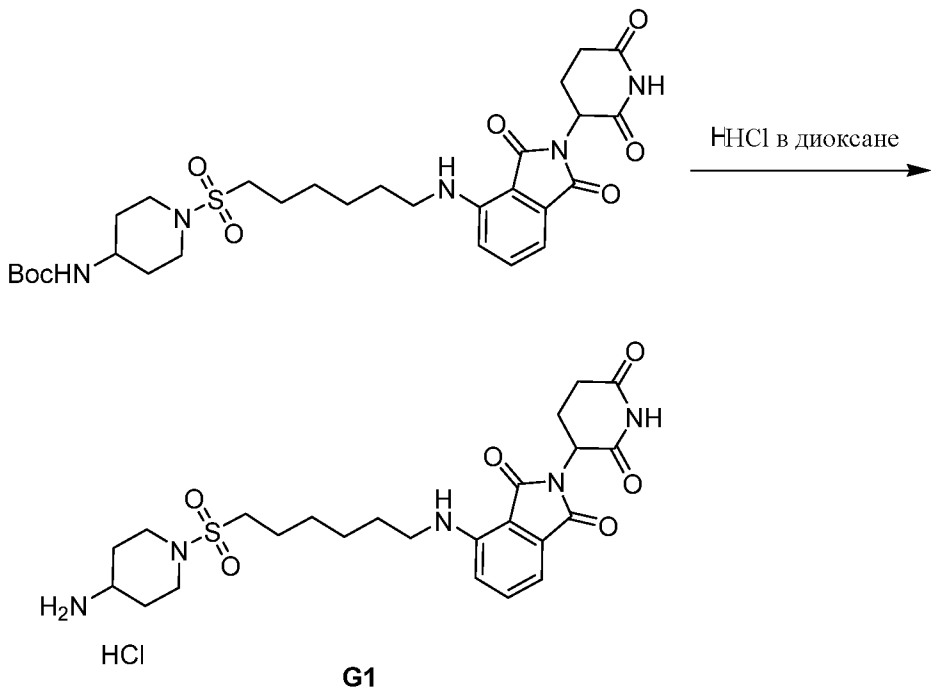


F6

[00535] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в US 2019/192668.

[00536] 4-((6-((4-Аминопиперидин-1-ил)сульфонил)гексил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение G1)





G1

[00537] Стадия 1 - S-(6-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)гексил) этантиоат. К раствору 2-(6-бромгексил)изоиндолин-1,3-диона (3.0 г, 9.68 ммоль, CAS# 24566-79-8) в ДМФА (90 мл) добавляли KSAc (3.31 г, 29.04 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. под N_2 в течение 2 ч. По завершении смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2.3 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.3 Гц, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 2H), 1.38 (m, 4H).

[00538] Стадия 2 - 6-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)гексан-1-сульфонилхлорид. К раствору S-(6-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексил)этантиоата (1.0 г, 3.28 ммоль) и 2 М водной HCl (2 мл) в MeCN (25.0 мл) при 0 °C порциями добавляли NCS (1.18 г, 8.81 ммоль), и смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. По завершении смесь разбавляли ледяной водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.1 г, выход 80%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 330.2 $[M+H]^+$.

[00539] Стадия 3 - *Трет*-бутил (1-((6-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамат. К раствору 6-(1,3-

диоксоизоиндолин-2-ил)гексан-1-сульфонилхлорида (1.1 г, 3.34 ммоль) и *трет*-бутил пиперидин-4-илкарбамата (668 мг, 3.34 ммоль, CAS# 73874-95-0) в ДХМ (20.0 мл) добавляли TEA (675 мг, 6.67 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. По завершении твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. Фильтрат разбавляли водой (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл x 3) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой (Biotage, MeCN/H_2O, 65/35, об./об., 0.1% HCOOH) с получением дополнительной аликвоты указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 494.2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 4H), 3.58 (br s, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 4H), 1.53 - 1.32 (m 15H).

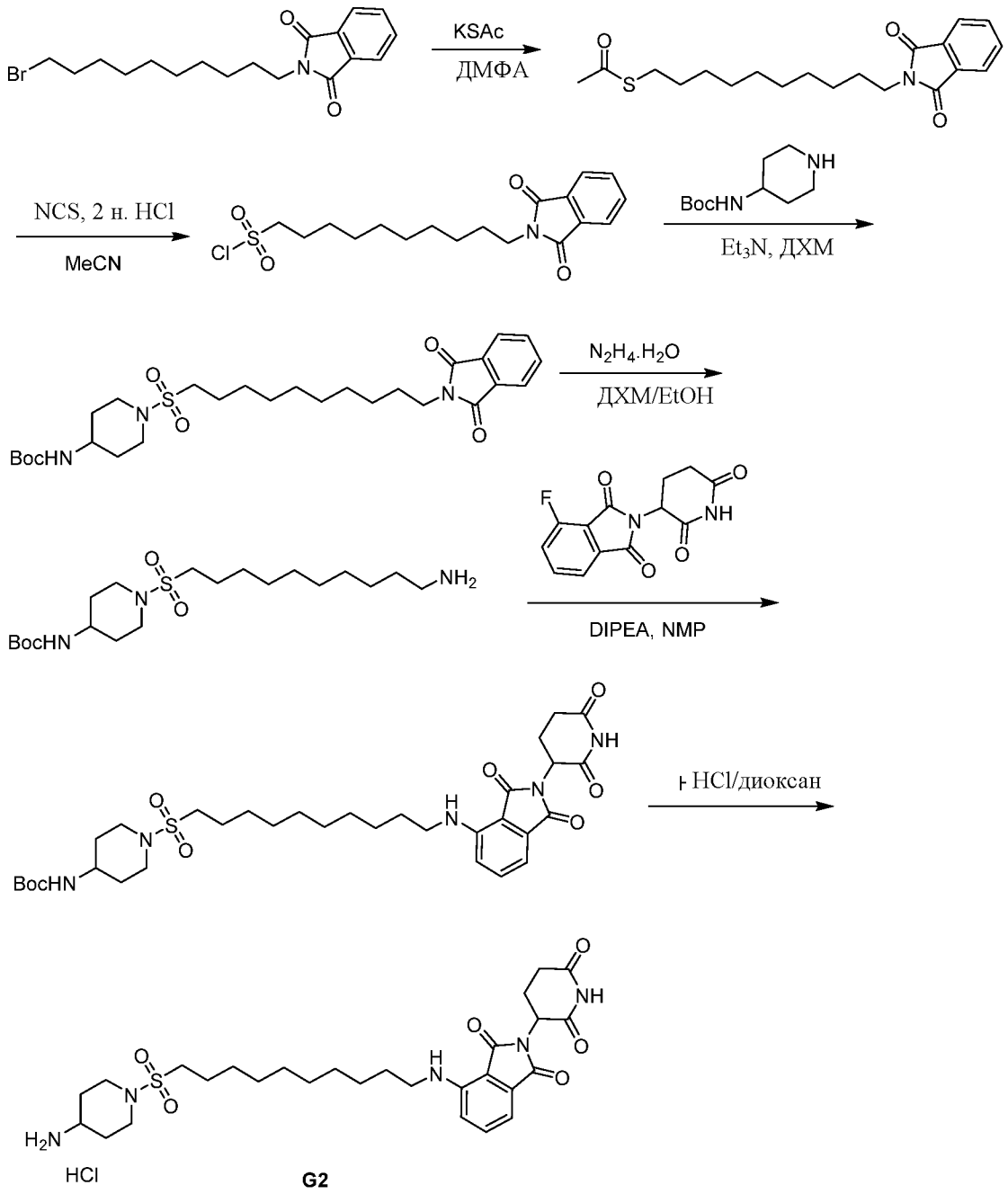
[00540] Стадия 4 - *Трет*-бутил (1-((6-аминогексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамат. К раствору *трет*-бутил (1-((6-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (900 мг, 1.82 ммоль) в ДХМ/EtOH (2/1, 54.0 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (98%, 365 мг, 7.29 ммоль), и смесь нагревали при 50 °C в течение ночи. По завершении смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с MeCN с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 364.2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.51 (br s, 1H), 3.74 (d, *J* = 12.4 Гц, 2H), 3.56 (br s, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.52 - 1.33 (m, 17H).

[00541] Стадия 5 - *Трет*-бутил (1-((6-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)гексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамат. К раствору *трет*-бутил (1-((6-аминогексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (236 мг, 651.6 мкмоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (120 мг, 434.4 мкмоль, CAS# 835616-60-9) в NMP (5.0 мл) добавляли DIPEA (112.3 мг, 868.8 мкмоль), и смесь нагревали при 90 °C в течение ночи. По завершении смесь непосредственно очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой (Biotage, MeCN/H_2O, 65/35, об./об., 0.1% HCOOH) с

получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 75%) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 620.2 $[M+H]^+$.

[00542] Стадия 6 - Гидрохлорид 4-((6-((4-аминопиперидин-1-ил)сульфонил)гексил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона. Смесь *трет*-бутил (1-((6-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)гексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (100 мг, 161.4 мкмоль) и 4 М раствора HCl в диоксане (6.0 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 ч. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, >100%) в виде желтого масла. ЖХМС: *m/z* = 520.2 $[M+H]^+$.

[00543] 4-((10-((4-Аминопиперидин-1-ил)сульфонил)децил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (Промежуточное соединение G2)



[00544] Стадия 1 - S-(10-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)децил) этантиоат. К раствору 2-(10-бромдецил)изоиндолин-1,3-диона (2.0 г, 5.46 ммоль, CAS# 24566-80-1) в ДМФА (20.0 мл) добавляли KSAc (686 мг, 6.01 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч под N_2. По завершении смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2.0 г, выход 100%) в

виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, *J* = 5.4, 3.2 Гц, 2H), 7.70 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Гц, 2H), 3.67 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 12H).

[00545] Стадия 2 - 10-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)декан-1-сульфонилхлорид. К раствору S-(10-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексил)этантиоата (200 мг, 0.55 ммоль) и 2 М водной HCl (0.15 мл) в MeCN (5.0 мл) при 0 °C порциями добавляли NCS (295.5 мг, 2.21 ммоль), и смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (280 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 386.1 $[M+H]^+$.

[00546] Стадия 3 - *Трет*-бутил (1-((10-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамат. К раствору *трет*-бутил пиперидин-4-илкарбамата (110.8 мг, 0.55 ммоль, CAS# 73874-95-0) и Et_3N (675.0 мг, 6.67 ммоль) в ДХМ (5.0 мл) при 0 °C добавляли раствор 10-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексан-1-сульфонилхлорида (280 мг, предположительно 0.55 ммоль). Смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение ночи. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растирали с MeOH. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 13% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 450.2 $[M-Boc+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.84 (dd, *J* = 5.4, 3.2 Гц, 2H), 7.70 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Гц, 2H), 4.46 (br s, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.52 - 1.24 (m, 23H).

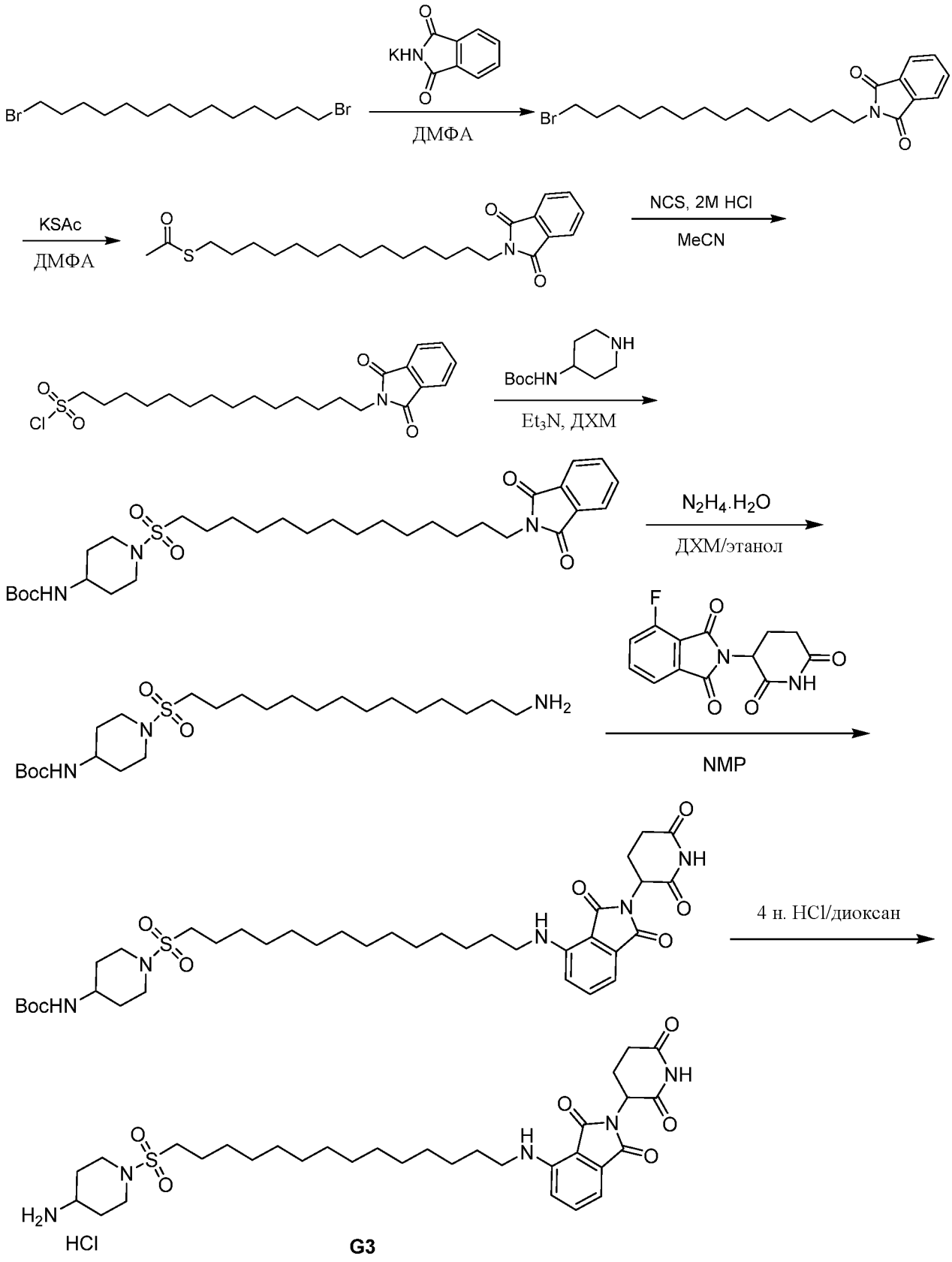
[00547] Стадия 4 - *Трет*-бутил (1-((10-аминогексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамат. К раствору *трет*-бутил (1-((10-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)гексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (350 мг, 0.64 ммоль) в ДХМ/EtOH (2/1, 15.0 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (98%, 127.5 мг, 2.55 ммоль), и смесь нагревали при 50 °C в течение ночи. По завершении смесь фильтровали и фильтрат выливали в 1 М водный раствор NaOH и экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с MeCN,

фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 420.3 $[M+H]^+$.

[00548] Стадия 5 - *Трет*-бутил (1-((10-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)гексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамат. К раствору *трет*-бутил (1-((10-аминогексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (160 мг, 0.38 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (105.3 мг, 0.38 ммоль, CAS# 835616-60-9) в NMP (3.0 мл) добавляли DIPEA (98.4 мг, 0.76 ммоль) и смесь нагревали при 90 °C в течение ночи. По завершении смеси давали охладиться до к.т. и непосредственно очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой (Biotage, $MeCN/H_2O$, 90/10, об./об., 0.1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 576.3 $[M-Boc+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.13 (br s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Гц, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.0 Гц, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 6.22 (br s, 1H), 4.93 (d, *J* = 12.0, 5.3 Гц, 1H), 4.49 (br s, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 7.0 Гц, 2H), 2.92 - 2.68 (m, 6H), 2.03 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.64 (m, 2 H), 1.53 - 1.27 (m, 25H).

[00549] Стадия 6 - Гидрохлорид 4-((10-((4-аминопиперидин-1-ил)сульфонил)гексил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона. Смесь *трет*-бутил (1-((10-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)гексил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (36 мг, 0.053 ммоль) и 4 М раствора HCl в диоксане (6.0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 94%) в виде желтого масла. ЖХМС: *m/z* = 576.3 $[M+H]^+$.

[00550] 4-((14-((4-Аминопиперидин-1-ил)сульфонил)тетрадецил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион Промежуточное соединение G3)



[00551] Стадия 1 - 2-(14-Бромтетрадецил)изоиндолин-1,3-дион. К раствору 1,14-дибромтетрадекана (900 мг, 2.53 ммоль, CAS# 37688-96-3) в ДМФА (20 мл) при к.т. добавляли фталимид калия (471 мг, 2.53 ммоль, CAS# 1074-82-4), и смесь перемешивали при 30 °C в течение ночи. По завершении смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (пет. эфир/EtOAc = 10/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.92 - 7.77 (m, 4H), 3.59 - 3.47 (m, 6H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 4H), 1.28 - 1.24 (m, 12H).

[00552] Стадия 2 - S-(14-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)тетрадецил) этантиоат. К раствору 2-(14-бромтетрадецил)изоиндолин-1,3-диона (600 мг, 1.42 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли KSAc (485 мг, 4.26 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. По завершении смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 440.2 $[M+Na]^+$.

[00553] Стадия 3 - 14-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)тетрадекан-1-сульфонилхлорид. К раствору S-(14-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)тетрадецил) этантиоата (550 мг, 1.32 ммоль) в MeCN (20 мл) при 0 °C добавляли 2 М водную HCl (2 мл) и NCS (705 мг, 5.28 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (40 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 442.2 $[M+H]^+$.

[00554] Стадия 4 - *Трет*-бутил(1-((14-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)тетрадецил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамат. К раствору 14-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)тетрадекан-1-сульфонилхлорида (500 мг, 1.13 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли *трет*-бутил пиперидин-4-илкарбамат (272 мг, 1.36 ммоль, CAS# 73874-95-0) и Et_3N (229 мг, 2.26 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. По завершении растворитель удаляли при пониженном

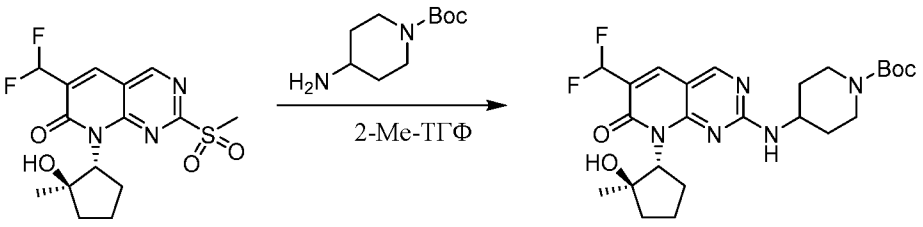
давлении и остаток растирали с MeOH (20 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 506.3 $[M\text{-Boc}+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.89 - 7.80 (m, 4H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 3.55 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 3H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 4H), 1.46 - 1.18 (m, 31H).

[00555] Стадия 5 - *трет*-Бутил (1-((14-аминотетрадецил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамат. К раствору *трет*-бутил(1-((14-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)тетрадецил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (300 мг, 0.50 ммоль) в смеси ДХМ/этанол (5 мл/2.5 мл) добавляли $N_2H_4{\cdot}H_2O$ (98%, 250 мг, 5.0 ммоль), и смесь нагревали при 50 °C в течение 2 дней. По завершении смесь фильтровали и фильтрат выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (40 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 476.4 $[M+H]^+$.

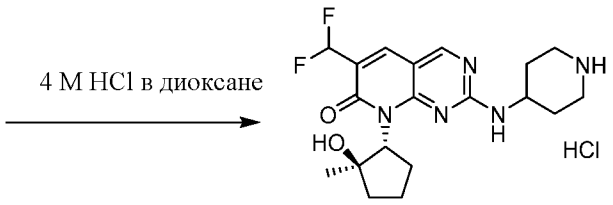
[00556] Стадия 6 - *Трет*-бутил(1-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)тетрадецил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамат. К раствору *трет*-бутил(1-((14-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)тетрадецил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (200 мг, 0.42 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (116 мг, 0.42 ммоль, CAS# 835616-60-9) и DIPEA (108 мг, 0.84 ммоль), и смесь нагревали при 90 °C в течение ночи. По завершении смеси давали охладиться до к.т. и непосредственно очищали с помощью C18 хроматографии с обращенной фазой (Biotage, $MeCN/H_2O$, 92/8, об./об., 0.1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 732.3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.51 (t, *J* = 6.4 Гц, 1H), 5.04 (dd, *J* = 13.0, 5.2 Гц, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.89 -2.80 (m, 3H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.17 (t, *J* = 8.2 Гц, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.80 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 5H), 1.41 - 1.20 (m, 28H).

[00557] Стадия 7 - Гидрохлорид 4-((14-((4-аминопиперидин-1-ил)сульфонил)тетрадецил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона. К раствору *трет*-бутил(1-((14-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)амино)тетрадецил)сульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (140 мг, 0.19 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (4 мл), и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 632.3 $[M+H]^+$.

[00558] 6-(Дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(пиперидин-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (Промежуточное соединение L1)



K



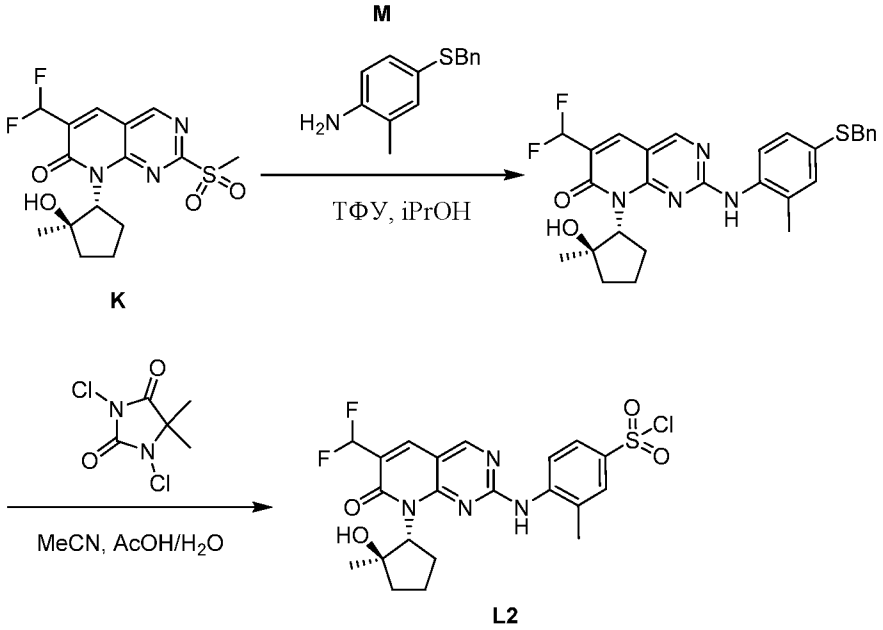
L1

[00559] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-((6-(дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат. К раствору 6-(дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (65 мг, 0.17 ммоль, Промежуточное соединение K) в 2-Me-ТГФ (5 мл) добавляли *трет*-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилат (69.7 мг, 0.35 ммоль, CAS# 87120-72-7), и смесь перемешивали при 30 °C в течение ночи. По завершении смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc = 1/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС m/z = 492.2 $[M-H]^-$ и 476.2 $[M-H_2O+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 6.85 (t, J = 55.4 Гц, 1H), 5.90 - 5.81 (m, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.79 (m, 6H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.54 - 1.38 (m, 11H), 1.00 (s, 3H).

[00560] Стадия 2 - Гидрохлорид 6-(дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(пиперидин-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она. Смесь *трет*-бутил 4-((6-(дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (160 мг, 0.32 ммоль) и 4 М раствора HCl в диоксане (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (126 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z = 376.3 $[M-H_2O+H]^+$.

[00561] 4-((6-(Дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение L2)

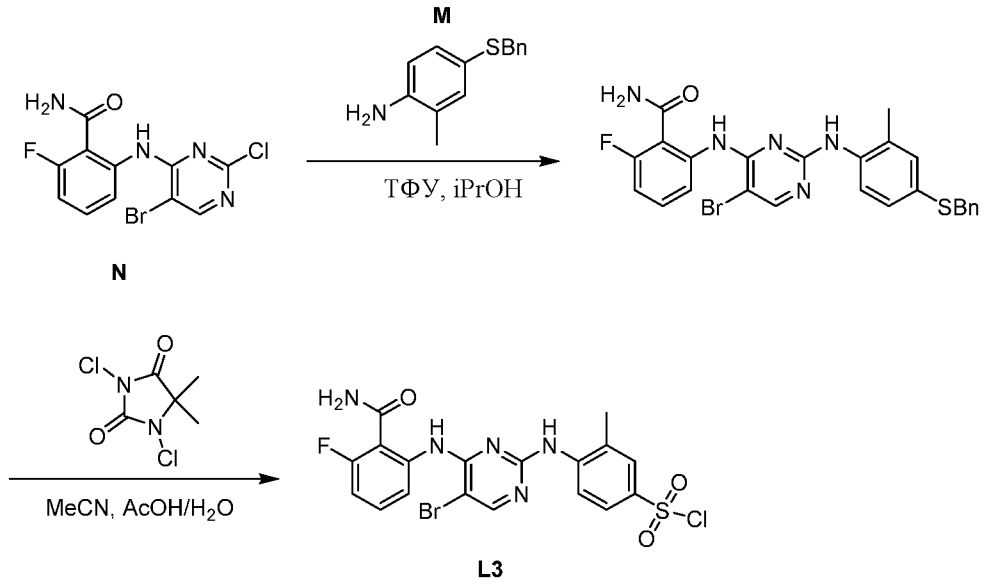


[00562] Стадия 1 - 2-((4-(Бензилтио)-2-метилфенил)амино)-6-(дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он. Смесь 4-(бензилтио)-2-метиланилина (590 мг, 2.6 ммоль, Промежуточное соединение M), 6-(дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (500 мг, 1.3 ммоль, Промежуточное соединение K) и ТФУ (1.48 г, 13 ммоль) в изопропаноле (20 мл)

нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. По завершении смеси давали охладиться до к.т., выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc = 3/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 29%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС *m/z* =523.3 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.40 - 7.15 (m, 8H), 6.89 (t, *J* = 55.2 Гц, 1H), 5.74 - 5.63 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.60 (m, 3H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 0.93 (s, 3H).

[00563] Стадия 2 - 4-((6-(Дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонилхлорид. К раствору 2-((4-(бензилтио)-2-метилфенил)амино)-6-(дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (200 мг, 0.38 ммоль) в MeCN (5 мл) при 0 °C добавляли смесь AcOH/вода (0.4 мл/0.8 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 мин. Далее добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (150 мг, 0.76 ммоль, CAS# 118-52-5), и смесь перемешивали при 0 °C в течение еще 30 мин. По завершении реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 94%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 499.1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 55.2 Гц, 1H), 5.82 - 5.68 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.58 - 1.47 (m, 4H), 0.97 (s, 3H).

[00564] 4-((5-Бром-4-((2-карбамоил-3-фторфенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение L3)

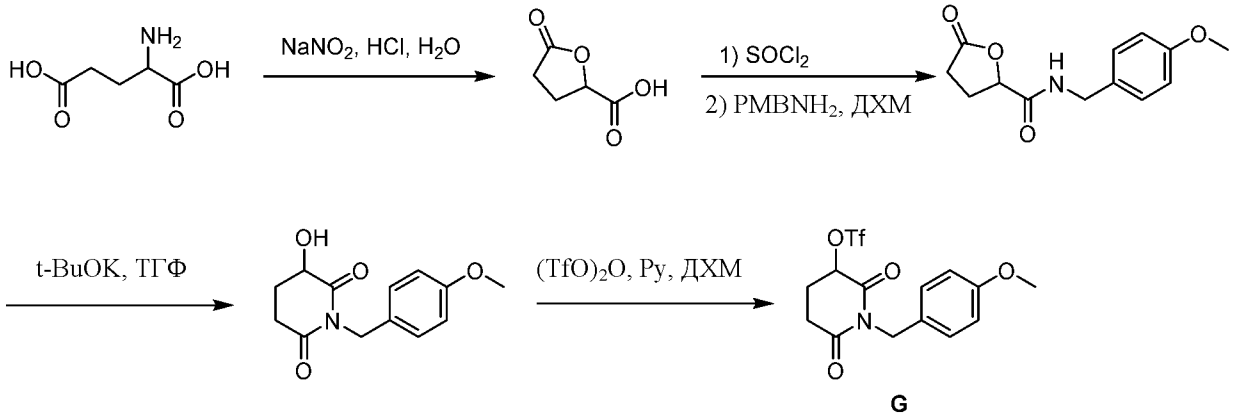


[00565] Стадия 1 - 2-((2-((4-(Бензилтио)-2-метилфенил)амино)-5-бромпиримидин-4-ил)амино)-6-фторбензамид. Смесь 4-(бензилтио)-2-метиланилина (2.0 г, 8.7 ммоль, Промежуточное соединение M), 2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-6-фторбензамида (3.0 г, 8.7 ммоль, Промежуточное соединение N) и ТФУ (19.8 г, 87 ммоль) в изопропаноле (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По завершении смеси давали охладиться до к.т. и выливали в воду (200 мл). Полученный в результате осадок собирали путем фильтрования и промывали эфиром (20 мл x 3) с получением указанного в заголовке соединения (1.8 г, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 538.2, 540.2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.2 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 3H), 7.42 - 7.28 (m, 5H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 1H), 6.92 (t, J = 9.2 Гц, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

[00566] Стадия 2 - 4-((5-Бром-4-((2-карбамоил-3-фторфенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонилхлорид. К раствору 2-((2-((4-(бензилтио)-2-метилфенил)амино)-5-бромпиримидин-4-ил)амино)-6-фторбензамида (1.0 г, 1.86 ммоль) в MeCN (20 мл) при 0 °C добавляли AcOH/H_2O (4 мл/8 мл), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 мин. Далее добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (733 мг, 3.72 ммоль, CAS# 118-52-5), и смесь перемешивали при 0 °C в течение еще 30 мин. По завершении смесь разбавляли посредством EtOAc (200 мл), промывали

соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с эфиром (10 мл x 3) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 514.1, 516.1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Гц, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 3H), 7.07 (t, *J* = 9.2 Гц, 1H), 2.20 (s, 3H).

[00567] [1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат (Промежуточное соединение G)



G

[00568] Стадия 1 - 5-Оксотетрагидрофуран-2-карбоновая кислота. К раствору 2-аминопентандиовой кислоты (210 г, 1.43 моль, CAS# 617-65-2) в H_2O (800 мл) и HCl (12 M, 210 мл) добавляли раствор $NaNO_2$ (147 г, 2.13 моль) в H_2O (400 мл) при - 5 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 12 ч. По завершении смесь концентрировали и затем растворяли в EA (500 мл), фильтровали и промывали с помощью EA (3 X 100 мл). Фильтрат и промывочный раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 г, сырое) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.43 (s, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 2.67 - 2.38 (m, 4H)

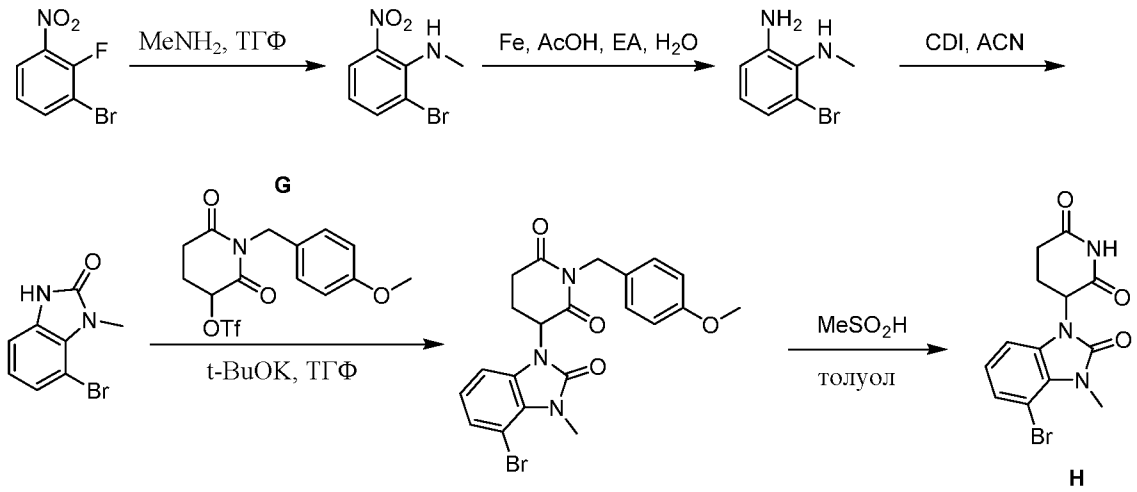
[00569] Стадия 2 - N-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоксамид. К 5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоте (120 г, 922 ммоль) медленно добавляли $SOCl_2$ (246 г, 2.07 моль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 85 °C в течение 3 ч, и затем смесь перемешивали при 15 °C в течение 6 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в сухом ДХМ (1 л) при 0 °C под N_2. После этого добавляли раствор Et_3N (187 г, 1.84 моль) и 4-метоксибензиламин (101 г, 738 ммоль) в ДХМ (400 мл), и затем смесь перемешивали при 15 °C в течение 3 ч. По завершении добавляли воду (600 мл), и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 X 300 мл). Объединенную

органическую фазу промывали с помощью 0.5 М HCl (500 мл), соляным раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (138 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.22 - 7.20 (d, *J* = 8.0, 1H), 6.89 - 6.87 (d, *J* = 8.0, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.4.36 (m, 2H) 3.81 (s, 3H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.38 (m, 1H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 272.0 $(M+Na)^+$.

[00570] Стадия 3 - 3-Гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион. Раствор N-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксо-тетрагидрофуран-2-карбоксамида (138 г, 553 ммоль) в безводном ТГФ (1500 мл) охлаждали до -78 °C. Затем медленно по каплям добавляли раствор t-BuOK (62.7 г, 559 ммоль) в безводном ТГФ (1000 мл) при -78 °C в атмосфере азота. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 X 1500 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (128 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.80 (dq, *J* = 4.8, 13.1 Гц, 1H).

[00571] Стадия 4 - [1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат. К раствору 3-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (43.0 г, 173 ммоль) и пиридина (27.3 г, 345 ммоль) в ДХМ (500 мл) по каплям добавляли трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (73.0 г, 258 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при -10°C в течение 1.5 ч под N_2. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 20:1/8:1) с получением указанного в заголовке соединения (45.0 г, выход 68%) в виде светло-желтой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 5.32 - 5.28 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 2H).

[00572] 3-(4-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение H)



[00573] Стадия 1 - 2-Бром-N-метил-6-нитроанилин. К раствору 1-бром-2-фтор-3-нитробензола (40.0 г, 181 ммоль, CAS# 58534-94-4) в ТГФ (40 мл) добавляли $MeNH_2$ (2 М, 400 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. По завершении реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40.0 г, выход 95%) в виде красного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 230.9 $(M+H)^+$.

[00574] Стадия 2 - 3-Бром-N2-метилбензол-1,2-диамин. К смеси 2-бром-N-метил-6-нитроанилина (23.0 г, 99.5 ммоль) в EA (300 мл) и H_2O (10 мл) добавляли AcOH (100 мл). Смесь нагревали до 50 °C. Затем к реакционной смеси добавляли Fe (22.2 г, 398 ммоль), и смесь нагревали до 80 °C в течение приблизительно 4 часов. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20.0 г, выход 99%) в виде красного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.73 - 6.70 (m, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).

[00575] Стадия 3 - 4-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он. К смеси 3-бром-N2-метилбензол-1,2-диамина (20.0 г, 99.4 ммоль) в ACN (300 мл) добавляли CDI

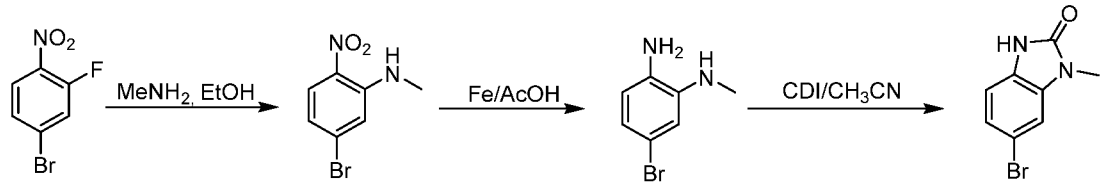
(32.2 г, 198 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и наблюдали образование твердого осадка, который отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (1 л) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20.0 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 3.55 (s, 3H).

[00576] Стадия 4 - 3-(4-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион. К раствору 4-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (12.0 г, 52.8 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли t-BuOK (7.12 г, 63.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч. Вслед за этим по каплям добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфоната (20.1 г, 52.8 ммоль, Промежуточное соединение G) в ТГФ (100 мл). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0.5 ч под N_2. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (13.3 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.80 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 6.48 - 6.40 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.22 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (dq, J = 4.4, 13.2 Гц, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 1H).

[00577] Стадия 5 - 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион. Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (13.3 г, 29.0 ммоль) в смешанном растворителе - толуоле (80 мл) и метансульфоновой кислоте (40 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления толуола. К остатку

добавляли 200 мл ледяной воды, и затем наблюдали образование белого твердого осадка. Смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7.30 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).

[00578] 5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он (Промежуточное соединение I)



I

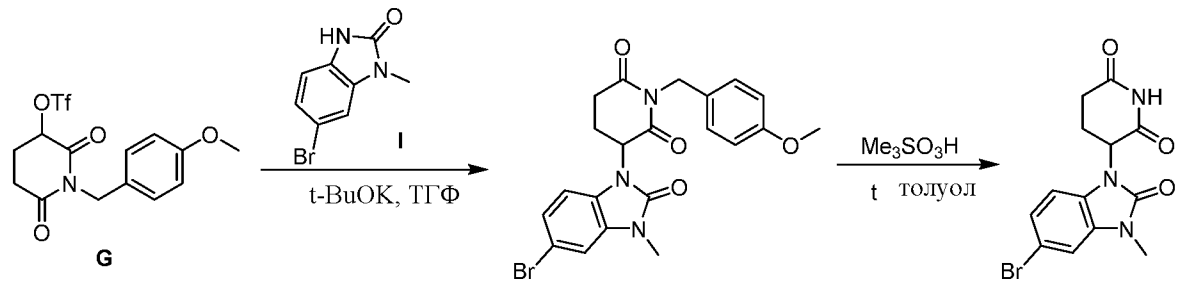
[00579] Стадия 1 - 5-Бром-N-метил-2-нитроанилин. 4-Бром-2-фтор-1-нитробензол (230 г, 1.05 моль, CAS#321-23-3) добавляли к раствору метиламина в тетрагидрофуране (2 М, 1.51 л). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 10 мин. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X 300 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.82 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 2.95 (d, J = 4.8 Гц, 3H).

[00580] Стадия 2 - 4-Бром-N2-метилбензол-1,2-диамин. К смеси 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (200 г, 865 ммоль) в EtOAc (1 л) и H_2O (500 мл) добавляли AcOH (1.00 л). Смесь нагревали до 50 °C и затем к реакционной смеси добавляли Fe (174 г, 3.11 моль). После этого, реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. По завершении смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток разбавляли посредством H_2O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X 300 мл). Объединенные органические слои промывали водн. раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (130 г, 75% выход) в виде черного масла. ^{1}H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.55 - 6.52 (m, 1H), 6.48 - 6.45 (m, 1H), 6.43 - 6.42 (m, 1H), 4.89 - 4.88 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.70 (d, J = 4.0 Гц, 3H).

[00581] Стадия 3 - 5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он. К раствору 4-бром-N2-метилбензол-1,2-диамина (110 г, 547 ммоль) в CH_3CN (1.3 л) добавляли CDI (177 г, 1.09 моль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов под N_2. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли посредством H_2O (1.0 л) и фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (3 X 200 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (106 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 3.27 (s, 3H).

[00582] 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение J)

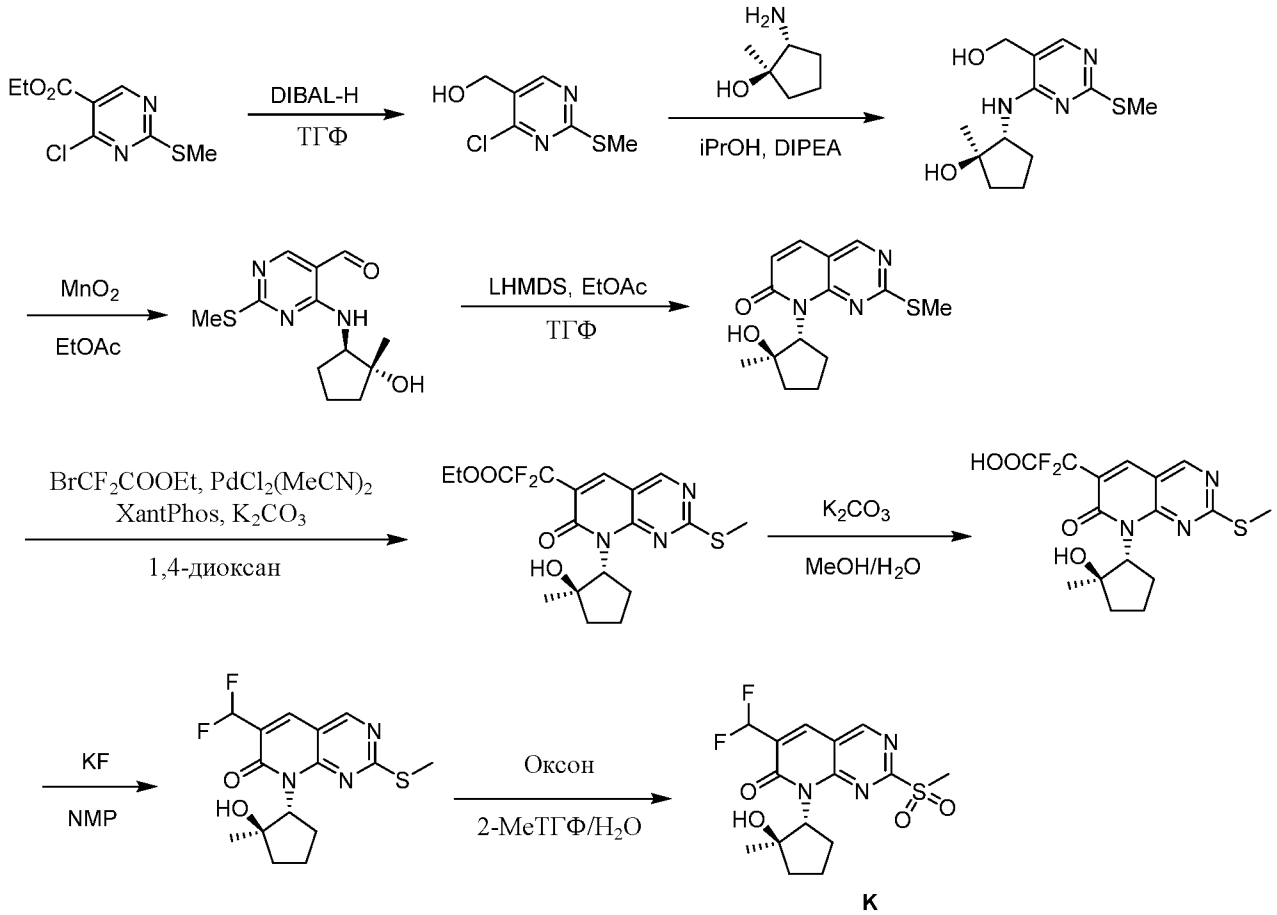


[00583] Стадия 1 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион. К раствору 5-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (4.90 г, 21.6 ммоль, Промежуточное соединение I) в ТГФ (300 мл) добавляли t-BuOK (3.63 г, 32.3 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 1 часа под N_2. Затем к реакционной смеси добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфоната (9.87 г, 25.9 ммоль, Промежуточное соединение G) в ТГФ (100 мл) при 0-10°C в течение 30 мин. Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 30 минут под N_2. К реакционной смеси по каплям добавляли дополнительное количество раствора [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфоната (2.47 г, 6.47 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0-10°C. Смесь затем перемешивали при 0-10°C в течение еще 30 минут под N_2. По завершении реакционную смесь гасили водой (400 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3 X 200 мл). Объединенный органический слой концентрировали в

вакууме. Остаток растирали с ЕА (80 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре собирали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6.70 г, выход 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. Фильтрат также концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением другой партии указанного в заголовке соединения (1.80 г, выход 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.47 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 5.55 - 5.51 (m, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 2H), 2.07 - 2.05 (m, 1H).

[00584] Стадия 2 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион. К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (8.50 г, 18.6 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (33.8 г, 351 ммоль, 25 мл) при комнатной температуре (15 °C). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 часов. По завершении реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток выливали в воду со льдом (200 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с ЕА (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4.20 г, выход 67%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.92 - 2.88 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 1H).

[00585] 6-(Дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (Промежуточное соединение K)



K

[00586] Стадия 1 - (4-Хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанол. К раствору этил 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (40.0 г, 172 ммоль, CAS# 5909-24-0) в ТГФ (600 мл) при -78 °C под N_2 добавляли DIBAL-H (1 M в ТГФ, 517 мл, 517 ммоль), и смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 0.5 ч. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1000 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (1000 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с пет. эфиром с получением указанного в заголовке соединения (28.5 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 191.1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

[00587] Стадия 2 - (1R,2R)-2-((5-(Гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-1-метилциклопентан-1-ол. К раствору (4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанола (12.0 г, 63.0 ммоль) в i-PrOH (200 мл)

добавляли (1R,2R)-2-амино-1-метилциклопентан-1-ол (7.96 г, 69.4 ммоль, CAS# 1400689-45-3) и DIPEA (24.0 г, 189 ммоль), и смесь нагревали при 90 °C под N_2 в течение ночи. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (пет. эфир/EtOAc = 5/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (11.0 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 270.2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.82 (s, 1H), 6.33 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.29 (t, J = 5.3 Гц, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.36 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 4H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.09 (s, 3H).

[00588] Стадия 3 - 4-(((1R,2R)-2-Гидрокси-2-метилциклопентил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид. К раствору (1R,2R)-2-((5-(гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-1-метилциклопентан-1-ола (2.7 г, 10 ммоль) в EtOAc (70 мл) добавляли MnO_2 (13.1 г, 150 ммоль), и смесь нагревали при 50 °C под N_2 в течение ночи. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2.3 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 268.0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.77 - 1.57 (m, 4H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 1.16 (s, 3H).

[00589] Стадия 4 - 8-((1R,2R)-2-Гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он. К раствору 4-(((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегида (2.3 г, 8.6 ммоль) и EtOAc (2.27 г, 25.8 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) при -10 °C под N_2 по каплям добавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 25.8 мл, 25.8 ммоль). Смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение ночи. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (пет. эфир/EtOAc = 5/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (2.1 г, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 291.9 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.4 Гц, 1H), 6.57 (d, *J* = 9.4 Гц, 1H), 5.93 - 5.84 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.60 (s,

3H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 0.95 (s, 3H).

[00590] Стадия 5 - Этил 2,2-дифтор-2-(8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)ацетат. К раствору 8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (100 мг, 0.34 ммоль) в сухом диоксане (5 мл) под N_2 добавляли $BrCF_2COOEt$ (139.3 мг, 0.69 ммоль, CAS# 667-27-6), $Pd(MeCN)_2Cl_2$ (8.9 мг, 0.034 ммоль), Xantphos (39.7 мг, 0.069 ммоль) и K_2CO_3 (94.9 мг, 0.69 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По завершении смеси давали охладиться до к.т., выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc = 2/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 414.1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.91 - 5.85 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.11 - 1.88 (m, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 1.12 (s, 3H).

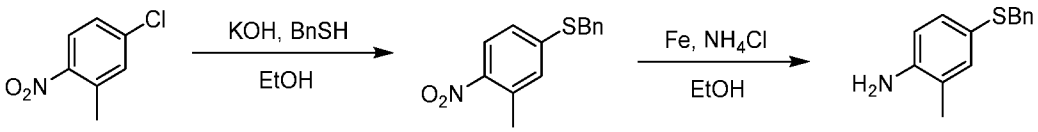
[00591] Стадия 6 - 2,2-Дифтор-2-(8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)уксусная кислота. К раствору этил 2,2-дифтор-2-(8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)ацетата (65 мг, 0.16 ммоль) в MeOH/H_2O (4 мл/1 мл) добавляли K_2CO_3 (43.5 мг, 0.31 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. По завершении pH смеси доводили до 3 с помощью 1 М водного раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 4). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 82%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 386.1 $[M+H]^+$.

[00592] Стадия 7 - 6-(Дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он. К раствору 2,2-дифтор-2-(8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)уксусной кислоты (330 мг, 0.86 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли KF (248.5 мг, 4.28 ммоль), и смесь нагревали

при 150 °C в течение 2.5 ч. По завершении смеси давали охладиться до к.т., выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 4). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (пет. эфир/EtOAc = 5/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 342.1 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.80 (t, *J* = 54.8 Гц, 1H), 5.92 - 5.85 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.15 (s, 3H).

[00593] Стадия 8 - 6-(Дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он. К раствору 6-(дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (110 мг, 0.32 ммоль) в 2-Me-ТГФ/H_2O (5 мл/1 мл) добавляли оксон (495.2 мг, 0.81 ммоль), и смесь перемешивали при 30 °C в течение 3 ч. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 4). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (пет. эфир/EtOAc = 1/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 356.1 $[M-H_2O+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.84 (t, *J* = 54.4 Гц, 1H), 5.85 - 5.76 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.13 (s, 3H).

[00594] 4-(Бензилтио)-2-метиланилин (Промежуточное соединение M)



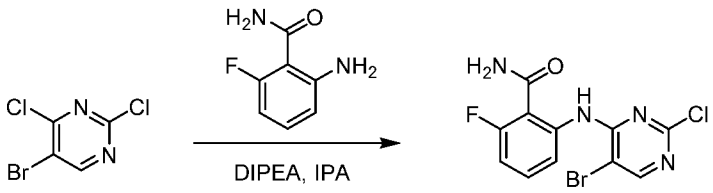
M

[00595] Стадия 1 - Бензил(3-метил-4-нитрофенил)сульфан. К раствору 4-хлор-2-метил-1-нитробензола (10 г, 58 ммоль, CAS# 5367-28-2) в этаноле (200 мл) добавляли KOH (3.6 г, 64 ммоль) и BnSH (7.9 г, 64 ммоль, CAS# 100-53-8) и смесь нагревали при 70 °C в течение ночи. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью

хроматографии с силикагелем (пет. эфир/EtOAc = 10/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (10 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.93 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.46 - 7.23 (m, 7H), 4.39 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

[00596] Стадия 2 - 4-(Бензилтио)-2-метиланилин. К раствору бензил(3-метил-4-нитрофенил)сульфана (9.0 г, 34.7 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли Fe (1.9 г, 347 ммоль) и насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл), и смесь нагревали при 70 °C в течение 2 ч. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7.0 г, выход 89%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС m/z =230.2 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.30 - 7.16 (m, 5H), 6.95 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 6.89 (dd, J = 8.2, 2.2 Гц, 1H), 6.52 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.99 (s, 3H).

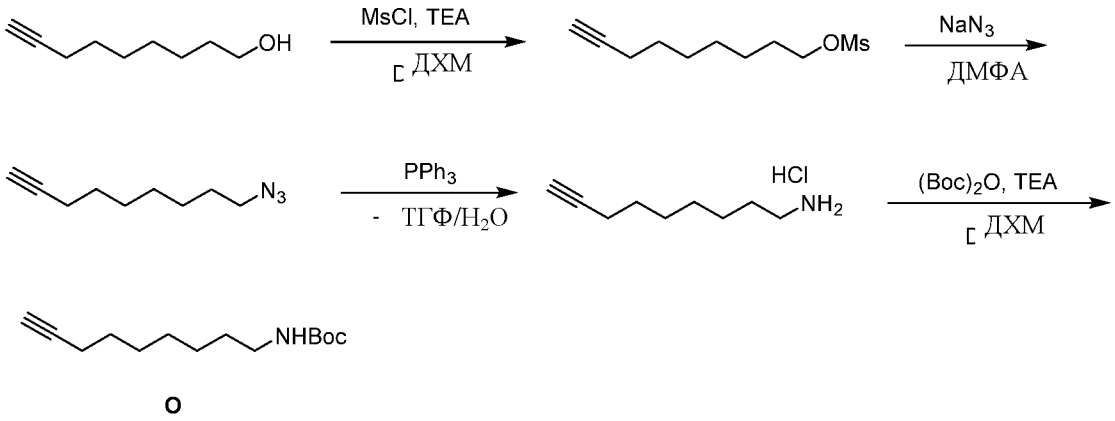
[00597] 2-((5-Бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-6-фторбензамид (Промежуточное соединение N)



N

[00598] К раствору 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (8.25 г, 36.2 ммоль, CAS# 36082-50-5) в изопропаноле (50 мл) добавляли 2-амино-6-фторбензамид (5.02 г, 32.5 ммоль, CAS# 115643-59-9) и DIPEA (21.1 г, 162.9 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником под N_2 в течение 18 ч. По завершении смеси давали охладиться до к.т., сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (пет. эфир/EtOAc = от 10/1 до 3/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (5.9 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z = 345.0, 347.0 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.6 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H).

[00599] *Трет*-бутил нон-8-ин-1-илкарбамат (Промежуточное соединение O)



O

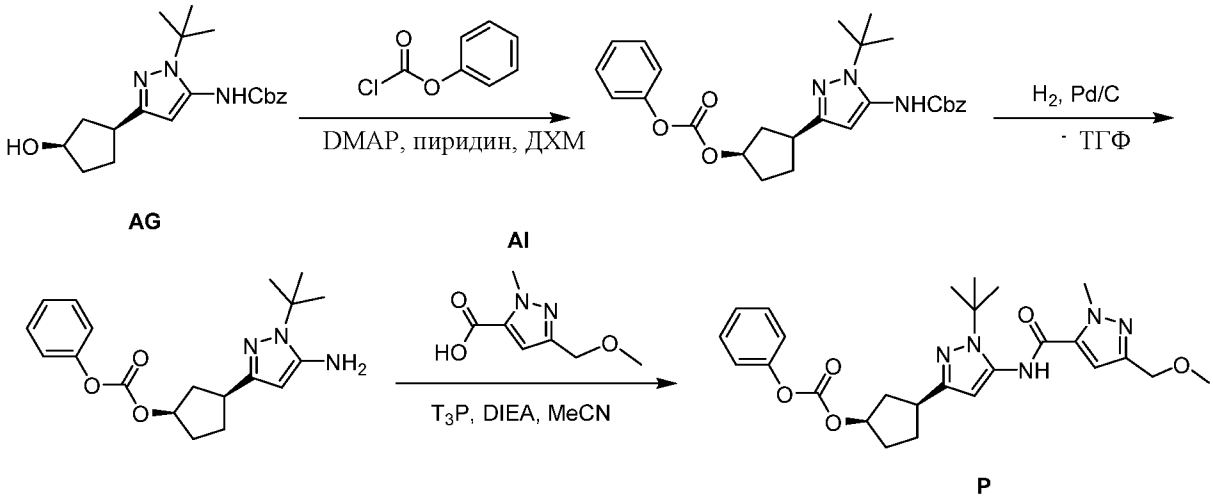
[00600] Стадия 1 - Нон-8-ин-1-ил метансульфонат. К перемешиваемому раствору нон-8-ин-1-ола (20.00 г, 142.6 ммоль) и TEA (39.54 мл, 285.3 ммоль) в ДХМ (200.0 мл) добавляли MsCl (24.51 г, 213.9 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. По завершении реакционную смесь гасили водой (150 мл) при к.т. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водн. раствором NaCl (1 x 100 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30 г, выход 96%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4.19 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.73 (t, J = 2.7 Гц, 1H), 2.16 (td, J = 6.9, 2.7 Гц, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.49-1.42 (m,2H), 1.40-1.26 (m, 6H).

[00601] Стадия 2 - 9-Азидонон-1-ин. К перемешиваемому раствору нон-8-ин-1-ил метансульфоната (30.00 г, 137.4 ммоль) в ДМФА (100.00 мл) добавляли NaN_3 (17.87 г, 274.8 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 55 °C. По завершении реакционную смесь гасили водой при к.т. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (1 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (30 : 1) с получением 9-азидонон-1-ина (21 г, выход 92%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3.37-3.27 (m, 2H), 2.73 (t, J = 2.8 Гц, 1H), 2.14 (td, J = 6.9, 2.6 Гц, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.39-1.24 (m, 6H).

[00602] Стадия 3 - Гидрохлорид нон-8-ин-1-амина. К перемешиваемому раствору 9-азидонон-1-ина (32.00 г, 193.7 ммоль) в ТГФ (300.0 мл) / H_2O (30.00 мл) порциями добавляли PPh_3 (76.19 г, 290.5 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Раствор перемешивали в течение 4 ч при 55 °C. По завершении раствор концентрировали при пониженном давлении и разбавляли посредством ДХМ (300 мл). Смесь подкисляли до pH 1 с помощью HCl (2 М водн.). Водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 100 мл). Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (27 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.04 (s, 3H), 2.81-2.68 (m, 3H), 2.15 (td, J = 6.9, 2.7 Гц, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.39-1.23 (m, 6H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 140.2.

[00603] Стадия 4 - *Трет*-бутил *N*-(нон-8-ин-1-ил)карбамат. К перемешиваемой смеси гидрохлорида нон-8-ин-1-амина (27.00 г, 153.7 ммоль) в ДХМ (300.0 мл) по каплям добавляли TEA (106.5 мл, 768.4 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли Boc_2O (50.31 г, 230.5 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. По завершении реакционную смесь гасили водой (200 мл) при к.т. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2 x 100 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (3:1,) с получением указанного в заголовке соединения (20 г, выход 54%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.76 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 2.90 (q, J = 6.6 Гц, 2H), 2.73 (t, J = 2.6 Гц, 1H), 2.15 (td, J = 7.0, 2.7 Гц, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 13H), 1.30-1.17 (m, 4H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1 - 56)]^+$ = 184.2.

[00604] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил фенил карбонат (Промежуточное соединение P)



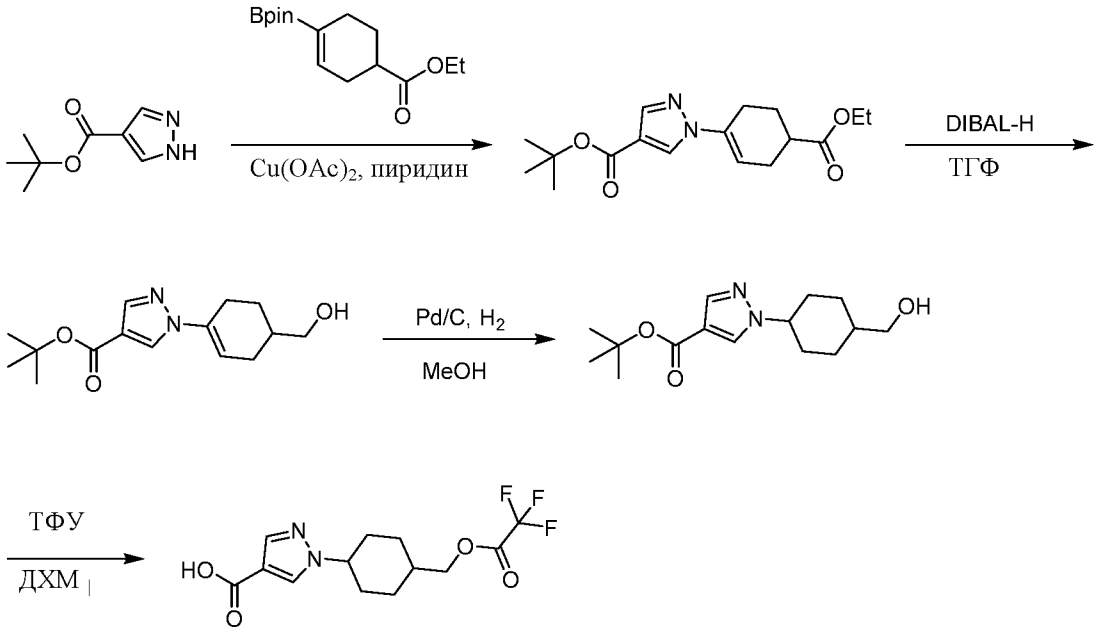
[00605] Стадия 1 - Бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-((феноксикарбонил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат. К раствору бензил N-[2-*трет*-бутил-5-[(1S,3R)-3-гидроксициклопентил]пиразол-3-ил]карбамата (1 г, 2.80 ммоль, Промежуточное соединение AG) и фенил хлорформиата (394 мг, 2.52 ммоль) в ДХМ (14 мл) добавляли DMAP (34.2 мг, 279 мкмоль) и пиридин (663 мг, 8.39 ммоль), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (20 мл), разбавляли посредством ДХМ (20 мл), затем промывали водой (20 мл x 3) и соляным раствором (20 мл x 3). Раствор затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.2 г, выход 85%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.48 - 7.29 (m, 7H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 6.13 (br s, 1H), 5.29 - 5.22 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 4H), 1.59 (s, 9H).

[00606] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил фенил карбонат. К раствору бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-((феноксикарбонил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (1 г, 2.09 ммоль,) в ТГФ (25 мл) добавляли Pd/C (1.00 г, 943 мкмоль, 10 мас.%), и реакционную смесь помещали в атмосферу H_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в

вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0.7 г, выход 98%) в виде бесцветной смолы. ЖХМС: tR=0.417 мин., ($ЭР^+$) m/z $(M+H)^+$ = 344.2

[00607] Стадия 3 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил фенил карбонат. Раствор (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил фенил карбоната (0.7 г, 2.04 ммоль), 5-(метоксиметил)-2-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (416 мг, 2.45 ммоль, Промежуточное соединение AI), T_3P (3.89 г, 6.11 ммоль, 50% раствор в ДМФА), и DIEA (1.32 г, 10.2 ммоль) в MeCN (8 мл) перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл x 2). Органический слой промывали соляным раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (0.7 г, выход 62%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.44 (br s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 2H), 6.63 (br s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.27 - 5.22 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.04 (br s, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.65 (s, 9H).

[00608] 1-(4-((2,2,2-Трифторацетокси)метил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение Q)



Q

[00609] Стадия 1 - *Трет*-бутил 1-(4-(этоксикарбонил)циклогекс-1-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат. К раствору *трет*-бутил 1H-пиразол-4-карбоксилата (900 мг, 5.3 ммоль, CAS# 611239-23-7) и этил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата (1 г, 3.57 ммоль, CAS# 1049004-32-1) в пиридине (10 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (1.30 г, 7.14 ммоль) при 20 °C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 10 ч. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Раствор затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 7) с получением указанного в заголовке соединения (0.8 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.29 - 6.28 (m, 1H), 6.29 - 6.17 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 2.81 - 2.31 (m, 5H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 1.86 (m, 1H), 1.56 (s, 8H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H).

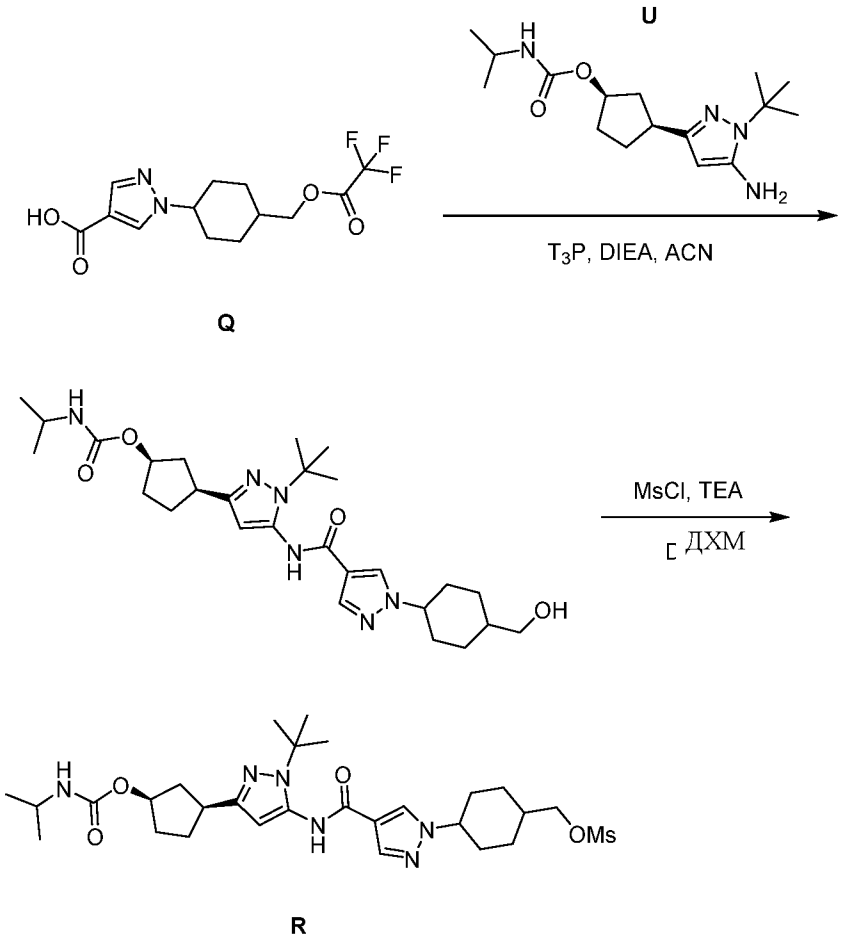
[00610] Стадия 2 - *трет*-Бутил 1-(4-(гидроксиметил)циклогекс-1-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат. К раствору *трет*-бутил 1-(4-этоксикарбонилциклогексен-1-ил)пиразол-4-карбоксилата (750 мг, 2.3 ммоль) в ТГФ (17 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 4.68 мл) при -20 °C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при -20 °C в течение 0.5 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь гасили 5 мл метанола и затем перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Указанное в заголовке соединение (0.6 г, выход 92%) получали в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-d) δ = 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.30 - 6.12 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.14 - 1.84 (m, 4H), 1.56 (s, 10H).

[00611] Стадия 3 - *трет*-бутил 1-(4-(гидроксиметил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксилат. К раствору Pd/C (1.90 г, 1.80 ммоль, 10 мас.%) в MeOH (20 мл) добавляли *трет*-бутил 1-[4-(гидроксиметил)циклогексен-1-ил]пиразол-4-карбоксилат (0.5 г, 1.8 ммоль) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 10 ч. По завершении реакционную смесь

фильтровали, получая фильтрат, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0.55 г) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 281.2 $(M+H)^+$.

[00612] Стадия 4 - 1-(4-((2,2,2-трифторацетокси)метил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота. К раствору *трет*-бутил 1-[4-(гидроксиметил)циклогексил]пиразол-4-карбоксилата (0.55 г, 1.96 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3.08 г, 27.01 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0.6 г) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 321.0 $(M+H)^+$.

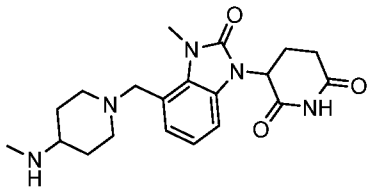
[00613] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(4-(гидроксиметил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение R)



[00614] Стадия 1 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(4-(гидроксиметил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору [(1R,3S)-3-(5-амино-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил)циклопентил]N-изопропилкарбамата (288 мг, 936 мкмоль, Промежуточное соединение U) и 1-[4-[(2,2,2-трифторацетил)оксиметил]циклогексил]пиразол-4-карбоновой кислоты (300 мг, 936 мкмоль, Промежуточное соединение Q) в ACN (6 мл) добавляли T_3P (1.8 г, 2.8 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (605.3 мг, 4.6 ммоль) при 0 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 0: 1) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 10%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 515.3 $(M+H)^+$.

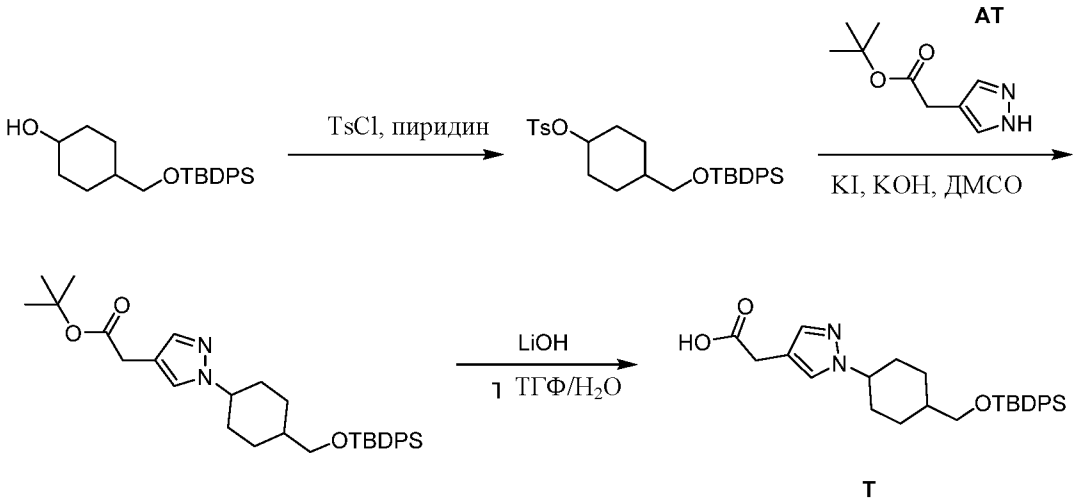
[00615] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(4-(гидроксиметил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[1-[4-(гидроксиметил)циклогексил]пиразол-4-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамата (60.0 мг, 116.5 мкмоль) и TEA (35.4 мг, 349.7 мкмоль) в ДХМ (0.6 мл) медленно по каплям добавляли раствор MsCl (110 мг, 960.27 мкмоль) в ДХМ (0.6 мл) при 0 ℃ в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл) при 0 °C и экстрагировали дихлорметаном(2 ×3 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 ×2 мл), и сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (60.0 мг) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 593.3 $(M+H)^+$.

[00616] 3-(3-Метил-4-((4-(метиламино)пиперидин-1-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение S)



[00617] Данное промежуточное соединение синтезировали, как было описано ранее в WO 2020/264499, WO 2020/264490, WO 2020/113233 и US 2019/192668.

[00618] 2-[2-[2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этокси]этил]пиразол-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение Т)



Т

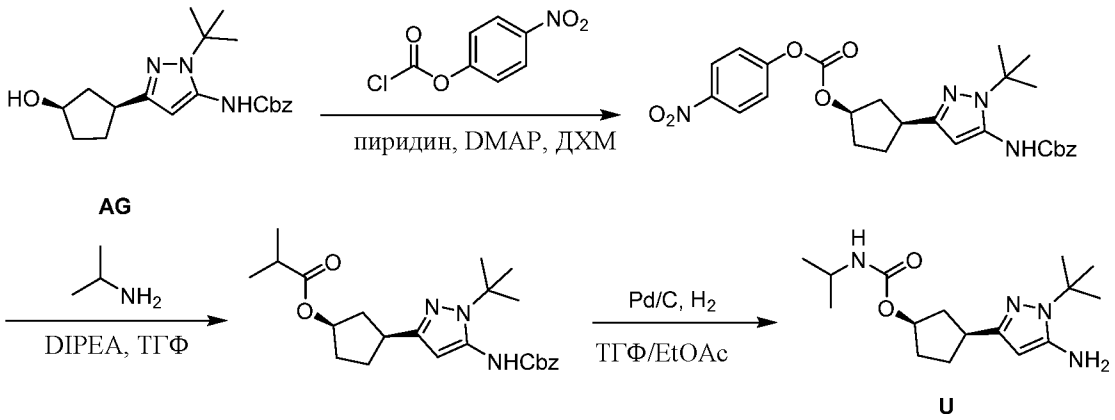
[00619] Стадия 1 - [4-[[*Трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексил] 4-метилбензолсульфонат. К раствору 4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексанола (1 г, 2.71 ммоль) и TosCl (517 мг, 2.71 ммоль) добавляли пиридин (10 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 12 ч. Смесь затем перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Затем раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 8/1) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.78 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.59 (dd, *J* = 1.6, 7.5 Гц, 4H), 7.49 - 7.40 (m, 8H), 4.70 (br s, 1H), 3.46 (d, *J* = 5.8 Гц, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 5H), 1.33 - 1.12 (m, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 9H).

[00620] Стадия 2 - *Трет*-бутил 2-[1-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексил]пиразол-4-ил]ацетат. К раствору *трет*-бутил 2-(1H-пиразол-4-ил)ацетата (300 мг, 1.65 ммоль, Промежуточное соединение АТ) и [4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексил] 4-метилбензолсульфоната (1.72 г, 3.29 ммоль) в ДМСО (17 мл) добавляли KI (27.3 мг, 164 мкмоль) и KOH (277 мг, 4.94 ммоль) при 20 °C. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (5 мл) и

экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 20 мл) и сушили над сульфатом натрия. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 40 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~10% этилацетат/петролейный эфир @ 80 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 20%) в виде желтого масла.^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.65 - 7.57 (m, 5H), 7.49 - 7.42 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 1.8 Гц, 6H), 4.42 (t, *J* = 5.32 Гц, 3H), 3.70 - 3.46 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.80 - 1.51 (m, 17H), 1.45 - 1.38 (m, 9H), 1.03 - 0.99 (m, 9H).

[00621] Стадия 3 - 2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этил]пиразол-3-карбоновая кислота. К раствору *трет*-бутил 2-[1-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексил]пиразол-4-ил]ацетата (180 мг, 337 мкмоль) в ТГФ (1.5 мл) и H_2O (0.5 мл) добавляли $LiOH·H_2O$ (70.8 мг, 1.69 ммоль). Смесь затем перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 3 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 3 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 4 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~25% этилацетат/петролейный эфир @ 50 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 31%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12.30 - 12.09 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 4H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 3H), 1.87 (br d, *J* = 12.0 Гц, 1H), 1.78 - 1.64 (m, 3H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 9H).

[00622] (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение U)



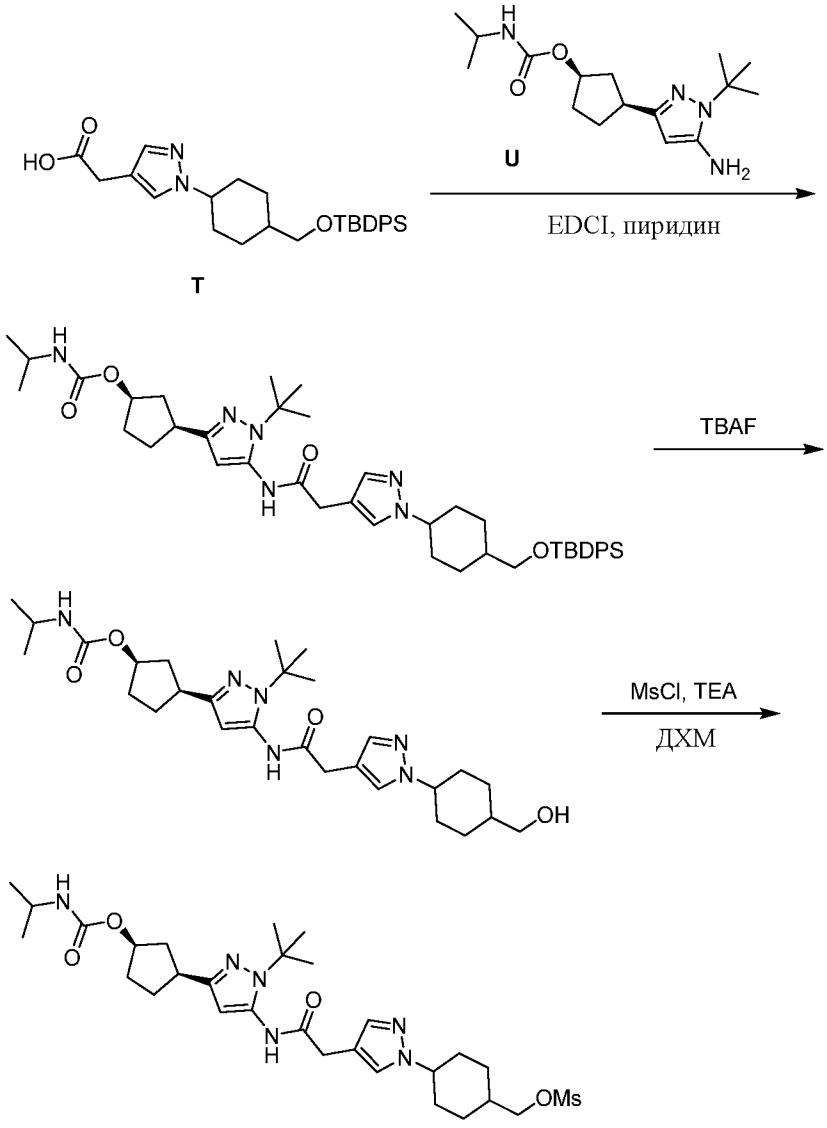
[00623] Стадия 1 - Бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат. Раствор бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (300 мг, 839 мкмоль, Промежуточное соединение AG) и (4-нитрофенил) хлорформиата (254 мг, 1.26 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) обрабатывали пиридином (199 мг, 2.52 ммоль, 203 мкл) и DMAP (10.3 мг, 83.9 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (колонка: 12 г SepaFlash® Silica Flash, этилацетат/петролейный эфир: 0~30%) с получением указанного в заголовке соединения (223 мг, выход 50%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 523.1 $(M+H)^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.31 - 8.24 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 7H), 6.32 - 6.21 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.30 - 5.23 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.60 (s, 9H).

[00624] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изобутират. Раствор [(1R,3S)-3-[5-(бензилоксикарбониламино)-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил]циклопентил] (4-нитрофенил) карбоната (220 мг, 421 мкмоль), пропан-2-амина (32.4 мг, 547 мкмоль, 47.0 мкл) и DIPEA (272 мг, 2.11 ммоль, 367 мкл) в ТГФ (3 мл) перемешивали при 20 °C в течение 4 часов. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (40 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Органическую фазу промывали с помощью водн. NaOH (25 мл x 4, 1M), соляным раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (150 мг) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.38 (m, 5H), 6.38 - 5.99 (m, 2H), 5.21 - 5.19 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.89 - 3.65 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 5H), 1.58 (s, 9H), 1.20 - 1.07 (m, 6H).

[00625] Стадия 3 - (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору (1R,3S)-3-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изобутирата (150 мг, 339 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и EtOAc (4 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10 мас.%) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали под баллонным водородом (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 4 часов. По завершении реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (колонка: 4 г SepaFlash® Silica Flash, этилацетат/петролейный эфир: 0~40%) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 236 мкмоль, выход 70%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 309.1 $(M+H)^+$.

[00626] [4-[4-[2-[[2-*трет*-Бутил-5-[(1S,3R)-3-(изопропилкарбамоилокси)циклопентил]пиразол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]пиразол-1-ил]циклогексил]метил метансульфонат (Промежуточное соединение V)



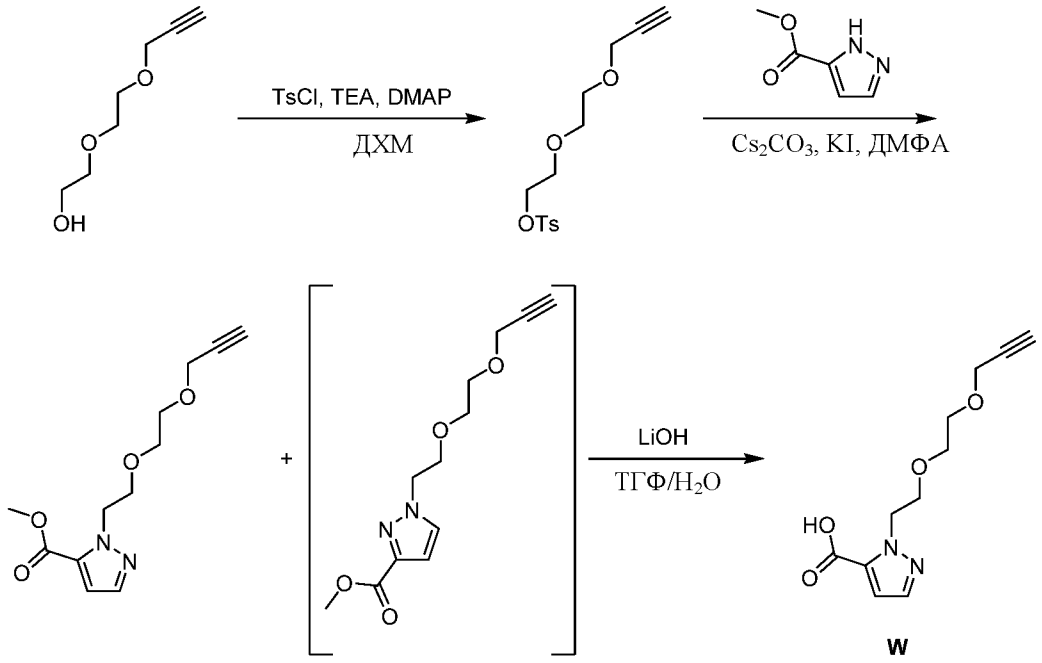
[00627] Стадия 1 - [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этил]пиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамат. К раствору [(1R,3S)-3-(5-амино-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил)циклопентил] N-изопропилкарбамата (64.7 мг, 209 мкмоль, Промежуточное соединение U) и 2-[1-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексил]пиразол-4-ил]уксусной кислоты (100 мг, 209 мкмоль, Промежуточное соединение T) в пиридине (1 мл) добавляли EDCI (120 мг, 629 мкмоль) и DMAP (2.56 мг, 20.9 мкмоль) при 20 °C.

Смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 2 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 2 мл), сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, EA: PE = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 62%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9.41 (s, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 5H), 7.47 - 7.44 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (br d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.12 Гц, 1H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 6H), 1.73 - 1.57 (m, 8H), 1.26 - 1.14 (m, 6H), 1.04 - 1.00 (m, 18H).

[00628] Стадия 2 - [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-[1-[4-(гидроксиметил)циклогексил]пиразол-4-ил]ацетил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамат. К раствору [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-[1-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексил]пиразол-4-ил]ацетил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамата (100 мг, 130 мкмоль) добавляли TBAF (1 мл, 1М в ТГФ). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, EA: PE = 8:1) с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, выход 51%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 529.3 $(M+H)^+$.

[00629] Стадия 3 - [4-[4-[2-[[2-*трет*-бутил-5-[(1S,3R)-3-(изопропилкарбамоилокси)циклопентил]пиразол-3-ил]амино]-2-оксоэтил]пиразол-1-ил]циклогексил]метил метансульфонат. К раствору [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-[1-[4-(гидроксиметил)циклогексил]пиразол-4-ил]ацетил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамата (35 мг, 66.2 мкмоль) и TEA (13.4 мг, 132 мкмоль) в ДХМ (0.5 мл) медленно по каплям добавляли MsCl (9.10 мг, 79.4 мкмоль) при 0 °C, и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью $NaHCO_3$ (насыщ. водн. раствор, 1 мл) при 0 °C и экстрагировали с помощью ДХМ (2 × 2 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 2 мл), сушили над сульфатом натрия. Затем раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (30 мг) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 607.2 $(M+H)^+$.

[00630] 2-[2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этил]пиразол-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение W)



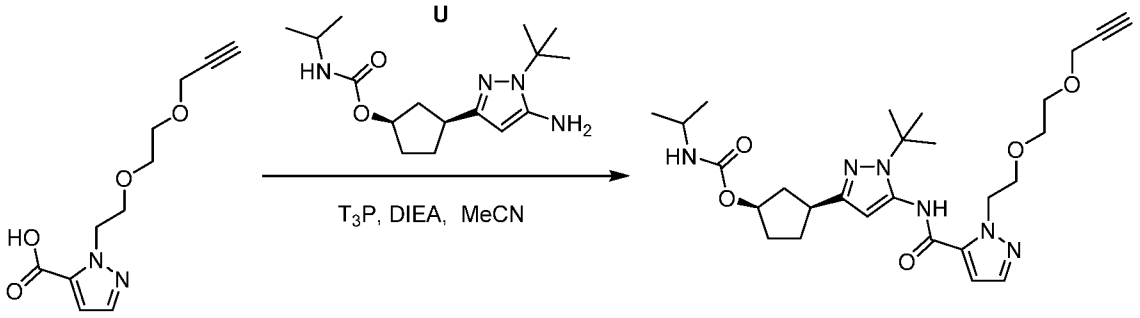
[00631] Стадия 1 - 2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этил 4-метилбензолсульфонат. К раствору 2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этанола (6 г, 41.6 ммоль, CAS# 7218-43-1) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (15.9 г, 83.2 ммоль) в ДХМ (120 мл) добавляли TEA (21.1 г, 208 ммоль) и DMAP (508 мг, 4.16 ммоль). Затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (120 мл) при 25 °C, затем экстрагировали с помощью EtOAc (120 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью EtOAc (120 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (10.9 г, 30.3 ммоль, выход 73%) в виде оранжевого масла. ЖХМС: tR=0.546 мин., (ЭР+) m/z (M+H)+ = 254.3.

[00632] Стадия 2 - Метил 1-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилат и метил 1-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)-1H-пиразол-3-карбоксилат. К раствору 2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил 4-метилбензолсульфоната (5.5 г, 18.4 ммоль) и метил 1H-пиразол-5-карбоксилата (2.79 г, 22.1 ммоль) в ДМФА (55 мл) добавляли Cs_2CO_3 (12.0 г, 36.8 ммоль) и KI (306 мг, 1.84 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. По

завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (60 мл) при 25 °C, затем экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью EtOAc (60 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250x50 мм x 7 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 16%-46%, 17 мин) с получением метил 1-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (1 г, выход 22%) в виде оранжевого твердого вещества (^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7.58 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.87 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.66 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 4.07 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.47 (s, 4H), 3.40 (t, J = 2.4 Гц, 1H) и метил 1-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (1 г, 3.96 ммоль, выход 22%) в виде оранжевого твердого вещества (^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7.85 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.35 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 4.10 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 5H), 3.56 - 3.49 (m, 4H), 3.41 (t, J = 2.4 Гц, 1H).

[00633] Стадия 3 - 2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]пиразол-3-карбоновая кислота. К раствору метил 2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]пиразол-3-карбоксилата (1 г, 3.96 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (665 мг, 15.8 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (12 мл) при 25 °C, pH доводили до значения менее 5 раствором HCl (1 M), и затем реакционный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (15 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: tR=0.337 мин., (ЭР+) m/z $(M+H)^+$ = 239.0.

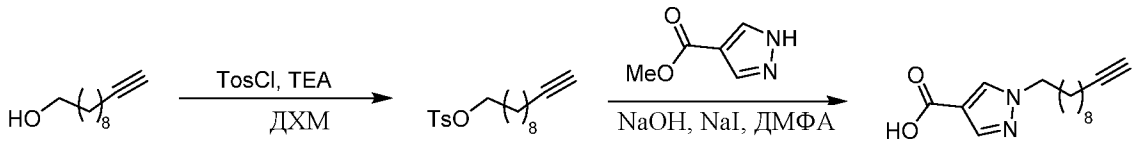
[00634] [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]пиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамат (Промежуточное соединение X)



W X

[00635] К раствору 2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]пиразол-3-карбоновой кислоты (840 мг, 3.53 ммоль, Промежуточное соединение W) и [(1R,3S)-3-(5-амино-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил)циклопентил] N-изопропилкарбамата (1.20 г, 3.88 ммоль, Промежуточное соединение U) в MeCN (10 мл) добавляли T_3P (6.73 г, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (2.28 г, 17.6 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) при 25 °C, затем экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, выход 53%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС: tR= 0.652 мин., ($ЭР^+$) m/z $(M+H)^+$ = 529.2.

[00636] 1-Ундец-10-инилпиразол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение Y)



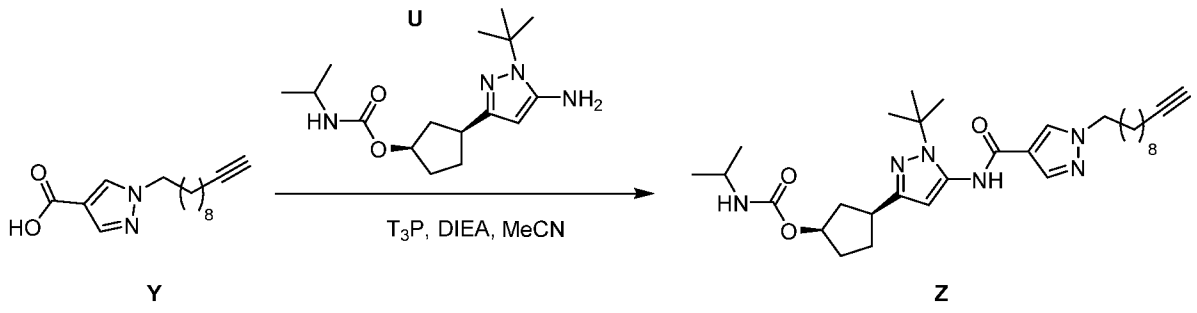
Y

[00637] Стадия 1 - Ундец-10-инил 4-метилбензолсульфонат. К раствору ундец-10-ин-1-ола (2 г, 11.89 ммоль) и TosCl (2.72 г, 14.3 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TEA (3.61 г, 35.7 ммоль) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенную органическую фазу

промывали соляным раствором (2 × 30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 40 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~5% этилацетат/петролейный эфир @ 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (3.27 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.78 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.71 (t, *J* = 2.6 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 (dt, *J* = 2.4, 6.8 Гц, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.16 (br d, *J* = 4.4 Гц, 8H).

[00638] Стадия 2 - 1-Ундец-10-инилпиразол-4-карбоновая кислота. К раствору ундец-10-инил 4-метилбензолсульфоната (3 г, 9.30 ммоль) и метил 1H-пиразол-4-карбоксилата (1.41 г, 11.2 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaOH (1.12 г, 27.9 ммоль) и NaI (139 мг, 930 мкмоль). Смесь затем перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Затем pH смеси доводили до 6 насыщенным водным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 40 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир @ 80 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1.6 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12.39 - 12.11 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.13 (dt, *J* = 2.4, 6.8 Гц, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.14 (m, 10H).

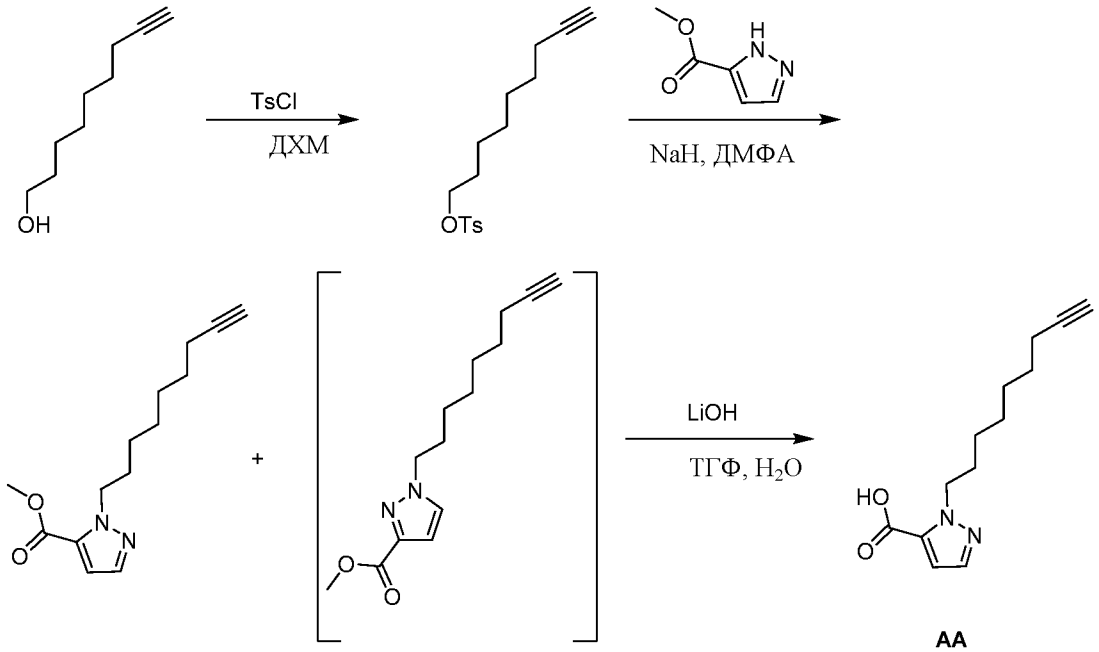
[00639] [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[(1-ундец-10-инилпиразол-4-карбонил)амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамат (Промежуточное соединение Z)



Y Z

[00640] К раствору 1-ундец-10-инилпиразол-4-карбоновой кислоты (600 мг, 2.29 ммоль, Промежуточное соединение Y) и [(1R,3S)-3-(5-амино-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил)циклопентил] N-изопропилкарбамата (588 мг, 1.91 ммоль, Промежуточное соединение U) в MeCN (6 мл) добавляли T_3P (3.64 г, 5.72 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (1.23 г, 9.53 ммоль, 1.66 мл). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 20 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~45% этилацетат/петролейный эфир @ 80 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, выход 41%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 553.4 $(M+H)^+$.

[00641] <u>1-(Нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (Промежуточное соединение AA)</u>



[00642] Стадия 1 - нон-8-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат. К раствору нон-8-ин-1-ола (5 г, 35.6 ммоль, CAS# 10160-28-8) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (8.16 г, 42.7 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли TEA (10.8 г, 106 ммоль) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ (80 мл), и разбавляли посредством ДХМ (60 мл). Органический слой промывали с помощью H_2O (60 x 3 мл) и соляным

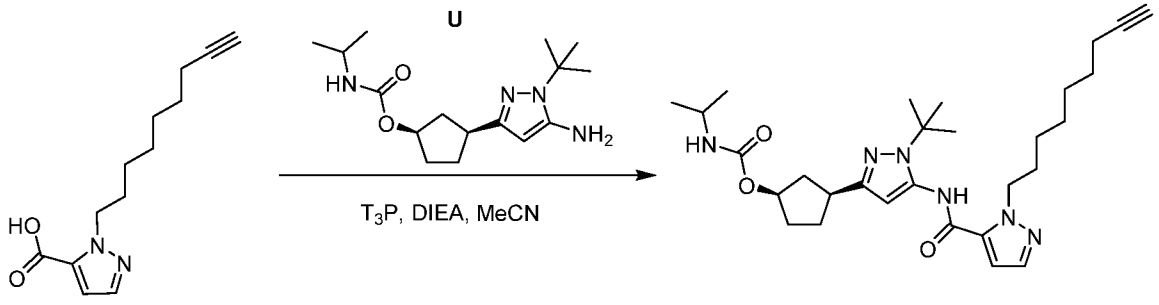
раствором (60 x 3 мл), затем сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 15/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (6.8 г, выход 62%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 4.00 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (dt, J = 2.4, 7.2 Гц, 2H), 1.92 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.19 (m, 6H).

[00643] Стадия 2 - метил 2-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат. Гидрид натрия (978 мг, 28.5 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) порциями добавляли к раствору метил 1H-пиразол-5-карбоксилата (1.29 г, 10.1 ммоль) в ДМФА (40 мл) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч. Далее по каплям добавляли раствор нон-8-инил 4-метилбензолсульфоната (3 г, 10.19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 12 ч. Смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (40 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (40 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (условия: FA, колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 39%-69%, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (0.5 г, выход 19%) в виде бесцветного масла (^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.48 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.18 (dt, J = 2.4, 7.2 Гц, 2H), 1.94 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 1.84 (quin, J = 7.2 Гц, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.43 - 1.29 (m, 7H)) и метил 1-нон-8-инилпиразол-3-карбоксилат (1.3 г, выход 50%) в виде коричневого масла (^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ = 7.40 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.19 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.17 (dt, J = 2.4, 7.2 Гц, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 3H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 6H)).

[00644] Стадия 3 - 1-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота. К раствору метил 2-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (0.5 г, 2.01 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли раствор $LiOH.H_2O$ (337 мг, 8.05 ммоль) в H_2O (1 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл). Значение pH водной фазы доводили до <4 с помощью HCl (1 M), и затем экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл x 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (30 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в

вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (0.33 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.54 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.59 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.18 (dt, J = 2.4, 7.2 Гц, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 4H), 1.52 (td, J = 7.2, 14.4 Гц, 3H), 1.45 - 1.31 (m, 8H).

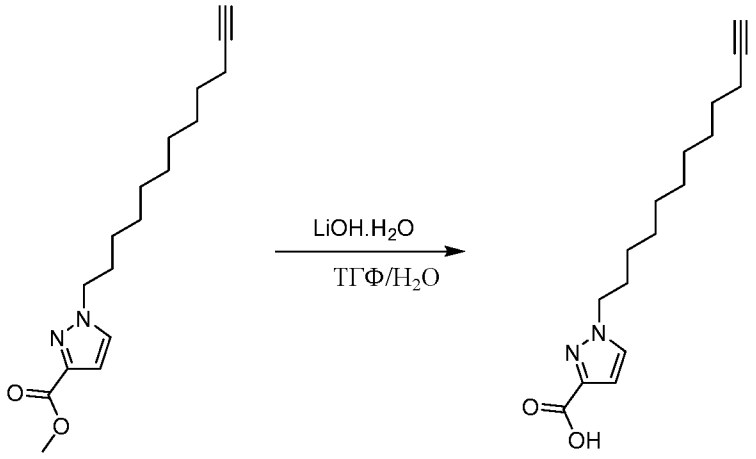
[00645] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение AB)



AA AB

[00646] Раствор 1-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (0.3 г, 1.28 ммоль, Промежуточное соединение AA), [(1R,3S)-3-(5-амино-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил)циклопентил] N-изопропилкарбамата (434 мг, 1.41 ммоль, Промежуточное соединение U), T_3P (2.44 г, 3.84 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (330 мг, 2.56 ммоль) в MeCN (4 мл) перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. По завершении смесь разбавляли посредством EtOAc (10 мл) и гасили насыщ. раствором NH_4Cl (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3) и органический слой промывали соляным раствором (20 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (0.3 г, выход 36%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.55 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.16 (br s, 1H), 4.60 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.17 (dt, J = 2.4, 7.2 Гц, 2H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 6H), 1.65 (s, 9H), 1.53 - 1.48 (m, 2H), 1.44 - 1.30 (m, 7H), 1.27 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 1.15 (dd, J = 2.4, 6.4 Гц, 6H).

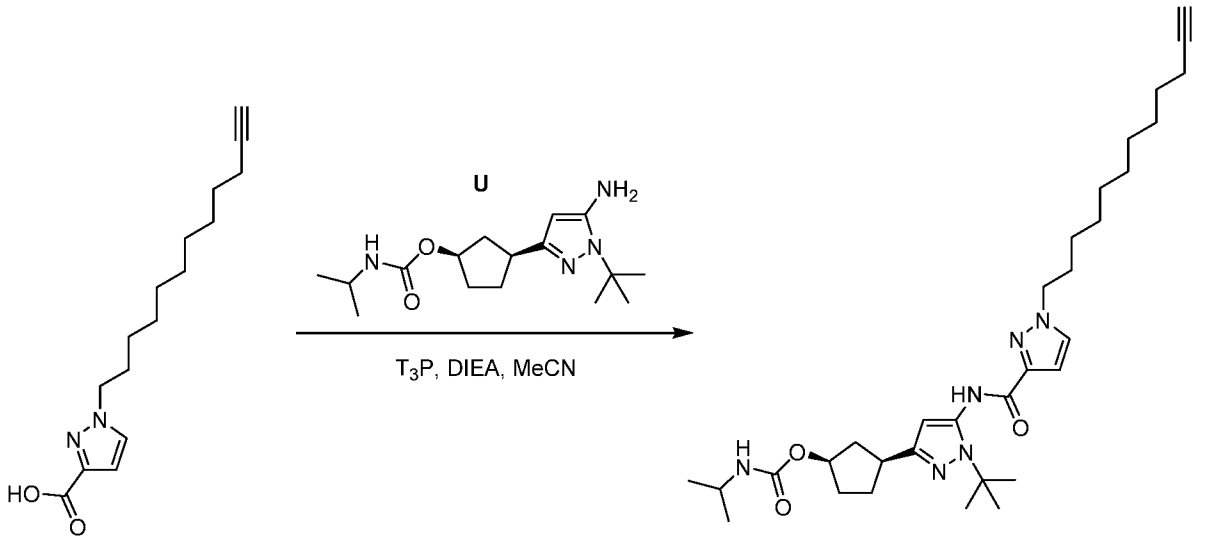
[00647] 1-(Додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение AC)



AK AC

[00648] Приготовляли раствор метил 1-додец-11-инилпиразол-3-карбоксилата (1.1 г, 3.79 ммоль, Промежуточное соединение AK) и $LiOH.H_2O$ (635 мг, 15.1 ммоль) в ТГФ (12 мл) и H_2O (3 мл), и затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью 20 мл H_2O при 20 °C, и затем разбавляли посредством 10 мл EtOAc и экстрагировали с помощью EtOAc мл (20 мл x 3). Значение pH водной фазы затем доводили до 3~4, и затем экстрагировали с помощью EtOAc мл (20 мл x 3). Органические слои промывали соляным раствором (20 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1 г) в виде желтого твердого вещества. Этот продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 567.7 $(M+H)^+$.

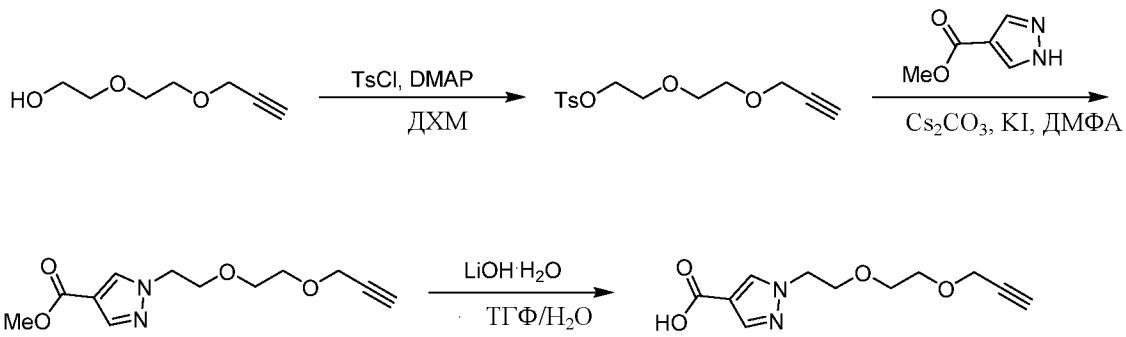
[00649] [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[(1-додец-11-инилпиразол-3-карбонил)амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамат (Промежуточное соединение AD)



AC AD

[00650] К раствору 1-додец-11-инилпиразол-3-карбоновой кислоты (200 мг, 723 мкмоль, Промежуточное соединение AC) и (1R,3S)-3-(5-амино-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил)циклопентил] N-изопропилкарбамата (267 мг, 868 мкмоль, Промежуточное соединение U) в MeCN (2 мл) добавляли T_3P (1.38 г, 2.17 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (467.64 мг, 3.62 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (3 мл) при 25 °C, и затем разбавляли посредством EtOAc (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaCl (5 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 61%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС: tR=0.840 мин., (ЭР+) m/z (M+H)+ = 568.1.

[00651] 1-(2-(2-(Проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение AE)



AE

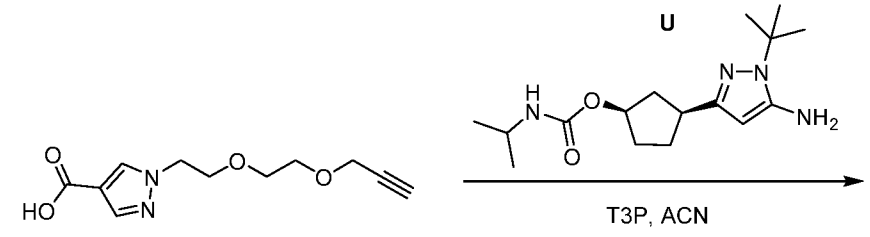
[00652] Стадия 1 - 2-(2-(Проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфонат. К раствору 2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этанола (2 г, 13.8 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли TEA (7.02 г, 69.36 ммоль), DMAP (169 мг, 1.39 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (5.29 г, 27.7 ммоль) при 20 °C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (60 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 20) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 72%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.82 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 4H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 4H), 2.49 - 2.43 (m, 4H).

[00653] Стадия 2 - Метил 1-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат. К раствору метил 1H-пиразол-4-карбоксилата (1.0 г, 8.0 ммоль) и 2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил 4-метилбензолсульфоната (2 г, 6.7 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли KI (111 мг, 670 мкмоль) и Cs_2CO_3 (4.3 г, 13.4 ммоль) при 0 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью

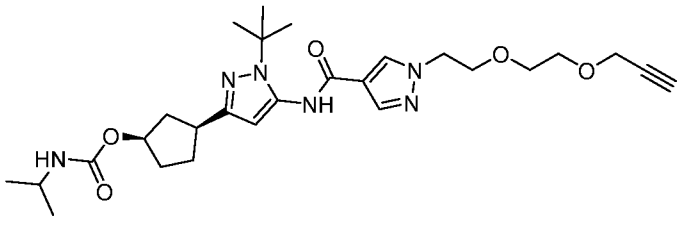
колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 40) с получением указанного в заголовке соединения (1.5 г, выход 88%) в виде красного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.12 Гц, 2H), 4.17 (d, *J* = 2.0 Гц, 2H), 3.86 - 3.84 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 2.12 Гц, 1H).

[00654] Стадия 3 - 1-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота. К раствору метил 1-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]пиразол-4-карбоксилата (1.5 г, 5.95 ммоль) в ТГФ (24 мл) и H_2O (6 мл) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (998 мг, 23.7 ммоль) при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 15 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), подкисляли 3 н. раствором соляной кислоты до pH = 3 и затем экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в качестве остатка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.28 (t, *J* = 5.12 Гц, 2H), 4.11 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.12 Гц, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 4H), 2.38 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H).

[00655] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение AF)



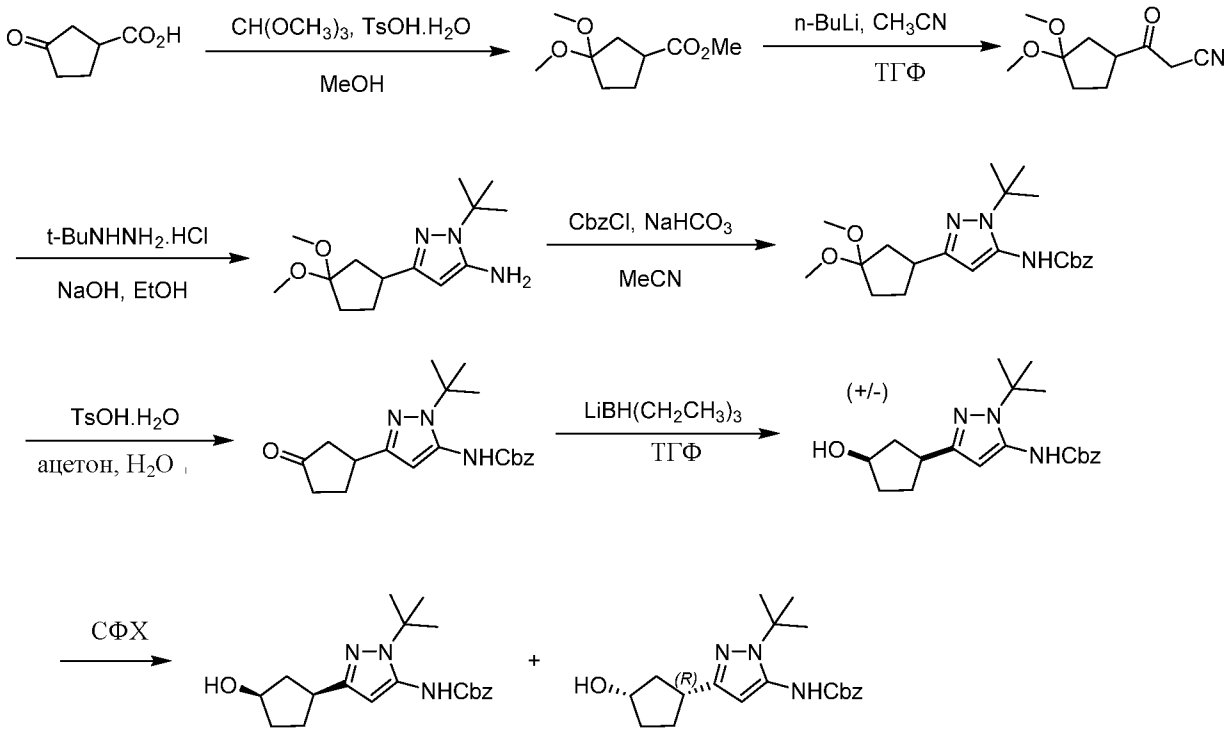
AE



AF

[00656] К раствору 1-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]пиразол-4-карбоновой кислоты (668 мг, 2.8 ммоль, Промежуточное соединение AE) и [(1R,3S)-3-(5-амино-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил)циклопентил] N-изопропилкарбамата (0.4 г, 1.30 ммоль, Промежуточное соединение U) в ACN (10 мл) добавляли T_3P (2.68 г, 4.21 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (906 мг, 7.01 ммоль, 1.22 мл) при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 0: 1) с получением указанного в заголовке соединения (0.25 г, выход 33%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.23 - 7.56 (m, 2H), 6.19 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.77 - 4.60 (m, 1H), 4.33 (br d, *J* = 4.2 Гц, 2H), 4.18 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 3.87 (br t, *J* = 4.92 Гц, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 3H), 3.26 - 2.99 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.44 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.74 (m, 5H), 1.63 (s, 9H), 1.18 - 1.10 (m, 6H).

[00657] Бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат (Промежуточное соединение AG) и бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат (Промежуточное соединение AH)



AG **AH**

[00658] Стадия 1 - Метил 3,3-диметоксициклопентанкарбоксилат. К раствору 3-оксоциклопентанкарбоновой кислоты (42 г, 328 ммоль, CAS#98-78-2) в MeOH (180 мл) добавляли триметоксиметан (174 г, 1.64 моль, 180 мл) и $TsOH•H_2O$ (12.5 г, 65.6 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. Далее, к смеси добавляли Na_2CO_3 (80 г), и смесь перемешивали при 20 °C в течение 11 часов. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. К смеси добавляли воду (200 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3). Органическую фазу промывали соляным раствором (200 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (55.2 г, выход 89%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 3.72 - 3.62 (m, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 6H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 3H), 1.83 - 1.75 (m, 1H).

[00659] Стадия 2 - 3-(3,3-Диметоксициклопентил)-3-оксопропаннитрил. Раствор n-BuLi (2.5 M, 15.9 мл) добавляли по каплям в реактор, содержащий

ТГФ (120 мл) при -65 °С. Далее по каплям, достаточно медленно, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже -65 °С, добавляли безводный MeCN (1.64 г, 39.9 ммоль, 2.1 мл). Смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при -65 °С. Затем по каплям добавляли раствор метил 3,3-диметоксициклопентанкарбоксилата (5 г, 26.6 ммоль) в ТГФ (40 мл). После добавления, реакционную смесь перемешивали при -65 °С в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (60 мл), нейтрализовали насыщенным водным раствром NH_4Cl до достижения pH = 9~10, и экстрагировали этилацетатом (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaCl (50 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрирова в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3.9 г, 19.8 ммоль, выход 74%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 3.53 - 3.50 (m, 2H), 3.21 - 3.18 (m, 7H), 2.08 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 4H).

[00660] Стадия 3 - 2-*Трет*-бутил-5-(3,3-диметоксициклопентил)пиразол-3-амин. К раствору *трет*-бутилгидразина (2.88 г, 23.1 ммоль, HCl) в EtOH (40 мл) добавляли NaOH (925 мг, 23.1 ммоль) 25 °С. После добавления, смесь перемешивали при 25 °С в течение 0.5 ч и затем по каплям добавляли 3-(3,3-диметоксициклопентил)-3-оксопропаннитрил (3.8 г, 19.3 ммоль) в EtOH (40 мл). Полученную смесь перемешивали при 75 °С в течение 15.5 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (колонка: 20 г SepaFlash® Silica Flash, этилацетат/петролейный эфир: 0~35%) с получением указанного в заголовке соединения (3.7 г, выход 72%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 5.43 (s, 1H), 5.48 - 5.35 (m, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.49 (br d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 3.23 (d, *J* = 4.0 Гц, 6H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 4H), 1.61 (s, 9H).

[00661] Стадия 4 - Бензил (1-(*трет*-бутил)-3-(3,3-диметоксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат. К раствору 2-*трет*-бутил-5-(3,3-диметоксициклопентил)пиразол-3-амина (3.7 г, 13.8 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли $NaHCO_3$ (3.49 г, 41.5 ммоль). После добавления, смесь перемешивали при 25 °С в течение 0.5 ч и затем по каплям добавляли CbzCl (3.54 г, 20.8 ммоль, 2.95 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 15.5 ч.

По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (80 мл), и затем разбавляли этилацетатом (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (колонка: 20 г SepaFlash® Silica Flash, этилацетат/петролейный эфир: 0~35%) с получением указанного в заголовке соединения (1.12 г, выход 21%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 356.3 $(M+H)^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.48 - 7.30 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.58 (s, 9H).

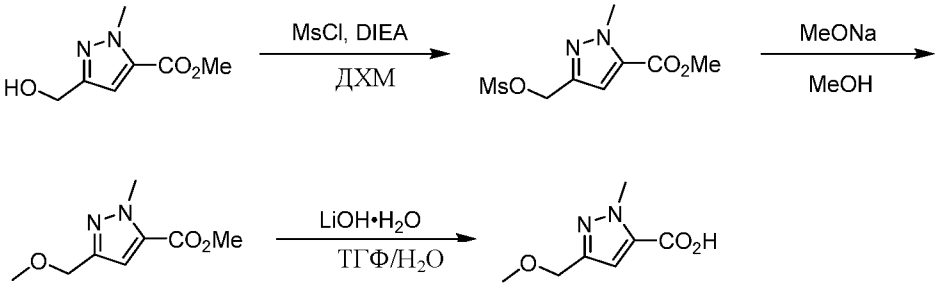
[00662] Стадия 5 - Бензил (1-(*трет*-бутил)-3-(3-оксоциклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат. К раствору бензил N-[2-*трет*-бутил-5-(3,3-диметоксициклопентил)пиразол-3-ил]карбамата (1.12 г, 2.96 ммоль) в ацетоне (10 мл) и H_2O (10 мл) добавляли TosOH (10.3 г, 59.8 ммоль), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 14 ч. По завершении смесь концентрировали и разбавляли водой (5 мл) и EtOAc (5 мл), и затем экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (500 мл x 3) и соляным раствором (5 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.1 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 356.0 (M+H).

[00663] Стадия 6 - Бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат. К раствору бензил (1-(*трет*-бутил)-3-(3-оксоциклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (1 г, 2.81 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли $LiBHEt_3$ (1 М, 5.63 мл) при -65 °C под N_2. После добавления, смесь перемешивали при -65 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ (30 мл) при температуре от −40 до −30 °C. Далее к смеси по каплям добавляли пероксид водорода (30% водный раствор, 5 г), поддерживая при этом внутреннюю температуру в диапазоне от −10 до 0 °C. Затем смесь перемешивали при 10 °C в течение 1 часа. По завершении раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором Na_2SO_3 (2 x 20 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (30 мл). Органический слой сушили над

сульфатом магния, фильтровали и концентрирова в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (колонка: 12 г SepaFlash® Silica Flash, этилацетат/дихлорметан: 0~20%) с получением указанного в заголовке соединения (708 мг, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9.06 (br s, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 4.4 Гц, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.49 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[00664] Стадия 7 - Бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат и бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат. Энантиомеры бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (700 мг, 1.96 ммоль) разделяли с помощью хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0.1% NH_3H_2O MeOH]; B%: 20%-20%, 2.4; 180 мин) с получением бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (308 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества (ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 358.2 $(M+H)^+$; СФХ (пик энантиомера, элюирующегося первым, 1.076 мин); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9.20 - 8.85 (m, 1H), 7.50 - 7.18 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 4.29 - 4.10 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H), 1.48 (s, 9H) и бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (308 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества.

[00665] 3-(Метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (Промежуточное соединение AI)



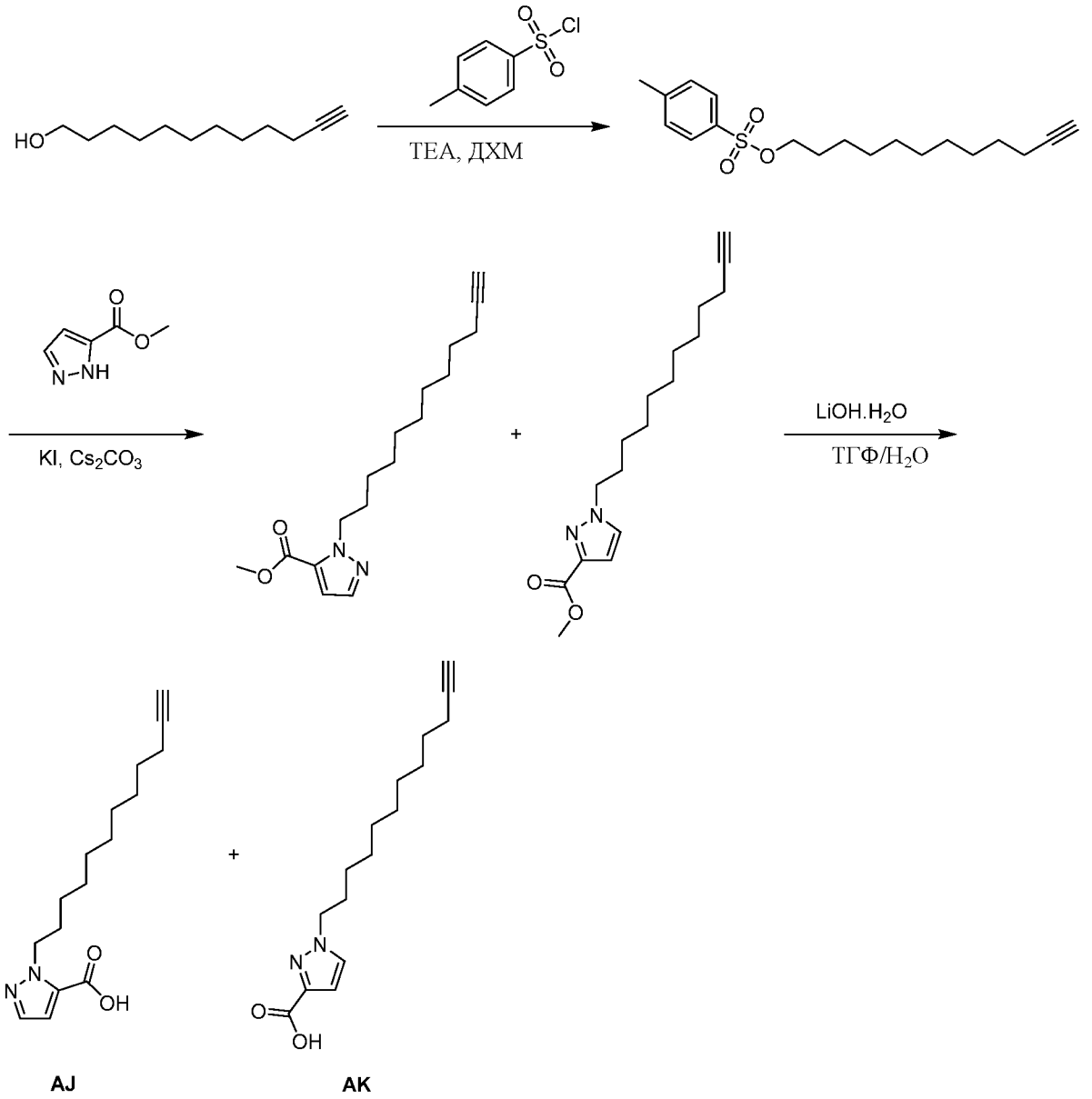
AI

[00666] Стадия 1 - Метил 1-метил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилат. Раствор метил 3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (1 г, 5.88 ммоль, CAS# 1208081-25-7) и DIEA (987 мг, 7.64 ммоль, 1.33 мл) в ДХМ (12 мл) охлаждали до 0 °C. Затем по каплям добавляли раствор MsCl (1.08 г, 9.43 ммоль, 730 мкл) в ДХМ (3 мл). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 45 минут, и затем перемешивали при 20 °C в течение 1 ч 15 мин. По завершении реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (30 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1.46 г, сырое) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 6.96 (s, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 4.19 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 3.01 (s, 3 H).

[00667] Стадия 2 - Метил 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат. К раствору метил 1-метил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (1.46 г, 5.88 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли NaOMe (635 мг, 11.8 ммоль) при 20 °C. Смесь перемешивали при 70 °C в течение 30 мин. По завершении реакционную смесь выливали в 0.5 н. HCl (30 мл) при перемешивании. Значение pH смеси доводили до 8 бикарбонатом натрия и затем экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA= от 50/1 до 8/1) с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 6.82 (s, 1 H) 4.34 (s, 2 H) 4.06 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H).

[00668] Стадия 3 - 3-(Метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота. К раствору метил 3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (740 мг, 4.02 ммоль) в ТГФ (7.6 мл) добавляли воду (2.5 мл) и моногидрат гидроксида лития (337 мг, 8.04 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. По завершении pH реакционной смеси доводили до 3-4 водн. раствором HCl (1 M) и затем разбавляли 25 мл воды и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (423 мг, выход 62%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 3.23 - 3.26 (m, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 13.12 - 13.51 (m, 1 H).

[00669] Метил 1-(додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (Промежуточное соединение AJ) и метил 1-(додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (Промежуточное соединение AK)

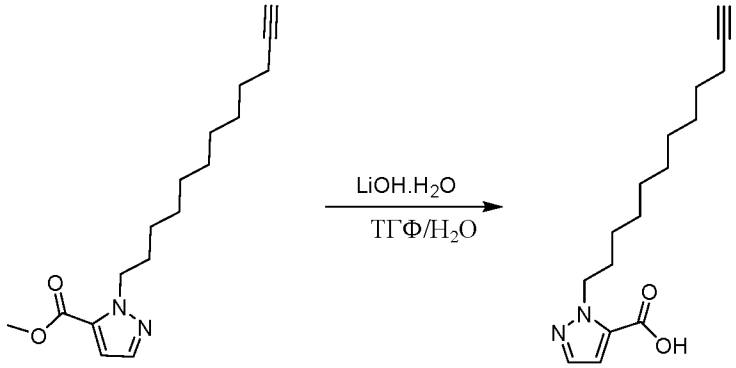


[00670] Стадия 1 - Додец-11-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат. К раствору додец-11-ин-1-ола (3 г, 16.5 ммоль, CAS# 18202-10-3) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (3.45 г, 18.1 ммоль, CAS# 98-59-9) в ДХМ (30 мл) добавляли TEA (5.00 г, 49.4 ммоль) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили путем добавления 50 мл NH_4Cl при 20°C, и затем разбавляли посредством 20 мл EtOAc и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл x 2), сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 15 / 1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (3.6 г, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7.78 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 4.00 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.73 (t, J = 2.8 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (dt, J = 2.4, 6.8 Гц, 2H), 1.53 (quin, J = 6.8 Гц, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 1.24 - 1.13 (m, 10H).

[00671] Стадия 2 - Метил 1-(додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат и метил 1-(додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат. К раствору метил 1H-пиразол-5-карбоксилата (1.19 г, 9.45 ммоль, CAS#15366-34-4) и додец-11-инил 4-метилбензолсульфоната (2.65 г, 7.88 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли KI (131 мг, 788 мкмоль) и Cs_2CO_3 (5.13 г, 15.8 ммоль), и затем смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (30 мл) при 20°C, и затем разбавляли посредством EtOAc 30 мл и экстрагировали с помощью EtOAc мл (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением метил 1-(додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (1 г, выход 43.7%) в виде белого твердого вещества (^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7.55 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.87 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.47 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.72 (t, J = 2.8 Гц, 1H), 2.13 (dt, J = 2.4, 6.8 Гц, 2H), 1.72 (quin, J = 7.2 Гц, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 2H), 1.22 (br s, 10H) и метил 1-(додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (1.1 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.55 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.47 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.72 (t, *J* = 2.8 Гц, 1H), 2.13 (dt, *J* = 2.8, 6.8 Гц, 2H), 1.72 (q, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 2H), 1.22 (br s, 10H).

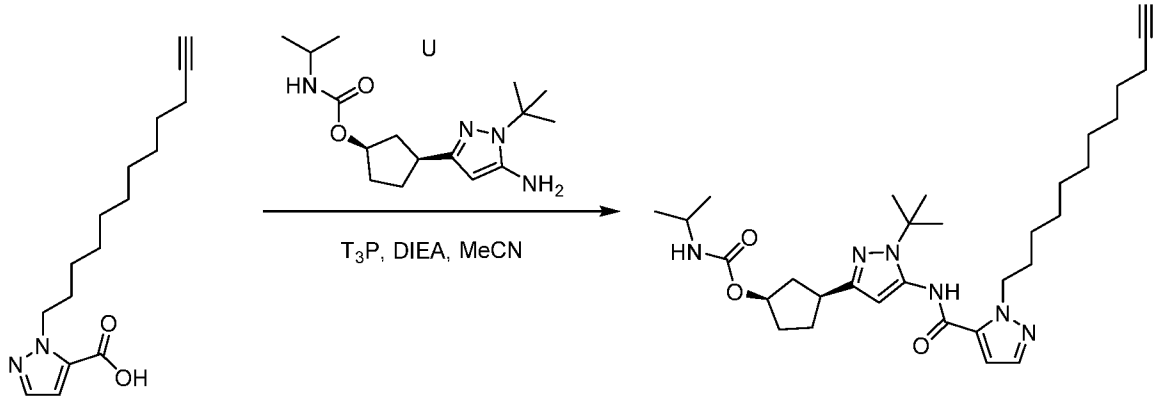
[00672] 1-(Додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота ((Промежуточное соединение AL)



AJ AL

[00673] Приготовляли раствор метил 2-додец-11-инилпиразол-3-карбоксилата (1 г, 3.44 ммоль, Промежуточное соединение AJ) и $LiOH.H_2O$ (578 мг, 13.8 ммоль) в ТГФ (12 мл) и H_2O (4 мл), и затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью 20 мл H_2O при 20 °C, затем разбавляли посредством 10 мл EtOAc и экстрагировали с помощью EtOAc мл (20 мл x 3). Значение pH водной фазы затем доводили до 3~4, и затем экстрагировали с помощью EtOAc мл (20 мл x 3). Органические слои промывали соляным раствором (20 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (930 мг) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13.95 - 11.71 (m, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.47 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.71 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.12 (dt, J = 2.4, 6.8 Гц, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.72 (quin, J = 7.2 Гц, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 1.22 (br s, 9H)

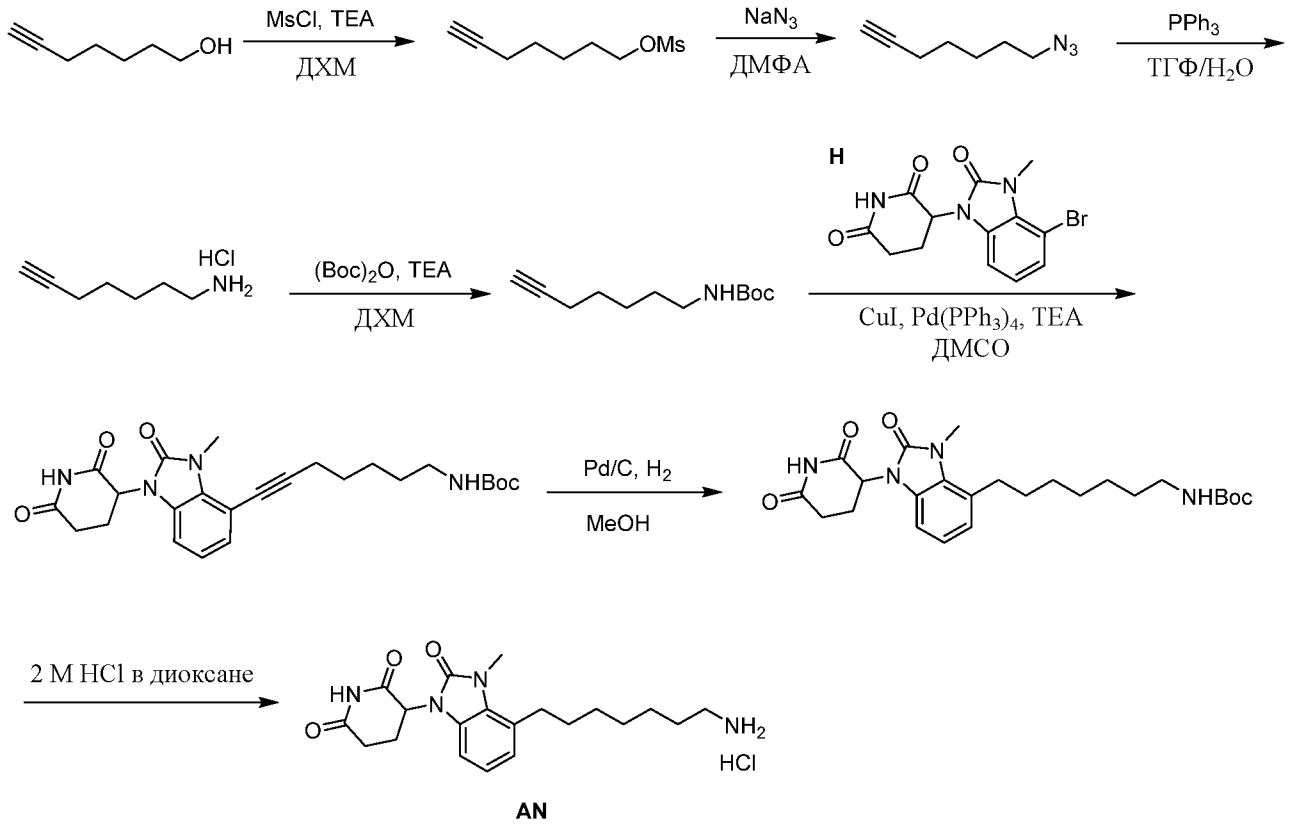
[00674] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение AM)



AL AM

[00675] К раствору 1-(додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (500 мг, 1.81 ммоль, Промежуточное соединение AL) и (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (558 мг, 1.81 ммоль, Промежуточное соединение U) в MeCN (10 мл) добавляли DIEA (1.17 г, 9.05 ммоль) и T_3P (3.45 г, 5.43 ммоль, 50% раствор), и смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) при 20°C, затем разбавляли посредством EtOAc (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 529 мкмоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 567.7 $(M+H)^+$.

[00676] 3-[4-(7-Аминогептил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение AN)



AN

[00677] Стадия 1 - Гепт-6-ин-1-ил метансульфонат. К перемешиваемому раствору гепт-6-ин-1-ола (30.00 г, 267.5 ммоль) в ДХМ (450.00 мл) порциями добавляли TEA (92.68 мл, 668.6 ммоль) и MsCl (45.95 г, 401.1 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь затем перемешивали в течение 2 ч при к.т. в атмосфере азота. По завершении смесь разбавляли водой (250 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (1 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.28-4.24 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 6H).

[00678] Стадия 2 - 7-Азидогепт-1-ин. К перемешиваемому раствору гепт-6-ин-1-ил метансульфоната (50.00 г, 262.8 ммоль) в ДМФА (500.0 мл) добавляли NaN_3 (25.63 г, 394.2 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь разбавляли водой (1 л). Полученную смесь экстрагировали с

помощью EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3 x 100 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (36 г) в виде светлого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3.30 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 2.23 (td, *J* = 6.8, 2.6 Гц, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.72-1.41 (m, 6H).

[00679] Стадия 3 - Гидрохлорид гепт-6-ин-1-амина. К перемешиваемому раствору 7-азидогепт-1-ина (36.00 г, 262.4 ммоль) в ТГФ (400 мл) и H_2O (40.00 мл) добавляли PPh_3 (103.24 г, 393.6 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °C в атмосфере азота. По завершении раствор концентрировали при пониженном давлении и разбавляли посредством ДХМ (300 мл). Смесь подкисляли до pH 1 с помощью HCl (2 M водн.) и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 100 мл). Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (38 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.09 (широкий, 3H), 2.82-2.67 (m, 3H), 2.18-2.14 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 4H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 112.2$.

[00680] Стадия 4: *Трет*-бутил *N*-(гепт-6-ин-1-ил)карбамат. К перемешиваемому раствору гидрохлорида гепт-6-ин-1-амина (28.00 г, 190.5 ммоль) в ДХМ (500.00 мл) порциями добавляли TEA (144.8 мл, 952.4 ммоль) и Boc_2O (62.28 г, 285.7 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь разбавляли водой (1 л) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 x 300 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (1:1), с получением указанного в заголовке соединения (40 г, выход 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4.56-4.52 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.21 (td, *J* = 7.0, 2.6 Гц, 2H), 1.96 (t, *J* = 2.7 Гц, 1H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.46 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1 - 56)]^+ = 156.2$.

[00681] Стадия 5 - *Трет*-бутил *N*-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]гепт-6-ин-1-ил]карбамат. К перемешиваемой смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (8.00 г, 23. 7

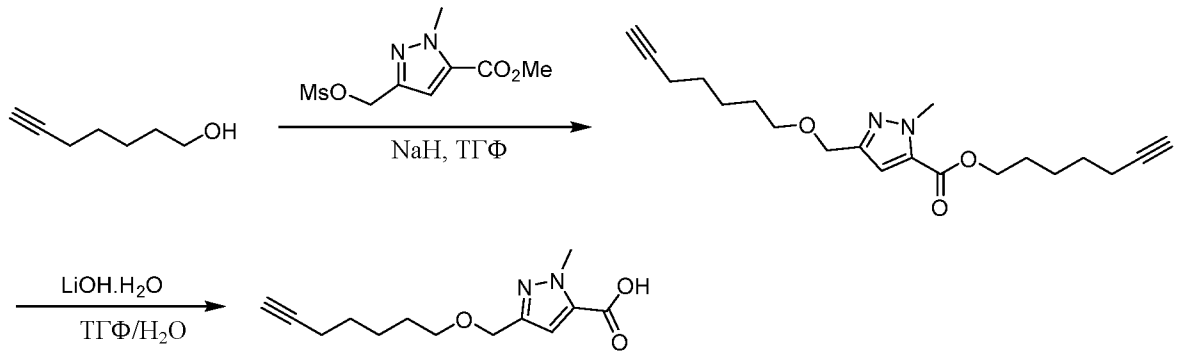
ммоль, Промежуточное соединение H) и *трет*-бутил *N*-(гепт-6-ин-1-ил)карбамата (10.00 г, 47.32 ммоль) в DMA (50.00 мл) и TEA (25.00 мл) добавляли CuI (450.55 мг, 2.366 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2.73 г, 2.34 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °C в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3 x 50 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Spherical C18, 20~40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода (0.05% FA), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 45 мл/мин; градиент (B%): 5%~5%, 8 мин; 40%~70%, 30 мин; 70%~95%; 0 мин; 95%, 5 мин; детектор: 254 нм; Rt: 22.3 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (6 г, выход 54%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 6.81 (t, *J* = 5.9 Гц, 1H), 5.39 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.99-2.79 (m, 3H), 2.78-2.56 (m, 2H), 2.51-2.47(m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Гц, 2H), 1.43-1.39 (m, 4H), 1.36 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 469.3.

[00682] Стадия 6 - *Трет*-бутил *N*-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]гептил]карбамат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]гепт-6-ин-1-ил]карбамата (6.50 г, 13.9 ммоль) в MeOH (500 мл) порциями добавляли Pd/C (2.21 г, 20.8 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере водорода. По завершении полученную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с помощью MeOH (5 x 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.77 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.37 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.95-2.86 (m, 5H), 2.80-2.57 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.563-1.56 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 17H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 473.3.

[00683] Стадия 7 - гидрохлорид 3-(4-(7-аминогептил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона. К перемешиваемому

раствору *трет*-бутил *N*-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]гептил]карбамата (6.00 г, 12.9 ммоль) в ДХМ (50.00 мл) по каплям добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (20 мл) при к.т. в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (4.5 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.85 (широкий, 3H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 12.7, 5.4 Гц, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.97- 2.83 (m, 3H), 2.80-2.63 (m, 4H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 4H), 1.43-1.24 (m, 6H). ЖХ/МС (ЭРИ, m/z): $[(M + 1)]^+$ = 373.3.

[00684] <u>3-((Гепт-6-ин-1-илокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (Промежуточное соединение AO)</u>



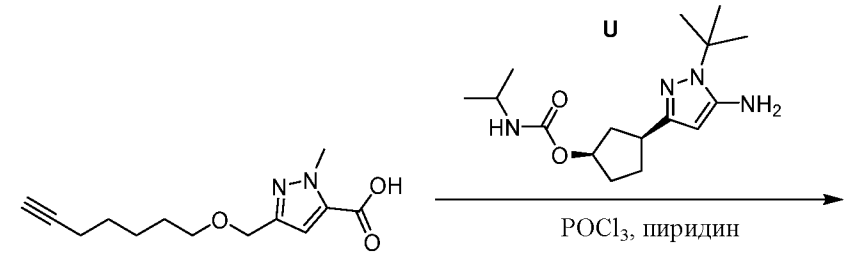
AO

[00685] Стадия 1 - Гепт-6-ин-1-ил 3-((гепт-6-ин-1-илокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат. К раствору гепт-6-ин-1-ола (618 мг, 5.51 ммоль, CAS# 63478-76-2) в ТГФ (8 мл) добавляли гидрид натрия (264 мг, 6.61 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C, и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч. Затем добавляли раствор метил 1-метил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (800 мг, 2.76 ммоль, синтезировали согласно Стадиям 1-2 получения Промежуточного соединения AI) в ТГФ (2 мл), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью 20 мл H_2O при 20 °C и затем экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный

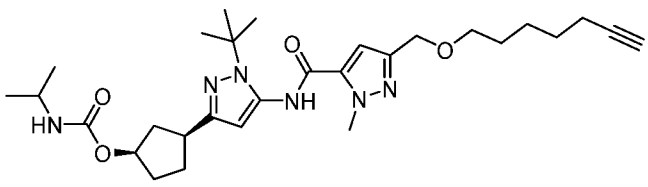
эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 51.84%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 345.2(M+H)$^+$.

[00686] Стадия 2 - 3-((гепт-6-ин-1-илокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота. К раствору гепт-6-ин-1-ил 3-((гепт-6-ин-1-илокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (600 мг, 1.74 ммоль) в H_2O (1 мл) и ТГФ (4 мл) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (292 мг, 6.97 ммоль), и затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и разбавляли посредством H_2O (5 мл), и затем экстрагировали с помощью EtOAc (8 мл x 3). Значение pH водной фазы затем доводили до 3~4, и экстрагировали с помощью EtOAc (8 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (400 мг) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 13.35 - 13.25 (m, 1H), 6.80 - 6.66 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.38 (q, J = 6.0 Гц, 3H), 3.29 (br s, 3H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.14 (dt, J = 2.4, 6.8 Гц, 4H), 1.44 - 1.34 (m, 9H).

[00687] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(3-((гепт-6-ин-1-илокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение AP)



AO

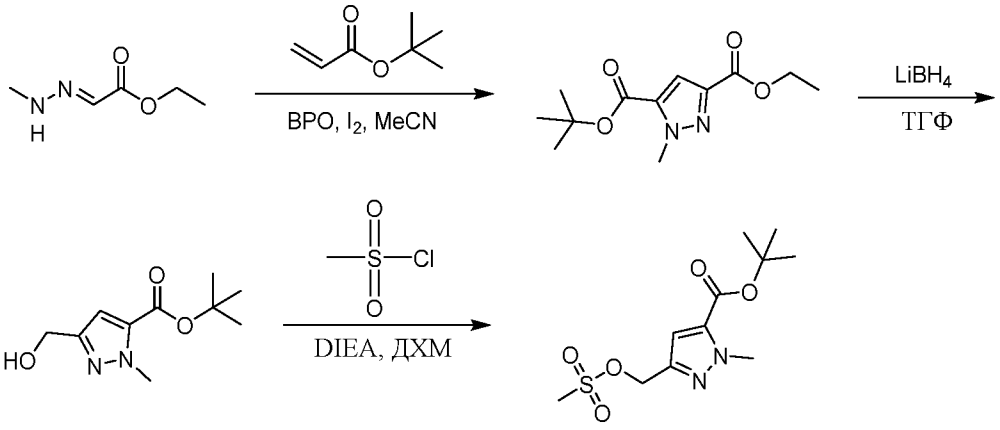


AP

[00688] К раствору 3-((гепт-6-ин-1-илокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (243 мг, 973 мкмоль, Промежуточное соединение AO) и

((1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (200 мг, 648 мкмоль, Промежуточное соединение U) в пиридине (2 мл) добавляли $POCl_3$ (199 мг, 1.3 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили путем добавления 3 мл ледяного $NaHCO_3$ при 20°C и экстрагировали с помощью EtOAc мл (2 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, петролейный эфир : этилацетат = 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 20%) в виде желтого твердого вещества . ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 6.67 - 6.59 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 1H), 5.00 (br dd, J = 2.8, 4.4 Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.54 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 2.21 (dt, J = 2.4, 6.8 Гц, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.94 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.66 (s, 8H), 1.63 - 1.46 (m, 6H), 1.19 - 1.11 (m, 6H).

[00689] *Трет*-бутил 1-метил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (Промежуточное соединение AQ)



AQ

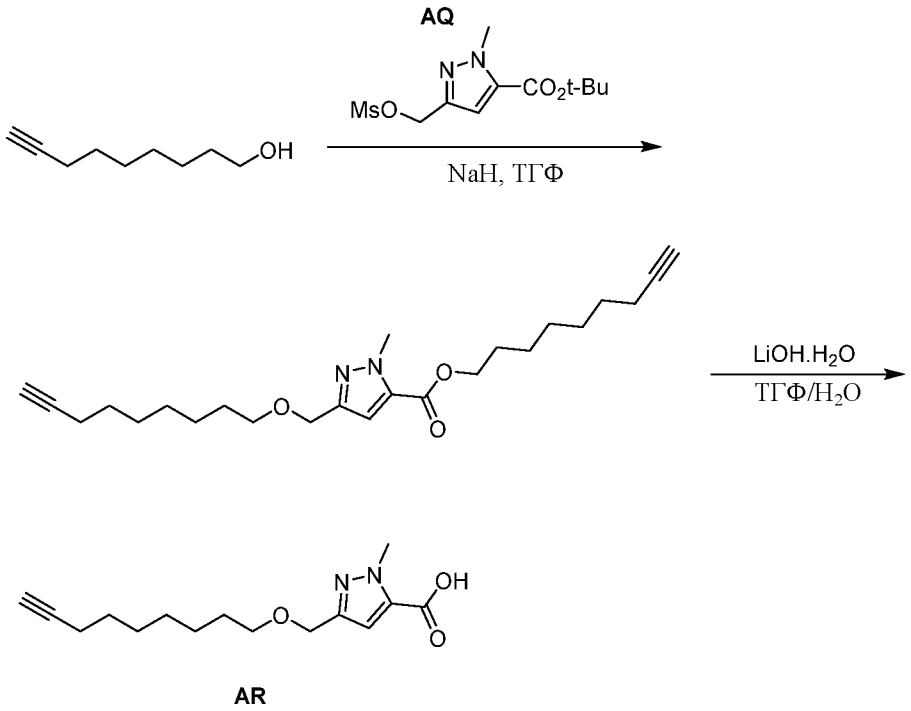
[00690] Стадия 1 - 5-*Трет*-бутил 3-этил 1-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат. Раствор этил (E)-этил 2-(2-метилгидразоно)ацетата (10 г, 76.8 ммоль, MDL# MFCD31391018), *трет*-бутил акрилата (14.8 г, 115 ммоль), I_2 (3.9 г, 15.4 ммоль, CAS#1663-39-4) и пероксида бензоила (55.8 г, 230 ммоль) в ACN (180 мл) перемешивали при 80 °C в течение 6 ч. По завершении смесь гасили с помощью Na_2SO_3 (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (200 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (6.5 г, выход 33%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7.15 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.2 Гц, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.2 Гц, 4H).

[00691] Стадия 2 - *трет*-Бутил 3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат. К раствору 5-*трет*-бутил 3-этил 1-метил-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилата (6.5 г, 25.6 ммоль) в ТГФ (60 мл) медленно добавляли $LiBH_4$ (3 г, 138 ммоль) при 0 °C, и затем смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. По завершении реакционную смесь гасили путем добавления по каплям H_2O (60 мл) при 20 °C, и затем раствор экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (60 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (2.5 г, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 213.3 $(M+H)^+$.

[00692] Стадия 3 - *трет*-Бутил 1-метил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилат. К раствору *трет*-бутил 3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (2.4 г, 11.3 ммоль) и DIEA (4.39 г, 33.9 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли метансульфонилхлорид (1.94 г, 16.9 ммоль) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ. водн., 20 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.5 г, выход 46%) в виде желтой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.91 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

[00693] 1-Метил-3-((нон-8-ин-1-илокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (Промежуточное соединение AR)



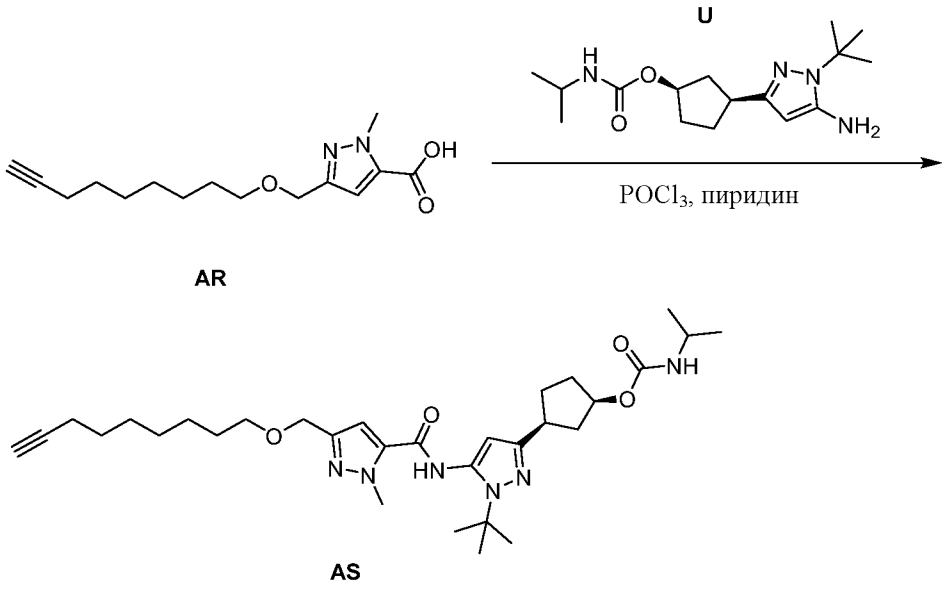
AR

[00694] Стадия 1 - Нон-8-ин-1-ил 1-метил-3-((нон-8-ин-1-илокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилат. К раствору нон-8-ин-1-ола (724 мг, 5.17 ммоль, CAS# 10160-28-8) в ТГФ (8 мл) порциями добавляли гидрид натрия (248 мг, 6.20 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч. Далее по каплям добавляли раствор *трет*-бутил 1-метил-3-(((метилсульфонил)окси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (750 мг, 2.58 ммоль, Промежуточное соединение AQ) в ТГФ (4 мл), и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (600 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 401.3$(M+H)^+$.

[00695] Стадия 2 - 1-Метил-3-((нон-8-ин-1-илокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота. К раствору нон-8-ин-1-ил 1-метил-3-((нон-8-ин-1-илокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (600 мг, 1.50 ммоль) в H_2O (2 мл) и ТГФ (8 мл) одной порцией добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (251 мг, 5.99 ммоль), и затем

полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и разбавляли посредством H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (8 мл x 3). Значение pH водной фазы затем доводили до 3 ~ 4, и экстрагировали с помощью EtOAc (8 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (400 мг) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 279.1 $(M+H)^+$.

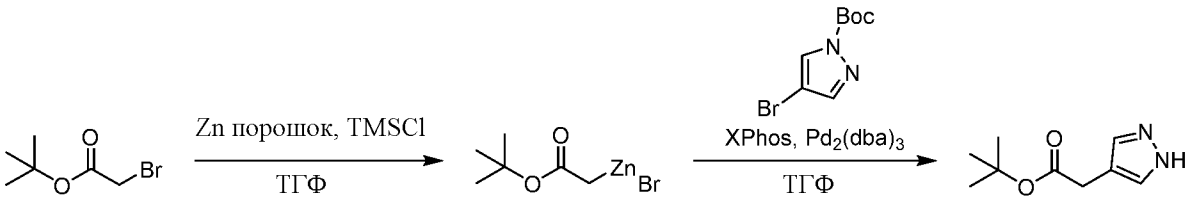
[00696] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-метил-3-((нон-8-ин-1-илокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение AS)



[00697] К раствору 1-метил-3-((нон-8-ин-1-илокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (400 мг, 1.44 ммоль, Промежуточное соединение AR) и (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (488 мг, 1.58 ммоль, Промежуточное соединение U) в пиридине (4 мл) по каплям добавляли $POCl_3$ (441 мг, 2.87 ммоль) при 0 °C, и затем полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили ледяной H_2O (5 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке

соединения (210 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.92 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (br d, J = 5.6 Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.72 (t, J = 2.8 Гц, 1H), 2.39 (br dd, J = 8.0, 14.4 Гц, 2H), 2.13 (dt, J = 2.8, 6.8 Гц, 2H), 1.96 (br d, J = 7.2 Гц, 1H), 1.86 (td, J = 3.2, 5.6 Гц, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.56 (s, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.43 - 1.27 (m, 8H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

[00698] *Трет*-бутил 2-(1H-пиразол-4-ил)ацетат (AT)

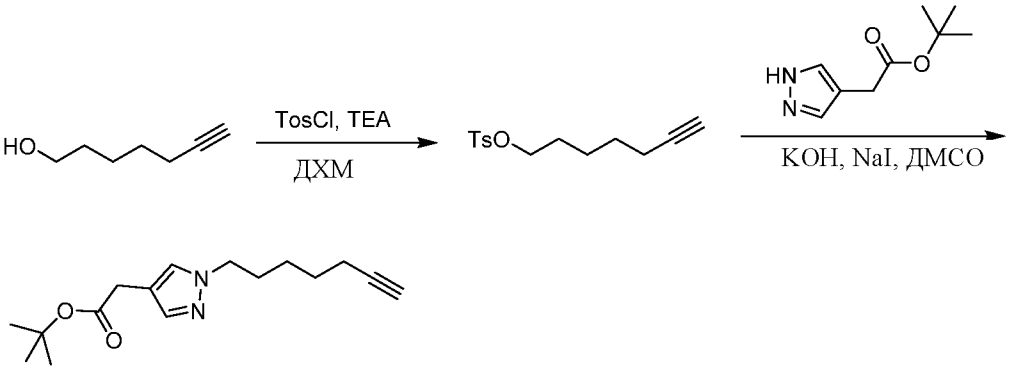


AT

[00699] Стадия бромид 1 - (2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)цинка(II). К раствору HCl (1 M, 232 мл) медленно добавляли Zn (40.6 г, 622 ммоль, порошок). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 5 мин. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали ацетоном (100 мл x 2). Затем твердое вещество сушили в вакууме. Смесь Zn (27 г) и TMSCl (2.23 г, 20.5 ммоль) в сухом ТГФ (120 мл) нагревали до 60 °C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли раствор *трет*-бутил 2-бромацетата (40 г, 205 ммоль, CAS#5292-43-3) в ТГФ (270 мл). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 0.5 часа. Смесь фильтровали и фильтрат использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00700] Стадия 2 - *Трет*-бутил 2-(1H-пиразол-4-ил)ацетат. К смеси *трет*-бутил 4-бромпиразол-1-карбоксилата (25 г, 101 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (4 г, 4.37 ммоль) и XPhos (4.5 г, 9.44 ммоль) одной порцией добавляли раствор бром-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)цинка (52.7 г, 202 ммоль) в ТГФ (380 мл) под N_2. Смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 часов под N_2. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (силикагель 1000 меш, петролейный эфир/этилацетат = 10/1, 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 27.4 ммоль, выход 27%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.57 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

[00701] Изопропил 2-(1-(гепт-6-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)ацетат (Промежуточное соединение AU)



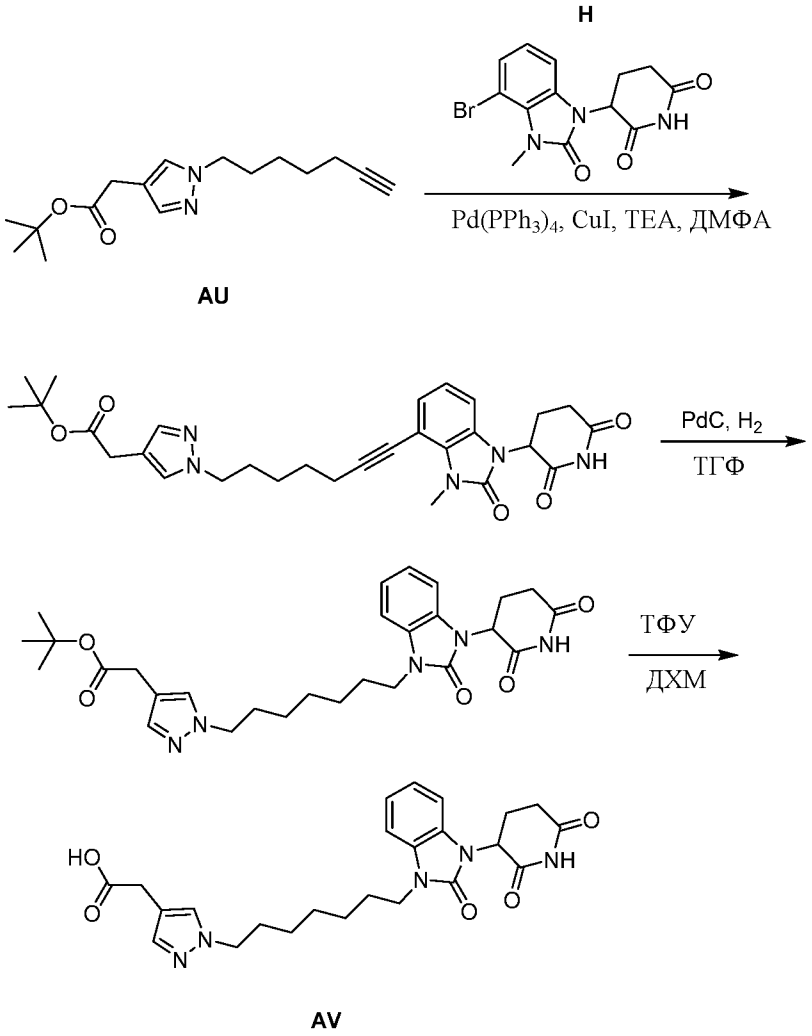
AU

[00702] Стадия 1: Гепт-6-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат. К раствору гепт-6-ин-1-ола (1.00 г, 8.92 ммоль, CAS# 63478-76-2) и TEA (2.71 г, 26.75 ммоль) в ДХМ (12 мл) медленно добавляли TosCl (1.87 г, 9.81 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. По завершении смесь разбавляли посредством ДХМ (20 мл), затем промывали водой (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (силикагель 1000 меш, петролейный эфир/этилацетат = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (2.00 г, выход 84%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.80 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 4.04 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (dt, J_1 = 6.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 2H), 1.93 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 4H).

[00703] Стадия 2 - Изопропил 2-(1-(гепт-6-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)ацетат. К раствору *трет*-бутил 2-(1H-пиразол-4-ил)ацетата (400 мг, 2.20 ммоль, Промежуточное соединение AT) в ДМСО (6 мл) одной порцией добавляли KOH (370 мг, 6.59 ммоль) и гепт-6-инил 4-метилбензолсульфонат (760 мг, 2.85 ммоль) с последующим добавлением NaI (33 мг, 0.22 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. По завершении остаток выливали в ледяную воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (1000 меш силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 20/1) с получением указанного в

заголовке соединения (350 мг, выход 48%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 277.1 $(M+H)^+$.

[00704] 2-(1-(7-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)уксусная кислота (Промежуточное соединение AV)



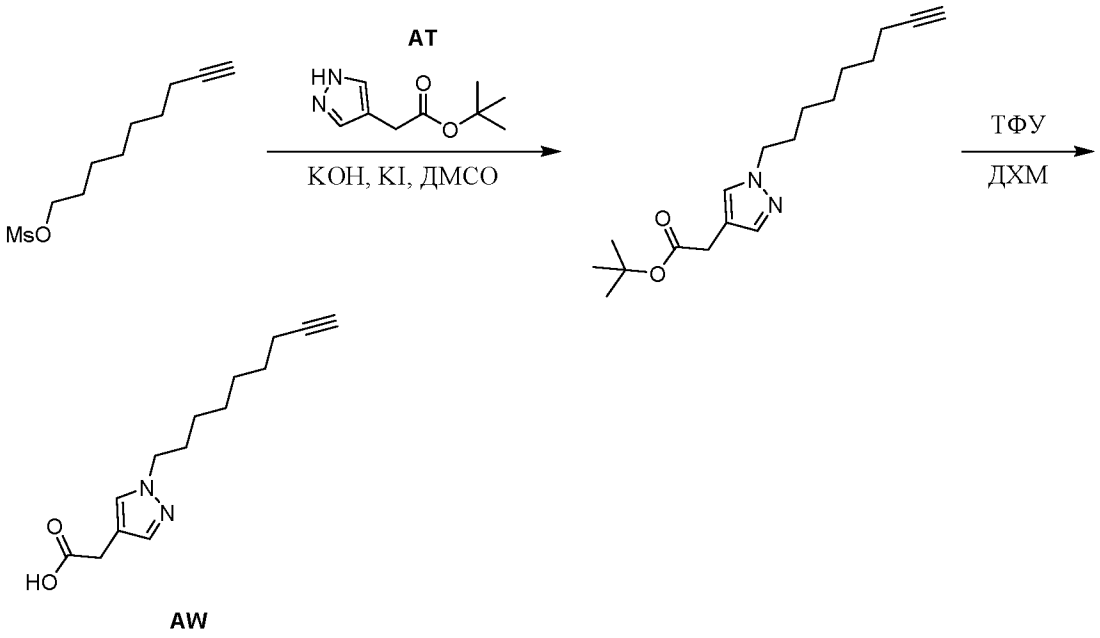
[00705] Стадия 1 - *Трет*-бутил 2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)гепт-6-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)ацетат. К смеси 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (245 мг, 0.72 ммоль, Промежуточное соединение H), *трет*-бутил 2-(1-гепт-6-инилпиразол-4-ил)ацетата (200 мг, 0.61 ммоль, Промежуточное соединение AU), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (51 мг, 0.07 ммоль) и CuI (14 мг, 0.07 ммоль) в ДМФА (8 мл) одной порцией добавляли TEA (110 мг, 1.09 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 ч под N_2. По завершении смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка:

Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 40% - 70%, 11.5 мин), и затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 534.3 $(M+H)^+$.

[00706] Стадия 2 - *Трет*-бутил 2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)ацетат. К раствору *трет*-бутил 2-[1-[7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]гепт-6-инил]пиразол-4-ил]ацетата (40 мг, 0.07 ммоль) в ТГФ (3 мл) одной порцией добавляли Pd/C (20 мг, 10 мас.%). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, выход 97%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 538.4 $(M+H)^+$.

[00707] Стадия 3 - 2-(1-(7-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)уксусная кислота. К раствору *трет*-бутил 2-[1-[7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]гептил]пиразол-4-ил]ацетата (39 мг, 0.07 ммоль) в ДХМ (1.5 мл) медленно добавляли ТФУ (462 мг, 4.05 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, выход 97%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 482.3 $(M+H)^+$.

[00708] 3-(1-(Нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)уксусная кислота (Промежуточное соединение AW)

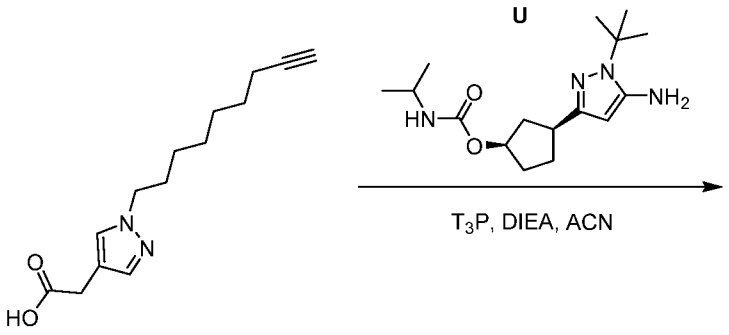


[00709] Стадия 1 - *Трет*-бутил 2-(1-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)ацетат. К раствору *трет*-бутил 2-(1H-пиразол-4-ил)ацетата (667 мг, 3.66 ммоль, Промежуточное соединение AT) и нон-8-ин-1-ил метансульфоната (1.2 г, 5.50 ммоль, синтезировали согласно Стадии 1 получения Промежуточного соединения O) в ДМСО (14 мл) добавляли KOH (616 мг, 11.0 ммоль) и KI (60.8 мг, 366 мкмоль) при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (4 × 10 мл), и сушили над сульфатом натрия. Затем раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат = от 100:1 до 100: 30) с получением указанного в заголовке соединения (0.8 г, выход 71.7%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.10 (dt, *J* = 2.6, 7.1 Гц, 2H), 1.87 - 1.84 (m, 1H), 1.78 (td, *J* = 7.1, 14.2 Гц, 2H), 1.41 - 1.22 (m, 18H).

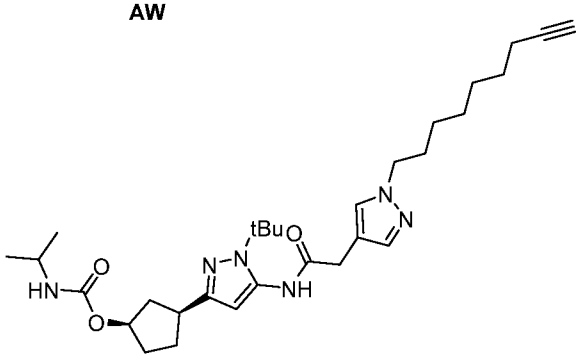
[00710] Стадия 2 - 3-(1-(Нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)уксусная кислота. К раствору *трет*-бутил 2-(1-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)ацетата (400 мг, 1.31 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1.54 г, 13.5 ммоль) при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч в атмосфере

азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (8 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Затем органическую фазу фильтровали с получением фильтрата и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (370 мг) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7.6 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.19 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.21 - 2.15 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.87 (quin, *J* = 7.2 Гц, 2H), 1.46 - 1.30 (m, 8H).

[00711] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(2-(1-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)ацетамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение AX)



AW

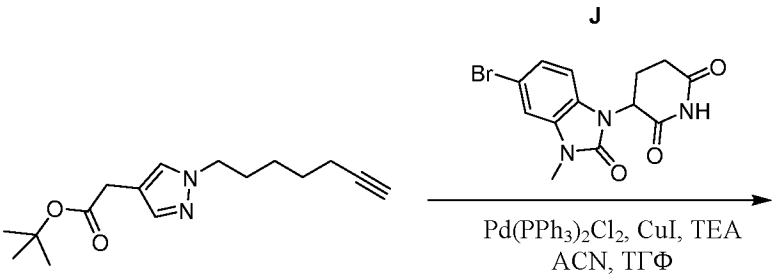


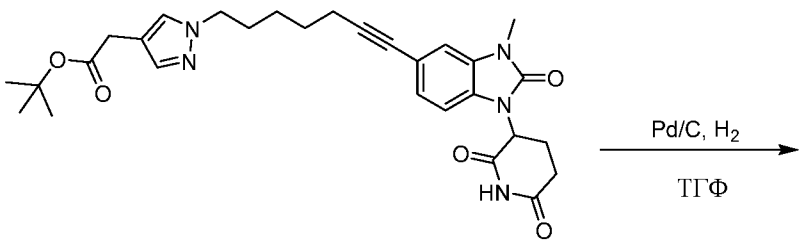
AX

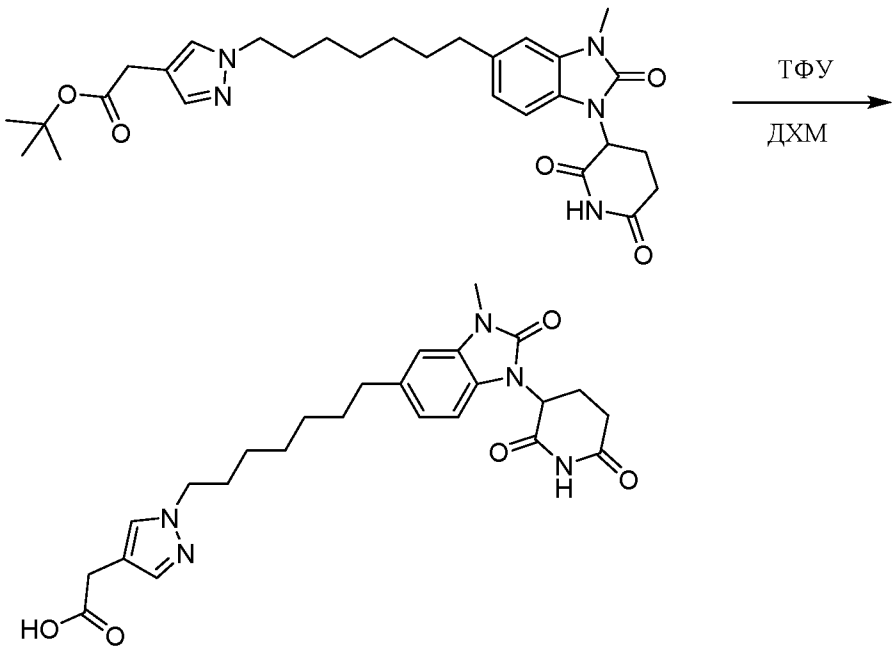
[00712] К раствору (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (400 мг, 1.30 ммоль, Промежуточное соединение U) и 2-(1-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)уксусной кислоты (611 мг, 2.46 ммоль, Промежуточное соединение AW) в ACN (4 мл) добавляли T_3P (2.48 г, 3.89 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (838 мг, 6.48 ммоль) при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенную

органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 5 мл) и сушили над сульфатом натрия. Затем органическую фазу фильтровали с получением фильтрата и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 15) с получением указанного в заголовке соединения (0.5 г, 928 мкмоль, выход 72%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 1H), 4.13 (tt, *J* = 3.5, 7.2 Гц, 3H), 3.81 (br d, *J* = 6.6 Гц, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.07 (quin, *J* = 8.5 Гц, 1H), 2.44 (td, *J* = 6.9, 13.8 Гц, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.94 (t, *J* = 2.6 Гц, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 6H), 1.58 - 1.47 (m, 3H), 1.43 (s, 8H), 1.37 - 1.30 (m, 4H), 1.18 - 1.12 (m, 6H).

[00713] 2-(1-(7-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)уксусная кислота (Промежуточное соединение AY)







AY

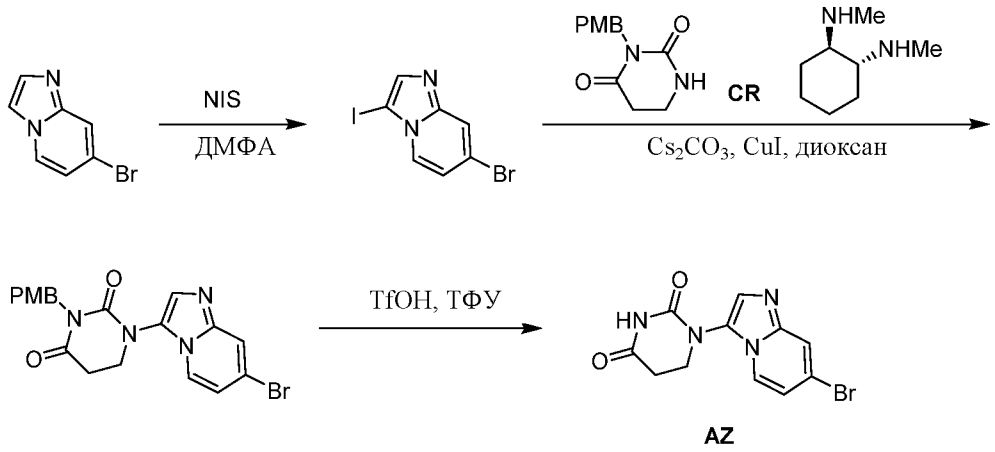
[00714] Стадия 1: *трет*-бутил 2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)гепт-6-ин-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил)ацетат. К смеси *трет*-бутил 2-(1-гепт-6-инилпиразол-4-ил)ацетата (100 мг, 0.30 ммоль, Промежуточное соединение AU), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (122 мг, 0.36 ммоль, Промежуточное соединение J), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (25 мг, 0.04 ммоль) и CuI (7 мг, 0.04 ммоль) в ТГФ (1.5 мл) и ACN (1.5 мл) одной порцией добавляли TEA (55 мг, 0.54 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 ч под N_2. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 40% - 70%, 11.5 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 534.3 $(M+H)^+$.

[00715] Стадия 2 - *Трет*-бутил 2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)гептил)-1Н-пиразол-4-ил)ацетат. К раствору *трет*-бутил 2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)гепт-6-ин-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил)ацетата (70 мг, 0.13 ммоль) в ТГФ (3 мл) одной порцией добавляли Pd/C (20 мг, 10 мас.%). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и фильтрат

концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 538.4 $(M+H)^+$.

[00716] Стадия 3 - 2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)уксусная кислота. К раствору *трет*-бутил 2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)ацетата (70 мг, 0.13 ммоль) в ДХМ (2 мл) медленно добавляли ТФУ (770 мг, 6.75 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 3 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 482.3 $(M+H)^+$.

[00717] 1-(7-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение AZ)



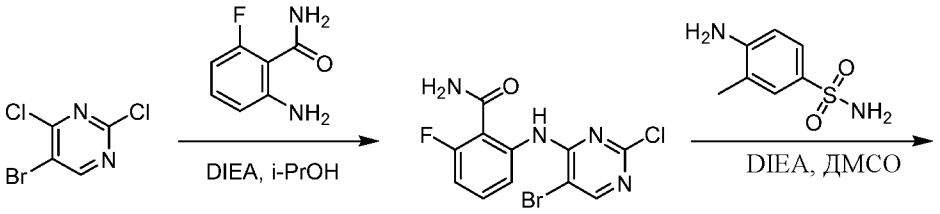
AZ

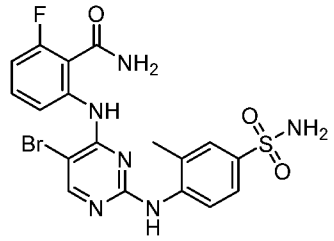
[00718] Стадия 1 - 7-Бром-3-йодимидазо[1,2-a]пиридин. К раствору 7-бромимидазо[1,2-a]пиридина (9.50 г, 48.2 ммоль, CAS# 808744-34-5) в ДМФА (150 мл) добавляли NIS (13.02 г, 57.86 ммоль) при 25 °C. Смесь затем перемешивали при 100 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь выливали в 400 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 2). Органический слой промывали водой (200 мл), насыщенным соляным раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 120 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~5% этилацетат/петролейный эфир @ 150 мл/мин) с получением соединения (11.6 г, выход 74%) в виде черно-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 2.0, 7.3 Гц, 1H).

[00719] Стадия 2 - 1-(7-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион. К раствору 3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (4.00 г, 17.0 ммоль, Промежуточное соединение CR) и 7-бром-3-йодимидазо[1,2-a]пиридина (6.62 г, 20.4 ммоль) в 1,4-диоксане (80.0 мл) добавляли Cs_2CO_3 (11.1 г, 34.1 ммоль), CuI (650 мг, 3.42 ммоль) и (1R,2R)-N1,N2-диметил циклогексан-1,2-диамин (485 мг, 3.42 ммоль) при 25 °C под N_2. Затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь выливали в 200 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл), насыщенным соляным раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с силикагелем, элюируя смесями петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1 с получением указанного в заголовке соединения (2.00 г, выход 27%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 429.0 $(M+H)^+$.

[00720] Стадия 3 - 1-(7-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион. Раствор 1-(7-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (0.90 г, 2.10 ммоль) в ТФУ (10 мл) и TfOH (0.2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 4 часов. По завершении смесь концентрировали с получением остатка, затем pH остатка доводили до 6-7 с помощью TEA при 0°C. Смесь концентрировали с получением остатка. Остаток суспендировали в EtOAc (30 мл) и перемешивали в течение 0.5 ч. Суспензию фильтровали и остаток на фильтре концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (485 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.4 Гц, 1H), 3.80 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.82 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 309.0 $(M+H)^+$.

[00721] 2-[[5-Бром-2-(2-метил-4-сульфамоил-анилино)пиримидин-4-ил]амино]-6-фтор-бензамид (Промежуточное соединение BA)





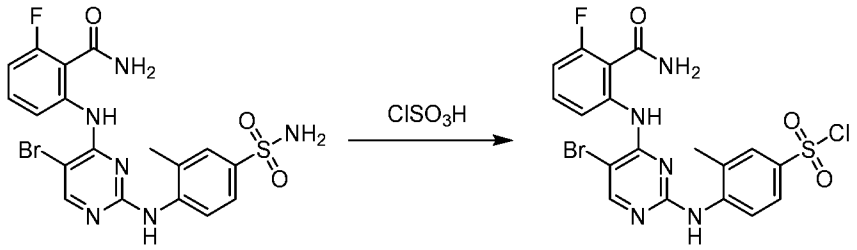
BA

[00722] Стадия 1 - 2-((5-Бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-6-фторбензамид. К раствору 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (5.00 г, 21.9 ммоль, CAS# 36082-50-5) и 2-амино-6-фторбензамида (3.72 г, 24.1 ммоль, CAS# 115463-59-9) в i-PrOH (50 мл) одной порцией добавляли DIPEA (5.67 г, 43.8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 24 ч с получением желтого раствора. По завершении реакционную смесь фильтровали через набивку целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0.83 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23-8.14 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H); ЖХ/МС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+$ = 346.7.

[00723] Стадия 2 - 2-((5-Бром-2-((2-метил-4-сульфамоилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-6-фторбензамид. К раствору 2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-6-фторбензамида (200 мг, 0.57 ммоль) и 4-амино-3-метилбензолсульфонамида (108 мг, 0.57 ммоль, CAS# 53297-70-4) в 2-бутаноле (3 мл) одной порцией добавляли ТФУ (770 мг, 6.75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение 24 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали через набивку целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт растирали с EtOH при 25 °C в течение 30 мин с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 18%) в виде фиолетового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 6.30-6.27 (m, 1H), 6.29-6.27 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.46-4.44 (m, 2H), 4.19-4.17 (m, 1H),

4.14-4.12 (m, 3H), 3.9-3.96 (m, 2H), 3.93-3.92 (m, 3H), 2.26 (s, 2H); ЖХ/МС (ЭРИ, m/z): $[M+1]^+ = 469.9$.

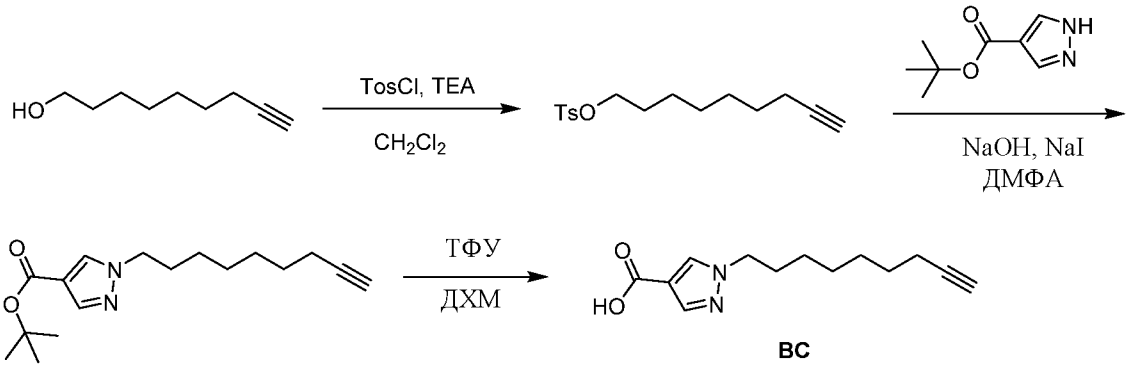
[00724] 4-((5-Бром-4-((2-карбамоил-3-фторфенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид (Промежуточное соединение BB)



BA BB

[00725] Раствор 2-[[5-бром-2-(2-метил-4-сульфамоил-анилино)пиримидин-4-ил]амино]-6-фтор-бензамида (100 мг, 0.20 ммоль) в $ClSO_3H$ (0.20 ммоль, 2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь выливали на лед. Смесь затем экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС ($ЭРИ^+$) *m/z* 515.9 $(M+H)^+$.

[00726] 1-(Нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение BC)



BC

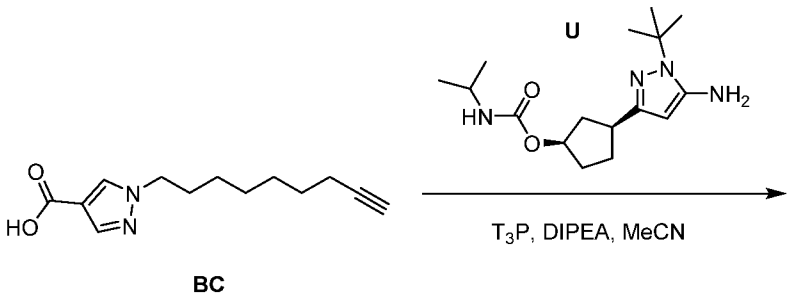
[00727] Стадия 1 - Нон-8-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат. К смеси нон-8-ин-1-ола (1.50 г, 10.7 ммоль, CAS#10160-28-8) в ДХМ (20 мл) добавляли TosCl (2.65 г, 13.90 ммоль) и TEA (3.25 г, 32.10 ммоль) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (10 мл) и H_2O (5 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем

(ISCO®; колонка: 40 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~13% этилацетат/петролейный эфир @ 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (2.80 г, выход 67%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.78 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 4.00 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.69 (t, J = 2.8 Гц, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.10 (dt, J_1 = 7.2 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 2H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.29-1.13 (m, 6H).

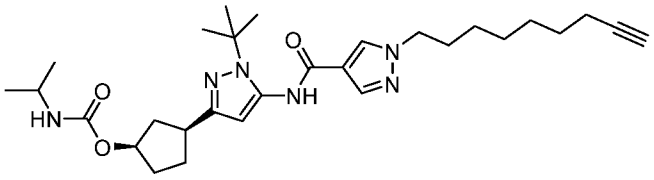
[00728] Стадия 2 - *Трет*-бутил 1-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат. К смеси нон-8-инил 4-метилбензолсульфоната (2.80 г, 7.13 ммоль), *трет*-бутил 1H-пиразол-4-карбоксилата (1.00 г, 5.95 ммоль, CAS# 611239-23-7) и NaOH (713 мг, 17.8 ммоль) в ДМФА (20 мл) одной порцией добавляли NaI (89 мг, 0.60 ммоль), затем смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и H_2O (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали соляным раствором (5 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 40 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~22% этилацетат/петролейный эфир @ 50 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1.30 г, выход 75%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 292.2 $(M+H)^+$.

[00729] Стадия 3 - 1-(Нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота. К смеси *трет*-бутил 1-нон-8-инилпиразол-4-карбоксилата (1.30 г, 4.48 ммоль) в ДХМ (9 мл) добавляли ТФУ (4.62 г, 40.5 ммоль), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: FA) с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, выход 91%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 235.4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13.00-11.35 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.11 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 2.72 (t, J = 2.8 Гц, 1H), 2.13 (dt, J_1 = 6.8 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 4H), 1.21-1.16 (m, 2H).

[00730] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение BD)



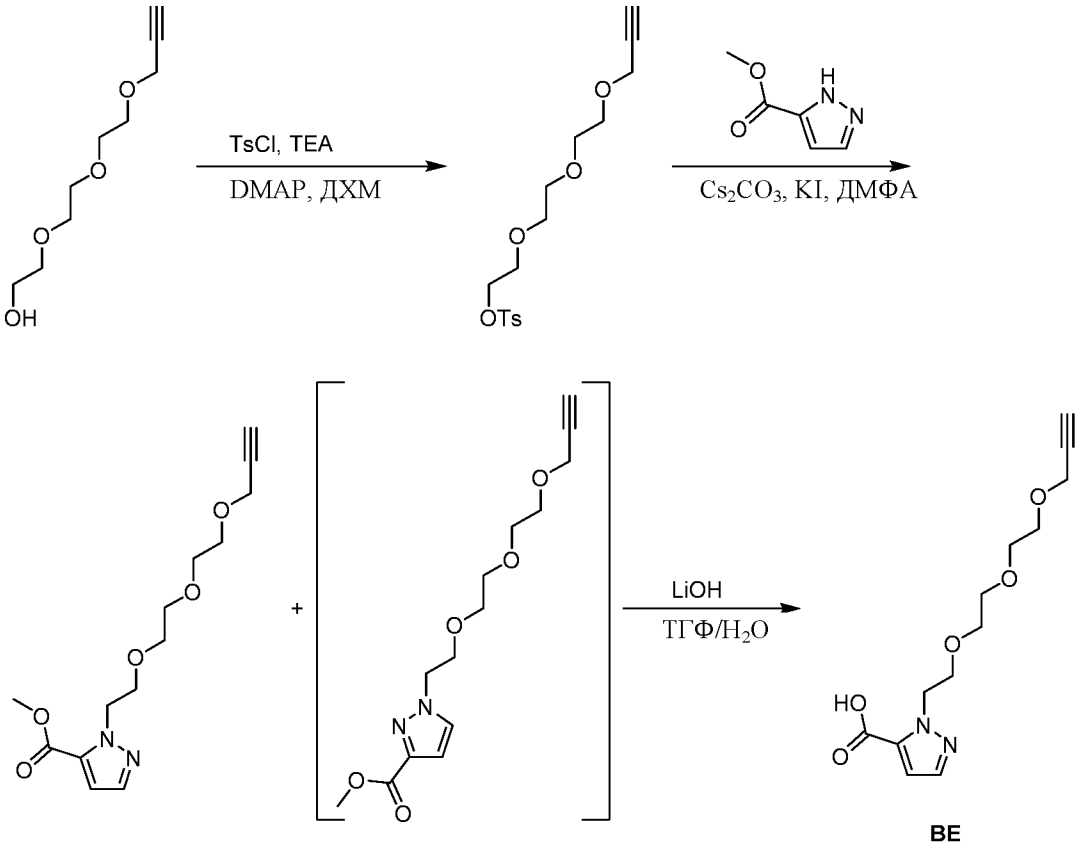
BC



BD

[00731] К смеси 1-(нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (137 мг, 0.58 ммоль, Промежуточное соединение BC) и (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (150 мг, 0.49 ммоль, Промежуточное соединение U) в MeCN (2 мл) одной порцией добавляли T_3P (464 мг, 1.46 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIPEA (94 мг, 0.73 ммоль), и затем смесь перемешивали при 50 °C в течение 48 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 25 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир @ 50 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 56%) в виде белой смолы. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 525.2 $(M+H)^+$.

[00732] 1-(2-(2-(2-(Проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (Промежуточное соединение BE)

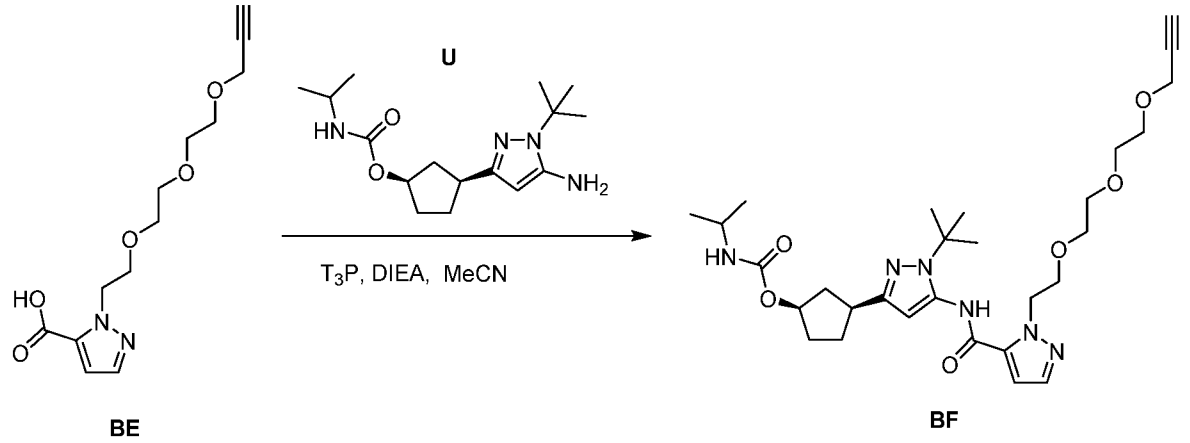


[00733] Стадия 1 - 2-(2-(2-(Проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфонат. К раствору 2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этанола (10 г, 53.1 ммоль, CAS# 208827-90-1) и TosCl (12.1 г, 63.7 ммоль) в ДХМ (110 мл) одной порцией добавляли TEA (16.1 г, 159 ммоль) и DMAP (259 мг, 2.13 ммоль). Затем смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 12 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (120 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2 × 120 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 120 мл) и сушили над сульфатом натрия. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 120 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~10% этилацетат/петролейный эфир @ 80 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (19.8 г, 50.8 ммоль, выход 96%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.79 (br d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 7.47 (br s, 2H), 4.12 (br s, 4H), 3.62 - 3.42 (m, 10H), 2.42 (br s, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H).

[00734] Стадия 2 - Метил 1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилат и метил 1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-3-карбоксилат. К раствору 2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната (2 г, 5.84 ммоль) и метил 1H-пиразол-5-карбоксилата (736 мг, 5.84 ммоль) в ДМФА (20 мл) одной порцией добавляли KI (96.9 мг, 584 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1.90 г, 5.84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20-70 °C в течение 12 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 30 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 20 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~60% этилацетат/петролейный эфир @ 100 мл/мин) с получением метил 1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (680 мг, выход 39%) в виде желтого масла (ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 297.2 $(M+H)^+$) и метил 1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (990 мг, выход 57%) в виде желтого масла (ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 297.2 $(M+H)^+$).

[00735] Стадия 3 - 1-(2-(2-(2-(Проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота. К раствору метил 1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (326 мг, 1.10 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (184 мг, 4.40 ммоль) при 0 °C. Смесь затем перемешивали при 0-20 °C в течение 2 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (4 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 4 мл). Водную фазу подкисляли водной HCl до pH = 2 и экстрагировали этилацетатом (2 × 4 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 4 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (280 мг) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 283.3$(M+H)^+$.

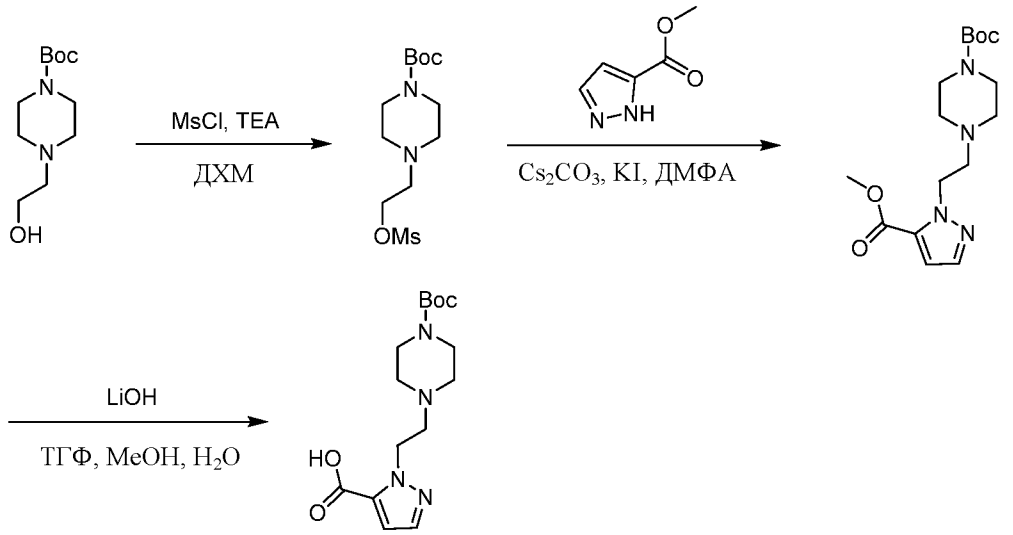
[00736] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение BF)



BE BF

[00737] К раствору 2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этил]пиразол-3-карбоновой кислоты (280 мг, 991.88 мкмоль, Промежуточное соединение BE) и (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (367 мг, 1.19 ммоль, Промежуточное соединение U) в ACN (5 мл) одной порцией добавляли T_3P (1.89 г, 2.98 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (641 мг, 4.96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20-60 °C в течение 12 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, 890 мкмоль, выход 90%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 573.3 $(M+H)^+$.

[00738] 1-(2-(4-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (Промежуточное соединение BG)



BG

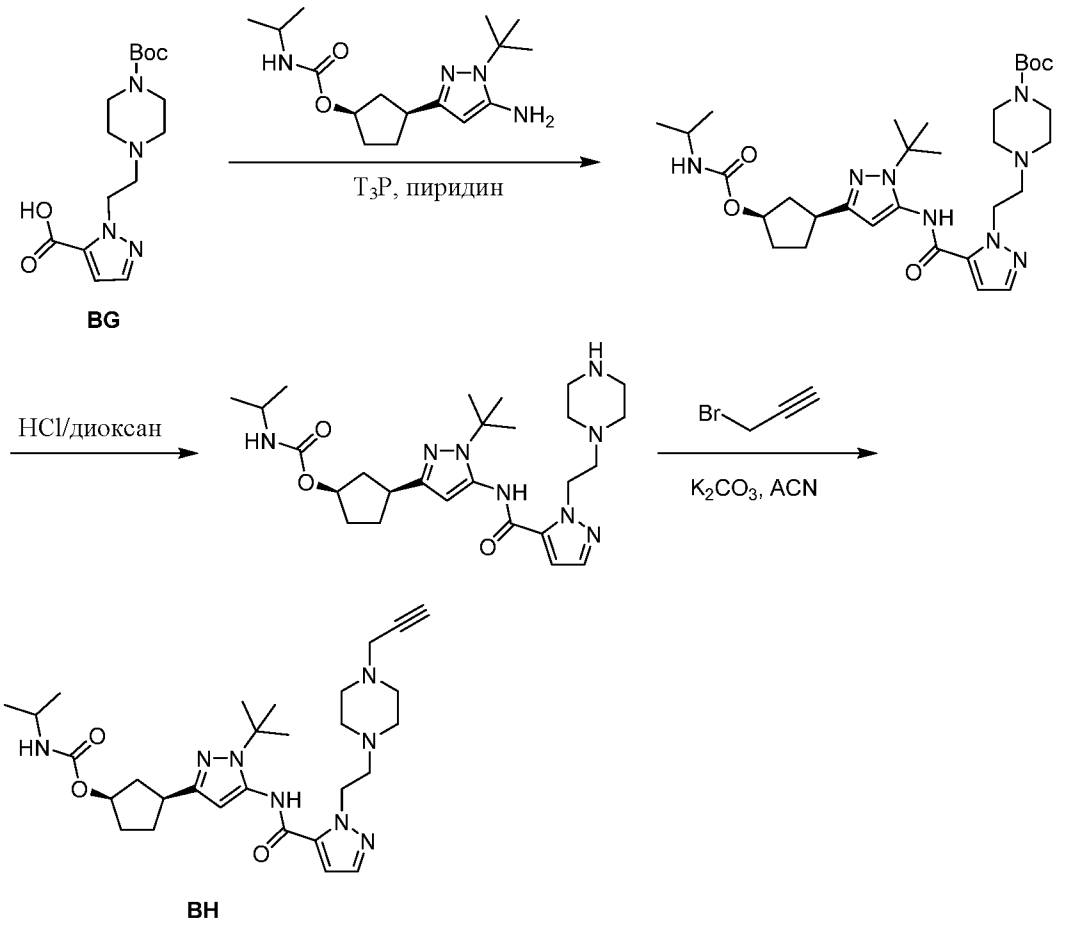
[00739] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-(2-((метилсульфонил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору *трет*-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (2 г, 8.68 ммоль, CAS# 77279-24-4) и TEA (1.32 г, 13.0 ммоль, 1.81 мл) в ДХМ (30 мл) медленно по каплям добавляли раствор MsCl (1.19 г, 10.4 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч в атмосфере азота. По завершении смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) при 0 °C и экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (40 мл × 2) и сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2.8 г) в виде желтого масла.

[00740] Стадия 2 - *трет*-бутил 4-(2-(5-(метоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору *трет*-бутил 4-(2-((метилсульфонил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (2.8 г, 9.08 ммоль) и метил 1H-пиразол-5-карбоксилата (1.15 г, 9.08 ммоль, CAS# 15366-34-4) в ДМФА (40 мл) добавляли KI (15 мг, 907 мкмоль) и Cs_2CO_3 (14.8 г, 45.4 ммоль) при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл× 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (30 мл× 2), затем сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с

получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ [колонка: YMC Triart C18 250*50 мм * 7 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; B%: 38%-68%, 22 мин] с получением указанного в заголовке соединения (0.55 г, выход 18%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.42 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.31 (br s, 4H), 2.72 (br t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.39 (br s, 4H), 1.38 (s, 9H).

[00741] Стадия 3 - 1-(2-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота. К раствору метил *трет*-бутил 4-(2-(5-(метоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0.16 г, 579 мкмоль) в ТГФ (2 мл), MeOH (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $LiOH·H_2O$ (97.2 мг, 2.32 ммоль) при 0 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 1%-25%, 11.5 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 98.7%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.45 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 6.67 (d, *J* = .0 Гц, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.23 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.77 - 2.70 (m, 5H), 2.43 (br s, 3H).

[00742] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(4-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение BH)



[00743] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-(2-(5-((1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (1.15 г, 3.73 ммоль, Промежуточное соединение U) и 1-(2-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (1.1 г, 3.39 ммоль, Промежуточное соединение BG) в ACN (22 мл) добавляли T_3P (6.47 г, 10.17 ммоль, 50% раствор) и DIEA (2.19 г, 16.96 ммоль) при 0 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20-60 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (30 мл × 2), затем сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

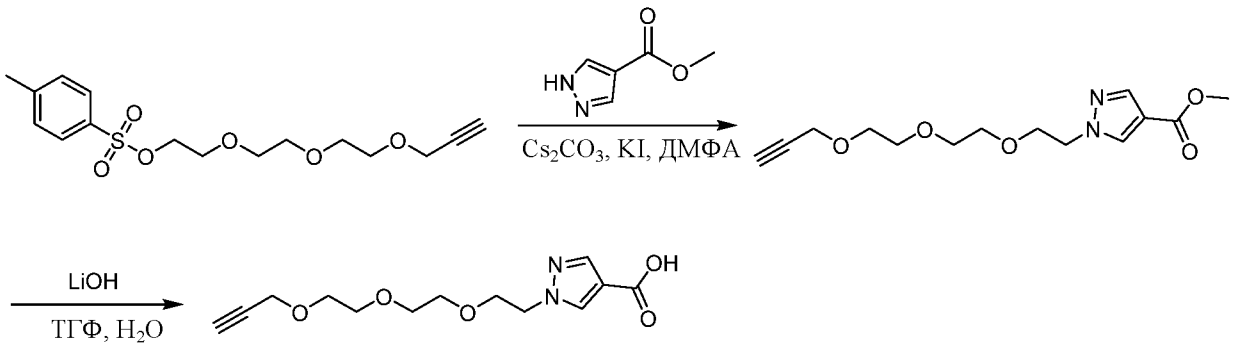
на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 0: 100) с получением указанного в заголовке соединения (1.1 г, 1.79 ммоль, выход 52.7%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7.54 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.74 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 4.68 - 4.54 (m, 1H), 3.49 - 3.27 (m, 4H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.54 - 2.37 (m, 5H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.66 - 1.58 (m, 8H), 1.49 - 1.39 (m, 11H), 1.19 - 1.09 (m, 6H).

[00744] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. Раствор *трет*-бутил 4-(2-(5-((1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0.6 г, 975 мкмоль) в смеси HCl/диоксан (4 М, 10 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (502 мг, сырое) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 645.2 $(M+H)^+$.

[00745] Стадия 3 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(4-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (502 мг, 975 мкмоль) в ACN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1.35 г, 9.75 ммоль) и 3-бромпроп-1-ин (116 мг, 780 мкмоль, 80% раствор) при 0 ℃ в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (20 мл × 2), затем сушили над сульфатом натрия. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 70) с получением указанного в заголовке соединения (0.45 г, 814 мкмоль, выход 83.4%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ = 7.56 (s, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.26 - 5.08 (m, 1H), 4.91 - 4.69 (m, 2H), 4.63 - 4.49 (m, 1H), 3.87 - 3.69 (m, 3H), 3.40 - 3.22 (m, 2H), 3.17 - 2.41 (m, 13H),

2.02 - 1.74 (m, 7H), 1.66 (s, 9H), 1.64 - 1.61 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.15 (dd, *J* = 2.0, 6.4 Гц, 8H).

[00746] 1-(2-(2-(2-(Проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение BI)



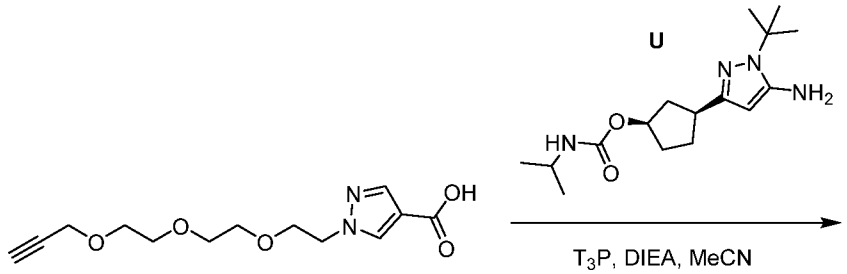
BI

[00747] Стадия 1 - Метил 1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат. К раствору 2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната (1.21 г, 3.55 ммоль, синтезировали согласно Стадии 1 получения Промежуточного соединения BE), KI (58.9 мг, 355 мкмоль) и Cs_2CO_3 (3.47 г, 10.6 ммоль) в ДМФА (13 мл) добавляли метил 1H-пиразол-4-карбоксилат (537 мг, 4.26 ммоль, CAS# 181997-36-4) при 25 °C, и затем смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. По завершении смесь гасили водой (30 мл), и разбавляли посредством EtOAc (20 мл × 3). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл × 3) и сушили над Na_2SO_4, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.10 г, выход 94%) в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 4.20 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.86 (t, J = 5.2 Гц, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 5H), 3.62 - 3.58 (m, 4H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 297.2 $(M+H)^+$.

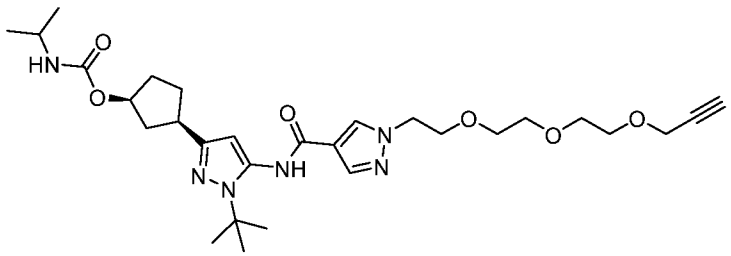
[00748] Стадия 2 - 1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота. Смесь метил метил 1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (1.00 г, 3.37 ммоль) и $LiOH{\cdot}H_2O$ (566 мг, 13.5 ммоль) в ТГФ (12 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (20 мл), разбавляли посредством EtOAc (20 мл) и экстрагировали водой (20 мл). Затем

водный слой подкисляли раствором HCl (1N, 4 мл) до pH<4, и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 28%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.35 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 4.21 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.87 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 2.44 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.12 (s, 1H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 283.1 (M+H)$^+$.

[00749] (1S,3R)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение BJ)



BI

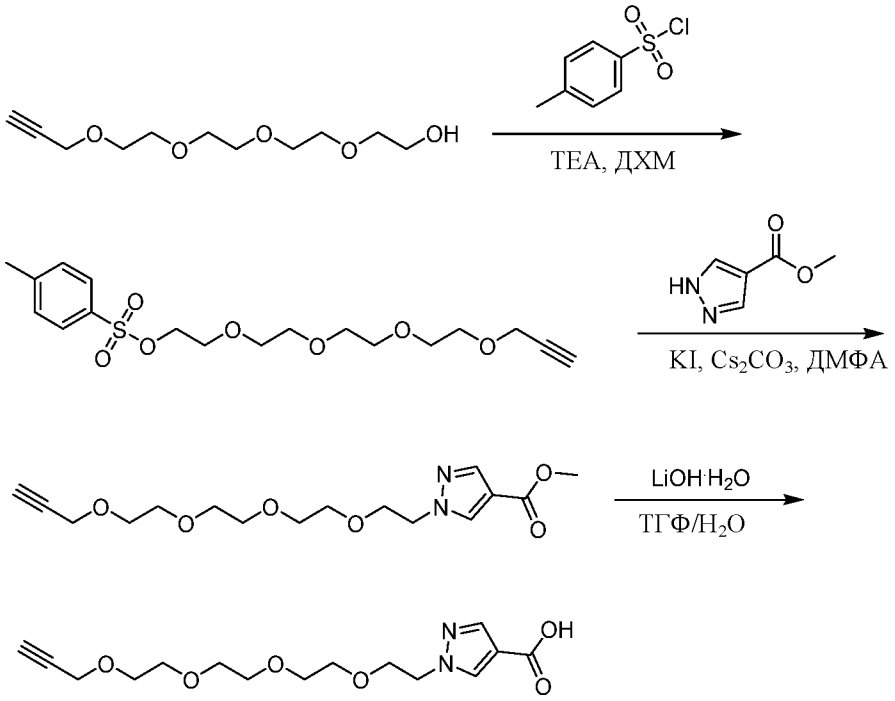


BJ

[00750] Раствор 1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (200 мг, 708 мкмоль, Промежуточное соединение BI), (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (240 мг, 779 мкмоль, Промежуточное соединение U), DIEA (183 мг, 1.42 ммоль) и T_3P (1.35 г, 2.13 ммоль, 50% раствор в ДМФА) в MeCN (8 мл) перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (10 мл), разбавляли посредством EtOAc (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Органический слой промывали соляным раствором (15 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в

вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (70.0 мг, выход 14.6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 573.3 $(M+H)^+$.

[00751] 1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение BK)



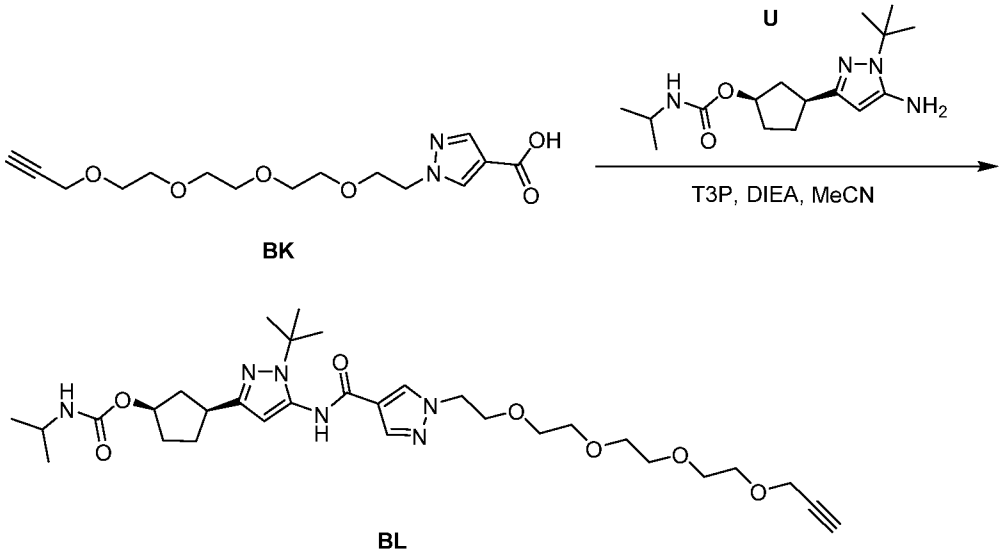
BK

[00752] Стадия 1 - 3,6,9,12-Тетраоксапентадец-14-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат. К раствору 3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ола (2 г, 8.61 ммоль, CAS# 87450-10-0) и 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (1.81 г, 9.47 ммоль) в ДХМ (20 мл) одной порцией добавляли TEA (2.61 г, 25.8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc мл (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (2.5 г, выход 75%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 387.1 $(M+H)^+$.

[00753] Стадия 2 - Метил 1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат. Смесь метил 1H-пиразол-4-карбоксилата (196 мг, 1.55 ммоль, CAS #181997-36-4), 3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил 4-метилбензолсульфоната (0.5 г, 1.29 ммоль), Cs_2CO_3 (843 мг, 2.59 ммоль) и KI (21.5 мг, 129 мкмоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 70 °C в течение 1 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (410 мг, выход 93%) в виде желтой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.30 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 4.13 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.78 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.56 - 3.39 (m, 13H).

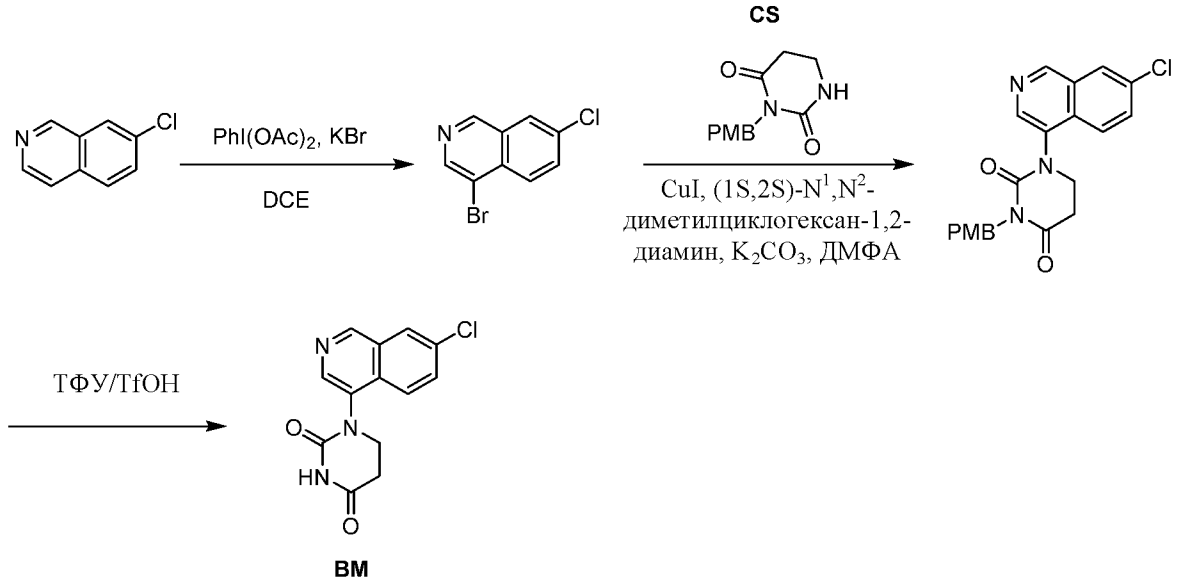
[00754] Стадия 3 - 1-(3,6,9,12-Тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота. Раствор метил 1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (400 мг, 1.18 ммоль) и $LiOH·H_2O$ (197 мг, 4.70 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Значение pH водной фазы затем доводили до 3~4 и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12.32 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.29 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 4.13 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.77 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 3.55 - 3.39 (m, 13H).

[00755] (1R,3S)-3-(5-(1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение BL)



[00756] К раствору 1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (250 мг, 766 мкмоль, Промежуточное соединение BK) и (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (283 мг, 919 мкмоль, Промежуточное соединение U) в MeCN (6 мл) одной порцией добавляли DIEA (495 мг, 3.83 ммоль) и T_3P (1.46 г, 2.30 ммоль, 50% раствор в ДМФА), и затем полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 6 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (6 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (6 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, этилацетат : петролейный эфир = 0 : 1) с получением указанного в заголовке соединения (153 мг, выход 32%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 617.8 $(M+H)^+$.

[00757] 1-(7-Хлоризохинолин-4-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Промежуточное соединение BM)



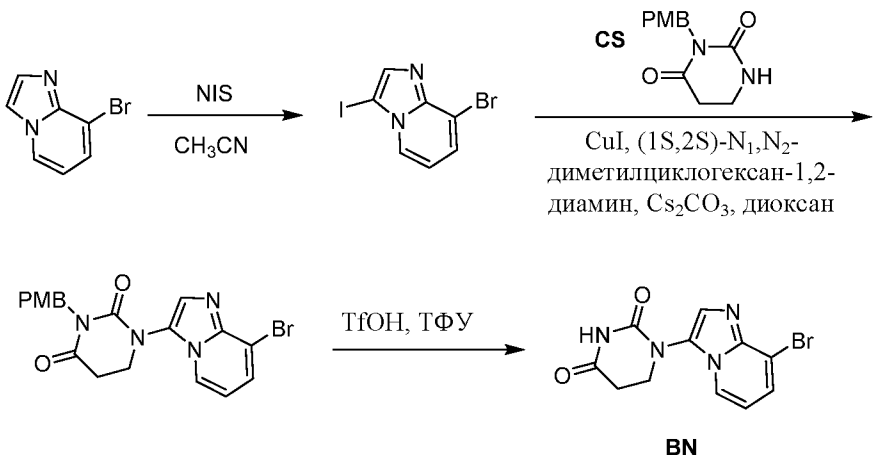
[00758] Стадия 1 - 4-Бром-7-хлоризохинолин. К раствору 7-хлоризохинолина (5.00 г, 30.5 ммоль, CAS# 34784-06-0) в DCE (50 мл) добавляли $PhI(OAc)_2$ (14.7 г, 45.8 ммоль) и KBr (18.1 г, 152 ммоль), и смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 часов. По завершении смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (300 мл). Органический слой промывали соляным раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (5.50 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.77 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Гц, 1H).

[00759] Стадия 2 - 1-(7-Хлор-4-изохинолил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион. К раствору 4-бром-7-хлоризохинолина (2.00 г, 8.25 ммоль) и 3-(4-метоксибензил) дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1.93 г, 8.25 ммоль, Промежуточное соединение CS) в ДМФА (20 мл) добавляли (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (234 мг, 1.65 ммоль), CuI (314 мг, 1.65 ммоль) и K_2CO_3 (3.42 г, 24.7 ммоль). Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 часов под N_2. По завершении реакционный раствор разбавляли водой (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали

соляным раствором (2 X 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой: (C18, от 10% до 40% MeCN в H_2O, содержащей 0.1% FA в H_2O) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 5%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.83 (dd, J = 2.0, 8.8 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H).

[00760] Стадия 3 - 1-(7-Хлоризохинолин-4-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион. 1-(7-Хлоризохинолин-4-ил)-3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (50.0 мг, 126 мкмоль) добавляли к ТФУ (0.5 мл) и TfOH (0.01 мл), и смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. По завершении реакционный раствор разбавляли водой (5 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3 X 5 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток дополнительно очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: [Phenomenex luna C18, 150 мм * 25 мм * 10 мкм]; подвижная фаза: (вода (0.225% FA)-MeCN, MeCN%: 8%-38%); 11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (5.18 мг, выход 14%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.84 (dd, J = 2.4, 8.8 Гц, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 275.9 $(M+H)^+$.

[00761] 1-(8-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение BN)



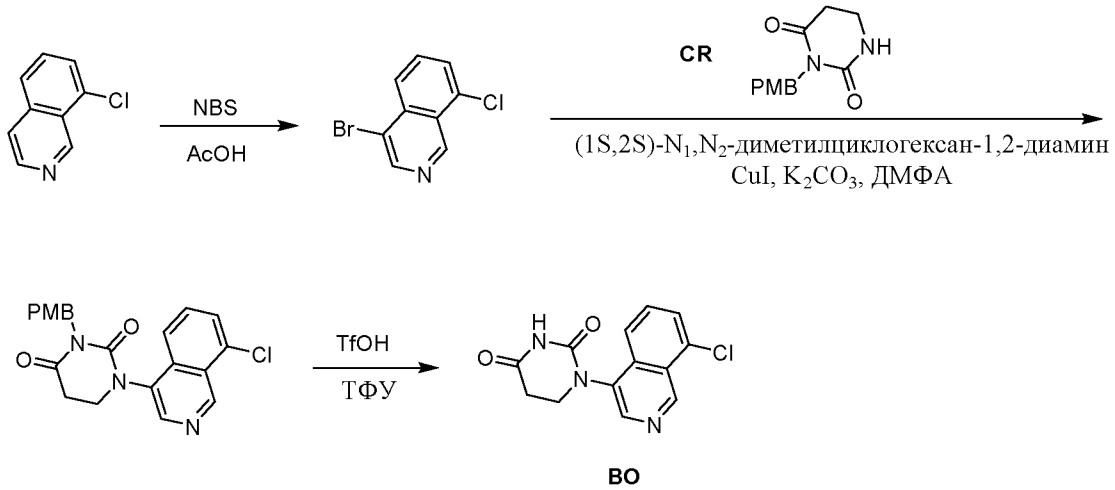
[00762] Стадия 1 - 8-Бром-3-йодимидазо[1,2-a]пиридин. К раствору 8-бромимидазо[1,2-a]пиридина (5.00 г, 25.3 ммоль, CAS# 850349-02-9) в CH_3CN (30 мл) добавляли NIS (5.71 г, 25.3 ммоль) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 часа. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (7.30 г, выход 89%) в виде зеленоватого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.00 (t, J = 7.2 Гц, 1H).

[00763] Стадия 2 - 1-(8-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Смесь 8-бром-3-йодимидазо[1,2-a]пиридина (500 мг, 1.55 ммоль) и 3-(4-метоксибензил) дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (362 мг, 1.55 ммоль, Промежуточное соединение CS), CuI (58.9 мг, 309 мкмоль), Cs_2CO_3 (1.01 г, 3.10 ммоль) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (44.0 мг, 309 мкмоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 6 часов под N_2. По завершении смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: 120 г Flash, Welch Ultimate XB_C18, 20-40 мкм; 120 A, от 5% до 35% MeCN в H_2O, 0.5% FA в H_2O) и затем дополнительно очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge, 150 мм * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 22%-52%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 10%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.35 (dd, J = 0.8, 6.8 Гц, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.67

(s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Гц, 2H), 6.91 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.84 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.02 (s, 2H).

[00764] Стадия 3 - 1-(8-Бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион. Раствор 1-(8-бромимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-диона (50.0 мг, 116 мкмоль) в ТФУ (0.5 мл) и TfOH (0.01 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2.5 часов. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Waters xbridge, 150 мм * 25 мм *10 мкм, вода (10 мМ NH_4HCO_3)-MeCN, от 1% до 30% MeCN в H_2O, 11 мин) и затем дополнительно очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18, 150 мм * 25 мм *10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-MeCN]; MeCN%: 0%-20%, 11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3.19 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 6.0 Гц, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 2H), 6.91 (t, *J* = 6.8 Гц, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 2.84 (t, *J*=5.2 Гц, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 308.9 $(M+H)^+$.

[00765] 1-(8-Хлор-4-изохинолил)гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение BO)



BO

[00766] Стадия 1 - 4-Бром-8-хлор-изохинолин. К раствору 8-хлоризохинолина (5.00 г, 30.5 ммоль, CAS# 34784-07-1) в AcOH (50 мл) добавляли NBS (7.07 г, 39.7 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 40 мин. По завершении реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали с помощью EA (3 X 80 мл). Объединенный органический слой подщелачивали посредством $NaHCO_3$ до достижения pH = 6 - 7, и затем смесь экстрагировали с помощью EA (2 X 60 мл). Объединенные органические слои

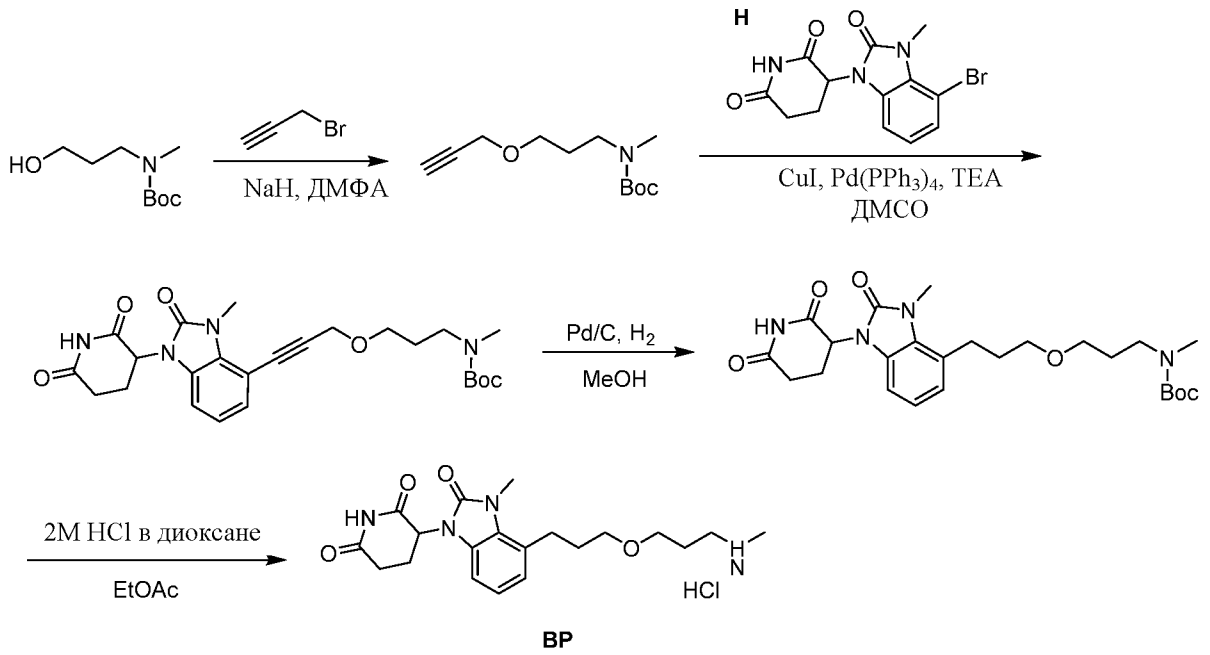
сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA = от 100 : 1 до PE:EA = 50 : 1, PE:EA = 10 : 1, P1 : R_f = 0.74) с получением указанного в заголовке соединения (1.00 г, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.56 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 241.9 $(M+H)^+$.

[00767] Стадия 2 - 1-(8-Хлор-4-изохинолил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион. К раствору 4-бром-8-хлоризохинолина (100 мг, 412 мкмоль) и 3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (96.6 мг, 412.37 мкмоль, Промежуточное соединение CR) в ДМФА (1 мл) добавляли CuI (7.85 мг, 41.2 мкмоль), (1S,2S)-N_1,N_2-диметилциклогексан-1,2-диамин (5.87 мг, 41.2 мкмоль) и K_3PO_4 (175 мг, 824 мкмоль), и затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 8 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (5 X 30 мл). Затем объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, выход 3.06%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.89 - 9.56 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 396.1 $(M+H)^+$.

[00768] Стадия 3 - 1-(8-Хлор-4-изохинолил)гексагидропиримидин-2,4-дион. Приготовляли раствор 1-(8-хлор-4-изохинолил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (40.0 мг, 101 мкмоль) в ТФУ (0.49 мл) и TfOH (0.01 мл), и затем реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. По завершении смесь концентрировали с получением остатка и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, выход 10.77%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10.59 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.75 -

3.69 (m 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 276.0 $(M+H)^+$.

[00769] 3-(3-Метил-4-(3-(3-(метиламино)пропокси)пропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение BP)



BP

[00770] Стадия 1 - *Трет*-бутил *N*-метил-*N*-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил]карбамат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-(3-гидроксипропил)-*N*-метилкарбамата (25.00 г, 132.1 ммоль) в ДМФА (200.0 мл) порциями добавляли NaH (4.76 г, 198 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Вышеуказанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °C в атмосфере азота. Далее к смеси по каплям добавляли пропаргилбромид (23.57 г, 198.132 ммоль, 1.50 экв.) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 16 ч при к.т. По завершении реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате раствор очищали на силикагеле колоночной хроматографии, элюируя смесью PE/EA (30:1) с получением указанного в заголовке соединения (47.7 г, 74%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4.15 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 3.31 (t, *J* = 7.0 Гц,

2H), 2.87 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 228.2$.

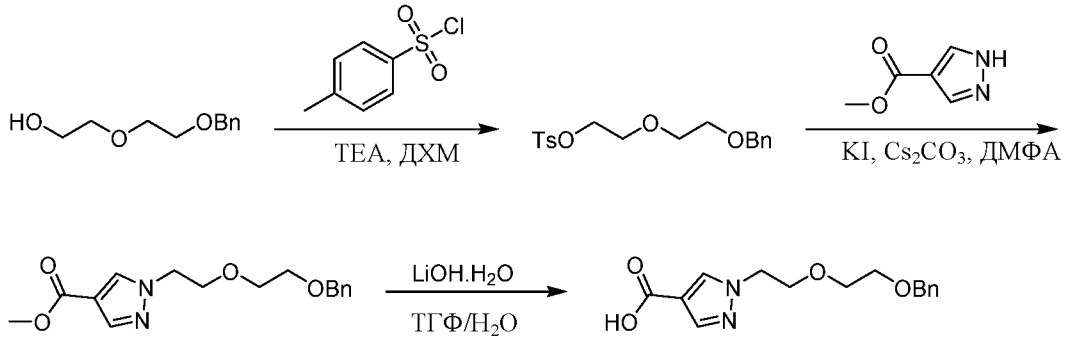
[00771] Стадия 2 - *Трет*-бутил *N*-(3-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-3*H*-1,3-бензодиазол-4-илидин]этокси]пропил)-*N*-метилкарбамат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-метил-*N*-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропил]карбамата (16.50 г, 72.59 ммоль) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (24.5 г, 72.59 ммоль, Промежуточное соединение H) в ДМСО (140 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (8.39 г, 7.26 ммоль) и CuI (392 мг, 7.26 ммоль) и по каплям добавляли TEA (70 мл) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °C в атмосфере азота. По завершении смеси давали охладиться до к.т. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Spherical C18, 20~40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л AcOH), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 80 мл/мин; градиент (B%): 52%~72%, 20 мин; детектор: 254/220 нм), целевые фракции собирали при 62% B и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9.22 г, выход 80%) в виде темно-желтой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8.20 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Гц, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Гц, 1H), 5.22 (dd, *J* = 12.5, 5.3 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 3.34 (t, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87-2.68 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 485.3$.

[00772] Стадия 3 - *Трет*-бутил *N*-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пропокси]пропил)-*N*-метилкарбамат. К смеси *трет*-бутил *N*-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропил]-N-метилкарбамата (8.00 г) в ТГФ (200 мл) при к.т. добавляли Pd/C. Реакционную смесь 3 раза продували азотом и перемешивали в течение 5 ч при к.т. в атмосфере H2. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7.96 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8.40 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 5.24 (dd, *J* = 12.5, 5.3 Гц, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.44 (m, 4H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.05-3.01 (m,

2H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.25-2.20 (m,1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.86- 1.80 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 489.3$.

[00773] Стадия 4 - Гидрохлорид 3-(3-метил-4-[3-[3-(метиламино)пропокси]пропил]-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона. К перемешиваемой смеси *трет*-бутил *N*-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-4-ил]пропокси]пропил)-*N*-метилкарбамата (8.50 г) в EA (200 мл) порциями добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (100 мл) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью растирания с EA (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения (7.34 г, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.89 (широкий, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 5H), 2.98-2.86 (m, 5H), 2.77-2.57 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 4H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 389.3$.

[00774] 1-1-(2-(2-(Бензилокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение BQ)



BQ

[00775] Стадия 1 - 2-(2-(Бензилокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфонат. К раствору 2-(2-(бензилокси)этокси)этанола (10 г, 51.0 ммоль, CAS# 2050-25-1) и 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (11.7 г, 61.2 ммоль, CAS# 98-59-9) в ДХМ (100 мл) одной порцией добавляли TEA (15.5 г, 152 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (100 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (100 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при

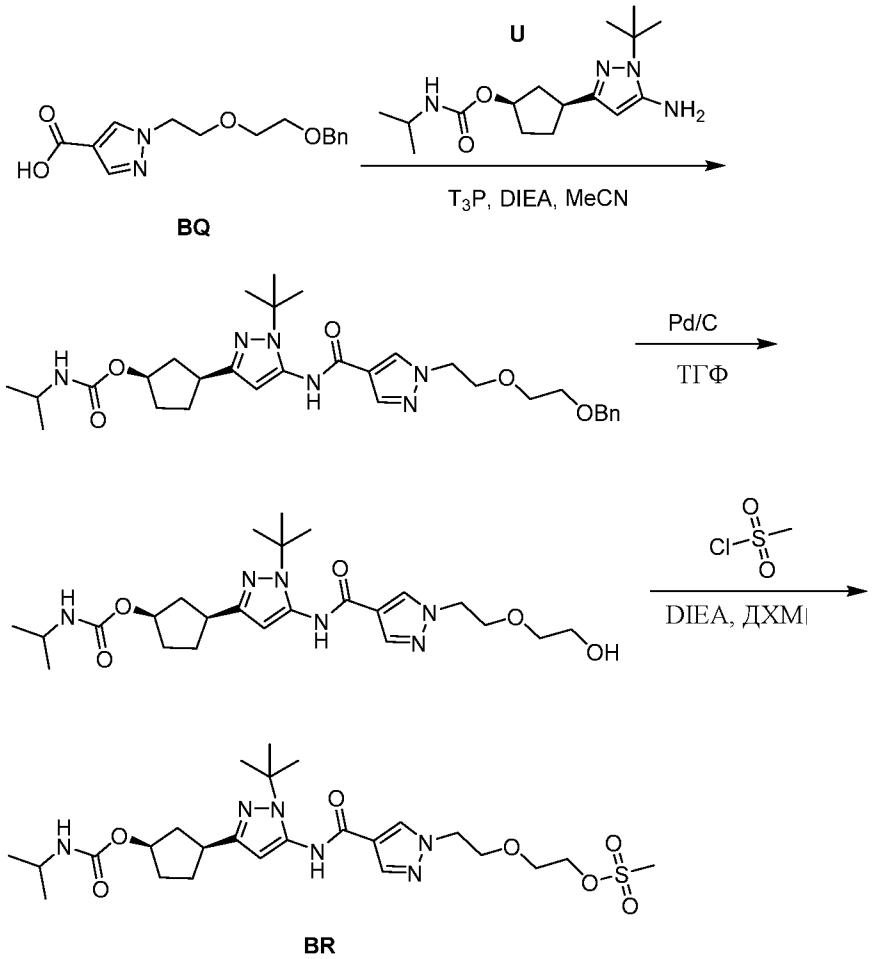
пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 80 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир @ 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (15.3 г, выход 86%) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD3Cl) δ 7.80 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 7H), 4.54 (s, 2H), 4.31 - 4.13 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).

[00776] Стадия 2 - Метил 1-(2-(2-(бензилокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоксилат. К раствору 2-(2-(бензилокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната (5 г, 14.3 ммоль) и метил 1H-пиразол-4-карбоксилата (2.16 г, 17.1 ммоль, CAS# 181997-36-4) в ДМФА (50 мл) одной порцией добавляли Cs_2CO_3 (9.3 г, 28.5 ммоль) и KI (237 мг, 1.43 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (50 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл × 4), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (4.3 г, выход 99%) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 - 7.21 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 4.32 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.79 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 4H).

[00777] Стадия 3 - 1-1-(2-(2-(Бензилокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота. К раствору метил метил 1H-пиразол-4-карбоксилата (2 г, 6.57 ммоль) в ТГФ (6 мл) и H_2O (3 мл) одной порцией добавляли $LiOH·H_2O$ (1.10 г, 26.3 ммоль), и затем полученную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) при 20°C и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Значение pH водной фазы затем доводили до 3~4 и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Органический слой промывали соляным раствором (10 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.6 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12.31 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (s,

1H), 7.47 - 7.13 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.79 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 4H).

[00778] 2-(2-(4-((1-(*трет*-Бутил)-3-((1S,3R)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)этокси)этил метансульфонат (Промежуточное соединение BR)



BR

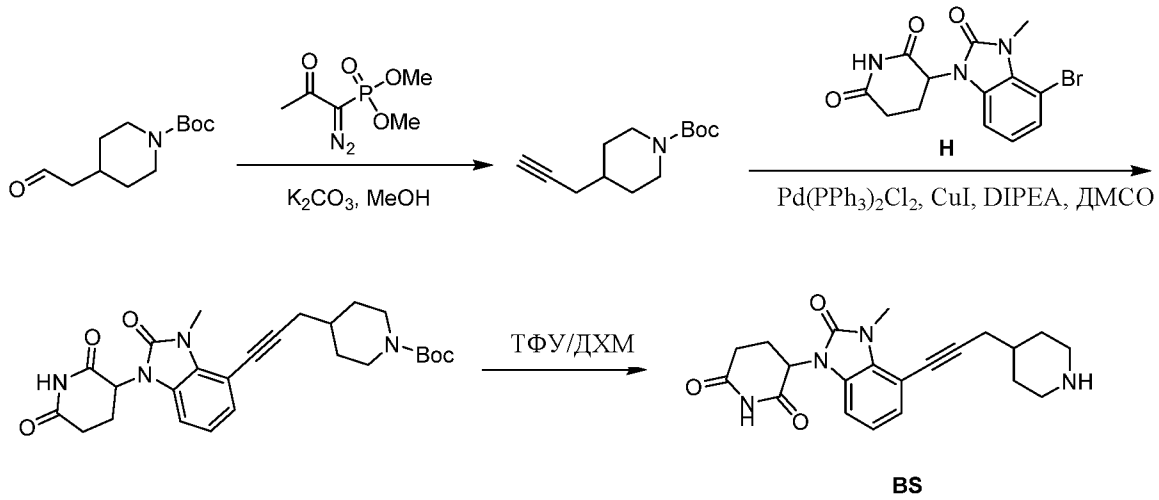
[00779] Стадия 1 - (1R,3S)-3-(5-(1-(2-(2-(бензилокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору 1-(2-(2-(бензилокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (0.5 г, 1.72 ммоль, Промежуточное соединение BQ) и (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (531 мг, 1.72 ммоль, Промежуточное соединение U) в MeCN (5 мл) добавляли DIEA (1.11 г, 8.61 ммоль) и T_3P (3.29 г, 5.17 ммоль, 50% раствор в ДМФА). Полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (5 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (560 мг, выход 56%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 581.3 $(M+H)^+$.

[00780] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. Раствор (1R,3S)-3-(5-(1-(2-(2-(бензилокси)этокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (560 мг, 964 мкмоль) и Pd/C (56.0 мг, 52.8 мкмоль, 10 мас.%) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (393 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 491.3 $(M+H)^+$.

[00781] Стадия 3 - 2-(2-(4-((1-(*трет*-Бутил)-3-((1S,3R)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)этокси)этил метансульфонат. К раствору (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (150 мг, 305 мкмоль) и DIEA (59.2 мг, 458 мкмоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли MsCl (220 мг, 1.96 ммоль, CAS# 124-63-0) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (5 мл) при 0 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (5 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 72.47%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 569.3 $(M+H)^+$.

[00782] 3-(3-Метил-2-оксо-4-(3-(пиперидин-4-ил)проп-1-ин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение BS)



BS

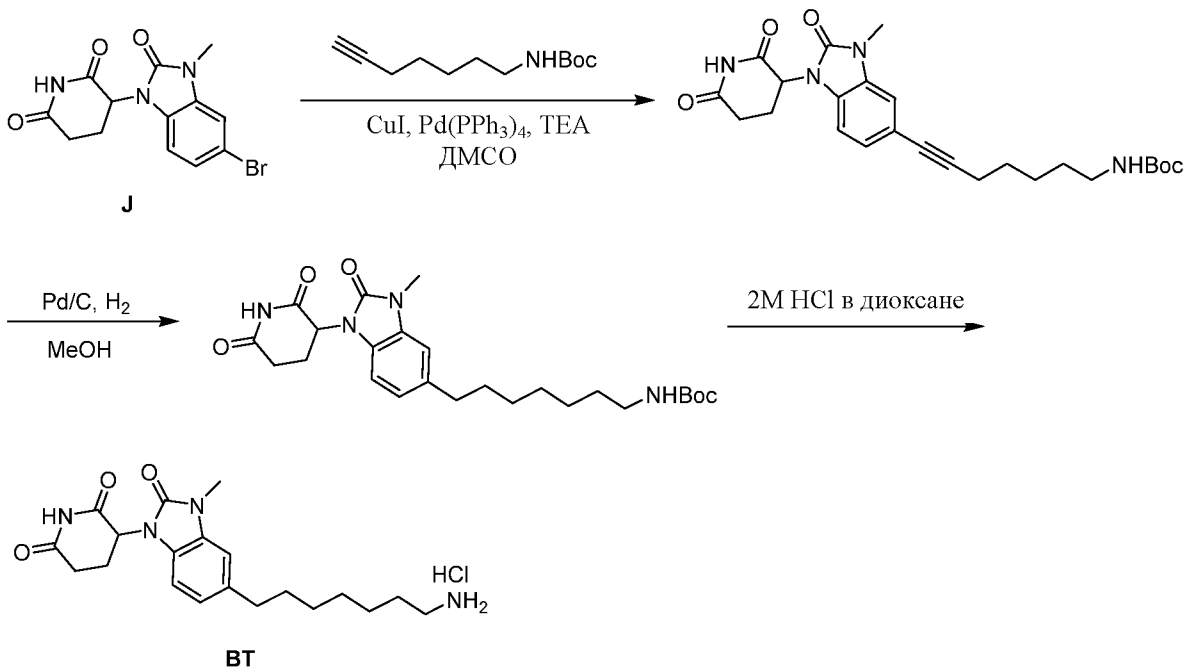
[00783] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-проп-2-инилпиперидин-1-карбоксилат. К раствору *трет*-бутил 4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2.20 ммоль, CAS# 142374-19-4), K_2CO_3 (912 мг, 6.60 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-он (507 мг, 2.64 ммоль, CAS# 90965-06-3) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли посредством H_2O (30 мл), затем экстрагировали с помощью EA (3 X 20 мл). Органические слои промывали соляным раствором (2 X 15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (490 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.25 - 4.03 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.00 (t, *J* = 2.8 Гц, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.30 - 1.15 (m, 2H).

[00784] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]пиперидин-1-карбоксилат. К раствору *трет*-бутил 4-проп-2-инилпиперидин-1-карбоксилата (390 мг, 1.75 ммоль) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (393 мг, 1.16 ммоль, Промежуточное соединение H) в ДМСО (4 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (163 мг, 232 мкмоль), CuI (44.3 мг, 232 мкмоль) и DIPEA (752 мг, 5.82 ммоль) под N_2. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой: (0.1% FA) с получением указанного в

заголовке соединения (450 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.17 - 6.95 (m, 3H), 5.45 - 5.33 (m, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.25 - 1.10 (m, 2H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 503.3 $(M+Na)^+$.

[00785] Стадия 3 - 3-(3-Метил-2-оксо-4-(3-(пиперидин-4-ил)проп-1-ин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион. Раствор *трет*-бутил 4-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (260 мг, 541 мкмоль) в ТФУ (6 мл) и ДХМ (6 мл) перемешивали при 25 °C в течение 5 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (8 мл × 2). Значение pH водной фазы доводили до 3~4 посредством 1 н. HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc (8 мл × 4). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (3 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (220 мг) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.69 (br dd, *J* = 7.6, 13.2 Гц, 1H), 7.58 (dt, *J* = 3.6, 7.6 Гц, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (br d, *J* = 12.4 Гц, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.77 - 2.59 (m, 5H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 3H), 1.39 - 1.19 (m, 3H), 1.11 (s, 1H).

[00786] 3-[5-(7-Аминогептил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение BT)



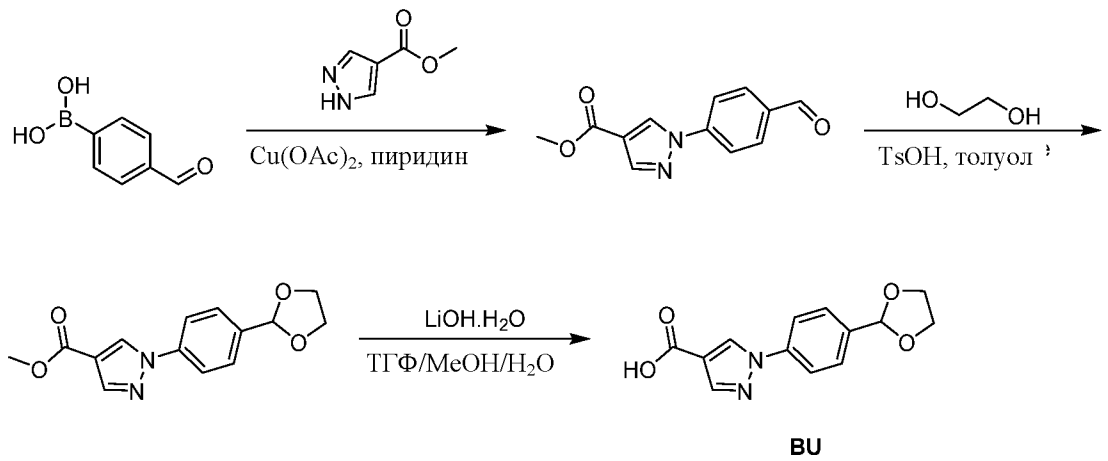
[00787] Стадия 1 - *Трет*-бутил *N*-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гепт-6-ин-1-ил]карбамат. К перемешиваемой смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (8.00 г, 23.7 ммоль, Промежуточное соединение J), *трет*-бутил *N*-(гепт-6-ин-1-ил)карбамата (10.00 г, 47.32 ммоль, синтезировали согласно Стадиям 1-4 получения Промежуточного соединения AN) и CuI (0.45 г, 2.37 ммоль) в ДМСО (40.00 мл)/TEA (20.00 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (2.73 г, 2.37 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 85 °C. По завершении смеси давали охладиться до к.т. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (1:2), и затем дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мм, 330 г; элюент A: вода (плюс 10 ммоль/л FA); элюент B: ACN; градиент: 40% - 65% B за 20 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектор: 220/254 нм; целевые фракции собирали при 60% B) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7.5 г, выход 68%) в

виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.82 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 5.38 (dd, J = 12.7, 5.3 Гц, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.95-2.81 (m, 3H), 2.79-2.56 (m, 2H), 2.41 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.54 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 1.41-1.37 (m, 13H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 469.3$.

[00788] Стадия 2 - *Трет*-бутил *N*-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гептил]карбамат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гепт-6-ин-1-ил]карбамата (8.00 г, 17.0 ммоль) в MeOH (200.00 мл)/AcOH (10.00 мл) добавляли Pd/C (1.00 г, 9.40 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь три раза продували с помощью H_2 и перемешивали в течение 16 ч при этой температуре в атмосфере водорода. По завершении реакционную смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали с помощью CH_2Cl_2 (3 x 20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7.5 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.88-6.84 (m,1H), 6.76 (t, J = 5.8 Гц, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 Гц, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.91-2.86 (m, 3H), 2.78-2.55 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.58 (t, J = 7.4 Гц, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.32-1.17 (m, 6H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 473.3$.

[00789] Стадия 3 - Гидрохлорид 3-[5-(7-аминогептил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гептил]карбамата (7.50 г, 15.9 ммоль) в ДХМ (20.0 мл) добавляли HCl (4M) в 1,4-диоксане (20.0 мл) при к.т. в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 4 ч при к.т. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (6.3 г, выход 97%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.92 (широкий, 3H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 1H), 5.35 (dd, J = 12.8, 5.3 Гц, 1H), 3.32 (s, 3H) 3.02-2.82 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 3H), 2.68-2.56 (m, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.32-1.27 (m, 6H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 373.3$.

[00790] 1-(4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение BU)



BU

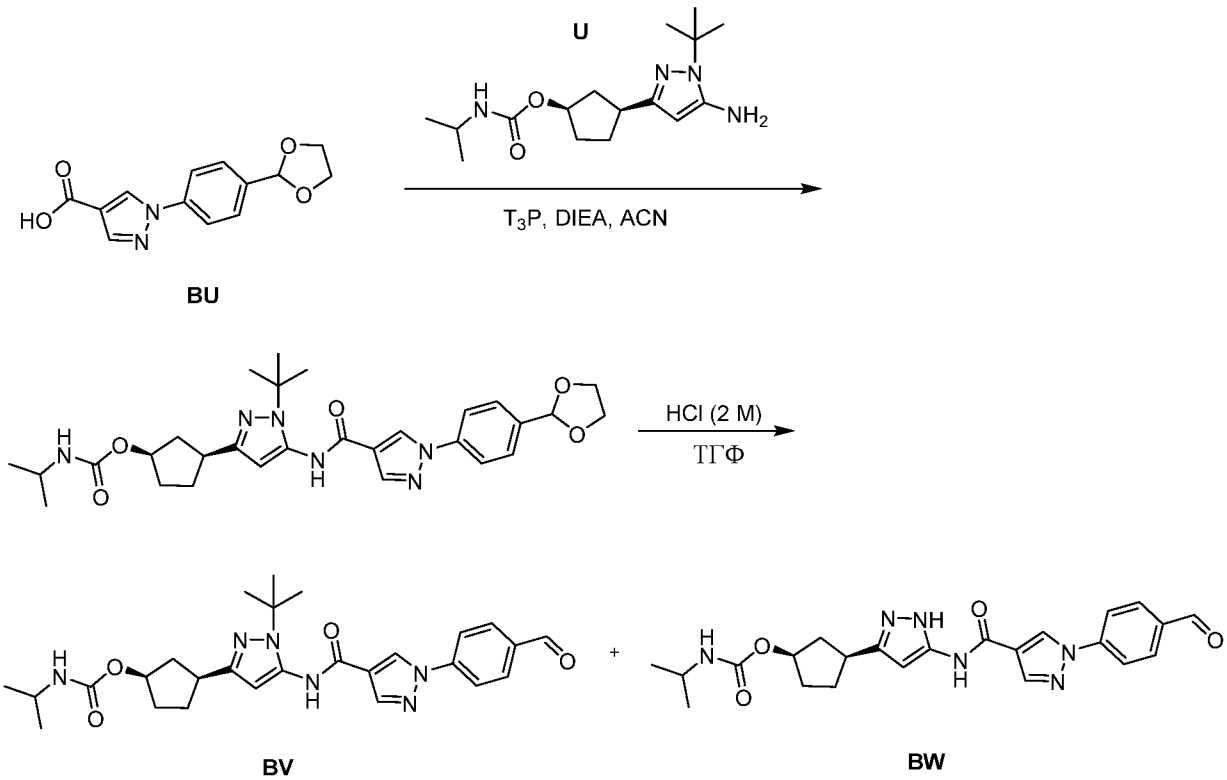
[00791] Стадия 1 - Метил 1-(4-формилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат. К раствору (4-формилфенил)бороновой кислоты (10 г, 66.7 ммоль, CAS# 87199-17-5) и метил 1H-пиразол-4-карбоксилата (12.6 г, 100 ммоль, CAS# 51105-90-9) в пиридине (100 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (24.2 г, 133 ммоль). Смесь перемешивали при температуре от 20 до 100 °C в течение 12 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (100 мл), фильтровали, и затем смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 100 мл), и сушили над сульфатом натрия. Затем органическую фазу фильтровали с получением фильтрата и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 80 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир @ 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (1.5 г, 6.52 ммоль, выход 10%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10.59 (br s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H).

[00792] Стадия 2 - Метил 1-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил]пиразол-4-карбоксилат. К раствору метил 1-(4-формилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (1 г, 4.34 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли этиленгликоль (808 мг, 13.0 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (74.8 мг, 434 мкмоль). Смесь перемешивали при 20-130 °C в течение 4 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (13 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 13 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 13 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Затем органическую фазу фильтровали с получением

фильтрата и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 12 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~18% этилацетат/петролейный эфир @ 40 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 929 мкмоль, выход 21%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 231.0 $(M+H)^+$.

[00793] Стадия 3 - 1-(4-(1,3-Диоксолан-2-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота. К раствору метил 1-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (400 мг, 1.46 ммоль) в ТГФ (3 мл), H_2O (1 мл) и MeOH (1 мл) одной порцией добавляли $LiOH.H_2O$ (244 мг, 5.83 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Водную фазу подкисляли водным раствором HCl (1 N) до pH = 4 и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 5 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 261.1$(M+H)^+$.

[00794] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(4-формилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение BV) и (1R,3S)-3-(5-(1-(4-формилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение BW)

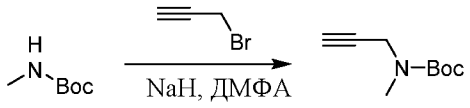


[00795] Стадия 1 - (1R,3S)-3-(5-(1-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору 1-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (300 мг, 1.15 ммоль, Промежуточное соединение BU) и (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (355 мг, 1.15 ммоль, Промежуточное соединение U) в ACN (3 мл) одной порцией добавляли T_3P (2.20 г, 3.46 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (745 мг, 5.76 ммоль). Смесь перемешивали при 20-60 °C в течение 12 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 5 мл) и сушили над сульфатом натрия. Реакционную смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 12 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир

@ 50 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 541 мкмоль, выход 47%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 551.3 $(M+H)^+$.

[00796] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(4-формилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат и (1R,3S)-3-(5-(1-(4-формилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору (1R,3S)-3-(5-(1-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (400 мг, 726 мкмоль) добавляли HCl (2 М, 2 мл) в ТГФ (2.4 мл). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 39%-69%, 10 мин) с получением (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(4-формилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (100 мг, 197 мкмоль, выход 27%) в виде желтого масла ((^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10.04 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.10 - 4.92 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)) и (1R,3S)-3-(5-(1-(4-формилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (50 мг, 111 мкмоль, 15% выход) в виде желтого масла ((^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12.31 - 12.06 (m, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 - 7.90 (m, 4H), 7.06 - 6.85 (m, 1H), 6.43 (br s, 1H), 5.01 (br d, *J* = 4.4 Гц, 1H), 3.58 (qd, *J* = 6.8, 13.6 Гц, 1H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.10 - 1.38 (m, 6H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)).

[00797] <u>*Трет*-бутил метил (проп-2-ин-1-ил)карбамат (Промежуточное соединение BX)</u>

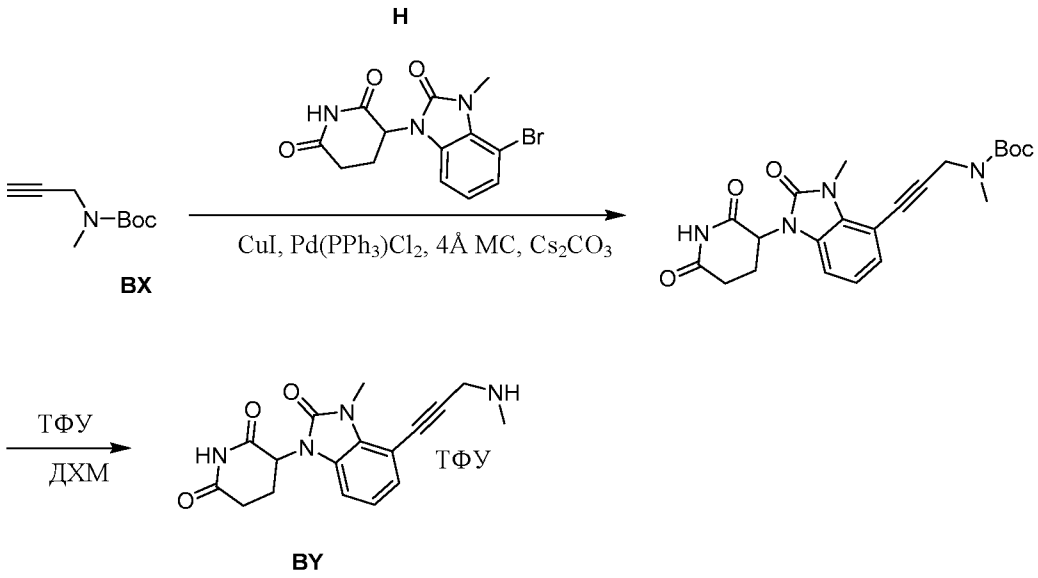


BX

[00798] К раствору *трет*-бутил N-метилкарбамата (10.0 г, 76.2 ммоль, CAS# 16066-84-5) в ДМФА (100 мл) добавляли NaH (3.66 г, 91.5 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. Затем добавляли 3-бромпроп-1-ин (13.6 г, 114 ммоль, CAS# 106-96-7). Смесь перемешивали при 25

°C в течение 2.5 ч. По завершении реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 X 500 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3 X 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат) Получали указанное в заголовке соединение (4.80 г, выход 37%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 3.98 (d, *J* = 2.0 Гц, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

[00799] 3-(3-Метил-4-(3-(метиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение BY)

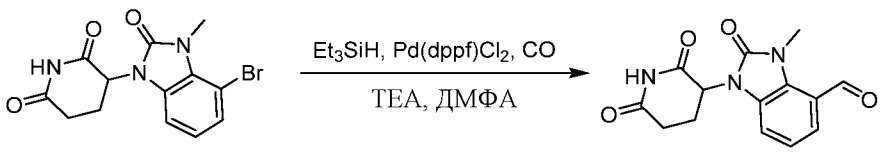


[00800] Стадия 1 - *Трет*-бутил(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)(метил)карбамат. Приготовляли раствор *трет*-бутил N-метил-N-проп-2-инилкарбамата (2.00 г, 11.8 ммоль, Промежуточное соединение BX), 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2.66 г, 7.88 ммоль, Промежуточное соединение H), CuI (150 мг, 787 мкмоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (553 мг, 787 мкмоль), 4Å молекулярных сит (1.00 г, 7.88 ммоль) и Cs_2CO_3 (10.2 г, 31.5 ммоль) в ДМФА (50 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч под N_2. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 11.12 (s, 1H), 7.23 - 6.90 (m, 3H), 5.44 - 5.35 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.61 (s, 3H),

3.54 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.77 - 2.59 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

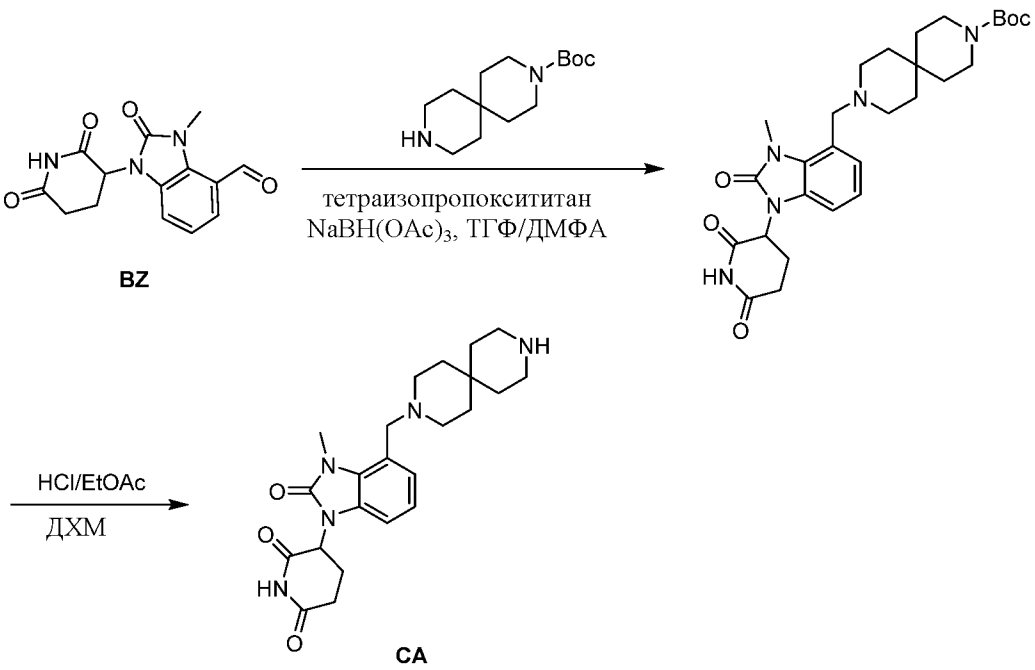
[00801] Стадия 2 - 3-(3-Метил-4-(3-(метиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион. К раствору *трет*-бутил N-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]-N-метилкарбамата (100 мг, 234 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1.54 г, 13.5 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 20 мин. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, выход 95%, ТФУ соль) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 349.2 $(M+23)^+$.

[00802] 1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегид (Промежуточное соединение BZ)



[00803] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1.48 ммоль, Промежуточное соединение H) в ДМФА (20 мл) добавляли TEA (448 мг, 4.44 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (162 мг, 221 мкмоль) и Et_3SiH (515 мг, 4.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов под CO (50 фунтов на кв. дюйм). По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 288.0 $(M+H)^+$.

[00804] 3-[4-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-илметил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение CA)

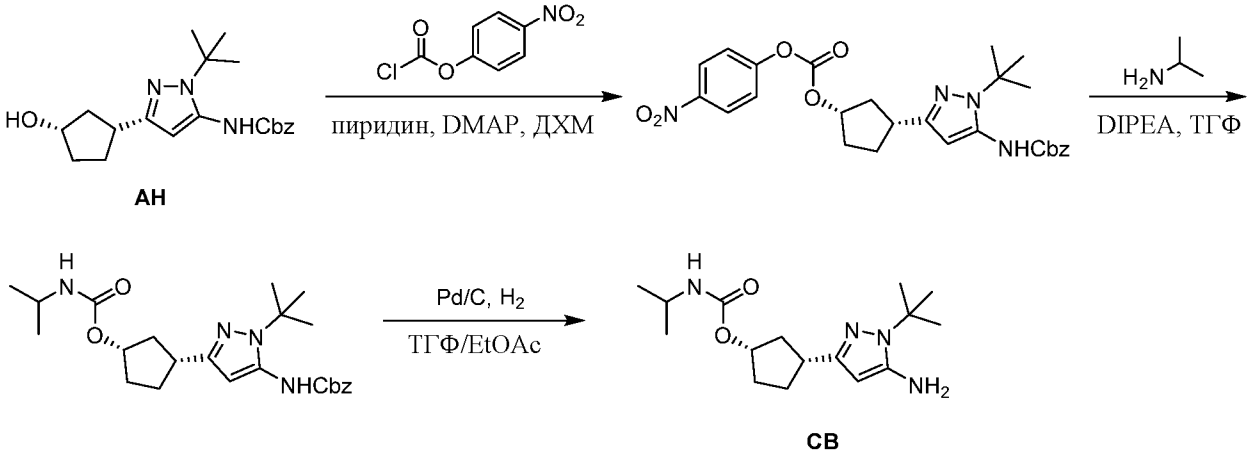


[00805] Стадия 1 - *Трет*-бутил 9-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат. К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегида (100 мг, 348 мкмоль, Промежуточное соединение BZ) и *трет*-бутил 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (88.5 мг, 348 мкмоль, CAS# 173405-78-2) в ТГФ (3 мл) и ДМФА (3 мл) добавляли тетраизопропоксититан (296 мг, 1.04 ммоль, 308 мкл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч, и затем к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (147 мг, 696 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. По завершении остаток фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (145 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.95 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 4H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 4H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.30 (m, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 526.2 $(M+H)^+$.

[00806] Стадия 2 - 3-[4-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-илметил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион. К раствору *трет*-бутил 9-[[1-(2,6-

диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (70.0 мг, 133 мкмоль) в ДХМ (1.5 мл) добавляли HCl/EtOAc (4 М, 1.50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (60.0 мг, выход 97%, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 426.3 $(M+H)^+$.

[00807] <u>(1S,3R)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение CB)</u>

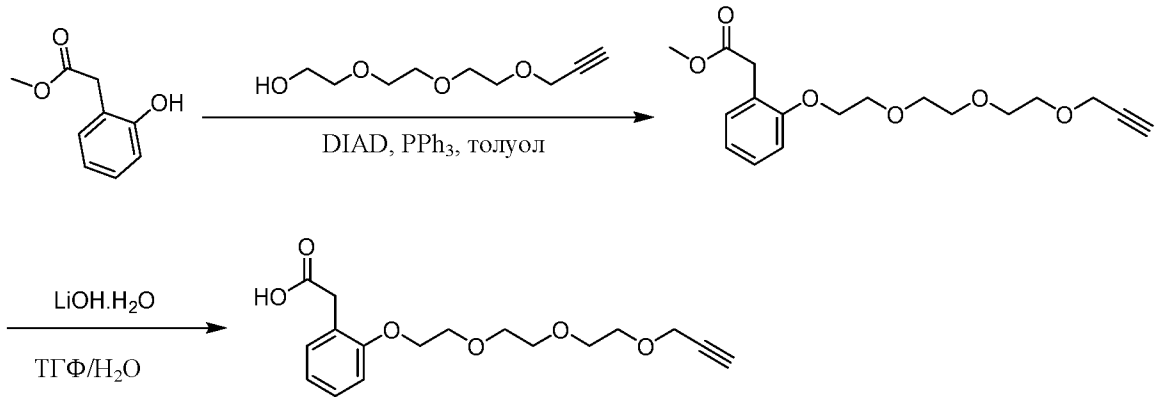


[00808] Стадия 1 - Бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1R,3S)-3-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат. К раствору бензил(1-(*трет*-бутил)-3-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (10.0 г, 27.9 ммоль, Промежуточное соединение AH) и 4-нитрофенил хлорформиата (8.46 г, 41.9 ммоль, CAS# 7693-46-1) в дихлорметане (100 мл) добавляли DMAP (342 мг, 2.80 ммоль) и пиридин (6.64 г, 83.9 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (100 мл), и экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с силикагелем (элюируя смесями петролейный эфир/этилацетат = 3:1~1/1) с получением указанного в заголовке соединения (14 г, 26.7 ммоль, выход 96%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.22 - 8.16 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 6H), 6.19 - 6.02 (m, 2H), 5.23 - 5.12 (m, 3H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.08 - 1.78 (m, 6H), 1.51 (s, 9H).

[00809] Стадия 2 - Бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1R,3S)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат. К смеси бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1R,3S)-3-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (14 г, 26.7 ммоль) и пропан-2-амина (3.17 г, 53.5 ммоль) в ТГФ (140 мл) одной порцией добавляли DIEA (17.3 г, 133 ммоль) при 0 °C под N_2. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (100 мл) и затем экстрагировали дихлорметаном(3 × 140 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии с силикагелем (элюируя смесями петролейный эфир/этилацетат = 3:1~1/1) с получением указанного в заголовке соединения (10.8 г, 24.5 ммоль, выход 92%) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.38 (br s, 4H), 6.32 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.22 - 5.18 (m, 2H), 5.09 - 5.07 (m, 1H), 3.80 (br d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 3.10 (br d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.72 (m, 5H), 1.58 (s, 8H), 1.14 (br d, *J* = 6.4 Гц, 6H).

[00810] Стадия 3 - (1S,3R)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору Pd/C (3.24 г, 3.06 ммоль, 10 мас.%) в этаноле (300 мл) добавляли бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1R,3S)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат (10.8 г, 24.4 ммоль) в токе азота. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали под водородом (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 10 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали, получая фильтрат, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5.1 г) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 5.2 (br s, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.8 (br d, *J* = 4.4 Гц, 1H), 3.53 (br s, 2H), 3.11 - 2.94 (m, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 1.72 (m, 6H), 1.62 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H).

[00811] 2-(2-(2-(2-(2-(Проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этокси)фенил)уксусная кислота (Промежуточное соединение CC)



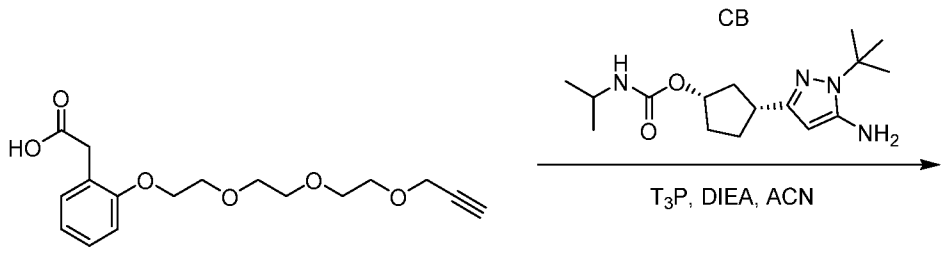
CC

[00812] Стадия 1 - Метил 2-(2-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этокси)фенил)ацетат. К раствору метил метил 2-(2-гидроксифенил)ацетата (993 мг, 5.98 ммоль, CAS# 22446-37-3), 2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этанола (1.35 г, 7.17 ммоль, CAS# 208827-90-1) и PPh_3 (2.04 г, 7.77 ммоль) в толуоле (10 мл) медленно по каплям добавляли раствор DIAD (1.57 г, 7.77 ммоль, 1.51 мл) в толуоле (10 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 3/1~1/1) с получением указанного в заголовке соединения (625 мг, 1.86 ммоль, выход 31%) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 4.21 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.84 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 14H), 2.43 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H).

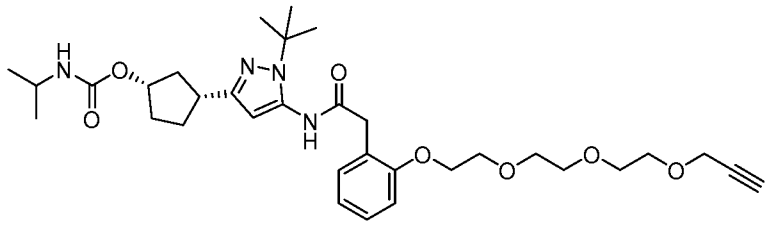
[00813] Стадия 2 - 2-(2-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этокси)фенил)уксусная кислота. К раствору метил метил 2-(2-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этокси)фенил)ацетата (625 мг, 1.86 ммоль) в ТГФ (6 мл) и H_2O (2 мл) одной порцией добавляли $LiOH·H_2O$ (311 мг, 7.43 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч. По завершении

реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), и водную фазу подкисляли 1 н. раствором HCl до pH=4. Смесь затем экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), объединенные органические слои промывали соляным раствором (3 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (220 мг) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 4.21 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 4.19 - 4.17 (m, 2H), 3.82 (td, *J* = 2.0, 4.4 Гц, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 10H), 3.61 (s, 2H), 2.43 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 1H).

[00814] (1S,3R)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(2-(2-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этокси)фенил)ацетамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение CD)



CC

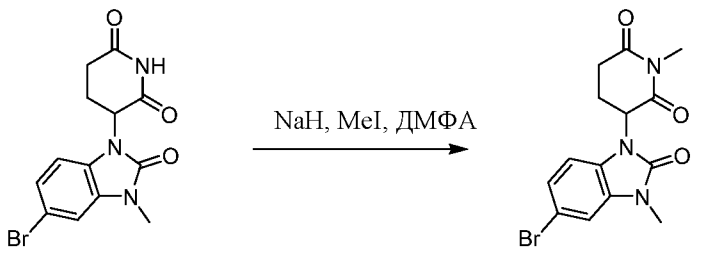


CD

[00815] К раствору (1S,3R)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (210 мг, 682 мкмоль, Промежуточное соединение CB) в ACN (5 мл) одной порцией добавляли 2-(2-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этокси)фенил)уксусную кислоту (220 мг, 682 мкмоль, Промежуточное соединение CC), DIEA (441 мг, 3.41 ммоль) и T_3P (1.30 г, 2.05 ммоль, 50% раствор в ДМФА). Затем смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3

× 20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 4 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~50% этилацетат/петролейный эфир @ 50 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 154 мкмоль, выход 23%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.93 (t, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 4.67 - 4.49 (m, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 4H), 3.82 - 3.79 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.58 (br dd, *J* = 3.6, 5.6 Гц, 4H), 3.53 (dd, *J* = 4.0, 5.6 Гц, 2H), 3.47 (dd, *J* = 3.6, 5.6 Гц, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.35 (t, *J* = 2.4 Гц, 2H), 1.92 - 1.66 (m, 6H), 1.23 (s, 9H), 1.07 (dd, *J* = 3.2, 6.4 Гц, 6H).

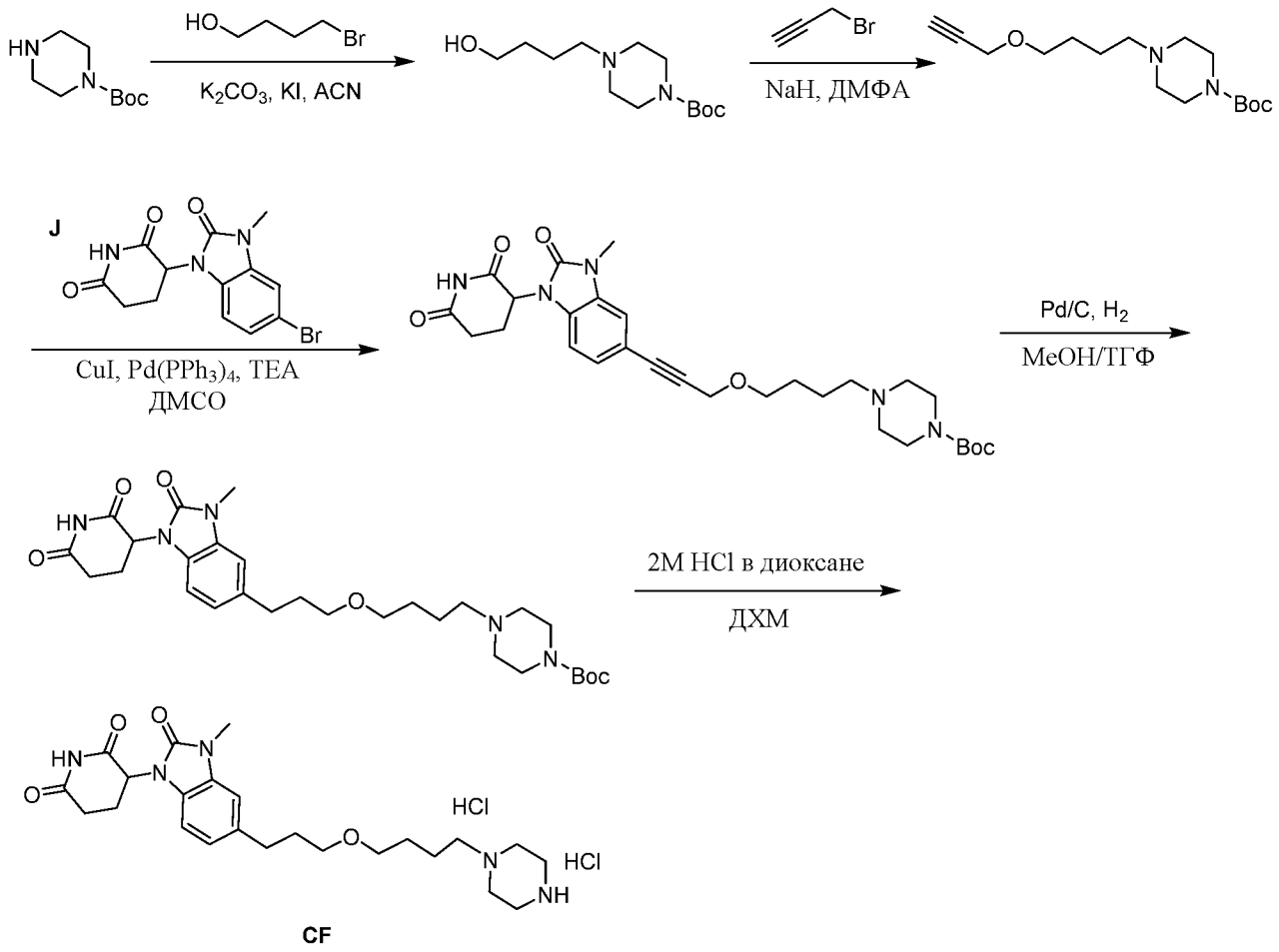
[00816] 3-(5-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-1-метилпиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение CE)



J CE

[00817] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1 г, 2.96 ммоль, Промежуточное соединение J) в ДМФА (16 мл) порциями добавляли NaH (141 мг, 3.55 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин в атмосфере N_2. Затем к смеси добавляли MeI (503 мг, 3.55 ммоль), и затем перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ. водн., 20 мл) при 25 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, 2.41 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 354.2 $(M+H)^+$.

[00818] 3-(3-Метил-2-оксо-5-(3-(4-(пиперазин-1-ил)бутокси)пропил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение CF)



[00819] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-(4-гидроксибутил)пиперазин-1-карбоксилат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (39.00 г, 209.4 ммоль) и 4-бромбутан-1-ола (48.06 г, 314.1 ммоль) в ACN (1000 мл) порциями добавляли K_2CO_3 (115.76 г, 837.6 ммоль) и KI (17.38 г, 104.7 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °C в атмосфере азота. По завершении смеси давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали. Остаток на фильтре промывали с помощью MeCN (3 x 50 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (500 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью CH_2Cl_2 / MeOH (30:1), с получением указанного

в заголовке соединения (19.7 г, выход 36%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5.62-5.57 (m, 1H), 3.57 (t, *J* = 4.9 Гц, 2H), 3.49-3.41 (m, 4H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.42-2.37 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 259.3$.

[00820] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-[4-(проп-2-ин-1-илокси)бутил]пиперазин-1-карбоксилат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(4-гидроксибутил)пиперазин-1-карбоксилата (31.50 г, 121.9 ммоль) в ДМФА (300.00 мл) порциями добавляли NaH (5.85 г, 244 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °C в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли раствор пропаргилбромида (29.01 г, 243.9 ммоль) в ДМФА (50.00 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (водн.) при 0 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 400 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (500 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc = 5 / 1 с получением указанного в заголовке соединения (19.7 г, выход 55%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4.14 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.1 Гц, 2H), 3.48-3.41 (m, 4H), 2.43 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 2.42-2.34 (m, 6H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 297.3$.

[00821] Стадия 3 - *Трет*-бутил 4-[4-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)бутил]пиперазин-1-карбоксилат. К перемешиваемому раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (10.00 г, 29.572 ммоль, Промежуточное соединение J) и *трет*-бутил 4-[4-(проп-2-ин-1-илокси)бутил]пиперазин-1-карбоксилата (13.15 г, 44.36 ммоль) в ДМСО (200.00 мл) и TEA 49.20 мл) порциями добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (3.42 г, 2.96 ммоль) и CuI (0.56 г, 2.9 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь продували азотом 3 раза. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °C в атмосфере азота. По завершении смеси давали охладиться до к.т. и разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь промывали с помощью EA (3 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4.

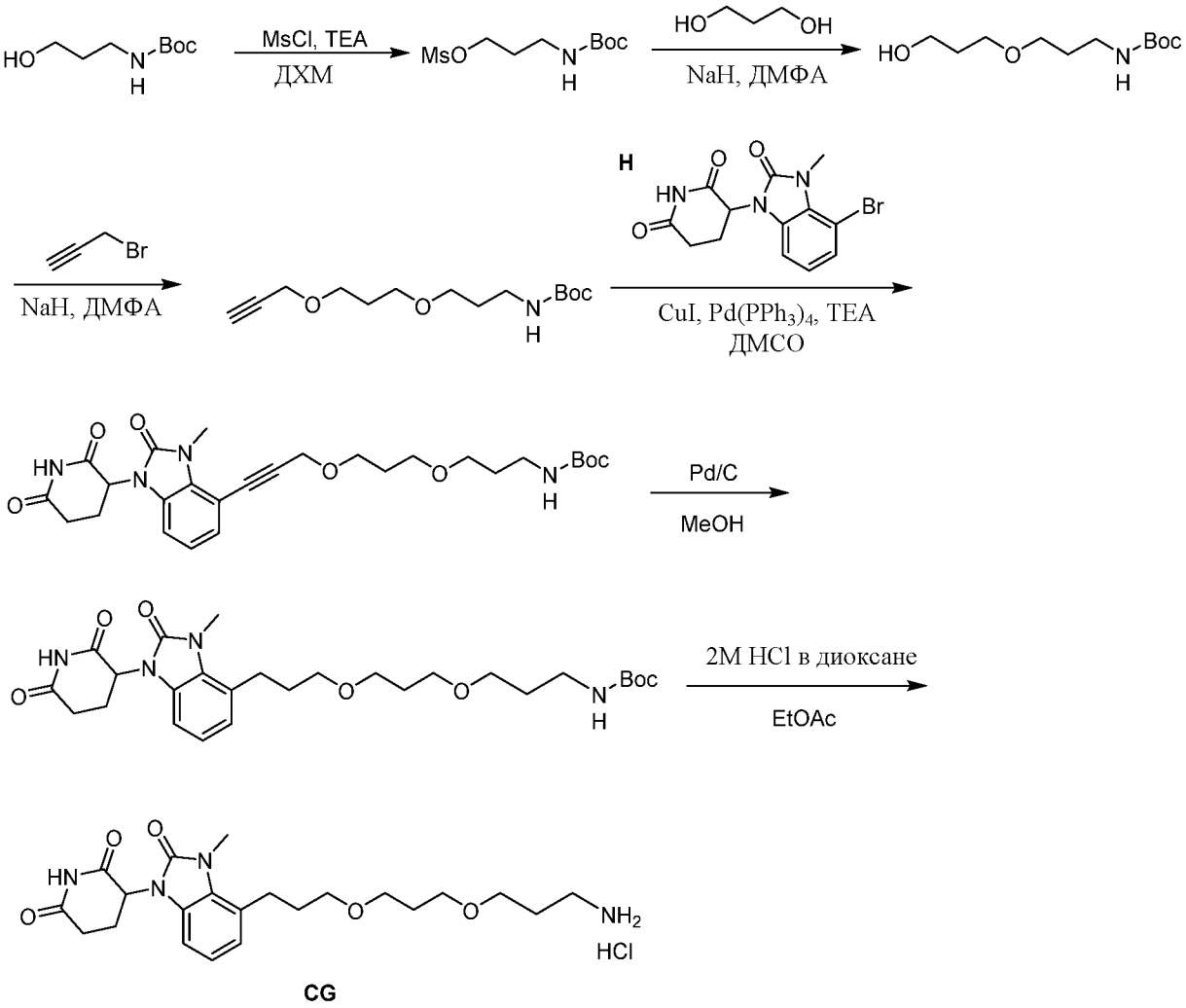
Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью CH_2Cl_2 / MeOH (20:1) с получением указанного в заголовке соединения (8.3 г, выход 51%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8.81 (s, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Гц, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.4 Гц, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 5.21 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.1 Гц, 2H), 3.46-3.42 (m, 7H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.88-2.66 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 6H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 554.4$.

[00822] Стадия 4 - *Трет*-бутил 4-(4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропокси]бутил)пиперазин-1-карбоксилат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-[4-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)бутил]пиперазин-1-карбоксилата (8.00 г, 14.4 ммоль) в CH_3OH (100.00 мл) и ТГФ (10.00 мл) добавляли Pd/C (4.00 г, 37.6 ммоль) при к.т. Полученную смесь 3 раза продували водородом и перемешивали в течение ночи при к.т. в атмосфере водорода. По завершении полученную смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали с помощью ТГФ (3 x 30 мл). Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7.5 г) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 558.4$.

[00823] Стадия 5 - Дигидрохлорид 3-(3-метил-2-оксо-5-[3-[4-(пиперазин-1-ил)бутокси]пропил]-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(4-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропокси]бутил)пиперазин-1-карбоксилата (7.50 г, 13.5 ммоль) в ДХМ (100.00 мл) добавляли 4 М HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (30.00 мл) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. в атмосфере азота. По завершении к смеси добавляли Et_2O (200 мл). Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрования и промывали с помощью Et_2O (3 x 100 мл) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 70%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.56 (широкий, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.52 (широкий, 2H), 7.05 (d, *J* = 1.5 Гц, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Гц, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Гц, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.51-3.36 (m, 9H), 3.27-3.11 (m, 4 H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.78-2.58 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 2H),

2.03-1.97 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 4H), 1.58-1.53 (m, 2H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): [(M + 1)]$^+$ = 458.3.

[00824] 3-(4-(3-(3-(3-Аминопропокси)пропокси)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение CG)



CG

[00825] Стадия 1 - *Трет*-бутил *N*-[3-(метансульфонилокси)пропил]карбамат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-(3-гидроксипропил)карбамата (92.6 г, 528 ммоль) и TEA (109.8 мл, 792.7 ммоль) в ДХМ (800 мл) по каплям добавляли раствор Ms-Cl (60.5 г, 528 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь разбавляли водой (2 л) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3 x 800 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (1.5 л), и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью

PE/EtOAc (3:2) с получением указанного в заголовке соединения (112 г, выход 84%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4.93-4.90 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.38 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 254.2$.

[00826] Стадия 2 - *Трет*-бутил *N*-[3-(3-гидроксипропокси)пропил]карбамат. К раствору пропан-1,3-диола (50 г, 657 ммоль) в ДМФА (500 мл) добавляли гидрид натрия (4.8 г, 200 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 15 мин. К вышеуказанной смеси добавляли раствор *трет*-бутил *N*-[3-(метансульфонилокси)пропил]карбамата (25.3 г, 100 ммоль) в ДМФА (150 мл) при к.т. Смесь перемешивали в течение 16 часов при к.т. По завершении реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (водн.) (200 мл) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разбавляли соляным раствором (1.5 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (500 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (2:1) с получением указанного в заголовке соединения (13.7 г, выход 59%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5.05-5.02 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.15-3.109 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.69-1.64 (m,2H), 1.37 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 234.2$.

[00827] Стадия 3 - *Трет*-бутил *N*-[3-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамат. К раствору *трет*-бутил *N*-[3-(3-гидроксипропокси)пропил]карбамата (12.5 г, 53.6 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли гидрид натрия (2.6 г, 110 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 15 мин. Далее добавляли раствор 3-бромпроп-1-ина (6.4 г, 54 ммоль) в ТГФ (50 мл), и смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 16 часов. По завершении реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (водн.) (200 мл) при 0 °C. Полученную смесь разбавляли соляным раствором (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью PE/EtOAc (3:1) с получением указанного в заголовке соединения (9.2 г, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4.93 (широкий, 1H), 4.11 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.3 Гц, 2H), 3.46 (q, *J* = 6.2 Гц, 4H), 3.19 (d, *J* = 7.6 Гц, 2H), 2.42 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 1.83 (p, *J* = 6.3 Гц, 2H), 1.71 (p, *J* = 6.2 Гц, 2H), 1.41 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 272.3$.

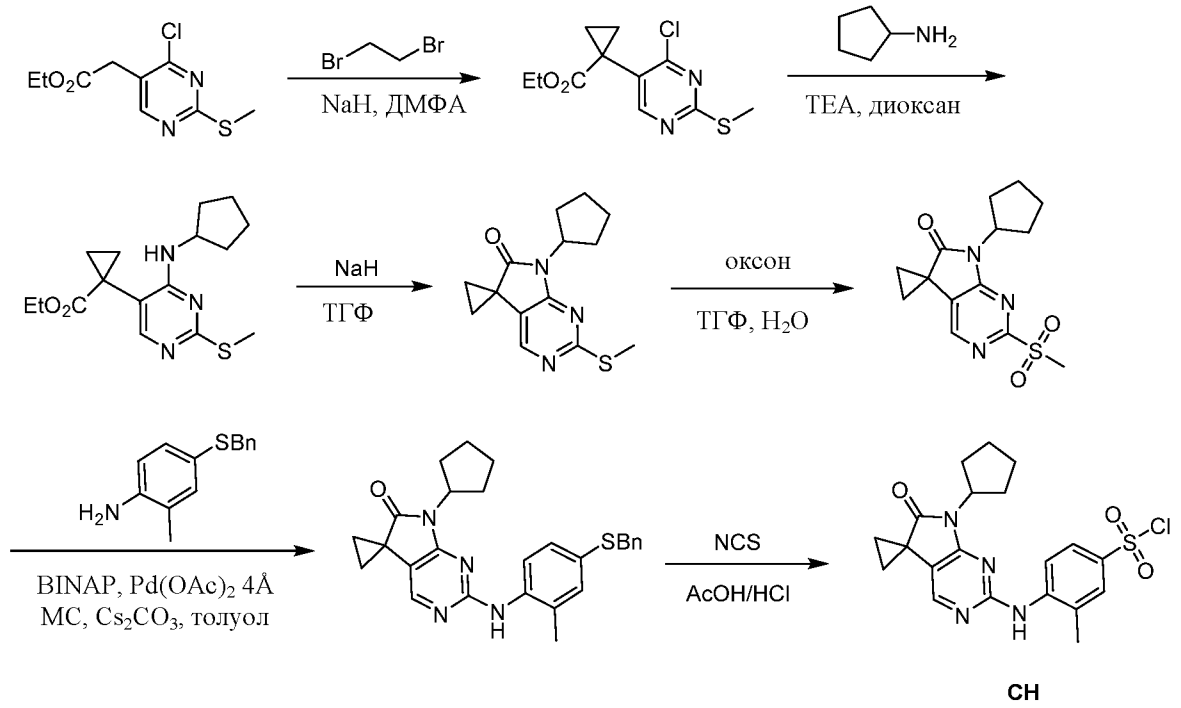
[00828] Стадия 4 - *Трет*-бутил *N*-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропокси]пропил]карбамат. К перемешиваемому раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2 г, 5.9 ммоль, Промежуточное соединение H), *трет*-бутил *N*-[3-[3-(проп-2-ин-1-илокси)пропокси]пропил]карбамата (3 г, 11 ммоль) и TEA (15 мл) в DMA (30 мл) добавляли CuI (112.64 мг, 0.591 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (683.44 мг, 0.591 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при 80 °C в атмосфере азота. По завершении смеси давали охладиться до к.т. затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18 силикагель; подвижная фаза, ACN в водн. FA (10 ммоль/л), градиент: от 35% до 60% за 15 мин; детектор: УФ 254 нм) с получением указанного в заголовке соединения (1.4 г, выход 45%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Гц, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Гц, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.41 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Гц, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.35 (d, *J* = 12.6 Гц, 2H), 3.01-2.82 (m, 3H), 2.77-2.56 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+ = 529.3$.

[00829] Стадия 5 - *Трет*-бутил *N*-[3-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]пропокси]пропокси)пропил]карбамат. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[3-[3-([3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]проп-2-ин-1-ил]окси)пропокси]пропил]карбамата (600 мг, 1 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 0.3 ммоль, 10 мас.%) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь три раза продували с помощью H_2 и перемешивали в течение 4 ч при к.т. в атмосфере водорода. По завершении реакционную смесь фильтровали через набивку целита. Фильтрат

концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (580 мг, выход 96%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.4 Гц, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 6H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.01-2.84 (m, 5H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 533.3.

[00830] Стадия 6 - Гидрохлорид 3-(4-[3-[3-(3-аминопропокси)пропокси]пропил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона. К перемешиваемому раствору *трет*-бутил *N*-[3-(3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-1,3-бензодиазол-4-ил]пропокси]пропокси)пропил]карбамата (580 мг, 1.1 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) по каплям добавляли HCl (4 М в диоксане) (7 мл) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. в атмосфере азота. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в в 1,4-диоксане (10 мл) и повторно концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (489 мг, выход 96%, сырое) в виде светло-зеленого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 7.81 (широкий, 3H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 12.5, 5.4 Гц, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 8H), 3.01-2.78 (m, 5H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.90-1.69 (m, 6H). ЖХ/МС (ЭРИ, *m/z*): $[(M + 1)]^+$ = 433.3.

[00831] 4-[(7'-Циклопентил-6'-оксоспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение CH)



CH

[00832] Стадия 1 - Этил 1-(4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)циклопропанкарбоксилат. Приготовляли раствор NaH (2.43 г, 60.8 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в ДМФА (60 мл) при 0 °C, и затем медленно добавляли раствор этил 2-(4-хлор-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил)ацетата (6 г, 24.3 ммоль, CAS# 61727-34-2) и 1,2-дибромэтана (6.85 г, 36.5 ммоль, CAS# 106-93-4) в ДМФА (60 мл) при 0 °C. Затем раствор перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь медленно выливали в насыщ. раствор NH_4Cl (60 мл) при 0 °C, и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 15/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (4.5 г, выход 63%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 272.9 $(M+H)^+$.

[00833] Стадия 2 - Этил 1-(4-(циклопентиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)циклопропанкарбоксилат. К раствору этил 1-(4-хлор-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил)циклопропанкарбоксилата (4.8 г, 17.6 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли TEA (2.67 г, 26.4 ммоль) и циклопентанамин (3.75 г, 44.0 ммоль). Смесь затем перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. По

завершении смесь разбавляли водой (20 мл), и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (20 мл x 3). Органические слои промывали соляным раствором (20 мл x 3), затем объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 8/1 до 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 85%) в виде красного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 322.0 $(M+H)^+$.

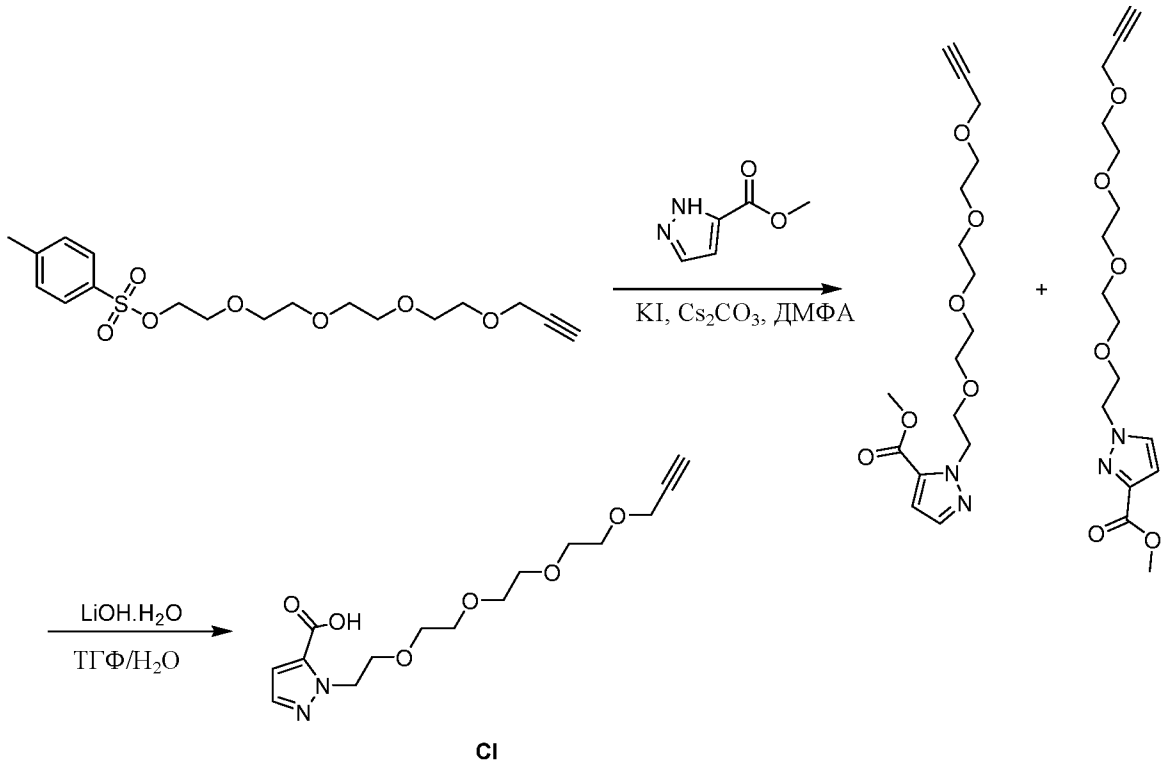
[00834] Стадия 3 - 7'-Циклопентил-2'-(метилтио)спиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'(7'H)-он. К раствору этил 1-[4-(циклопентиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил]циклопропанкарбоксилата (4.8 г, 14.9 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли NaH (1.19 г, 29.9 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Затем смесь перемешивали при 0-60 °C в течение 1 ч. По завершении смесь гасили с помощью HCl (1 M, 20 мл) при 0°C, и затем раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл x 3), и органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (3.2 г, выход 73%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 276.0 $(M+H)^+$.

[00835] Стадия 4 - 7'-Циклопентил-2'-(метилсульфонил)спиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'(7'H)-он. К раствору 7'-циклопентил-2'-метилсульфанилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она (1 г, 3.63 ммоль) в ТГФ (15 мл) и H_2O (15 мл) добавляли оксон (5.58 г, 9.08 ммоль). Смесь затем перемешивали при 30 °C в течение 4 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали с получением раствора. Затем раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc(20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл x 3), и органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.1 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 308.0 $(M+H)^+$.

[00836] Стадия 5 - 2'-((4-(Бензилтио)-2-метилфенил)амино)-7'-циклопентилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'(7'H)-он. К раствору 7'-циклопентил-2'-метилсульфонилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она (0.3 г, 976 мкмоль) в толуоле (10 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (21.9 мг, 97.6 мкмоль) и BINAP (91.2 мг, 146 мкмоль), Cs_2CO_3 (954 мг, 2.93 ммоль), 4Å молекулярные сита (300 мг, 976 мкмоль) и 4-бензилсульфанил-2-метиланилин (224 мг, 976 мкмоль, Промежуточное соединение M). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4, и раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 8/1 до 3/1) и преп. ВЭЖХ (условия: FA) с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, выход 13%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 457.0 $(M+H)^+$.

[00837] Стадия 6 - 4-((7'-Циклопентил-6'-оксо-6',7'-дигидроспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид. К раствору 2'-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-7'-циклопентилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она (50 мг, 110 мкмоль) в AcOH (1 мл) и HCl (0.3 мл) добавляли NCS (58.5 мг, 438 мкмоль) при 0 °C. Смесь затем перемешивали при 0-25 °C в течение 10 мин. По завершении смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка (40 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 433.1 $(M+H)^+$.

[00838] 1-(3,6,9,12-Тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (Промежуточное соединение CI)



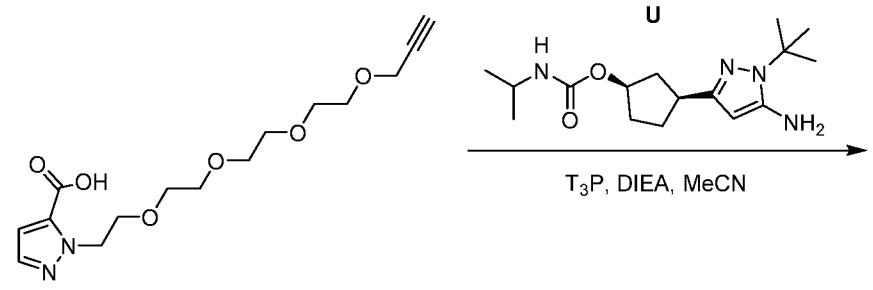
CI

[00839] Стадия 1 - Метил 1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат и метил 1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат. К раствору 3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил 4-метилбензолсульфоната (4.2 г, 10.87 ммоль, синтезировали согласно Стадии 1 получения Промежуточного соединения BK) и метил 1H-пиразол-5-карбоксилата (1.37 г, 10.9 ммоль) в ДМФА (60 мл) одной порцией добавляли KI (180 мг, 1.09 ммоль) и Cs_2CO_3 (7.08 г, 21.7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (60 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (60 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением метил 1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (1.2 г, выход 32%, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.58 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 4.13 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 9H)) и метил 1-(3,6,9,12-

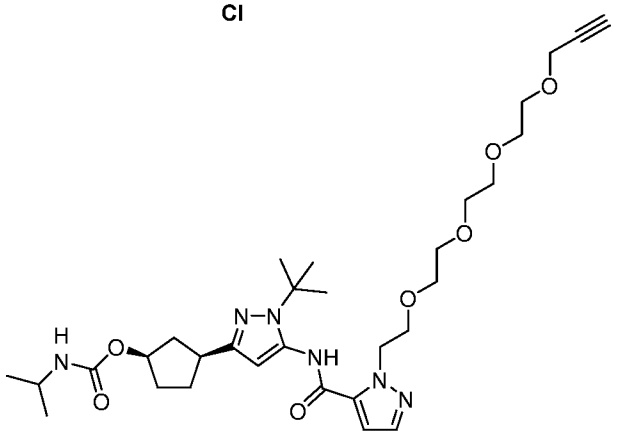
тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (1.5 г, выход 41%, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.02 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 5.90 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 3.51 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 5H), 2.73 - 2.61 (m, 13H), 2.50 (s, 2H)) в виде желтой смолы.

[00840] Стадия 2 - 1-(3,6,9,12-Тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота. Раствор метил 1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (1.2 г, 3.53 ммоль) и $LiOH{\cdot}H_2O$ (591 мг, 14.1 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили H_2O (10 мл) при 20 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Затем водную фазу доводили до pH =3~4, и экстрагировали с помощью EtOAc мл (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (700 мг) в виде желтой смолы. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 327.2 $(M+H)^+$.

[00841] (1R,3S)-3-(5-(1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение CJ)



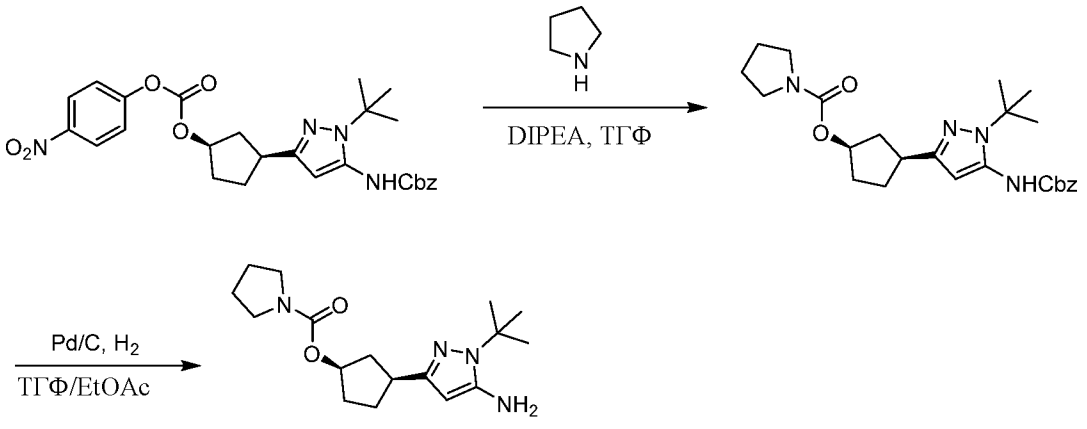
CI



CJ

[00842] Раствор 1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (0.4 г, 1.23 ммоль, Промежуточное соединение CI), (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (455 мг, 1.48 ммоль, Промежуточное соединение U), DIEA (318 мг, 2.46 ммоль), T_3P (2.35 г, 3.69 ммоль, 50% раствор в ДМФА) в MeCN (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ. водн., 10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, PE:EtOAc = 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (490 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 617.4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.10 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.66 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.77 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 4.17 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.88 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 4H), 3.59 - 3.54 (m, 4H), 3.52 - 3.47 (m, 4H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.43 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.62 (br d, J = 6.4 Гц, 2H), 1.17 - 1.13 (m, 6H).

[00843] (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил пирролидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение CK)



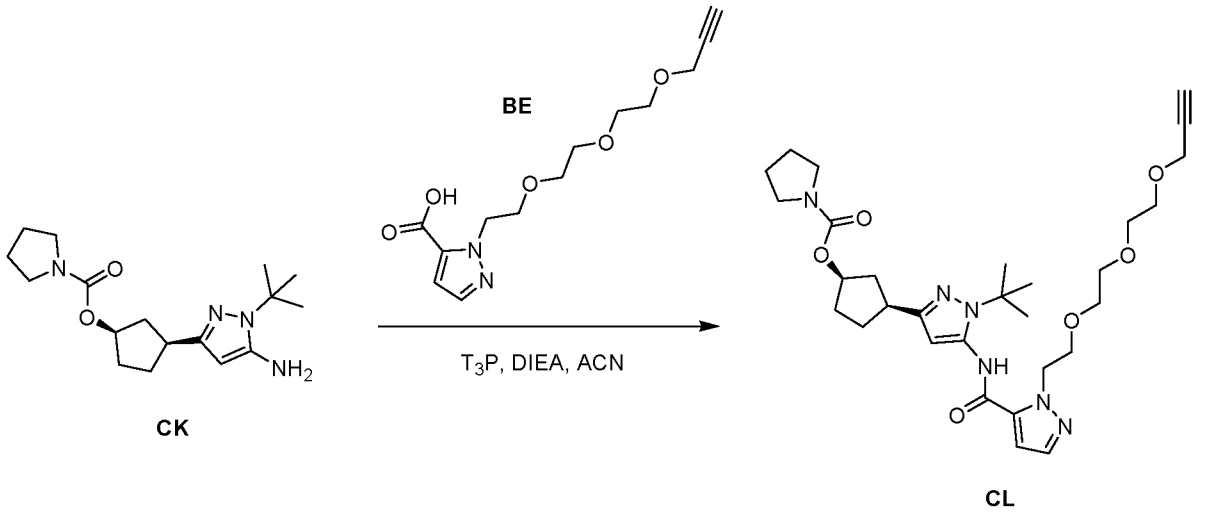
CK

[00844] Стадия 1 - (1R,3S)-3-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил пирролидин-1-карбоксилат. К раствору бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (500 мг, 956 мкмоль, синтезировали согласно Стадии 1 получения Промежуточного

соединения U) и пирролидина (136 мг, 1.91 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли DIEA (618 мг, 4.78 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (8 мл) при 25 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 791 мкмоль, выход 83%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 455.2 $(M+H)^+$.

[00845] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил пирролидин-1-карбоксилат. К раствору (1R,3S)-3-(5-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил пирролидин-1-карбоксилата (360 мг, 791 мкмоль) в ТГФ (4 мл) одной порцией добавляли Pd/C (30 мг, 28.3 мкмоль, 10 мас.%). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 780 мкмоль, выход 99%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 321.5 $(M+H)^+$.

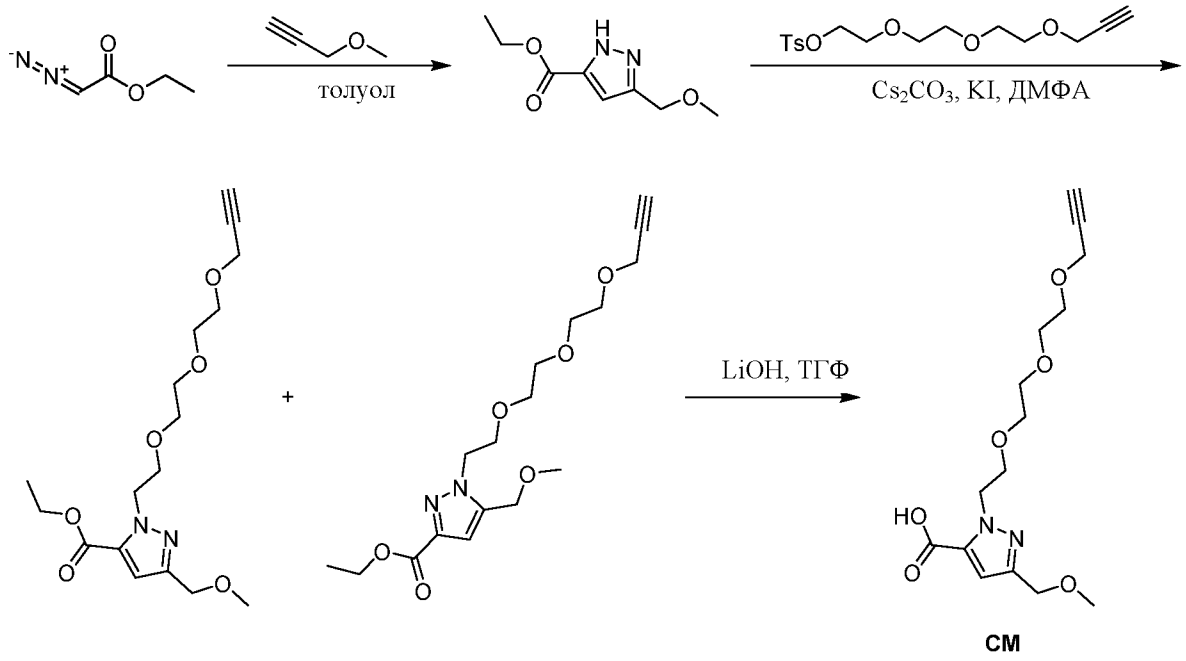
[00846] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил пирролидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение CL)



[00847] К раствору (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил пирролидин-1-карбоксилата (250 мг, 780 мкмоль,

Промежуточное соединение CK) и 2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этил]пиразол-3-карбоновой кислоты (210 мг, 743 мкмоль, Промежуточное соединение BE) в ACN (2 мл) одной порцией добавляли T_3P (1.42 г, 2.23 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (480 мг, 3.72 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (3 мл) при 25 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (5 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 4 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир @ 50 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 385.5 $(M+H)^+$.

[00848] 3-(Метоксиметил)-1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота (Промежуточное соединение CM)



CM

[00849] Стадия 1 - Этил 3-(метоксиметил)-1H-пиразол-5-карбоксилат. К раствору 3-метоксипроп-1-ина (10.2 г, 145 ммоль, CAS# 627-41-8) в толуоле (80 мл) добавляли этил 2-диазоацетат (18.2 г, 160 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 6 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с

получением указанного в заголовке соединения (10 г, выход 37%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.71 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Гц, 3H), 3.44 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.42 - 1.38 (m, 3H).

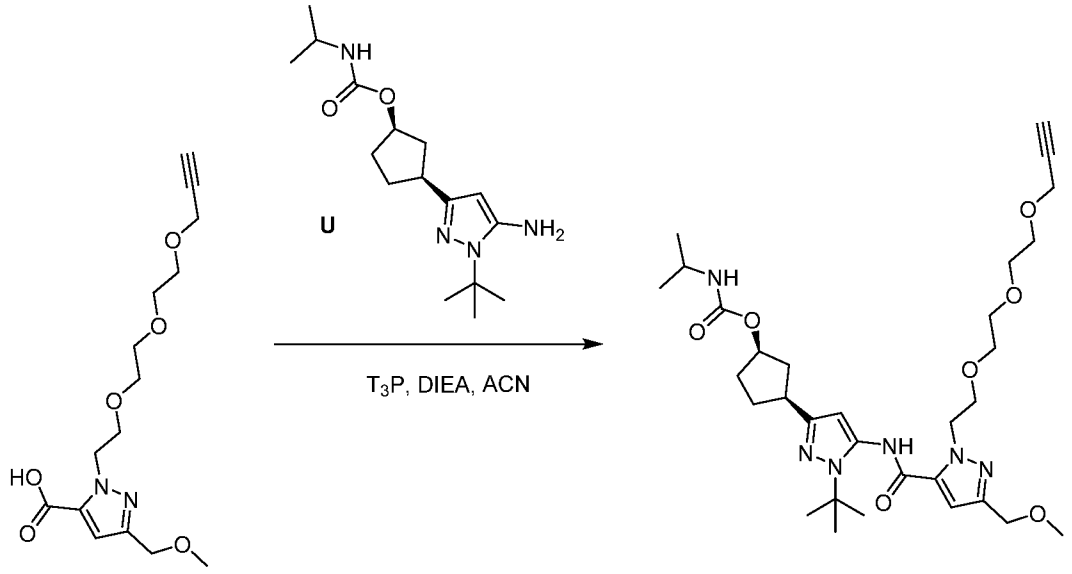
[00850] Стадия 2 - Этил 3-(метоксиметил)-1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилат и этил 5-(метоксиметил)-1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-3-карбоксилат. Раствор этил 3-(метоксиметил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (2.50 г, 13.6 ммоль), 2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил 4-метилбензолсульфоната (3.87 г, 11.3 ммоль, синтезировали согласно Стадии 1 получения Промежуточного соединения BE), Cs_2CO_3 (18.4 г, 56.5 ммоль) и KI (187 мг, 1.13 ммоль) в ДМФА (80 мл) перемешивали при 70 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ. водн., 80 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (8 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (80 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1) с получением этил 5-(метоксиметил)-1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (1.50 г, выход 34%,) в виде бесцветного масла (^{1} H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 6.74 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.43- 6.39 (m, 5H), 4.20 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.87 (t, J = 6.0 Гц, 3H), 3.67 - 3.53 (m, 8H), 3.34(s, 3H), 2.44 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Гц, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 355.2 $(M+H)^+$)

и этил 3-(метоксиметил)-1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (0.68 г, выход 15%) (^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 6.84 (s, 1H), 4.75 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H), 4.20 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.86 (t, J = 6.0 Гц, 3H), 3.73 - 3.55 (m, 12H), 3.40 (s, 3H), 2.43 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 1.37 (t, J = 7.2 Гц, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 355.2 $(M+H)^+$).

[00851] Стадия 3 - 3-(Метоксиметил)-1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота. Раствор этил 3-(метоксиметил)-1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (1.50 г, 4.23 ммоль) и $LiOH·H_2O$ (888 мг, 21.2 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при 40 °C в течение 4 ч. По завершении смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ. водн., 20 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Водный слой подкисляли раствором HCl/1M (10

мл) до pH<4 и затем экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (80 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ = 6.90 (s, 1H), 4.77 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.21 (d, J = 2.4 Гц, 3H), 3.85 (t, J = 5.6 Гц, 3H), 3.72 - 3.58 (m, 11H), 3.40 (s, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 327.2 $(M+H)^+$.

[00852] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(3-(метоксиметил)-1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение CN)

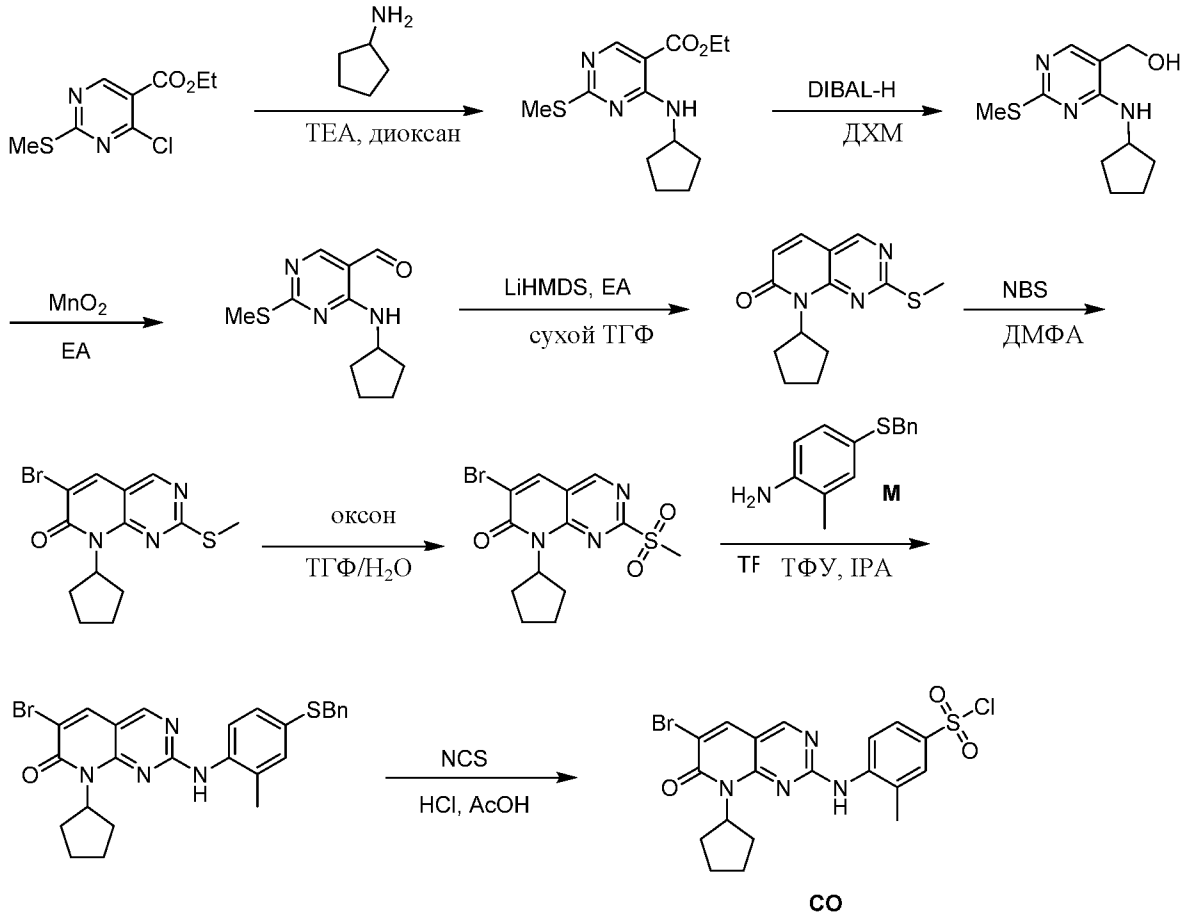


CM CN

[00853] Раствор (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (472 мг, 1.53 ммоль, Промежуточное соединение U), 3-(метоксиметил)-1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (500 мг, 1.53 ммоль, Промежуточное соединение CM), T_3P (2.92 г, 4.60 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (990 мг, 7.66 ммоль) в ACN (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, EtOAc : PE=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 57%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3Cl) δ 8.26 - 8.19 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.19 - 5.15 (m, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (d, J = 1.6 Гц, 2H), 4.14 (br s, 1H), 3.84 (br t, J = 4.8 Гц, 2H), 3.59 (br d, J = 4.8 Гц, 2H),

3.58 - 3.53 (m, 3H), 3.49 (br d, J = 4.4 Гц, 4H), 3.44 (br s, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.44 (br d, J = 2.0 Гц, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.73 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.15 (br d, J = 6.4 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 617.4 $(M+H)^+$.

[00854] 4-((6-Бром-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид (Промежуточное соединение CO)



[00855] Стадия 1 - Этил 4-(циклопентиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат. К раствору этил 4-хлор-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбоксилата (10 г, 42.9 ммоль, CAS# 1074-68-6) в диоксане (100 мл) добавляли TEA (8.70 г, 85.9 ммоль) и циклопентанамин (4.39 г, 51.5 ммоль, CAS# 1003-03-08). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (100 мл) при 25 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (100 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения

(11.5 г, 40.8 ммоль, выход 95%) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 272.2 $(M+H)^+$.

[00856] Стадия 2 - (4-(Циклопентиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанол. К раствору этил 4-(циклопентиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (11.5 г, 40.8 ммоль) в ДХМ (130 мл) при -65 °C по каплям добавляли DIBAL-H (1 M, 61.31 мл), и смесь перемешивали при -50-55 °C в течение 3 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью MeOH (120 мл) при -65 °C, и затем разбавляли посредством ДХМ (120 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (120 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (120 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 40 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир @ 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (5.5 г, 22.9 ммоль, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 240 $(M+H)^+$.

[00857] Стадия 3 - 4-(Циклопентиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид. К раствору (4-(циклопентиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанола (2 г, 4.18 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли MnO_2 (14.5 г, 83.5 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.5 г) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 238.1 $(M+H)^+$.

[00858] Стадия 4 - 8-Циклопентил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он. Раствор 4-(циклопентиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегида (3.8 г, 16.0 ммоль) и этилацетата (4.23 г, 48.0 ммоль) в ТГФ (45 мл) продували азотом и охлаждали на MeOH-ледяной бане до внутренней температуры -5 °C. Затем, достаточно медленно, чтобы поддерживать внутреннюю температуру на уровне -5 °C, добавляли LiHMDS (1 M, 48.04 мл). Смесь затем перемешивали при 0-20 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Полученный в результате красный раствор охлаждали на бане со льдом до внутренней температуры -3° C и затем через канюлю, достаточно медленно, чтобы поддерживать внутреннюю температуру на уровне -3° C, добавляли EtOH (45 мл). Смесь перемешивали на ледяной бане в течение 1 ч, затем

охлаждающую баню убирали, раствору давали нагреться до внутренней температуры 20° C, и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Растворители упаривали, остаток разбавляли водой (45 мл) и соляным раствором (50 мл × 3), и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл, затем 45 мл × 2). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 11.4 ммоль, выход 72%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 262.2 $(M+H)^+$.

[00859] Стадия 5 - 6-Бром-8-циклопентил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он. К раствору 8-циклопентил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (3 г, 11.4 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NBS (2.25 г, 12.6 ммоль). Затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) при 25 °C и затем экстрагировали с помощью EA (50 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 2.94 ммоль, выход 26%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 342.1 $(M+H)^+$.

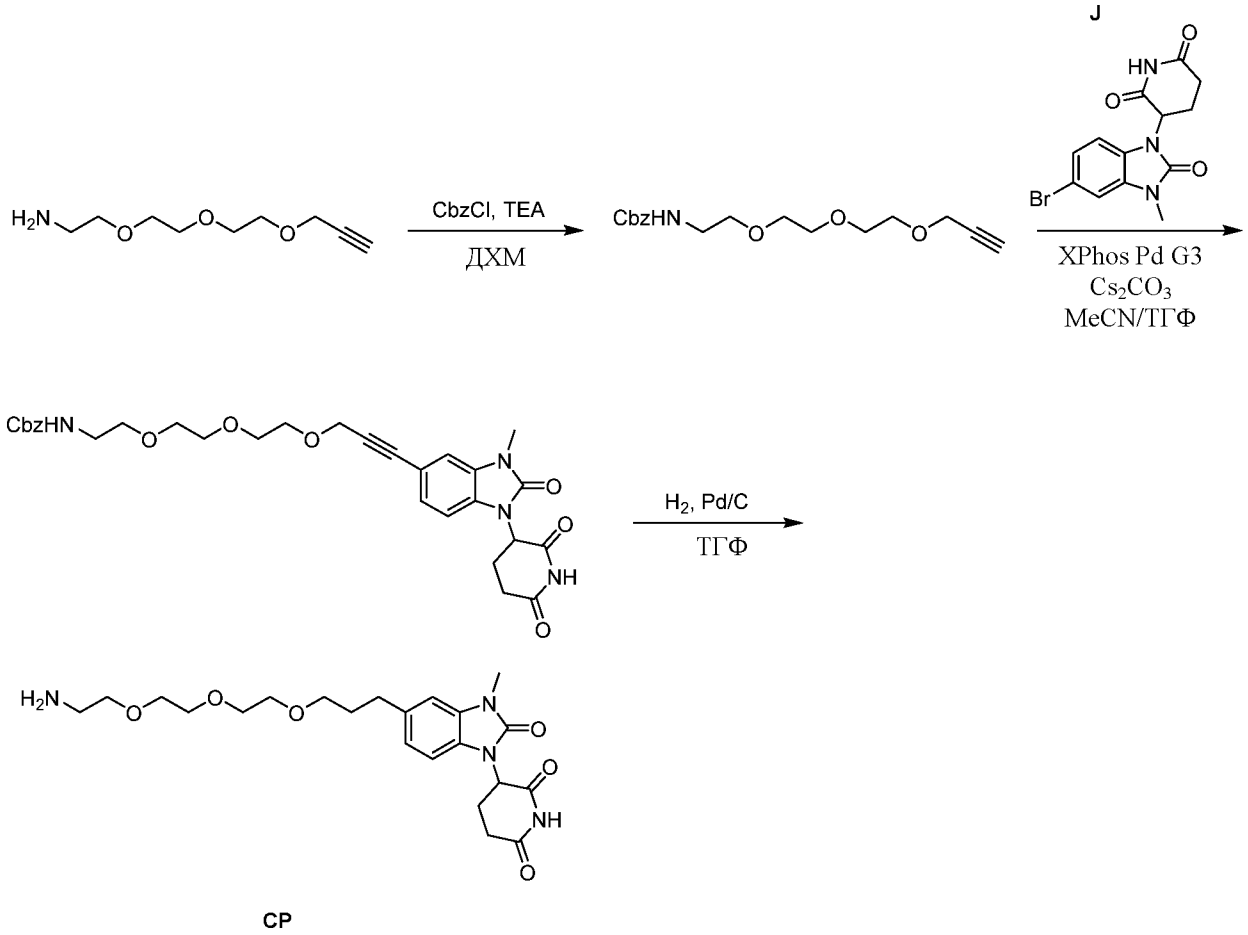
[00860] Стадия 6 - 6-Бром-8-циклопентил-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он. К раствору 6-бром-8-циклопентил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (1 г, 2.94 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H_2O (20 мл) одной порцией добавляли оксон (4.52 г, 7.35 ммоль). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (900 мг) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 373.9 $(M+H)^+$.

[00861] Стадия 7 - 2-((4-(Бензилтио)-2-метилфенил)амино)-6-бром-8-циклопентилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он. К раствору 6-бром-8-циклопентил-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (900 мг, 2.42 ммоль) и 4-бензилсульфанил-2-метиланилина (554 мг, 2.42 ммоль, Промежуточное соединение M) в IPA (10 мл) добавляли ТФУ (5.51 г, 48.36 ммоль). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 24 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (10 мл) при 25 °C, затем экстрагировали с

помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 14 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир @ 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 575 мкмоль, выход 24%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 523 $(M+H)^+$.

[00862] Стадия 8 - 4-((6-бром-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид. К раствору 2-((4-(бензилтио)-2-метилфенил)амино)-6-бром-8-циклопентилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (300 мг, 575 мкмоль) в HCl (1.5 мл) и AcOH (5 мл) добавляли NCS (307 мг, 2.30 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0-25 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (10 мл) при 25 °C и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (280 мг) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 373.9 $(M+H)^+$.

[00863] 3-(5-(3-(2-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)этокси)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение CP)



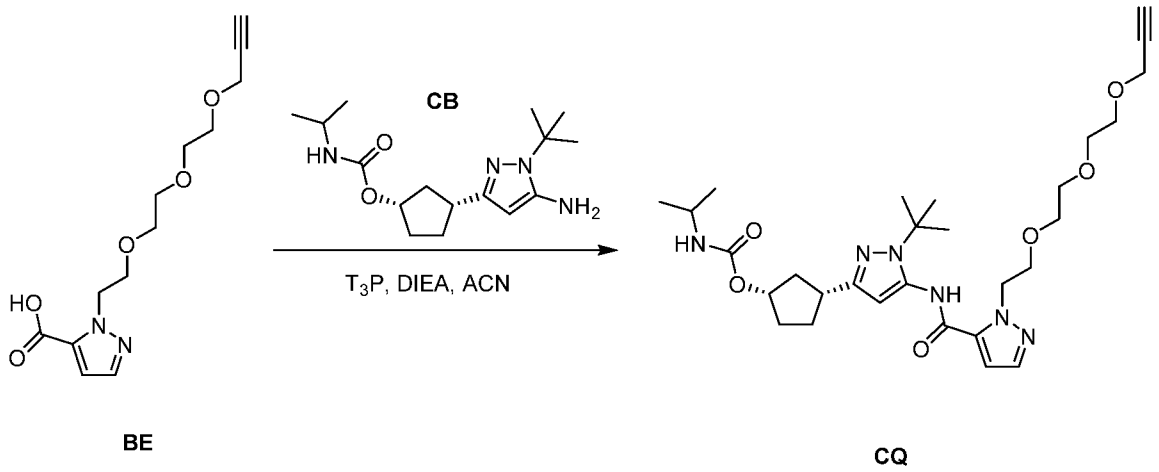
[00864] Стадия 1 - Бензил (2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)карбамат. К раствору 2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этанамина (1 г, 5.34 ммоль CAS# 932741-19-0) в ДХМ (15 мл) одной порцией добавляли TEA (594 мг, 5.87 ммоль) и затем к смеси добавляли бензил хлорформиат (1.00 г, 5.87 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 12 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (20 мл × 2) и сушили над сульфатом натрия. Затем органическую фазу фильтровали с получением фильтрата и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением указанного в заголовке

соединения (1.29 г, 3.83 ммоль, выход 72%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 322.1 $(M+H)^+$.

[00865] Стадия 2 - Бензил (2-(2-(2-((3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамат. К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2.04 г, 6.02 ммоль, Промежуточное соединение J) и бензил (2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)карбамата (1.29 г, 4.01 ммоль) в ТГФ (7 мл) и ACN (7 мл) одной порцией добавляли Cs_2CO_3 (7.85 г, 24.08 ммоль) и XPhos Pd G3 (1.02 г, 1.20 ммоль). Затем смесь дегазировали азотом и нагревали до 60 °C, и затем перемешивали в течение 10 ч. По завершении смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (2 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/4) с получением указанного в заголовке соединения (1.3 г, 2.04 ммоль, выход 51%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 840.3$(M+H)^+$.

[00866] Стадия 3: 3-(5-(3-(2-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)этокси)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион. К раствору бензил (2-(2-(2-((3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этокси)этил)карбамата (1.3 г, 2.25 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (0.2 г, 188.68 мкмоль, 10 мас.%) при 20 °C. Смесь затем перемешивали при 20 °C в течение 13 ч в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (850 мг) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 8H), 3.42 - 3.35 (m, 6H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.76 - 2.56 (m, 6H), 1.86 - 1.72 (m, 4H).

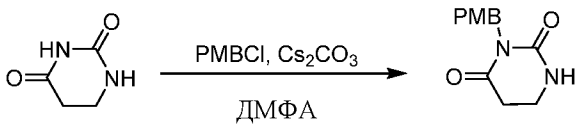
[00867] (1S,3R)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение CQ)



BE CQ

[00868] Раствор 1-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (0.4 г, 1.42 ммоль, Промежуточное соединение BE), (1S,3R)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (743 мг, 2.41 ммоль, Промежуточное соединение CB) , T_3P (2.71 г, 4.25 ммоль, 50% раствор в ДМФА) и DIEA (366 мг, 2.83 ммоль) в ACN (8 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. По завершении смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ. водн., 10 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 12%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 573.8 $(M+H)^+$.

[00869] 3-[(4-Метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение CR)

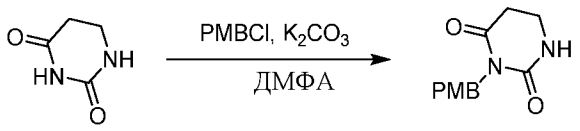


CR

[00870] К раствору гексагидропиримидин-2,4-диона (3.00 г, 26.2 ммоль, CAS# 504-07-4) в ДМФА (60 мл) добавляли Cs_2CO_3 (17.13 г, 52.58 ммоль) при к.т. Затем смесь нагревали до 50 °C, и очень медленно по каплям добавляли PMB-Cl (3.71 г, 23.6 ммоль) при 50 °C. Смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. По

завершении реакционную смесь охлаждали до к.т. Реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с помощью EA (30 мл x 2), фильтрат выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл) и насыщенным соляным раствором (100 мл), затем органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт суспендировали в EA/PE (1/1, 80 мл) и перемешивали в течение 0.5 ч. Суспензию фильтровали и остаток на фильтре сушили с получением указанного в заголовке соединения (2.80 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.30 (m, 2H), 6.90 - 6.62 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (dt, *J* = 2.4, 6.8 Гц, 2H), 2.71 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H).

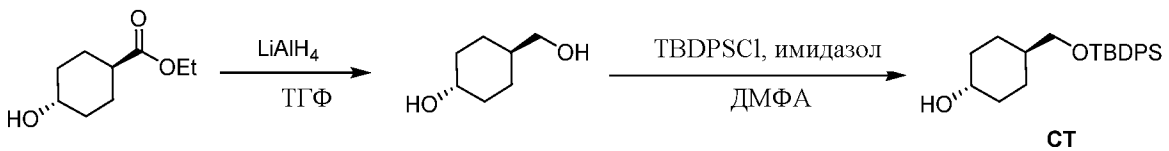
[00871] 3-(4-Метоксибензил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Промежуточное соединение CS)



CS

[00872] К смеси дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (10.0 г, 87.6 ммоль, CAS# 504-07-4) в ДМФА (100 мл) добавляли PMB-Cl (13.7 г, 87.6 ммоль, 11.9 мл) и Cs_2CO_3 (28.5 г, 87.6 ммоль) при 25 °C. Смесь затем перемешивали при 50 °C в течение 3 часов. По завершении реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X 50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью перекристаллизации из EA/PE (20 мл, об./об. = 1/1) при 25 °C с получением указанного в заголовке соединения (9.40 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.23 - 3.20 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H).

[00873] 4-[[*трет*-Бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексанол (Промежуточное соединение CT)



CT

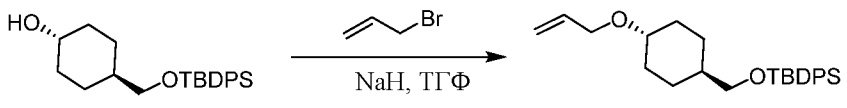
[00874] Стадия 1 - 4-(Гидроксиметил)циклогексанол

[00875] К раствору $LiAlH_4$ (3.31 г, 87.1 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли этил 4-гидроксициклогексанкарбоксилат (10.0 г, 58.0 ммоль, CAS# 3618-04-0) в ТГФ (100 мл) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (3.3 мл), затем по каплям добавляли 15% раствор NaOH (3.3 мл), смесь сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и профильтрованную жидкость концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7.5 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 3.37 - 3.23 (m, 1H), 3.17 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.30 - 1.16 (m, 1H), 1.14 - 0.95 (m, 2H), 0.93 - 0.72 (m, 2H).

[00876] Стадия 2 - 4-[[*Трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексанол

[00877] К раствору 4-(гидроксиметил)циклогексанола (6.5 г, 49.9 ммоль) и имидазола (4.08 г, 59.9 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли TBDPSCl (14.4 г, 52.4 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (2 X 30 мл). Органические слои промывали соляным раствором (2 X 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (PE:EA = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (9.10 г, выход 49%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.70 - 7.60 (m, 4H), 7.48 - 7.31 (m, 6H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.47 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

[00878] (4-Аллилоксициклогексил)метокси-*трет*-бутилдифенилсилан (Промежуточное соединение CU)

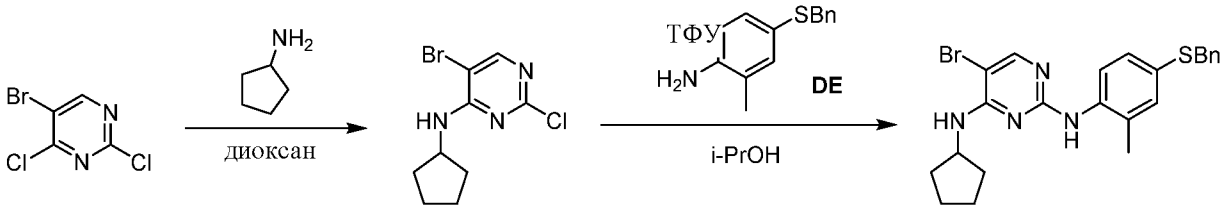


CT **CU**

[00879] К раствору 4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексанола (500 мг, 1.36 ммоль, Промежуточное соединение CT) в ТГФ (5 мл) добавляли NaH (81.3 мг, 2.03 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. После добавления, смесь

перемешивали при этой температуре в течение 30 минут и затем по каплям добавляли 3-бромпроп-1-ен (656 мг, 5.43 ммоль, 0.3 мл, CAS# 106-95-6). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (1 мл) при 25 °C, разбавляли посредством H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. TCX (SiO_2, ДХМ: MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.59 - 7.55 (m, 4H), 7.33 - 7.26 (m, 6H), 5.91 - 5.78 (m, 1H), 5.22 - 5.13 (m, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.37 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.93 - 0.88 (m, 2H), 0.80 - 0.76 (m, 2H).

[00880] N2-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-5-бром-N4-циклопентилпиримидин-2,4-диамин (Промежуточное соединение CV)



CV

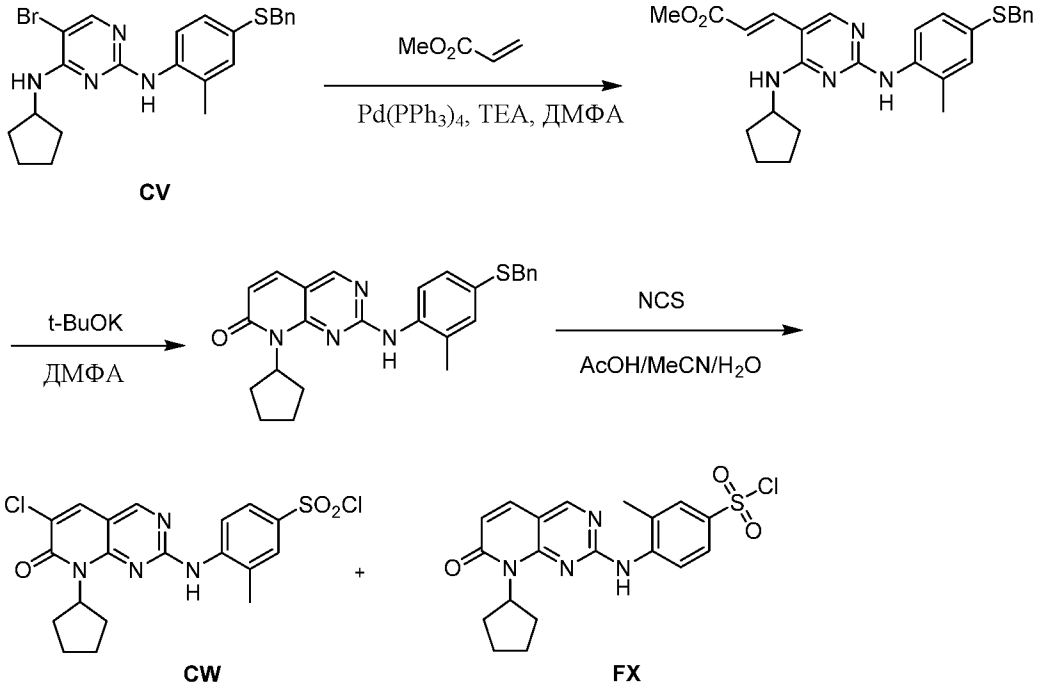
[00881] Стадия 1 - 5-бром-2-хлор-N-циклопентилпиримидин-4-амин

[00882] К раствору 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (10 г, 43.8 ммоль, CAS# 36082-50-5) в диоксане (100 мл) добавляли циклопентанамин (4.48 г, 52.6 ммоль, CAS# 1003-03-8) при 0 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 6 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (70 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 15) с получением указанного в заголовке соединения (4.7 г, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.10 (s, 1H), 5.45 (br s, 1H), 4.57 - 4.29 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.82 - 1.57 (m, 4H), 1.48 (qd, *J* = 6.4, 12.8 Гц, 2H).

[00883] Стадия 2: N2-(4-(бензилтио)-2-метилфенил)-5-бром-N4-циклопентилпиримидин-2,4-диамин

[00884] К раствору 5-бром-2-хлор-N-циклопентилпиримидин-4-амина (2.65 г, 9.59 ммоль) в изопропаноле (40 мл) добавляли 4-бензилсульфанил-2-метиланилин (2 г, 8.72 ммоль, Промежуточное соединение DE) и ТФУ (19.8 г, 174 ммоль) при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (30 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, затем смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 15) с получением указанного в заголовке соединения (3.4 г, выход 83.0%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 11.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 6H), 7.20 (d, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.13 (dd, *J* = 2.0, 8.3 Гц, 1H), 5.99 (br d, *J* = 6.8 Гц, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.79 - 1.56 (m, 4H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).

[00885] 4-[(6-Хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение CW) и 4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид (Промежуточное соединение FX)



[00886] Стадия 1 - Метил (E)-3-[2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-4-(циклопентиламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еноат

[00887] Смесь N2-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-5-бром-N4-циклопентилпиримидин-2,4-диамина (10 г, 21.3 ммоль, Промежуточное соединение CV), метил проп-2-еноата (12.6 г, 146 ммоль, CAS# 96-33-3), TEA (6.47 г, 63.9 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2.46 г, 2.13 ммоль) в ДМФА (200 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 90 °C в течение 36 часов в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (100 мл) при 25 °C, и экстрагировали с помощью EA (3 X 200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (условия: FA) с получением указанного в заголовке соединения (15.6 г, выход 70%) ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, J = 15.6 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 1.6, 8.4 Гц, 1H), 6.31 (d, J = 15.6 Гц, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.70 - 1.66 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 4H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 475.2 $(M+H)^+$.

[00888] Стадия 2 - 2-(4-Бензилсульфанил-2-метиланилино)-8-циклопентилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

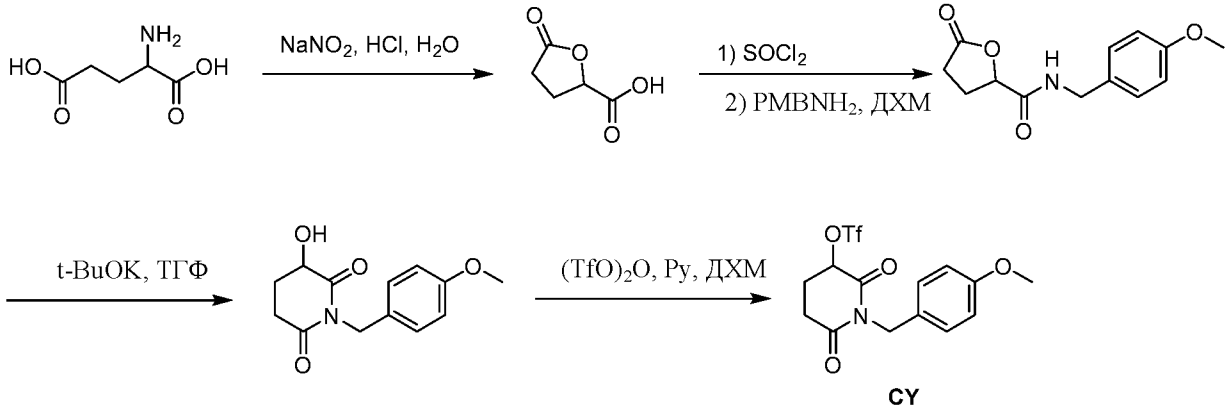
[00889] К раствору метил (*E*)-3-[2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-4-(циклопентиламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еноата (7.8 г, 16.4 ммоль) в ДМФА (80 мл) добавляли t-BuOK (5.53 г, 49.3 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 мин. Затем смесь нагревали до 120 °C и перемешивали в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (2 X 300 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 40/1 до 10/1, Rf = 0.24) с получением указанного в заголовке соединения (4.60 г, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 443.0 $(M+H)^+$.

[00890] Стадия 3 - 4-[(6-Хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо [2, 3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид и 4-((8-циклопентил-

7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид

[00891] К раствору 2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-8-циклопентилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (2 г, 4.52 ммоль) в ACN (20 мл), AcOH (2 мл) и H_2O (0.5 мл) в темноте добавляли NCS (2.41 г, 18 ммоль). Смесь перемешивали в темноте при 25 °C в течение 0.5 ч. Реакционную смесь разбавляли посредством H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 40/1 до 10/1, Rf = 0.40) с получением 4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо [2, 3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорида (1.49 г, выход 72%) в виде желтого твердого вещества (^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.44 (s, 2H)) и 4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорида (0.25 г, выход 12%) в виде желтоватого твердого вещества(^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 - 7.86 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.94 (quin, J = 8.7 Гц, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.56 (m, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 419.1 $(M+H)^+$).

[00892] [1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат (Промежуточное соединение CY)



CY

[00893] Стадия 1 - 5-Оксотетрагидрофуран-2-карбоновая кислота

[00894] К раствору 2-аминопентандиовой кислоты (210 г, 1.43 моль, CAS# 617-65-2) в H_2O (800 мл) и HCl (12 M, 210 мл) добавляли раствор $NaNO_2$ (147 г,

2.13 моль) в H_2O (400 мл) при - 5 °C. Смесь перемешивали при 15 °C в течение 12 ч. По завершении смесь концентрировали и затем растворяли в EA (500 мл), фильтровали и промывали с помощью EA (3 X 100 мл). Фильтрат и промывочный раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 г, сырое) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.43 (s, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 2.67 - 2.38 (m, 4H)

[00895] Стадия 2 - N-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксо-тетрагидрофуран-2-карбоксамид

[00896] К 5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоте (120 г, 922 ммоль) медленно добавляли $SOCl_2$ (246 г, 2.07 моль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 85 °C в течение 3 ч, и затем смесь перемешивали при 15 °C в течение 6 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в сухом ДХМ (1 л) при 0 °C под N_2. После этого добавляли раствор Et_3N (187 г, 1.84 моль) и 4-метоксибензиламина (101 г, 738 ммоль) в ДХМ (400 мл), и затем смесь перемешивали при 15 °C в течение 3 ч. По завершении добавляли воду (600 мл), и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 X 300 мл). Объединенную органическую фазу промывали с помощью 0.5 M HCl (500 мл), соляным раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (138 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.22 - 7.20 (d, *J* = 8.0, 1H), 6.89 - 6.87 (d, *J* = 8.0, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.4.36 (m, 2H) 3.81 (s, 3H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.38 (m, 1H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 272.0 $(M+Na)^+$.

[00897] Стадия 3 - 3-Гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

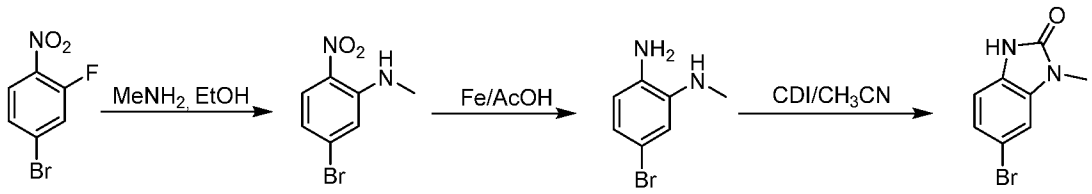
[00898] Раствор N-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоксамида (138 г, 553 ммоль) в безводном ТГФ (1500 мл) охлаждали до -78 °C. Затем медленно по каплям добавляли t-BuOK (62.7 г, 559 ммоль) в безводном ТГФ (1000 мл) при -78 °C в атмосфере азота. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 X 1500 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (128 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 1.80 (dq, *J* = 4.8, 13.1 Гц, 1H).

[00899] Стадия 4 - [1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат

[00900] К раствору 3-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (43.0 г, 173 ммоль) и пиридина (27.3 г, 345 ммоль) в ДХМ (500 мл) по каплям добавляли трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (73.0 г, 258 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при -10°C в течение 1.5 ч под N_2. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 20:1/8:1) с получением указанного в заголовке соединения (45.0 г, выход 68%) в виде светло-желтой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 2H), 5.32 - 5.28 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 2H).

[00901] 5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он (Промежуточное соединение CZ)



CZ

[00902] Стадия 1 - 5-Бром-N-метил-2-нитроанилин

[00903] 4-Бром-2-фтор-1-нитробензол (230 г, 1.05 моль, CAS#321-23-3) добавляли к раствору метиламина в тетрагидрофуране (2 M, 1.51 л). Смесь перемешивали при 15 °C в течение 10 мин. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X 300 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 г, выход 83%) в виде желтого твердого

вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.82 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 2.95 (d, J = 4.8 Гц, 3H).

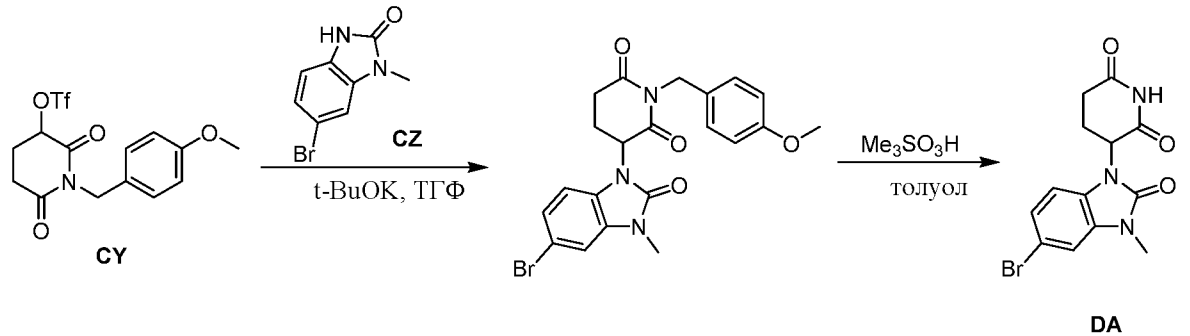
[00904] Стадия 2 - 4-Бром-N2-метилбензол-1,2-диамин

[00905] К смеси 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (200 г, 865 ммоль) в EtOAc (1 л) и H_2O (500 мл) добавляли AcOH (1.00 л). Смесь нагревали до 50 °C, и затем к реакционной смеси добавляли Fe (174 г, 3.11 моль). После этого, реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. По завершении смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток разбавляли посредством H_2O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 X 300 мл). Объединенные органические слои промывали водн. раствором $NaHCO_3$ и соляным раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (130 г, выход 75%) в виде черного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.55 - 6.52 (m, 1H), 6.48 - 6.45 (m, 1H), 6.43 - 6.42 (m, 1H), 4.89 - 4.88 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.70 (d, J = 4.0 Гц, 3H).

[00906] Стадия 3 - 5-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он

[00907] К раствору 4-бром-N2-метилбензол-1,2-диамина (110 г, 547 ммоль) в CH_3CN (1.3 L) добавляли CDI (177 г, 1.09 моль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов под N_2. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли посредством H_2O (1.0 л) и фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (3 X 200 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (106 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 3.27 (s, 3H).

[00908] 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение DA)



[00909] Стадия 1 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

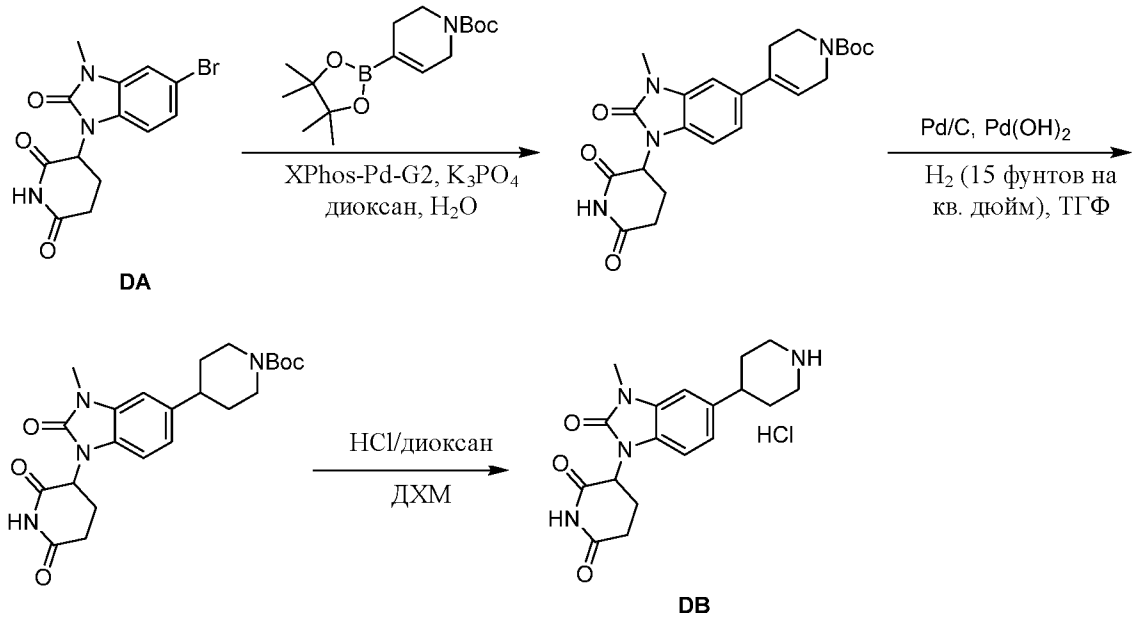
[00910] К раствору 5-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (4.90 г, 21.6 ммоль, Промежуточное соединение CZ) в ТГФ (300 мл) добавляли t-BuOK (3.63 г, 32.3 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 1 часа под N_2. Затем к реакционной смеси добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфоната (9.87 г, 25.9 ммоль, Промежуточное соединение CY) в ТГФ (100 мл) при 0-10°C в течение 30 мин. Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 30 минут под N_2. К реакционной смеси по каплям добавляли дополнительное количество раствора [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфоната (2.47 г, 6.47 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0-10°C. Смесь затем перемешивали при 0-10°C под N_2 в течение еще 30 минут. По завершении реакционную смесь гасили водой (400 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 200 мл). Объединенный органический слой концентрировали в вакууме. Остаток растирали с EA (80 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре собирали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6.70 г, выход 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. Фильтрат также концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением другой партии указанного в заголовке соединения (1.80 г, выход 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.47 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 5.55 - 5.51 (m, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 2.83 - 2.67 (m, 2H), 2.07 - 2.05 (m, 1H).

[00911] Стадия 2 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[00912] К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (8.50 г, 18.6 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (33.8 г, 351 ммоль, 25 мл) при комнатной температуре (15 °C). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 часов. По завершении реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток выливали в воду со льдом (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Остаток растирали с EA (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4.20 г, выход 67%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.92 - 2.88 (m, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 1H).

[00913] 3-[3-Метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение DB)



DA DB

[00914] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат

[00915] Раствор 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (5.00 г, 14.8 ммоль, Промежуточное соединение DA), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5.49 г, 17.7 ммоль, CAS# 286961-14-6), K_3PO_4 (6.28 г, 29.6 ммоль) и [2-(2-аминофенил)фенил]-хлорпалладий;дициклогексил-[3-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (1.16 г, 1.48 ммоль) в диоксане (100 мл) и H_2O (5.0 мл) перемешивали при 80 °C в течение 4 ч. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (2.30 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 12.8, 5.2 Гц, 1H), 4.01 (d, J = 7.2

Гц, 2H), 3.55 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H),1.46 - 1.39 (m, 9H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 441.2 $(M+H)^+$.

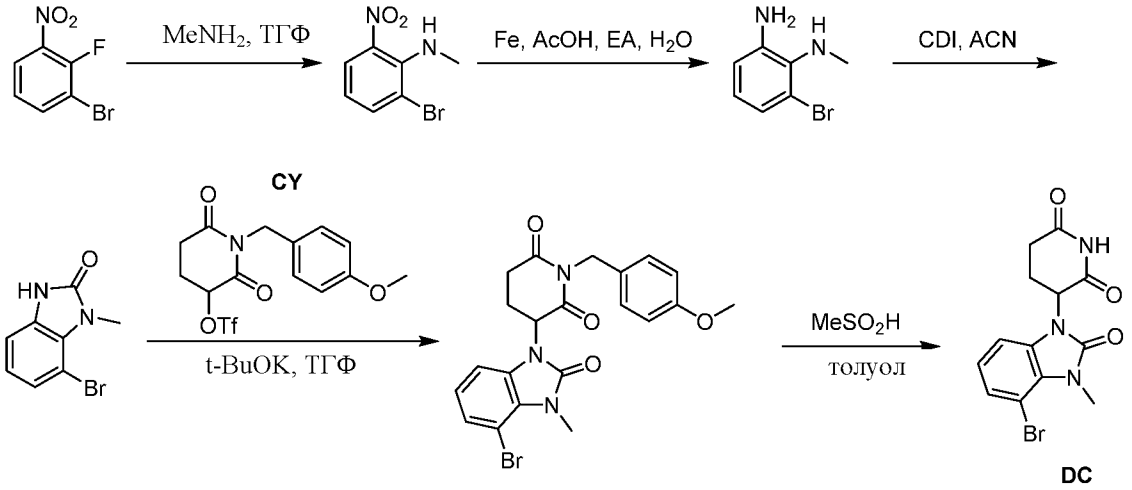
[00916] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-1- карбоксилат

[00917] К раствору *трет*-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2.30 г, 5.22 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли Pd/C (800 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (800 мг, 5.70 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении реакционную смесь фильтрали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2.30 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.02 - 6.87 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.23 (dd, *J* = 5.6, 12.6 Гц, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.99 - 2.68 (m, 6H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.48 - 1.44 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 465.2 $(M+23)^+$.

[00918] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[00919] К смеси *трет*-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 678 мкмоль) в ДХМ (3.0 мл) одной порцией добавляли HCl/диоксан (4 М, 170 мкл) при 25 °C под N_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 мин. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 91%, HCl соль) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 343.1 $(M+H)^+$.

[00920] 3-(4-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение DC)



[00921] Стадия 1 - 2-Бром-N-метил-6-нитроанилин

[00922] К раствору 1-бром-2-фтор-3-нитробензола (40.0 г, 181 ммоль, CAS# 58534-94-4) в ТГФ (40 мл) добавляли $MeNH_2$ (2 М, 400 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. По завершении реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40.0 г, выход 95%) в виде красного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 230.9 $(M+H)^+$.

[00923] Стадия 2 - 3-Бром-N2-метилбензол-1,2-диамин

[00924] К смеси 2-бром-N-метил-6-нитроанилина (23.0 г, 99.5 ммоль) в EA (300 мл) и H_2O (10 мл) добавляли AcOH (100 мл). Смесь нагревали до 50 °C. Затем к реакционной смеси добавляли Fe (22.2 г, 398 ммоль), и смесь нагревали до 80 °C в течение приблизительно 4 часов. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20.0 г, выход 99%) в виде красного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.73 - 6.70 (m, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).

[00925] Стадия 3 - 4-Бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-он

[00926] К смеси 3-бром-N2-метилбензол-1,2-диамина (20.0 г, 99.4 ммоль) в ACN (300 мл) добавляли CDI (32.2 г, 198 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и наблюдали образование твердого осадка, который отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (1 л) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20.0 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 3.55 (s, 3H).

[00927] Стадия 4 - 3-(4-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

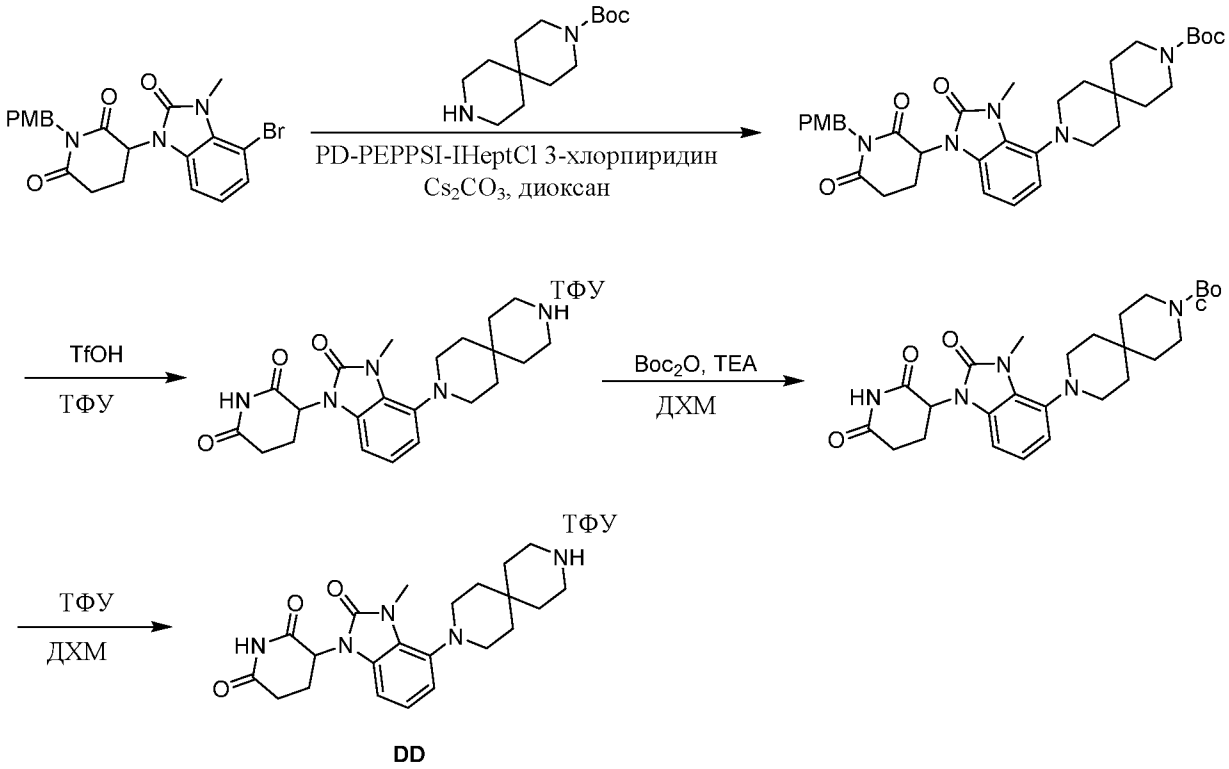
[00928] К раствору 4-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (12.0 г, 52.8 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли t-BuOK (7.12 г, 63.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч. Вслед за этим по каплям добавляли [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат (20.1 г, 52.8 ммоль, Промежуточное соединение CY) в ТГФ (100 мл). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0.5 ч под N_2. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (13.3 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.80 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 6.48 - 6.40 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.22 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 1H), 2.62 (dq, J = 4.4, 13.2 Гц, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 1H).

[00929] Стадия 5 - 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[00930] Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (13.3 г, 29.0 ммоль) в смешанном

растворителе - толуоле (80 мл) и метансульфоновой кислоте (40 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления толуола. К остатку добавляли 200 мл ледяной воды, и затем наблюдали образование белого твердого осадка. Смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7.30 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).

[00931] 3-[4-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение DD)



DD

[00932] Стадия 1 - 3-[4-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[00933] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (1.00 г, 2.18 ммоль, синтезировали согласно Стадиям 1-4 получения Промежуточного соединения DC) и *трет*-бутил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (666 мг, 2.62 ммоль, CAS# 173405-78-2) в диоксане (15 мл) добавляли Pd-PEPPSI-IHEPTCl 3-хлорпиридин

(212 мг, 218 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1.42 г, 4.36 ммоль). Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 10 часов. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 29%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-*d*) δ 7.40 - 7.35 (m, 2H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 6.28 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 5.21 (dd, *J* = 5.4, 13.0 Гц, 1H), 5.02 - 4.92 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.47 - 3.39 (m, 4H), 3.04 - 2.90 (m, 5H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.65 - 1.63 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (s, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 632.4 $(M+H)^+$.

[00934] Стадия 2 - 3-[4-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[00935] К раствору *трет*-бутил 9-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (200 мг, 316 мкмоль) в ТФУ (2 мл) добавляли TfOH (0.2 мл). Затем смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 90%, ТФУ) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 412.2 $(M+H)^+$.

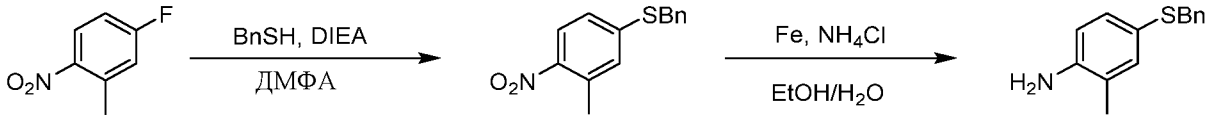
[00936] Стадия 3 - *Трет*-бутил 9-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,9-диазаспиро [5.5]ундекан-3-карбоксилат

[00937] К раствору 3-[4-(3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (150 мг, 285 мкмоль, ТФУ) в ДХМ (4 мл) добавляли ТЕА (79.4 мкл, 570 мкмоль) и Boc_2O (93.4 мг, 428 мкмоль), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 часов. По завершении смесь разбавляли посредством ДХМ (100 мл) и экстрагировали водой (50 мл X 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 96%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-*d*) δ 8.46 - 8.34 (m, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 5.22 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 4H), 2.97 - 2.88 (m, 5H), 2.83 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Гц, 1H), 2.77 - 2.73 (m, *J* = 4.0, 15.2 Гц, 1H), 2.22 - 2.16 (m, *J* = 2.8, 5.2, 10.8 Гц, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65 - 1.63 (m, *J* = 8.0 Гц, 4H), 1.48 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 512.4 $(M+H)^+$.

[00938] Стадия 4 - 3-[4-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[00939] К раствору *трет*-бутил 9-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (50.0 мг, 97.7 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1.54 г, 13.5 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40.0 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 412.1 $(M+H)^+$.

[00940] 4-Бензилсульфанил-2-метиланилин (Промежуточное соединение DE)



DE

[00941] Стадия - 1 - 4-Бензилсульфанил-2-метил-1-нитробензол

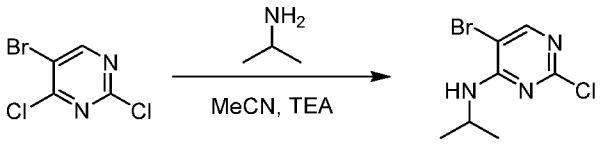
[00942] Смесь 4-фтор-2-метил-1-нитробензола (20.0 г, 128 ммоль, CAS# 446-33-3), BnSH (18.1 мл, 154 ммоль) и DIEA (33.3 г, 257 ммоль, 44.9 мл) в ДМФА (200 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью NaClO (10 мл) при 25 °C и затем разбавляли посредством H_2O (10 мл), и экстрагировали с помощью ЕА (10 мл X 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл X 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (26.0 г, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 4.0 Гц, 1 H) 7.51 - 7.37 (m, 5 H) 7.30 - 7.25 (m, 2 H) 4.34 (s, 2 H) 2.69 (s, 3 H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 260.0 $(M+H)^+$.

[00943] Стадия - 2 - 4-Бензилсульфанил-2-метиланилин

[00944] Смесь 4-бензилсульфанил-2-метил-1-нитробензола (18.0 г, 69.4 ммоль), Fe (23.2 г, 416 ммоль) и NH_4Cl (37.1 г, 694 ммоль) в EtOH (180 мл) и H_2O (36 мл) три раза дегазировали и продували N_2 и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 1.5 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством 100 мл H_2O и экстрагировали с помощью ЕА (60 мл X

3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (40 мл X 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (63 г, выход 98%) в виде черного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.29 - 7.18 (m, 5 H) 6.99 (s, 1 H) 6.93 (d, J = 1.6 Гц, 1 H) 6.57 (d, J = 8.0 Гц, 1 H) 4.99 (s, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 2.03 (s, 3 H).

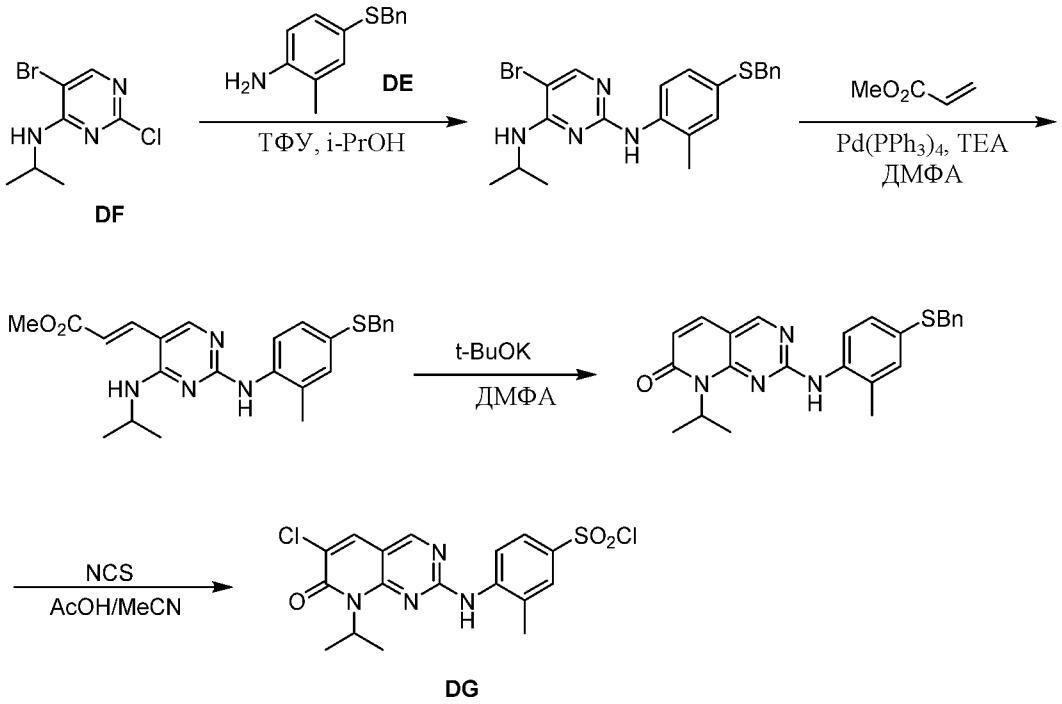
[00945] 5-Бром-2-хлор-N-изопропилпиримидин-4-амин (Промежуточное соединение DF)



DF

[00946] К раствору 5-бром-2,4-дихлор-пиримидина (10.0 г, 43.8 ммоль, 5.62 мл, CAS# 36082-50-5) в ACN (250 мл) добавляли TEA (5.77 г, 57.0 ммоль, 7.94 мл) и пропан-2-амин (3.37 г, 57.0 ммоль, 4.90 мл) при 0 °C в течение 30 мин. Затем смесь перемешивали в течение 15.5 часов при 25 °C. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством H_2O (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 251.8 $(M+H)^+$.

[00947] 4-[(6-Хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение DG)



DG

[00948] Стадия 1 - N2-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-5-бром-N4-изопропилпиримидин-2,4-диамин

[00949] К раствору 4-бензилсульфанил-2-метиланилина (1.00 г, 4.36 ммоль, Промежуточное соединение DE) в IPA (10 мл) добавляли 5-бром-2-хлор-N-изопропилпиримидин-4-амин (1.20 г, 4.80 ммоль, Промежуточное соединение DF) и ТФУ (9.94 г, 87.2 ммоль, 6.46 мл) при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 20 ч в атмосфере азота. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл X 3). Объединенный органический слой промывали раствором $NaHCO_3$ (30 мл), затем промывали соляным раствором (30 мл X 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 23%-53%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 31%) в виде черного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.23 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.33 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.4 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 444.9 $(M+H)^+$.

[00950] Стадия 2 - Метил (E)-3-[2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-4-(изопропиламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еноат

[00951] К смеси N2-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-5-бром-N4-изопропилпиримидин-2,4-диамина (2.20 г, 4.96 ммоль), TEA (1.51 г, 14.8 ммоль, 2.07 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (1.15 г, 992 мкмоль) в ДМФА (25 мл) добавляли метил проп-2-еноат (3.11 г, 36.1 ммоль, 3.25 мл). Смесь три раза дегазировали и продували N_2, и затем смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (20 мл X 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл X 3), сушили над безводным Na_2SO_4 фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 5/1) (Rf = 0.5, PE:EA = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.3 г, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (d, J = 15.6 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.37 - 7.08 (m, 9H), 6.31 (d, J = 15.2 Гц, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.16 - 1.10 (m, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 449.5 $(M+H)^+$.

[00952] Стадия 3 - 2-(4-Бензилсульфанил-2-метиланилино)-8-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

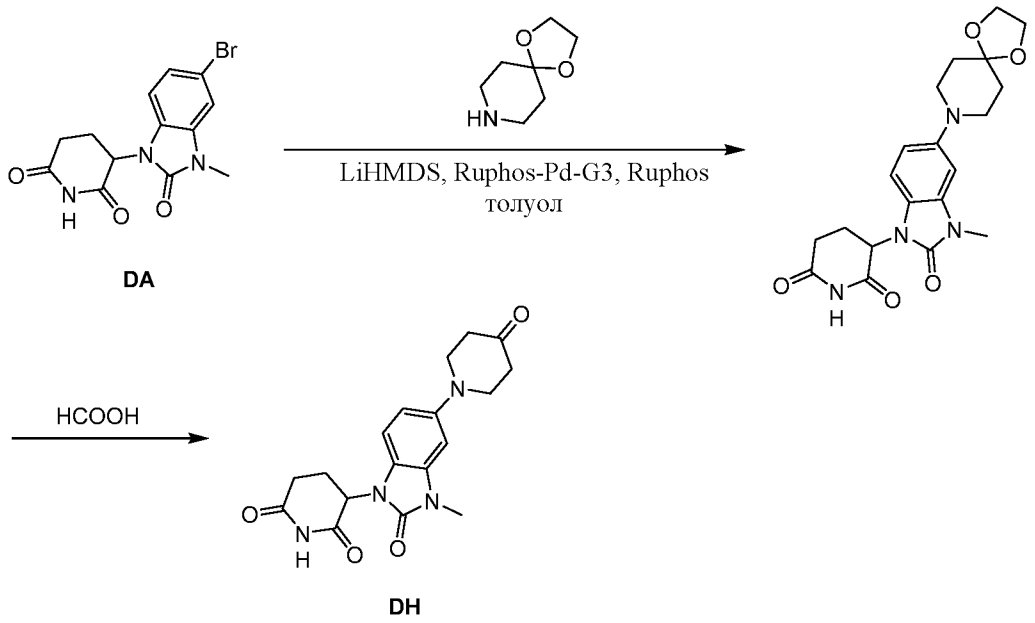
[00953] К раствору метил (E)-3-[2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-4-(изопропиламино)пиримидин -5-ил]проп-2-еноата (110 мг, 245 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли t-BuOK (82.5 мг, 735 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 мин. Затем смесь нагревали до 120 °C и перемешивали в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. TCX (SiO_2, PE:EA = 1:1) (Rf = 0.5, PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.38 - 7.16 (m, 8H), 6.25 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.61 - 5.42 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.34 (d, J = 5.2 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 867.3 $(M+H)^+$.

[00954] Стадия 4 - 4-[(6-Хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид

[00955] К раствору 2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-8-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (100 мг, 240 мкмоль) в ACN (1 мл),

AcOH (0.1 мл) и H_2O (0.01 мл) добавляли NCS (128 мг, 960 мкмоль). Смесь перемешивали в темноте при 25 °C в течение 16 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл X 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл X 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, PE:EA = 1:1)(Rf = 0.56, PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 426.8 $(M+H)^+$.

[00956] 3-[3-Метил-2-оксо-5-(4-оксо-1-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение DH)



[00957] Стадия 1 - 3-[5-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

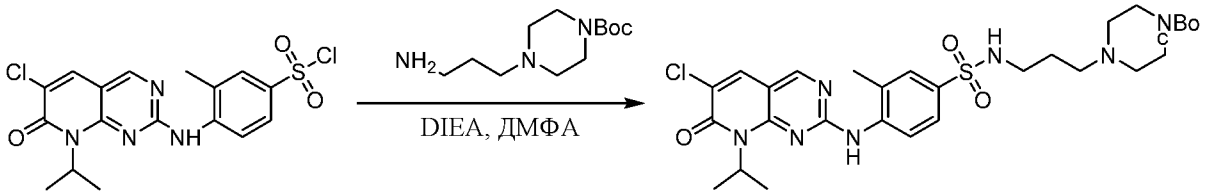
[00958] К раствору 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (635 мг, 4.44 ммоль, CAS# 177-11-7) в толуоле (10 мл) добавляли LiHMDS (1 M, 17.7 мл), и затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 30 мин. Далее добавляли 3-(5-бром-3-метил -2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (1 г, 2.96 ммоль, Промежуточное соединение DA), RuPhos Pd G3 (494 мг, 591 мкмоль) и RuPhos (275 мг, 591 мкмоль), и смесь перемешивали при 110 °C в течение 1.5 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 42%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ

11.05 (s, 1H), 6.96 - 6.82 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.23 - 3.14 (m, 5H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 3H), 2.07 (s, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 4H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 401.0 $(M+H)^+$.

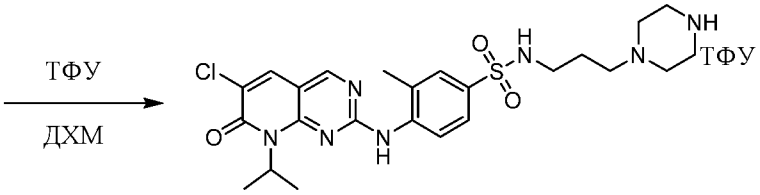
[00959] Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-(4-оксо-1-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[00960] Смесь 3-[5-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 249 мкмоль) в HCOOH (12.0 мг) перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 80%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 537.1 $(M+H)^+$.

[00961] 4-[(6-Хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метил-N-(3-пиперазин-1-илпропил)бензолсульфонамид (Промежуточное соединение DI)



DG



DI

[00962] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[3-[[4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]пропил]пиперазин-1-карбоксилат

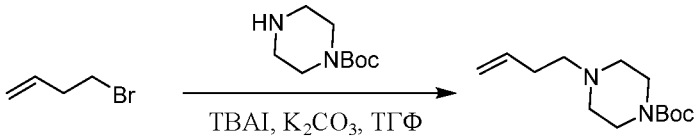
[00963] К раствору *трет*-бутил 4-(3-аминопропил)пиперазин-1-карбоксилата (68.3 мг, 280 мкмоль, CAS# 373608-48-1) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (90.7 мг, 702 мкмоль), и затем добавляли 4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (100 мг, 234 мкмоль, Промежуточное соединение DG). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 мин. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 67%) в виде

серого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.81 - 8.63 (m, 1H), 8.25 - 8.08 (m, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 3H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.37 (m, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 3H), 2.07 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.39 (d, J = 1.6 Гц, 9H), 1.27 (s, 6H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 633.9 (M+H)$^+$.

[00964] Стадия 2 - 4-[(6-Хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метил-N-(3-пиперазин-1-илпропил)бензолсульфонамид

[00965] К раствору *трет*-бутил 4-[3-[[4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо [2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]пропил]пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 78.8 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (770 мг), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 97%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 534.1 (M+H)$^+$.

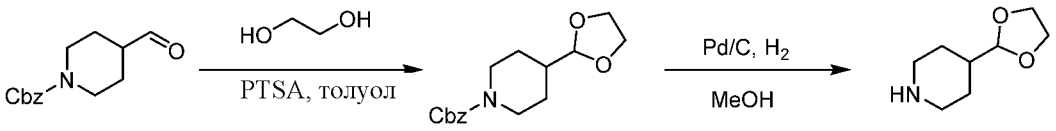
[00966] *Трет*-бутил 4-бут-3-енилпиперазин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение DJ)



DJ

[00967] К раствору 4-бромбут-1-ена (2.83 г, 20.9 ммоль, CAS# 5162-44-7) и гидрохлорида *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата (3.00 г, 13.4 ммоль, CAS# 57260-71-6) в ТГФ (100 мл) добавляли K_2CO_3 (6.69 г, 48.4 ммоль) и TBAI (300 мг, 812 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 70 °C в течение 15 ч. По завершении смесь фильтровали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (30 мл X 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA= от 15:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.50 г, выход 46%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.86 - 5.76 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 2.45 - 2.39 (m, 6H), 2.28 - 2.23 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 241.1 (M+H)$^+$.

[00968] 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин (Промежуточное соединение DL)



DL

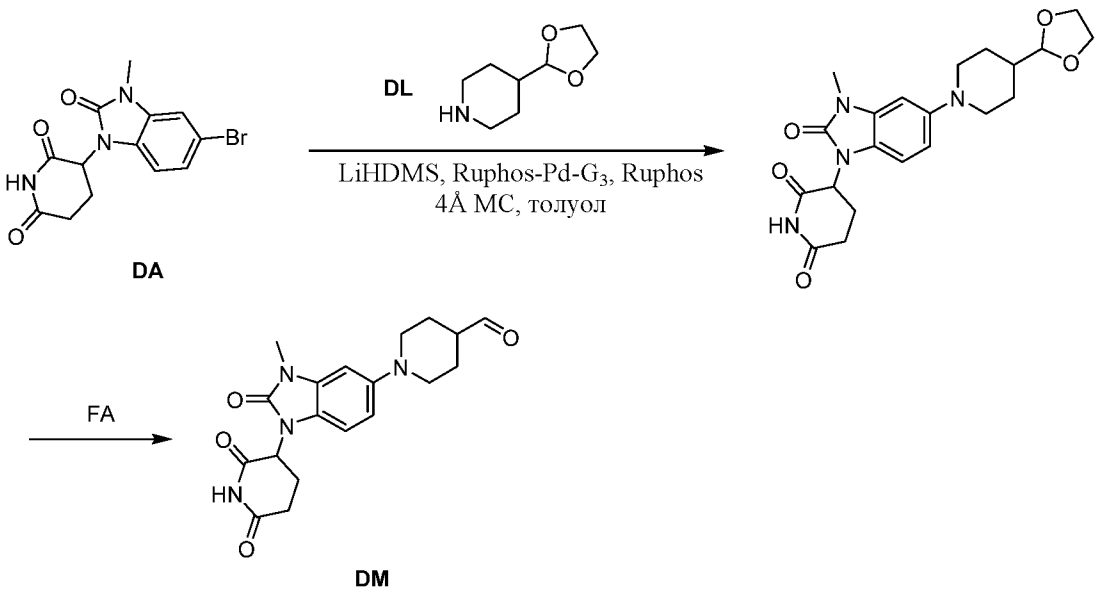
[00969] Стадия 1 - Бензил 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат

[00970] Раствор бензил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (20.0 г, 80.9 ммоль, CAS#138163-08-3), PTSA (1.4 г, 8.09 мкмоль) и этиленгликоля (5.52 г, 88.9 ммоль, CAS# 107-21-1) в толуоле (200 мл) нагревали с обратным холодильником при 130 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (15.0 г, выход 63%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.28 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.65 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 1.85 - 1.64 (m, 3H), 1.42 - 1.26 (m, 2H).

[00971] Стадия 2 - 4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин

[00972] К раствору бензил 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (5 г, 20 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (1.5 г, 1.4 ммоль, 10 мас.%) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 часов под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2.3 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.62 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.11 (d, J = 12.0 Гц, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.73 (d, J = 14.4 Гц, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.38 - 1.24 (m, 2H).

[00973] 1-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегид (Промежуточное соединение DM)



[00974] Стадия 1 - 3-[5-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

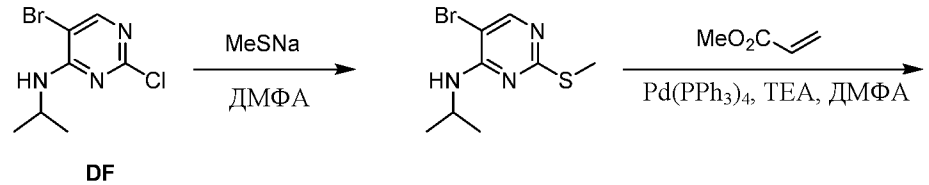
[00975] К раствору 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидина (500 мг, 3.18 ммоль, Промежуточное соединение DL) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1.08 г, 3.18 ммоль, Промежуточное соединение DA) в толуоле (15 мл) добавляли RuPhos (148 мг, 318 мкмоль), RuPhos Pd G_3 (266 мг, 318 мкмоль) и LiHMDS (1 M, 19.0 мл). По завершении реакционную смесь подкисляли до pH=7 с помощью HCOOH и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с PE/EA (3/1), фильтровали и остаток на фильтре растирали с водой. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.1 г, выход 83%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.63 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 4.61 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 4H), 3.62 (d, J = 12.4 Гц, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 4.4, 12.8 Гц, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 2H).

[00976] Стадия 2 - 1-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегид

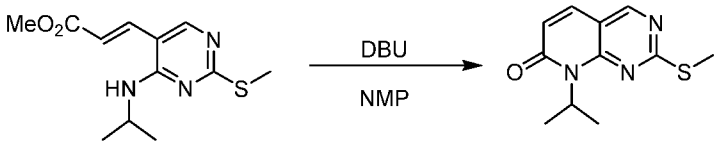
[00977] Раствор 3-[5-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 241 мкмоль) в HCOOH (3

мл) перемешивали при 50 °C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (89 мг, выход 99%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 371.0 $(M+H)^+$.

[00978] 8-Изопропил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (Промежуточное соединение DN)



DF



DN

[00979] Стадия 1 - 5-Бром-N-изопропил-2-метилсульфанилпиримидин-4-амин

[00980] К раствору 5-бром-2-хлор-N-изопропилпиримидин-4-амина (10.0 г, 39.9 ммоль, Промежуточное соединение DF) в ДМФА (110 мл) добавляли NaSMe (7.12 г, 101 ммоль, 6.47 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч под N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (100 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (100 мл X 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл X 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (9.50 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 263.8 $(M+H)^+$.

[00981] Стадия 2 - Метил (E)-3-[4-(изопропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил]проп-2-еноат

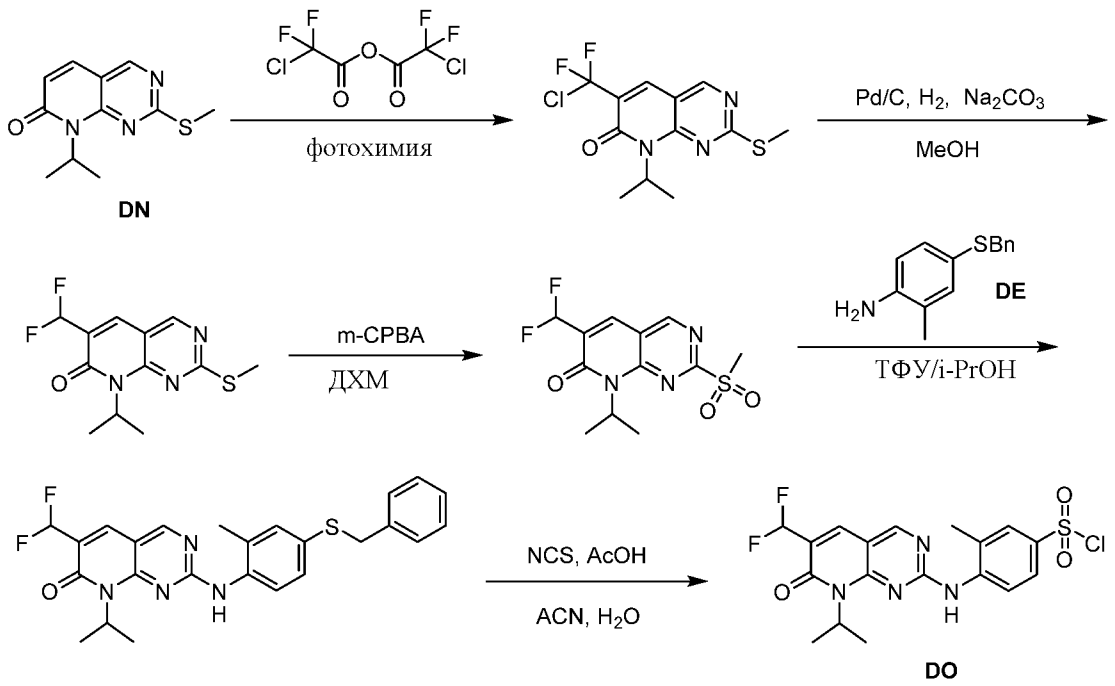
[00982] Смесь 5-бром-N-изопропил-2-метилсульфанилпиримидин-4-амина (9.50 г, 36.2 ммоль), метил проп-2-еноата (22.3 г, 259 ммоль, 23.3 мл, CAS# 96-33-3), $Pd(PPh_3)_4$ (4.19 г, 3.62 ммоль) и TEA (11.0 г, 108 ммоль, 15.0 мл) в ДМФА (100 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 90 °C в течение 32 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (100 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (100 мл X 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл X 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в

вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) (Rf=0.40, PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (5.80 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.43 - 8.30 (m, 1H), 7.79 (d, J = 15.6 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.55 - 6.43 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6.8, 13.4 Гц, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 268.1 $(M+H)^+$.

[00983] Стадия 3 - 8-Изопропил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[00984] Смесь метил (E)-3-[4-(изопропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил]проп-2-еноата (5.73 г, 21.4 ммоль) и DBU (16.3 г, 107 ммоль, 16.1 мл) в NMP (50.0 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 120 °C в течение 1 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (300 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 X 100 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (3 X 100 мл), затем сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (4.20 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.56 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 5.75 - 5.56 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.8 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 236.1 $(M+H)^+$.

[00985] 4-[[6-(Дифторметил)-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение DO)



[00986] Стадия 1 - 6-[Хлор(дифтор)метил]-8-изопропил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[00987] В 15 мл сосуд, оснащенный якорем мешалки, добавляли N-оксид 4-фенилпиридина (3.64 г, 21.0 ммоль), 8-изопропил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (2.00 г, 8.50 ммоль, Промежуточное соединение DN) и $Ru(bpy)_3Cl_2.6H_2O$ (63.6 мг, 85.0 мкмоль) в сухом ACN (20 мл), и затем добавляли (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетат (5.16 г, 21.0 ммоль, CAS# 2834-28-3). Сосуд закупоривали и обеспечивали атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали синей светодиодной лампой мощностью 34 Вт (на расстоянии 2 см)) при охлаждении водой для поддержания температуры реакции на уровне 25 °C в течение 16 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1) (Rf = 0.55, PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.37 г, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 5.82 - 5.64 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 319.6 $(M+H)^+$.

[00988] Стадия 2 - 6-(Дифторметил)-8-изопропил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[00989] Смесь 6-[хлор(дифтор)метил]-8-изопропил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (200 мг, 625 мкмоль), Pd/C (10.0 мг, 6.25 мкмоль, 10 мас.%) и Na_2CO_3 (99.0 мг, 938 мкмоль) в ТГФ (2 мл) три раза дегазировали и продували с помощью H_2. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов в атмосфере H_2. По завершении смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 10/1) (Rf = 0.70, PE:EA = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (70.0 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 5.87 - 5.59 (m, 1H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 286.0 $(M+H)^+$.

[00990] Стадия 3 -6-(Дифторметил)-8-изопропил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[00991] К раствору 6-(дифторметил)-8-изопропил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (260 мг, 911 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли m-CPBA (740 мг, 3.65 ммоль, 85% раствор). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 3 ч. По завершении смесь гасили с помощью $NaHCO_3$ (10 мл) и затем экстрагировали с помощью EA (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (3 X 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 30/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 317.9 $(M+H)^+$.

[00992] Стадия 4 - 2-(4-Бензилсульфанил-2-метиланилино)-6-(дифторметил)-8-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

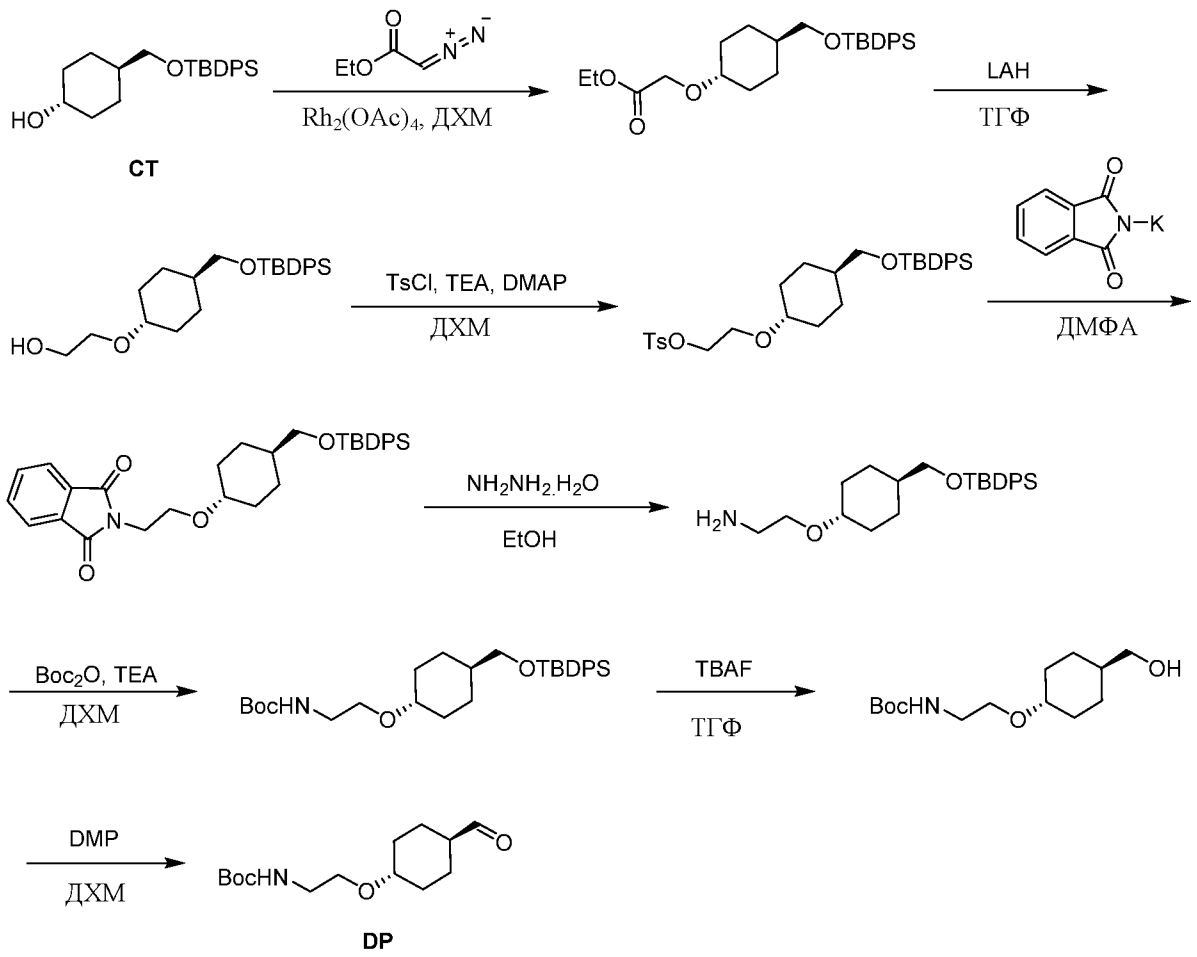
[00993] Приготовляли смесь 6-(дифторметил)-8-изопропил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (70.0 мг, 220 мкмоль), 4-бензилсульфанил-2-метиланилина (151 мг, 661 мкмоль, Промежуточное соединение DE) и ТФУ (251 мг, 2.21 ммоль, 163 мкл) в IPA (2 мл), и затем смесь перемешивали при 90 °C в течение 5 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0.1%

FA) с получением указанного в заголовке соединения (27.0 мг, выход 26%) в виде коричневой маслянистой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 8H), 6.88 (t, J = 56.0 Гц, 1H), 5.59 - 5.37 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.34 (s, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 467.2(M+H)$^+$.

[00994] Стадия 5 - 4-[[6-(Дифторметил)-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид

[00995] К раствору 2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-6-(дифторметил)-8-изопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (22.0 мг, 47.1 мкмоль) в ACN (1 мл), AcOH (0.1 мл) и H_2O (0.01 мл) добавляли NCS (16.0 мг, 126 мкмоль). Смесь перемешивали в темноте при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 10 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (3 X 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20.0 мг, выход 95%) в виде коричневой маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 442.9 (M+H)$^+$.

[00996] *Трет*-бутил N-[2-(4-формилциклогексокси)этил]карбамат (Промежуточное соединение DP)



[00997] Стадия 1 - Этил 2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]ацетат

[00998] К раствору 4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексанола (8.60 г, 23.3 ммоль, Промежуточное соединение CT) и $Rh_2(OAc)_4$ (1.03 г, 2.33 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли раствор этил 2-диазоацетата (10.6 г, 93.3 ммоль) в ДХМ (40 мл). Смесь три раза дегазировали и продували N_2, и смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь разбавляли посредством ДХМ (80 мл), органический слой промывали с помощью H_2O (2 X 80 мл), соляным раствором (2 X 80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (PE:EA = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (10.0 г, выход 94%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.72 - 7.61 (m, 4H), 7.48 - 7.32 (m, 6H), 4.28 - 4.25 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.46 (d,

J = 6.0 Гц, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.32 - 1.28 (m, 5H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

[00999] Стадия 2 - 2-[4-[[*Трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этанол

[001000] К раствору LAH (626 мг, 16.5 ммоль) в ТГФ (25 мл) по каплям добавляли раствор этил 2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]ацетата (5.00 г, 11.0 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (0.62 мл) и затем по каплям добавляли 15% раствор NaOH (0.62 мл). Смесь сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и профильтрованную жидкость концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3.15 г, выход 69%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.76 - 7.61 (m, 4H), 7.49 - 7.33 (m, 6H), 3.81 - 3.66 (m, 3H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.10 - 0.96 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

[001001] Стадия 3 - 2-[4-[[*Трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил 4-метилбензолсульфонат

[001002] К раствору 2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этанола (3.15 г, 7.63 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли TEA (1.13 г, 11.1 ммоль), DMAP (170 мг, 1.39 ммоль) и TosCl (1.59 г, 8.35 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (PE:EA=10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (2.86 г, выход 90%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 4H), 7.44 - 7.31 (m, 8H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.45 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 1.01 - 0.92 (m, 2H).

[001003] Стадия 4 - 2-[2-[4-[[*Трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил]изоиндолин-1,3-дион

[001004] К раствору 2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил 4-метилбензолсульфоната (2.86 г, 5.05 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)

калий (1.40 г, 7.57 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 5 ч. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (150 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 50 мл). Органические слои промывали соляным раствором (3 X 40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2.7 г, выход 98%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 4H), 7.45 - 7.34 (m, 6H), 3.95 - 3.82 (m, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.44 (d, *J* = 6.1 Гц, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 1H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.02 - 0.90 (m, 2H).

[001005] Стадия 5 - 2-[4-[[*Трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этанамин

[001006] К раствору 2-[2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил] изоиндолин-1,3-диона (2.7 г, 4.98 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли $NH_2NH_2.H_2O$ (3.19 г, 54.1 ммоль, 3.10 мл, 85% раствор). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли посредством ДХМ (30 мл) и фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2.02 г, выход 98%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.70 - 7.63 (m, 4H), 7.47 - 7.35 (m, 6H), 3.54 (t, *J* = 4.8 Гц, 2H), 3.47 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.90 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 1.04 - 0.94 (m, 2H).

[001007] Стадия 6 - *Трет*-бутил N-[2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил]карбамат

[001008] К раствору 2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этанамина (2 г, 5 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TEA (983 мг, 9.72 ммоль, 1.35 мл) и $(Boc)_2O$ (1.27 г, 5.83 ммоль, 1.34 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (PE:EA=10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (1.88 г, выход 75%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.77 - 7.58 (m, 4H), 7.53 - 7.32 (m, 6H), 5.00 - 4.79 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.47 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m,

2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.27 - 1.15 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 1.05 - 0.93 (m, 2H).

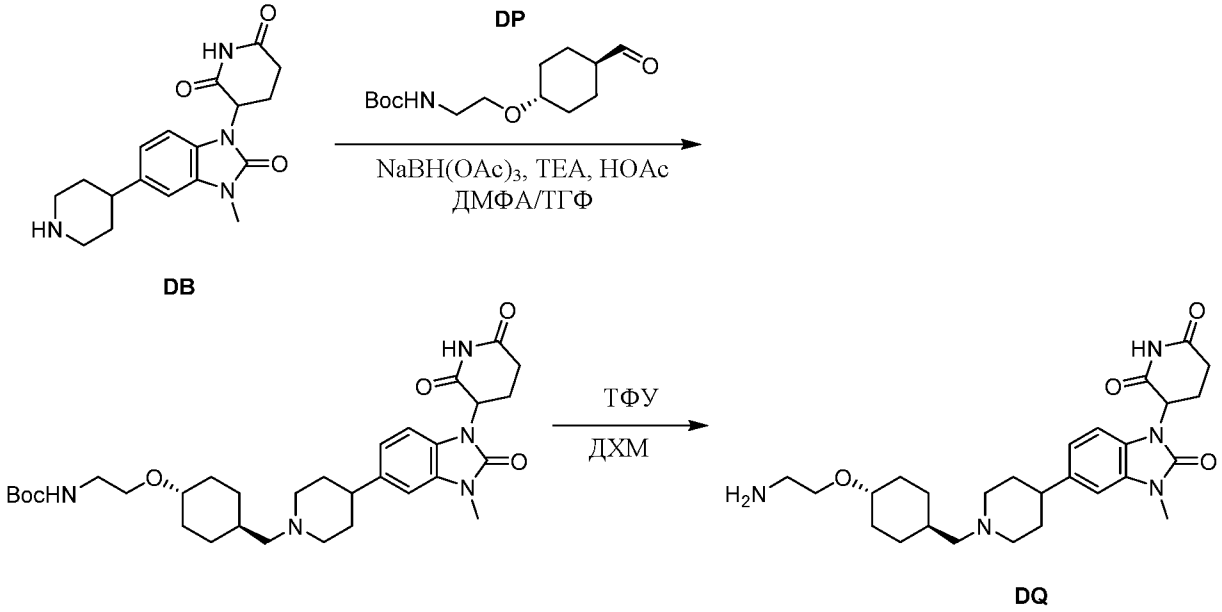
[001009] Стадия 7 - *Трет*-бутил N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексокси]этил]карбамат

[001010] К раствору *трет*-бутил N-[2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил]карбамата (1.78 г, 3.48 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли TBAF (1.00 М, 5.22 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме, затем смесь очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (PE:EA=1:1) с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.00 - 4.75 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.47 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.30 - 1.16 (m, 3H), 1.05 - 0.91 (m, 2H).

[001011] Стадия 8 - *Трет*-бутил N-[2-(4-формилциклогексокси)этил]карбамат

[001012] К раствору *трет*-бутил N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексокси]этил]карбамата (800 мг, 2.93 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DMP (1.49 г, 3.51 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0.5 ч. По завершении смесь разбавляли посредством ДХМ (100 мл), гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (50 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3 X 50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (790 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.65 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 5.05 - 4.67 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.37 - 3.17 (m, 3H), 2.17 - 1.99 (m, 4H), 1.46 (s, 10H), 1.41 - 1.23 (m, 4H)

[001013] 3-[5-[1-[[4-(2-Аминоэтокси)циклогексил]метил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение DQ)



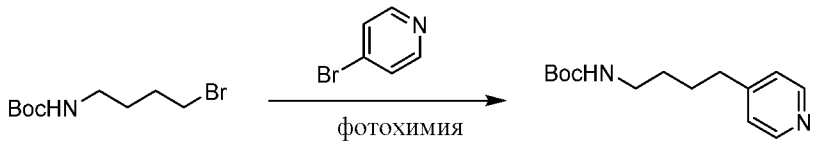
[001014] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексокси]этил]карбамат

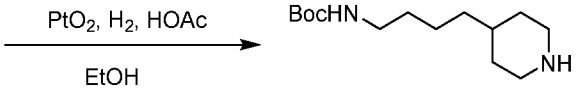
[001015] К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (756 мг, 1.66 ммоль, ТФУ, Промежуточное соединение DB) и *трет*-бутил N-[2-(4-формилциклогексокси)этил]карбамата (500 мг, 1.84 ммоль, Промежуточное соединение DP) в ДМФА (4 мл) и ТГФ (16 мл) добавляли TEA (372 мг, 3.69 ммоль). Смесь перемешивали при -10°C в течение 0.5 часа. Затем добавляли HOAc (331 мг, 5.53 ммоль, 316 мкл), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 0.5 ч. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (781 мг, 3.69 ммоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 1 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (0.5 мл) и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой: (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.79 - 6.67 (m, 1H), 5.37 - 3.29 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.27 - 3.12 (m, 7H), 3.05 - 3.02 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 6H), 1.67 - 1.53 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.18 - 1.07 (m, 2H), 1.03 - 0.86 (m, 2H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 598.3 $(M+H)^+$.

[001016] Стадия 2 - 3-[5-[1-[[4-(2-Аминоэтокси)циклогексил]метил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001017] К раствору *трет*-бутил N-[2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексокси]этил]карбамата (530 мг, 886 мкмоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФУ (2.04 г, 17.9 ммоль, 1.32 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, выход 97%, ТФУ) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 498.2 $(M+H)^+$.

[001018] *Трет*-бутил N-[4-(4-пиперидил)бутил]карбамат (Промежуточное соединение DR)





DR

[001019] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[4-(4-пиридил)бутил]карбамат

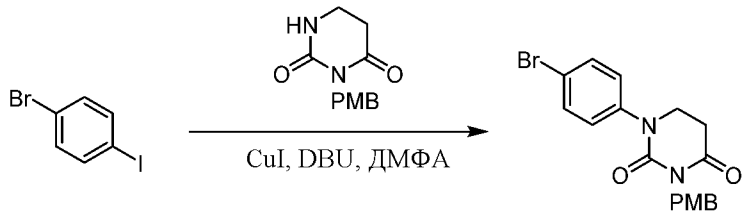
[001020] Смесь *трет*-бутил N-(4-бромбутил)карбамата (50.4 мг, 0.2 ммоль, 41.0 мкл, CAS# 164365-88-2) и 4-бромпиридина (24.3 мг, 153 мкмоль, CAS# 1120-87-2) в ACN (1 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 35%-50%, 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J* = 4.4 Гц, 2H), 7.12 (d, *J* = 4.0 Гц, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.15 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.6 Гц, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 251.1 $(M+H)^+$.

[001021] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[4-(4-пиперидил)бутил]карбамат

[001022] К раствору *трет*-бутил N-[4-(4-пиридил)бутил]карбамата (400 мг, 1.60 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли PtO_2 (362 мг, 1.60 ммоль) и HOAc (95.9 мг,

1.60 ммоль, 92.0 мкл) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 98%, HOAc соль) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.56 (s, 1H), 3.38 (d, *J* = 12.4 Гц, 2H), 3.11 (d, *J* = 5.6 Гц, 2H), 2.82 (t, *J* = 11.6 Гц, 2H), 1.83 (d, *J* = 11.6 Гц, 2H), 1.44 (s, 15H), 1.32 (s, 4H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 257.3 $(M+H)^+$.

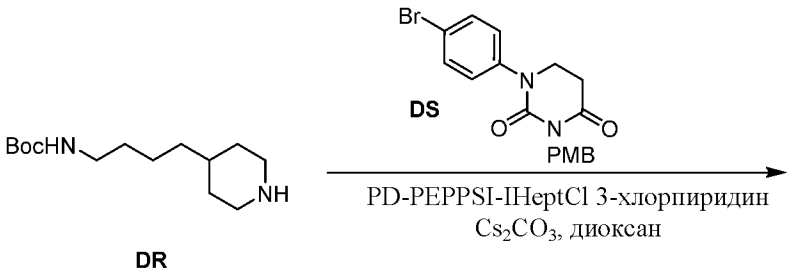
[001023] 1-(4-Бромфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение DS)



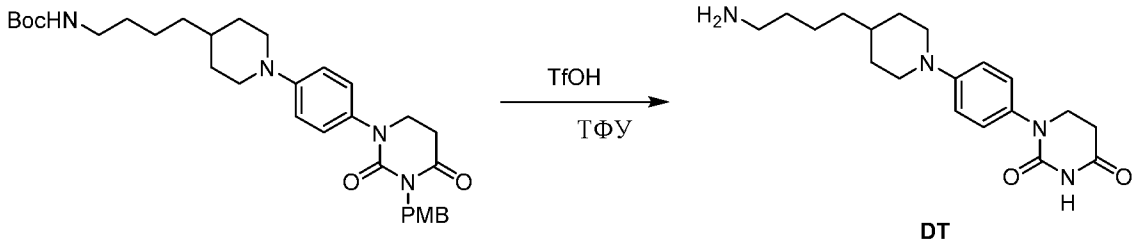
DS

[001024] К раствору 3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (2 г, 9 ммоль, CAS# 589-87-8) и 1-бром-4-йодбензола (2.68 г, 9.49 ммоль, CAS# 504-07-4) в ДМФА (30 мл) добавляли DBU (2.89 г, 18.9 ммоль) и CuI (1.81 г, 9.49 ммоль). Смесь перемешивали при 140 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и экстрагировали этилацетатом (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (2.5 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 390.7 $(M+H)^+$.

[001025] 1-[4-[4-(4-Аминобутил)-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение DT)



DR



DT

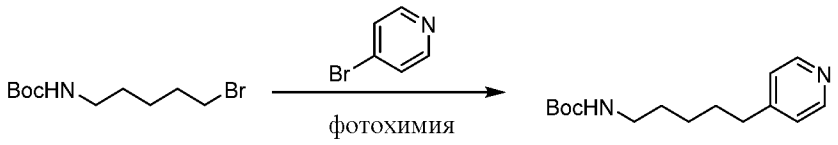
[001026] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[4-[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]бутил]карбамат

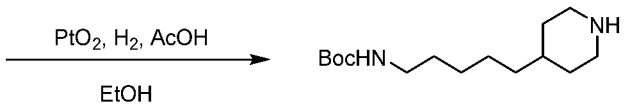
[001027] Смесь *трет*-бутил N-[4-(4-пиперидил)бутил]карбамата (280 мг, 1.09 ммоль, Промежуточное соединение DR), 1-(4-бромфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (100 мг, 256 мкмоль, Промежуточное соединение DS), Cs_2CO_3 (502 мг, 1.54 ммоль) и 1,3-бис[2,6-бис(1-этилпропил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладия (22.1 мг, 25.6 мкмоль) в диоксане (1 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм *10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 38%-68%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.64 (d, *J* = 12.4 Гц, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 2.68 (t, *J* = 11.6 Гц, 2H), 1.77 (d, *J* = 10.4 Гц, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40 - 1.26 (m, 7H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 565.3 $(M+H)^+$.

[001028] Стадия 2 - 1-[4-[4-(4-Аминобутил)-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001029] Смесь *трет*-бутил N-[4-[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]бутил]карбамата (100 мг, 177 мкмоль) и TfOH (26.5 мг, 177 мкмоль, 15.6 мкл) в ТФУ (1.2 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, выход 76%, ТФУ соль) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 345.0 $(M+H)^+$.

[001030] *Трет*-бутил N-[5-(4-пиперидил)пентил]карбамат (Промежуточное соединение DU)





DU

[001031] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[5-(4-пиридил)пентил]карбамат

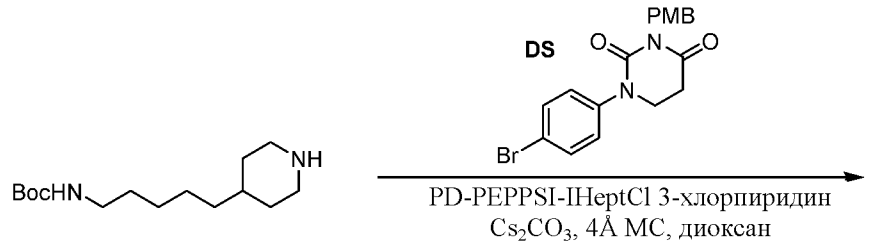
[001032] В сосуд, оснащенный якорем мешалки, добавляли 4-бромпиридин (1.00 г, 6.33 ммоль, CAS# 1120-87-2), *трет*-бутил N-(5-бромпентил)карбамат (2.19 г, 8.23 ммоль, CAS# 83948-54-3), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (71.0 мг, 63.2 мкмоль), $NiCl_2$.dtbbpy (37.7 мг, 94.9 мкмоль), TTMSS (1.57 г, 6.33 ммоль) и Na_2CO_3 (1.34 г, 12.6 ммоль) в DME (10 мл). Сосуд закупоривали и обеспечивали атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали синей светодиодной лампой мощностью 10 Вт (на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания температуры реакции на уровне 25 °C в течение 14 часов. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: UniSil 10-120 C18 50x250 мм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 1%-30%, 22 мин) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 48%) в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J* = 3.2 Гц, 2 H) 7.08 (d, *J* = 4.4 Гц, 2 H) 4.63 (s, 1 H) 3.11 - 3.06 (m, 2 H)

2.58 (t, *J* = 7.6 Гц, 2 H) 1.67 - 1.59 (m, 2 H) 1.51 - 1.46 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H) 1.37 - 1.30 (m, 2 H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 264.9 (M+H)$^+$.

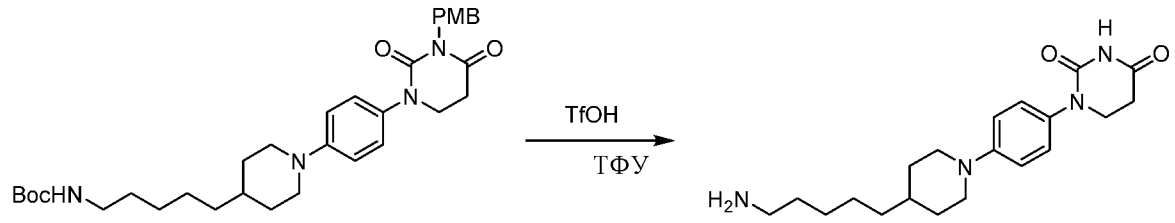
[001033] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[5-(4-пиперидил)пентил]карбамат

[001034] К раствору *трет*-бутил N-[5-(4-пиридил)пентил]карбамата (800 мг, 3 ммоль) в EtOH (8 мл) добавляли PtO_2 (687 мг, 3.03 ммоль) и AcOH (363 мг, 6.05 ммоль) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (775 мг, выход 95%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.61 (s, 1 H) 3.35 (d, *J* = 12.4 Гц, 2 H) 3.10 - 2.99 (m, 2 H) 2.80 (t, *J* = 11.2 Гц, 2 H) 1.79 (d, *J* = 11.6 Гц, 2 H) 1.41 (s, 15 H) 1.26 (s, 6 H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 271.2 (M+H)$^+$.

[001035] 1-[4-[4-(5-Аминопентил)-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение DV)



DU



DV

[001036] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[5-[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил] фенил]-4-пиперидил]пентил]карбамат

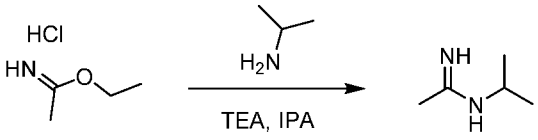
[001037] Смесь *трет*-бутил N-[5-(4-пиперидил)пентил]карбамата (34.7 мг, 128 мкмоль, Промежуточное соединение DU), 1-(4-бромфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (50.0 мг, 128 мкмоль, Промежуточное соединение DS), Cs_2CO_3 (418 мг, 1.28 ммоль), 1,3-бис[2,6-бис(1-пропилбутил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-

хлорпиридин;дихлорпалладия (12.5 мг, 12.8 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (2.00 мг, 128 мкмоль) в диоксане (1 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 43% - 73%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (50.0 мг, выход 67%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.05 - 8.04 (m, 1 H) 7.43 (d, *J* = 8.4 Гц, 2 H) 7.12 (d, *J* = 8.8 Гц, 2 H) 6.93 (d, *J* = 8.8 Гц, 2 H) 6.86 - 6.78 (m, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.72 (t, *J* = 6.4 Гц, 2 H) 3.64 (d, *J* = 12.4 Гц, 2 H) 3.16 - 3.06 (m, 2 H) 2.85 (t, *J* = 6.8 Гц, 2 H) 2.68 (t, *J* = 11.6 Гц, 2 H) 1.77 (d, *J* = 10.4 Гц, 2 H) 1.53 - 1.48 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.38 - 1.24 (m, 9 H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 579.3 $(M+H)^+$.

[001038] Стадия 2 - 1-[4-[4-(5-Аминопентил)-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001039] К раствору *трет*-бутил N-[5-[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]пентил]карбамата (50.0 мг, 86.3 мкмоль) в TfOH (0.1 мл) добавляли ТФУ (924 мг, 8.10 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (30.0 мг, выход 97%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 359.1 $(M+H)^+$.

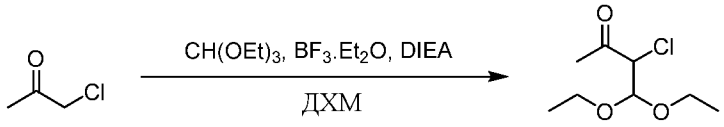
[001040] N-изопропилацетамидин (Промежуточное соединение DW)



DW

[001041] К раствору гидрохлорида этилэтанимидата (10.0 г, 80.9 ммоль, CAS# 2208-07-3) в IPA (60 мл) добавляли TEA (8.19 г, 80.9 ммоль) и пропан-2-амин (4.78 г, 80.9 ммоль, CAS# 4432-77-3). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5.5 г, выход 67%) в виде бесцветного масла.

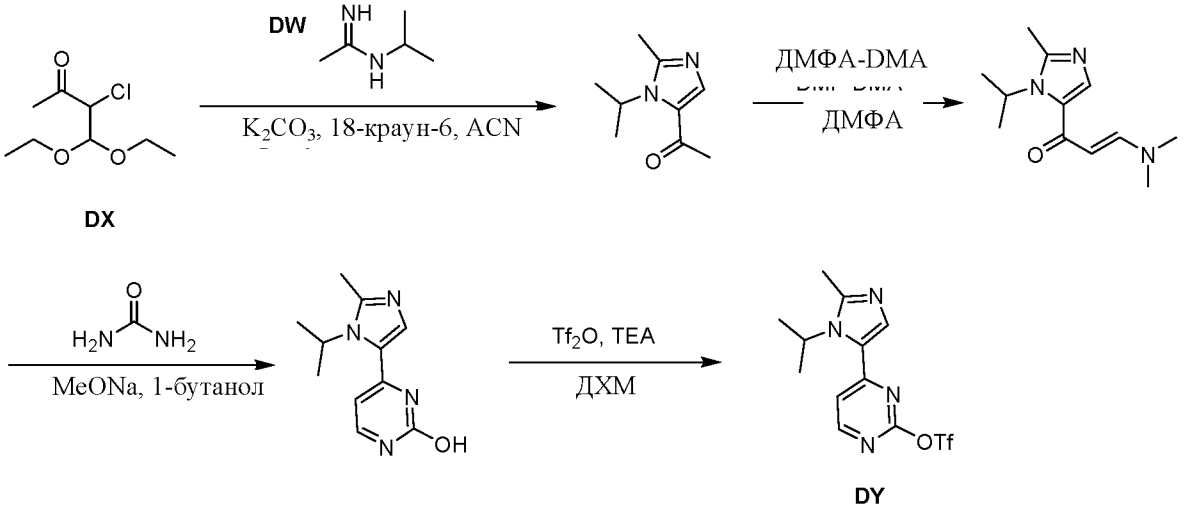
[001042] 3-Хлор-4,4-диэтокси-бутан-2-он (Промежуточное соединение DX)



DX

[001043] К перемешиваемому раствору диэтоксиметоксиэтана (16.0 г, 108 ммоль, CAS# 122-51-0) в ДХМ (150 мл) добавляли диэтилоксонио(трифтор)борогидрид (32.6 г, 108 ммоль, 47% раствор) при -30 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Затем быстро добавляли 1-хлорпропан-2-он (5.00 г, 54.0 ммоль, CAS# 78-95-5) при -78 °C с последующим добавлением DIPEA (20.9 г, 162 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 ч. К реакционной массе добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (100 мл), смесь перемешивали в течение 15 минут и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали с помощью H_2SO_4 : H_2O (соотношение 1:10) с последующим промыванием водой (2 x 100 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10.0 г, выход 47%) в виде красного масла.

[001044] [4-(3-Изопропил-2-метилимидазол-4-ил)пиримидин-2-ил] трифторметансульфонат (Промежуточное соединение DY)



DY

[001045] Стадия 1 - 1-(3-Изопропил-2-метилимидазол-4-ил)этанон

[001046] Смесь 3-хлор-4,4-диэтоксибутан-2-она (10.0 г, 51.3 ммоль, Промежуточное соединение DX), *N*-изопропилацетамидина (5.15 г, 51.3 ммоль,

Промежуточное соединение DW), K_2CO_3 (21.3 г, 154 ммоль) и 18-КРАУН-6 (678 мг, 2.57 ммоль) в ACN (100 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь распределяли между H_2O (100 мл) и EA (2 x 100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/IPA = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (5.00 г, выход 58%) в виде красного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 5.43 - 5.22 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 167.1 $(M+H)^+$.

[001047] Стадия 2 - (E)-3-(Диметиламино)-1-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил)проп-2-ен-1-он

[001048] К раствору 1-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил)этанона (5.00 г, 30.0 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли ДМФА-DMA (3.94 г, 33.0 ммоль, CAS# 4637-24-5). Смесь перемешивали при 130 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/IPA = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (3.00 г, выход 45%) в виде красного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, *J* = 12.4 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 12.4 Гц, 1H), 5.47 - 5.40 (m, 1H), 3.14 - 2.87 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 222.2 $(M+H)^+$.

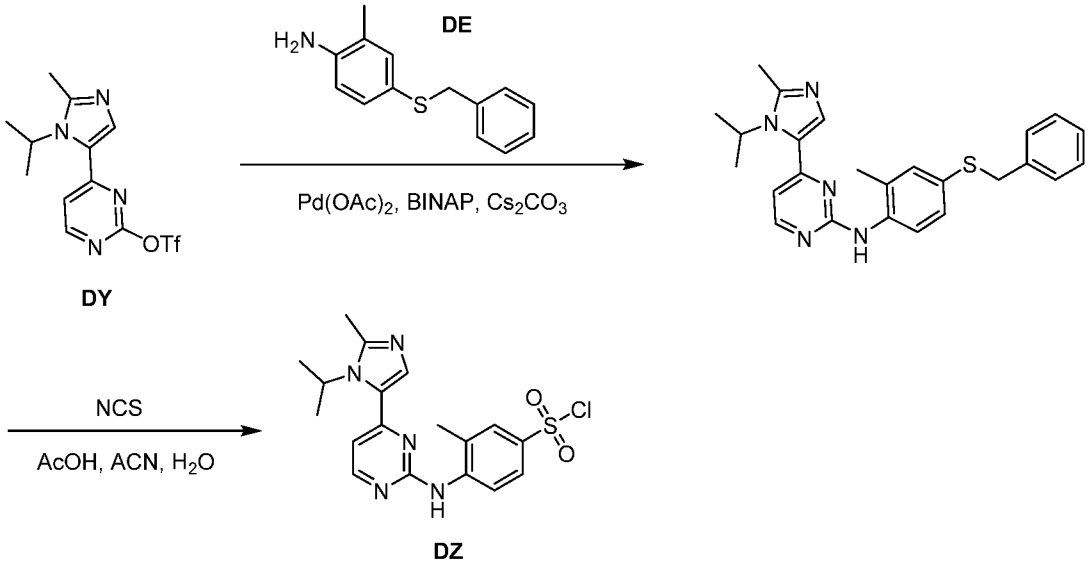
[001049] Стадия 3 - 4-(3-Изопропил-2-метилимидазол-4-ил)пиримидин-2-ол

[001050] К раствору (*E*)-3-(диметиламино)-1-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил)проп-2-ен-1-она (2.00 г, 9.04 ммоль), CH_3ONa (1.95 г, 36.1 ммоль) и мочевины (1.36 г, 22.5 ммоль, CAS# 506-89-8) в 1-бутаноле (20 мл) перемешивали при 140 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN]; B%: 0%-20%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1.10 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 219.0 $(M+H)^+$.

[001051] Стадия 4 - [4-(3-Изопропил-2-метилимидазол-4-ил)пиримидин-2-ил] трифторметансульфонат

[001052] К раствору 4-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил)пиримидин-2-ола (550 мг, 2.52 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли TEA (509 мг, 5.04 ммоль) и Tf_2O (746 мг, 2.65 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь распределяли между H_2O (50 мл) и ДХМ (50 мл). Органическую фазу отделяли, промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка - указанного в заголовке соединения (780 мг, выход 88%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 350.9 $(M+H)^+$.

[001053] 4-[[4-(3-Изопропил-2-метилимидазол-4-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение DZ)



DZ

[001054] Стадия 1 - N-(4-Бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил) пиримидин-2-амин

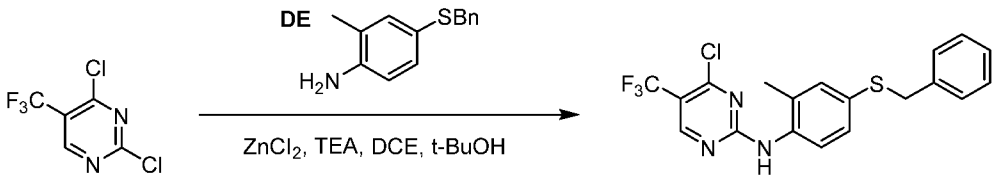
[001055] Смесь [4-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил)пиримидин-2-ил] трифторметансульфоната (780 мг, 2.23 ммоль, Промежуточное соединение DY), 4-бензилсульфанил-2-метиланилина (459 мг, 2.00 ммоль, Промежуточное соединение DE), $Pd(OAc)_2$ (49.9 мг, 222 мкмоль), BINAP (138 мг, 222 мкмоль) и Cs_2CO_3 (2.18 г, 6.68 ммоль) в толуоле (10 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 25%-55%, 10

мин) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 430.4 $(M+H)^+$.

[001056] Стадия 2 - 4-[[4-(3-Изопропил-2-метилимидазол-4-ил)пиримидин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид

[001057] К раствору *N*-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил) пиримидин-2-амина (30.0 мг, 69.8 мкмоль) в смеси растворителей ACN (1 мл), AcOH (0.1 мл) и H_2O (0.02 мл) добавляли NCS (23.3 мг, 174 мкмоль). Смесь перемешивали в темноте при 25 °C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 10 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (28.0 мг, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 405.7 $(M+H)^+$.

[001058] N-(4-Бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (Промежуточное соединение EA)

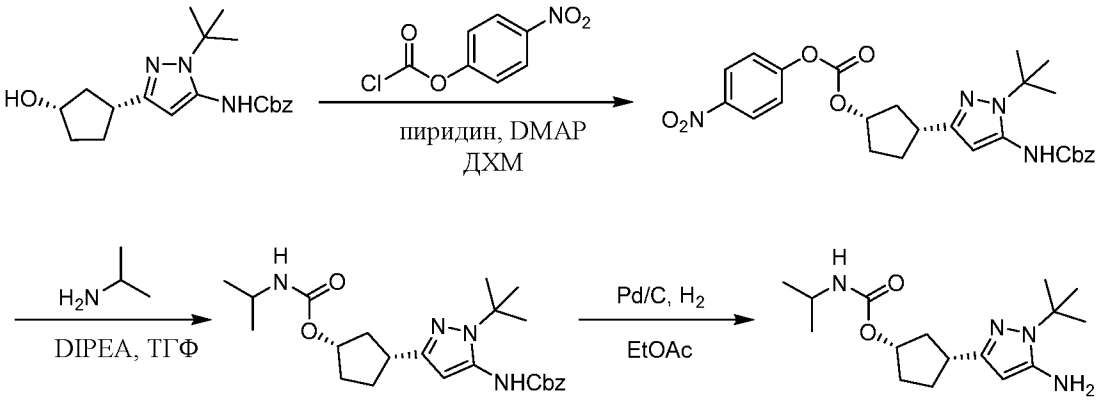


EA

[001059] К раствору 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (500 мг, 2.30 ммоль, CAS# 3932-97-6) в смешанном растворителе - DCE (6 мл) и t-BuOH (6 мл) добавляли $ZnCl_2$ (1 M, 2.77 мл) при 0 °C. Спустя 1 час, в вышеуказанный раствор по каплям добавляли раствор 4-бензилсульфанил-2-метиланилина (528 мг, 2.30 ммоль, Промежуточное соединение DE) и TEA (256 мг, 2.5 ммоль) в смешанном растворителе - DCE (3 мл) и t-BuOH (3 мл). Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл X 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA= от 50:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.04 (s, 1H),

8.66 - 8.60 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 410.0 $(M + H)^+$.

[001060] (1S,3R)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение ED)



ED

[001061] Стадия 1 - Бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3S)-3-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат

[001062] К смеси бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1R,3S)-3-гидроксициклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (1.00 г, 2.80 ммоль, CAS# 2460255-81-4) и 4-нитрофенил хлорформиата (845 мг, 4.20 ммоль, CAS# 7693-46-1) в ДХМ (10 мл) добавляли DMAP (34.1 мг, 279 мкмоль) и пиридин (663 мг, 8.39 ммоль) при 20 °C в атмосфере N_2. Затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (20 мл × 2), затем сушили над Na_2SO_4. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 10: 1 до 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения (1.4 г, выход 96%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.28 (d, *J* = 9.2 Гц, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 6H), 6.31 - 6.05 (m, 2H), 5.30 - 5.23 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 7.2, 8.0, 14.8 Гц, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.59 (s, 10H).

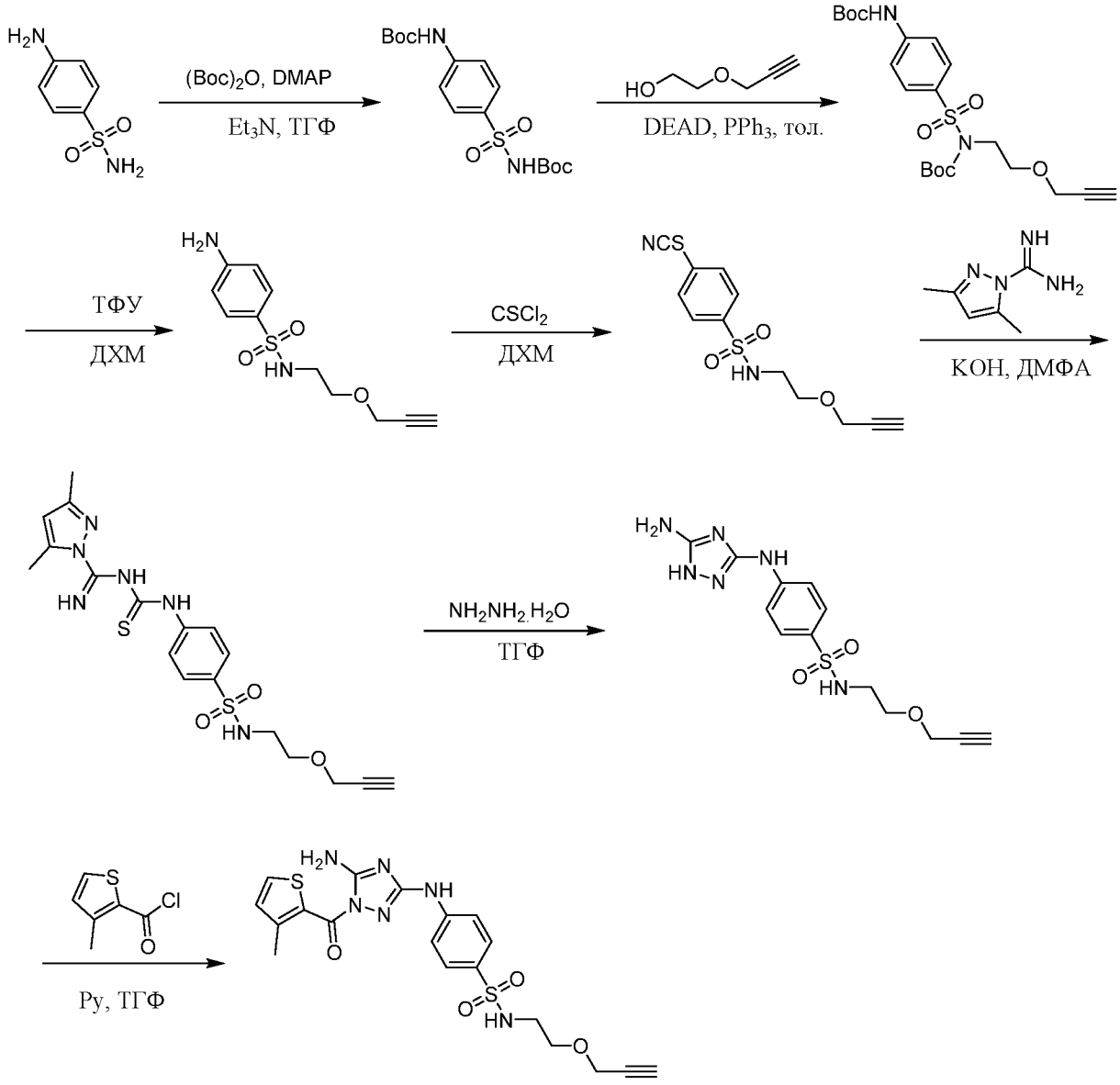
[001063] Стадия 2 - Бензил (1-(*трет*-бутил)-3-((1R,3S)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат

[001064] К раствору [(1S,3R)-3-[5-(бензилоксикарбониламино)-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил]циклопентил] (4-нитрофенил) карбоната (600 мг, 1.15 ммоль) и пропан-2-амина (135 мг, 2.30 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли DIEA (742 мг, 5.74 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 ч. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (6 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (6 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (6 мл × 2) и сушили над Na_2SO_4. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 10: 1 до 3: 1) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 69%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 443.4 (M+H)+.

[001065] Стадия 3 - (1S,3R)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат

[001066] К раствору бензил N-[2-*трет*-бутил-5-[(1R,3S)-3-(изопропилкарбамоилокси)циклопентил]пиразол-3-ил]карбамата (350 мг, 790 мкмоль) в EtOH (20 мл) добавляли Pd/C (400 мг, 377 мкмоль, 10 мас.%). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с помощью EtOH (10 мл). Смесь фильтровали и фильтрат и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (260 мг) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 309.2 (M+H)+.

[001067] 4-((5-Амино-1-(3-метилтиофен-2-карбонил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-N-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)бензолсульфонамид (Промежуточное соединение EE)



EE

[001068] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)фенил]сульфонилкарбамат

[001069] Раствор 4-аминобензолсульфонамида (50 г, 290 ммоль, 50 мл), $(Boc)_2O$ (126 г, 580 ммоль, 133 мл), DMAP (3.55 г, 29.0 ммоль) и Et_3N (88.1 г, 871 ммоль, 121 мл) в ТГФ (200 мл) перемешивали при 20 °C в течение 8 ч. По завершении реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (300 мл) при 20 °C, и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (200 мл × 2), сушили над

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, дихлорметан : метанол = от 1/0 до 50/1) с получением указанного в заголовке соединения (20 г, выход 19%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.41 - 1.38 (m, 9H)

[001070] Стадия 2 - *Трет*-бутил (4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)сульфонил(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)карбамат

[001071] К раствору *трет*-бутил N-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)фенил]сульфонилкарбамата (10 г, 26.8 ммоль), 2-проп-2-иноксиэтанола (3.49 г, 34.9 ммоль, CAS# 3973-18-0) и PPh_3 (9.16 г, 34.91 ммоль) в толуоле (150 мл) медленно по каплям добавляли раствор DIAD (7.06 г, 34.9 ммоль, 6.79 мл) в толуоле (50 мл) при 0 ℃ в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (100 мл × 2), и сушили над сульфатом натрия. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 15) с получением указанного в заголовке соединения (17 г) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 448.1 (M-H)$^-$.

[001072] Стадия 3 - *Трет*-бутил (4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)фенил)сульфонил(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)карбамат

[001073] К раствору *трет*-бутил N-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)фенил]сульфонил-N-(2-проп-2-иноксиэтил)карбамата (17 г, 37.4 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли ТФУ (52.3 г, 459 ммоль) при 20 ℃ в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% NH3•H_2O) с получением указанного в заголовке соединения (7 г, выход 74%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.63 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 6.40 (br s, 3H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H).

[001074] Стадия 4 - N-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)-4-тиоцианатобензолсульфонамид

[001075] К раствору тиокарбонил дихлорида (3.16 г, 27.5 ммоль) в ДХМ (70 мл) медленно по каплям добавляли раствор 4-амино-N-(2-проп-2-иноксиэтил)бензолсульфонамида (7 г, 27.53 ммоль) в ДХМ (70 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (3 мл × 2) и сушили над сульфатом натрия. Смесь затем фильтровали и фильтрат и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7 г, выход 86%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.86 (br d, *J* = 7.8 Гц, 2H), 7.32 (br d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 5.31 - 5.16 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.56 (br t, *J* = 4.8 Гц, 2H), 3.18 (br d, *J* = 4.8 Гц, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 1H).

[001076] Стадия 5 - 3,5-Диметил-N-((4-(N-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)сульфамоил)фенил)карбамотиоил)-1H-пиразол-1-карбоксимидамид

[001077] К раствору 3,5-диметилпиразол-1-карбоксамидин;азотной кислоты (9.50 г, 47.2 ммоль, CAS# 22906-75-8) в ДМФА (140 мл) добавляли KOH (2.65 г, 47.24 ммоль) и при 0 ℃ в токе азота. К смеси медленно по каплям добавляли раствор 3,5-диметил-1H-пиразол-1-карбоксимидамида (7 г, 23.62 ммоль) в ДМФА (70 мл) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (200 мл × 2), и сушили над сульфатом натрия. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 7) с получением указанного в заголовке соединения (2.7 г, выход 26%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.02 (s, 4H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 5.96 (d, *J* = 10.0 Гц, 2H), 4.09 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.17 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 2.44 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 2.23 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)

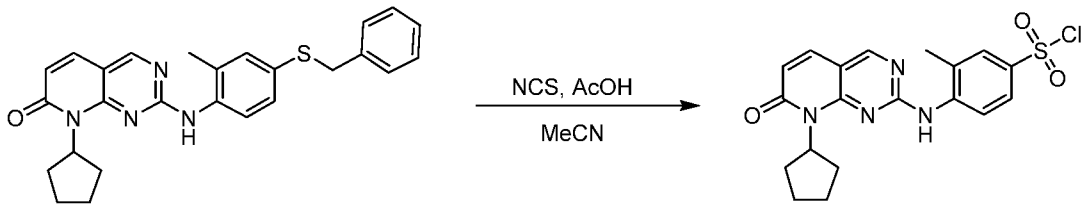
[001078] Стадия 6 - 4-((5-Амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-N-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)бензол сульфонамид

[001079] К раствору 3,5-диметил-N-((4-(N-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)сульфамоил)фенил)карбамотиоил)-1H-пиразол-1-карбоксимидамида (1 г, 2.30 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли гидразингидрат (1.29 г, 25.7 ммоль) при 20 ℃ в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 55 °C в течение 3 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Твердое вещество нагревали с обратным холодильником в растворителе EtOAc: PE = 1:3 (50 мл) в течение 5 мин. Затем смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали с помощью EtOAc: PE=1:3 (30 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, выход 41.34%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9.29 (br s, 1H), 9.15 - 8.84 (m, 1H), 7.71 - 7.47 (m, 4H), 5.98 (s, 2H), 5.60 (br s, 1H), 4.07 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 1.74 (s, 1H).

[001080] Стадия 7 - 4-((5-Амино-1-(3-метилтиофен-2-карбонил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-N-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)бензолсульфонамид

[001081] К раствору 4-((5-амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-N-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)бензолсульфонамида (280 мг, 832 мкмоль) в пиридине (3 мл) и ТГФ (3 мл) добавляли 3-метилтиофен-2-карбонилхлорид (267 мг, 1.66 ммоль, CAS# 61341-26-2) при 0 ℃ в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 20 мл) и сушили над сульфатом натрия. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества._^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9.92 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 4H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 6.4 Гц, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 4.08 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 2.89 (q, *J* = 6.0 Гц, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.57 - 2.55 (m, 1H).

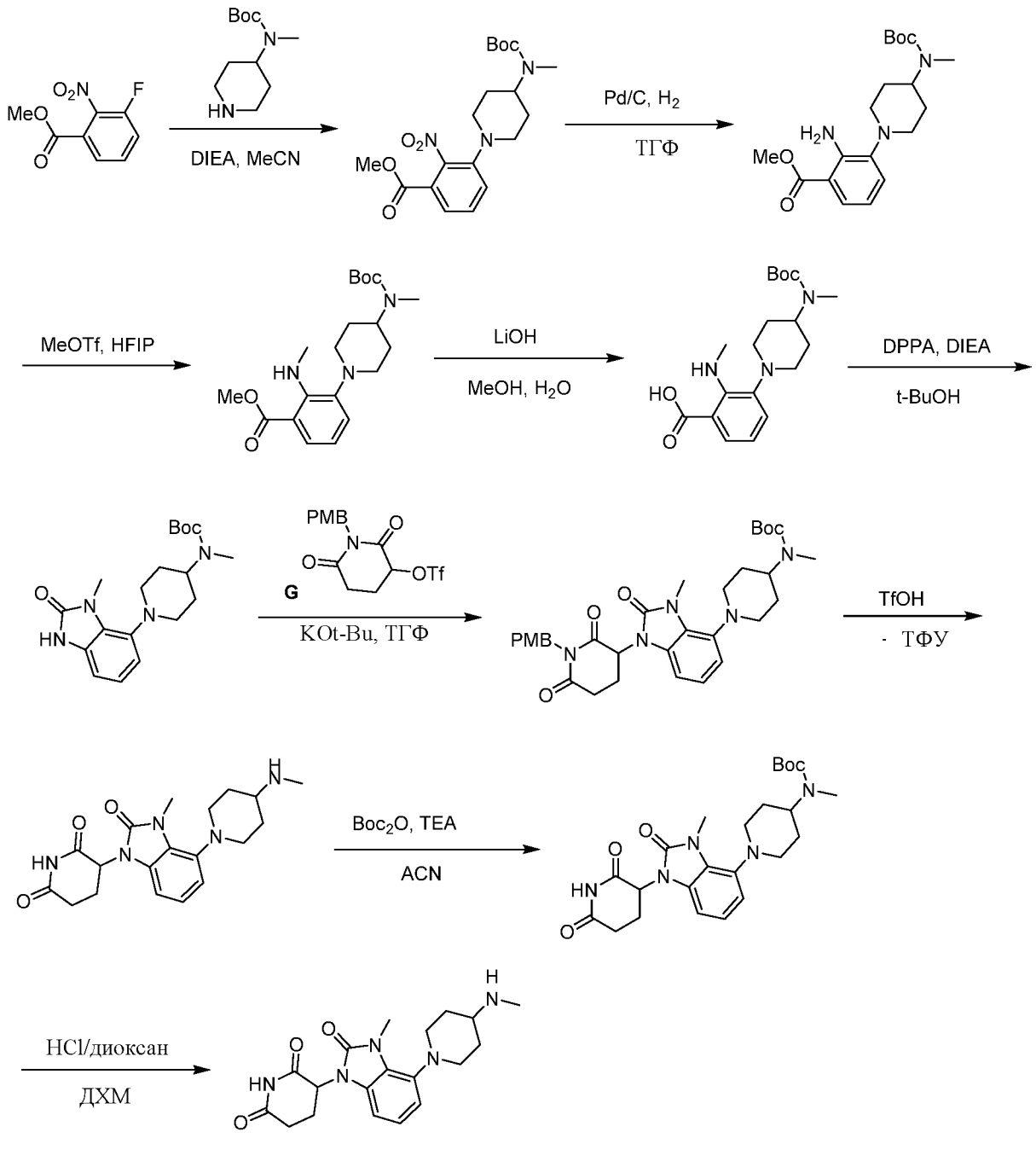
[001082] 4-[(8-Циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение EF)



EF

[001083] К раствору 2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-8-циклопентилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1.00 г, 2.26 ммоль, *синтезировали согласно Стадиям 1-2 получения Промежуточного соединения CW*) в ACN (10 мл), AcOH (1 мл) и H_2O (0.5 мл) в темноте добавляли NCS (754 мг, 5.65 ммоль). Смесь перемешивали в темноте при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. TCX (SiO_2, PE:EA = 0:1, P1, Rf = 0.45) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 6.43 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 5.77 - 5.63 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (d, J = 4.8 Гц, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.49 (s, 1H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 419.0 $(M+H)^+$.

[001084] 3-[3-Метил-4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение EG)



EG

[001085] Стадия 1 - Метил 3-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]-1-пиперидил]-2-нитробензоат

[001086] К раствору метил 3-фтор-2-нитробензоата (10.0 г, 50.2 ммоль, CAS# 1214353-57-7) и *трет*-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (13.9 г, 65.2 ммоль, CAS# 108612-54-0) в ACN (250 мл) добавляли DIEA (19.4 г, 150 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. По завершении смесь

концентрировали в вакууме. Смесь растирали с H_2O (200 мл), фильтровали и фильтрат сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (19.6 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.85 (dd, J = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.04 - 3.68 (m, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.79 - 1.55 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 416.1 $(M+Na)^+$.

[001087] Стадия 2 - Метил 2-амино-3-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]-1-пиперидил]бензоат

[001088] К раствору метил 3-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]-1-пиперидил]-2-нитробензоата (18.6 г, 47.2 ммоль) в ТГФ (190 мл) добавляли Pd/C (2.00 г, 10 мас.%). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (17.1 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.52 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 6.25 - 6.04 (m, 2H), 4.20 - 3.88 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 - 2.99 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.68 - 2.51 (m, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

[001089] Стадия 3 - Метил 3-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]-1-пиперидил]-2-(метиламино)бензоат

[001090] К раствору метил 2-амино-3-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]-1-пиперидил]бензоата (12.1 г, 33.3 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (45.0 мл) добавляли метилтрифторметансульфонат (8.21 г, 50.0 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (300 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3 X 100 мл). Органические слои промывали соляным раствором (3 X 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (12.5 г, выход 99%) в виде желтого масла, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.59 (dd, J = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.72 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 4.23 - 3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

[001091] Стадия 4 - 3-[4-[*Трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]-1-пиперидил]-2-(метиламино)бензойная кислота

[001092] К раствору метил 3-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]-1-пиперидил]-2-(метиламино)бензоата (12.5 г, 33.1 ммоль) в MeOH (120 мл) и H_2O (20 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (4.17 г, 99.3 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли посредством H_2O (150 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 50 мл). Водную фазу подкисляли 1 н. раствором HCl до достижения pH=5. Смесь затем экстрагировали с помощью EA (3 X 80 мл), органические слои промывали соляным раствором (3 X 80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (11.0 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.99 - 7.87 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 4.16 - 3.81 (m, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 5H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

[001093] Стадия 5 - *Трет*-бутил N-метил-N-[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-4-пиперидил]карбамат

[001094] К раствору 3-[4-[*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]-1-пиперидил]-2-(метиламино)бензойной кислоты (12.5 г, 34.3 ммоль) и DIEA (13.3 г, 103 ммоль) в t-BuOH (130 мл) добавляли DPPA (11.3 г, 41.2 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли посредством H_2O (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 80 мл). Органические слои промывали соляным раствором (3 X 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой: (0.1% $NH_3.H_2O$) с получением указанного в заголовке соединения (5.4 г, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 4.01 - 3.71 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 5H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 361.2 $(M+H)^+$.

[001095] Стадия 6 - *Трет*-бутил N-[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-Nметилкарбамат

[001096] К раствору *трет*-бутил N-метил-N-[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-4-пиперидил]карбамата (5.40 г, 14.9 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли t-BuOK (3.03 г, 26.9 ммоль) при -10 °C. Смесь перемешивали при -10 °C в течение 0.5 ч. Затем к вышеуказанному раствору добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфоната (10.2 г, 26.9 ммоль, Промежуточное соединение G) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (80 мл) и концентрировали в вакууме для удаления ТГФ. Смесь затем экстрагировали с помощью EA (3 X 50 мл), и органические слои промывали соляным раствором (2 X 50 мл) сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (6.2 г, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.90 - 6.80 (m, 3H), 5.57 - 5.45 (m, 1H), 4.89 - 4.74 (m, 2H), 4.07 - 3.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 592.4 $(M+H)^+$.

[001097] Стадия 7 - 3-[3-Метил-4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001098] Раствор *трет*-бутил N-[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (2.70 г, 4.56 ммоль) в ТФУ (30 мл) и TfOH (3.8 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Затем pH остатка доводили до 3 насыщенным раствором $NaHCO_3$. Смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (1.6 г, выход 94%) в виде синего твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 3.15 - 2.98 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.69 (m, 3H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 2H).

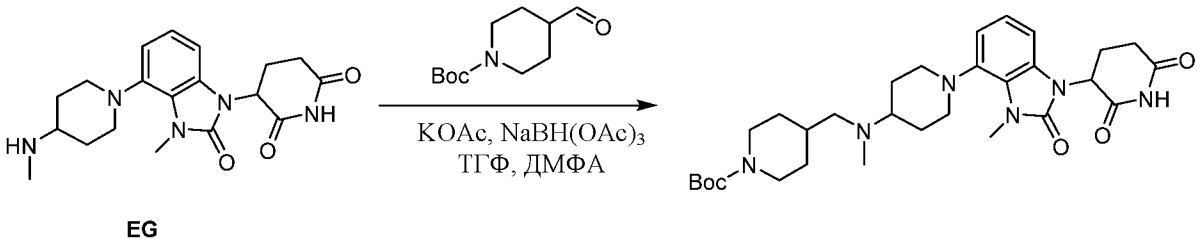
[001099] Стадия 8 - *Трет*-бутил N-[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамат

[001100] К раствору 3-[3-метил-4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (1.5 г, 4.04 ммоль), TEA (817 мг, 8.08 ммоль) в ACN (15.0 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (1.32 г, 6.06 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (PE:EA=1: 1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 5.45 - 5.27 (m, 1H), 3.97 - 3.76 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 472.3 $(M+H)^+$.

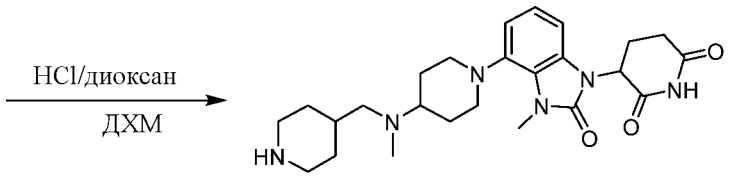
[001101] Стадия 9 - 3-[3-Метил-4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001102] К раствору *трет*-бутил N-[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (500 мг, 1.06 ммоль) в ДХМ (10.0 мл) добавляли HCl/диоксан (4.00 М, 6.00 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, выход 99%, HCl) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 5.44 - 5.30 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.56 (m, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 372.2 $(M+H)^+$

[001103] 3-[3-Метил-4-[4-[метил(4-пиперидилметил)амино]-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение EH)



EG



EH

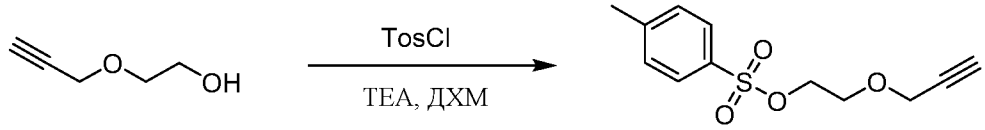
[001104] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил] -метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилат

[001105] К раствору 3-[3-метил-4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2, 6-диона (1.43 г, 3.51 ммоль, HCl, Промежуточное соединение EG) и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (822 мг, 3.86 ммоль, CAS# 137076-22-3) в смешанном растворителе - ТГФ (40 мл) и ДМФА (20 мл) добавляли KOAc (3.44 г, 35.0 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (1.49 г, 7.01 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (1 мл), разбавляли посредством H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 50 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (3 X 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и органическую жидкость концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250*50 мм * 7 мкм; подвижная фаза: [вода(HCl)-ACN]; B%: 10%-40%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1.00 г, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10.51 (s, 1H), 8.92 - 8.82 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 2H), 5.37 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 4H), 2.76 (d, *J* = 4.8 Гц, 3H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m, 4H), 2.08 - 1.97 (m, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 569.3 $(M+H)^+$.

[001106] Стадия 2 - 3-[3-Метил-4-[4-[метил(4-пиперидилметил)амино]-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001107] К раствору *трет*-бутил 4-[[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 175 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 1.00 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (88 мг, 99 % выход, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 469.1 $(M+H)^+$.

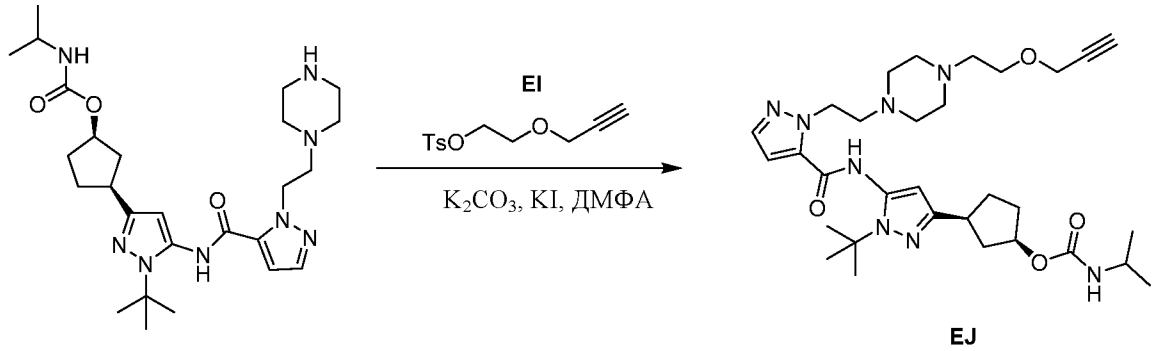
[001108] 2-(проп-2-ин-1-илокси)этил 4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение EI)



EI

[001109] К раствору 2-проп-2-иноксиэтанола (5 г, 49.9 ммоль, CAS# 3973-18-0) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (11.4 г, 59.9 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли TEA (15.1 г, 149 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл x 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (100 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 8/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (8.2 г, выход 58.11%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7.82-7.80(m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 4.21-4.18 (t, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 1H).

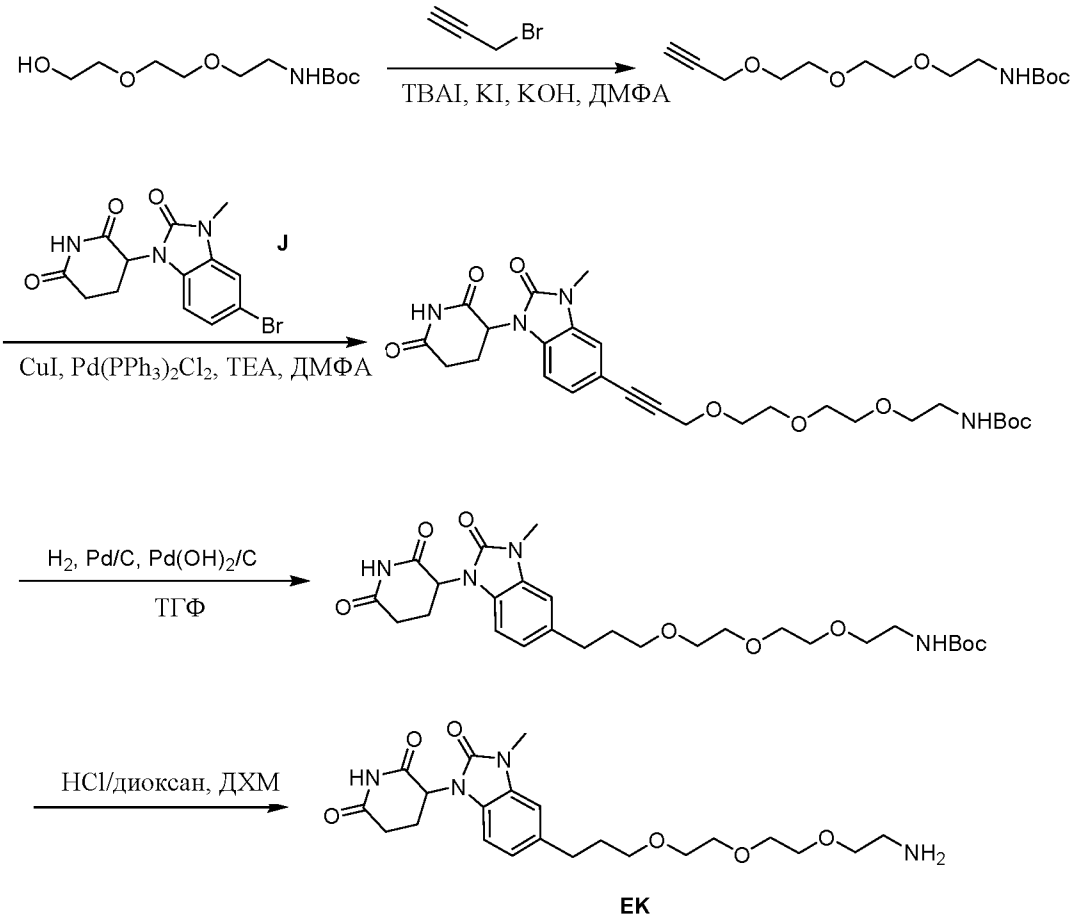
[001110] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение EJ)



EJ

[001111] Раствор [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-(2-пиперазин-1-илэтил)пиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамата (0.15 г, 291 мкмоль, синтезировали согласно Стадиям 1-2 получения Промежуточного соединения BH), 2-проп-2-иноксиэтил 4-метилбензолсульфоната (66.7 мг, 262 мкмоль, Промежуточное соединение EI), Cs_2CO_3 (759 мг, 2.33 ммоль) и KI (9.68 мг, 58.2 мкмоль) в ДМФА (6 мл) перемешивали при 70 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (10 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (0.07 г, выход 36%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 597.4 $(M+H)^+$.

[001112] 3-[5-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение EK)



EK

[001113] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этил]карбамат

[001114] Смесь *трет*-бутил N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (3.00 г, 12.0 ммоль), 3-бромпроп-1-ина (1.72 г, 14.4 ммоль, 1.24 мл), TBAI (356 мг, 962 мкмоль), KI (299 мг, 1.81 ммоль) и KOH (675 мг, 12.0 ммоль) в ТГФ (30 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (2.50 г, выход 72%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.05 (s, 1H), 4.22 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.76 - 3.60 (m, 8H), 3.55 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.35 - 3.27 (m, 2H), 2.44 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 1.47 (s, 9H).

[001115] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]этокси]этокси]этил]карбамат

[001116] Смесь *трет*-бутил N-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этил]карбамата (849 мг, 2.96 ммоль), 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1.48 ммоль, Промежуточное соединение J), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (311 мг, 443 мкмоль), CuI (84 мг, 443 мкмоль) и TEA (2.69 г, 26.6 ммоль, 3.70 мл) в ДМФА (15 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 49%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.77 - 6.71 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.07 (q, J = 6.0 Гц, 2H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

[001117] Стадия 3 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этокси]этил]карбамат

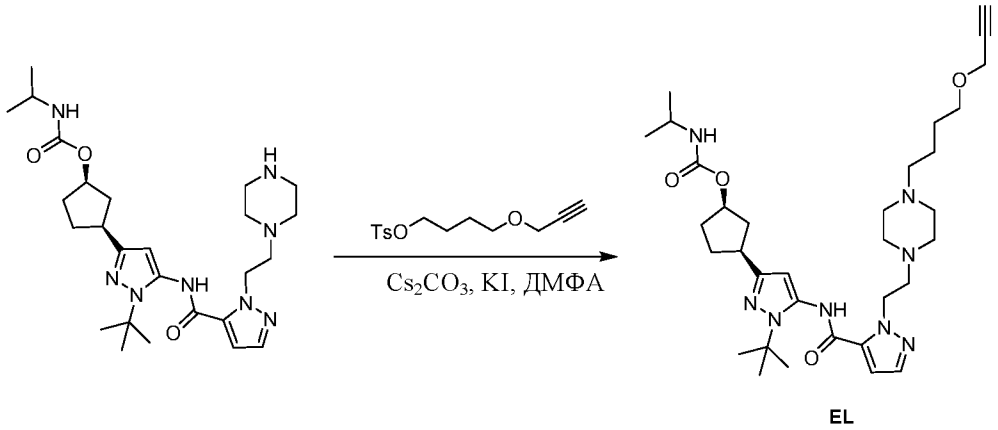
[001118] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]этокси]этокси]этил]карбамата (400 мг, 734 мкмоль) в ТГФ (100 мл) добавляли Pd/C (300 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$/C (300 мг, 10 мас.%). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, выход 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.34 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.69 - 3.35 (m, 15H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.97 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

[001119] Стадия 4 - 3-[5-[3-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этокси]пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001120] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этокси]этокси]этил]карбамата (270 мг, 492 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 5 мл). Смесь затем

перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.86 (s, 3H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 5.40 - 5.29 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.59 - 3.56 (m, 4H), 3.55 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.02 - 2.84 (m, 3H), 2.76 - 2.58 (m, 4H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H).

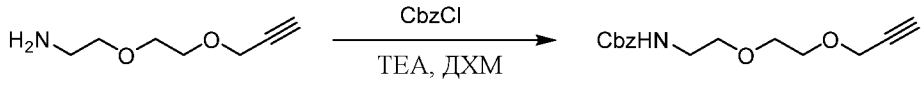
[001121] (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(4-(4-(проп-2-ин-1-илокси)бутил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение EL)



EL

[001122] Раствор [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-(2-пиперазин-1-илэтил)пиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил]N-изопропилкарбамата (0.5 г, 971 мкмоль, синтезировали согласно Стадиям 1-2 получения Промежуточного соединения BH), 4-проп-2-иноксибутил 4-метилбензолсульфоната (246 мг, 874 мкмоль, CAS# 1125737-76-9), Cs_2CO_3 (1.58 г, 4.86 ммоль) и KI (32.2 мг, 194 мкмоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 70 °C в течение 4 ч. По завершении смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (40 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 1/2) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 27%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 615.8$(M+H)^+$.

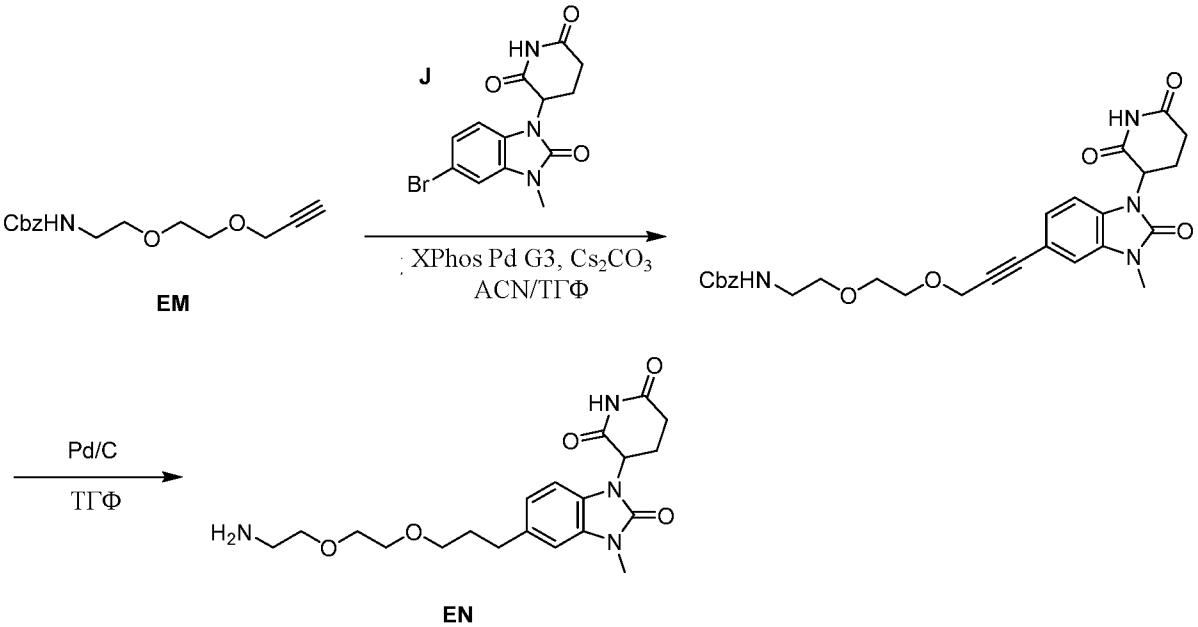
[001123] Бензил (2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этил)карбамат (Промежуточное соединение EM)



EM

[001124] К раствору 2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этанамина (0.5 г, 3.49 ммоль, CAS# 944561-44-8) в ДХМ (8 мл) добавляли TEA (389 мг, 3.84 ммоль) и бензил хлорформиат (655 мг, 3.84 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь выливали в воду (10 мл), и затем раствор экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл x 3). Органический слой промывали соляным раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, выход 82%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 278.0 $(M+H)^+$.

[001125] 3-(5-(3-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение EN)



EN

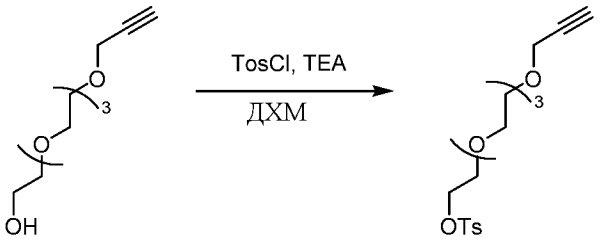
[001126] Стадия 1 - Бензил (2-(2-((3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)карбамат

[001127] К раствору бензил N-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]карбамата (850 мг, 3.07 ммоль, Промежуточное соединение EM) в ТГФ (7 мл) и ACN (7 мл) добавляли XPhos Pd G3 (778 мг, 920 мкмоль), Cs_2CO_3 (5.99 г, 18.4 ммоль) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (1.55 г, 4.60 ммоль, Промежуточное соединение J). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл x 3). Органические слои промывали соляным раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 6/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.2 г, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 535.3 $(M+H)^+$.

[001128] Стадия 2 - 3-(5-(3-(2-(2-Аминоэтокси)этокси)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[001129] К раствору бензил N-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиэтокси]этил]карбамата (1.2 г, 2.24 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли Pd/C (2.38 г, 10 мас.%). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении реакционную смесь фильтровали и затем раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (условия: FA) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 405.2 $(M+H)^+$.

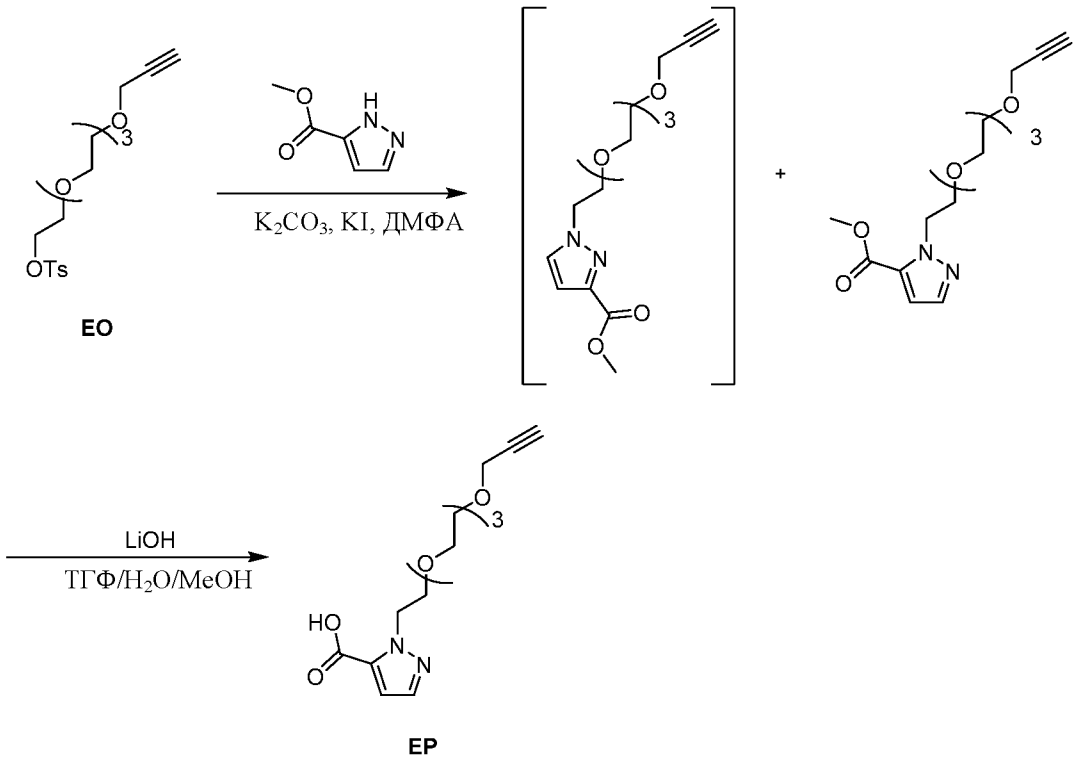
[001130] 2-[2-[2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение EO)



EO

[001131] К раствору 2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этанола (5 г, 21.5 ммоль, CAS# 87450-10-0) в ДХМ (50 мл) добавляли TEA (6.53 г, 64.6 ммоль) и TosCl (4.51 г, 23.7 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (6.8 г, выход 60%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 386.9 (M+H) +.

[001132] 2-[2-[2-[2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этил]пиразол-3-карбоновая кислота (Промежуточное соединение EP)



[001133] Стадия 1 - Метил 2-[2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этил]пиразол-3-карбоксилат

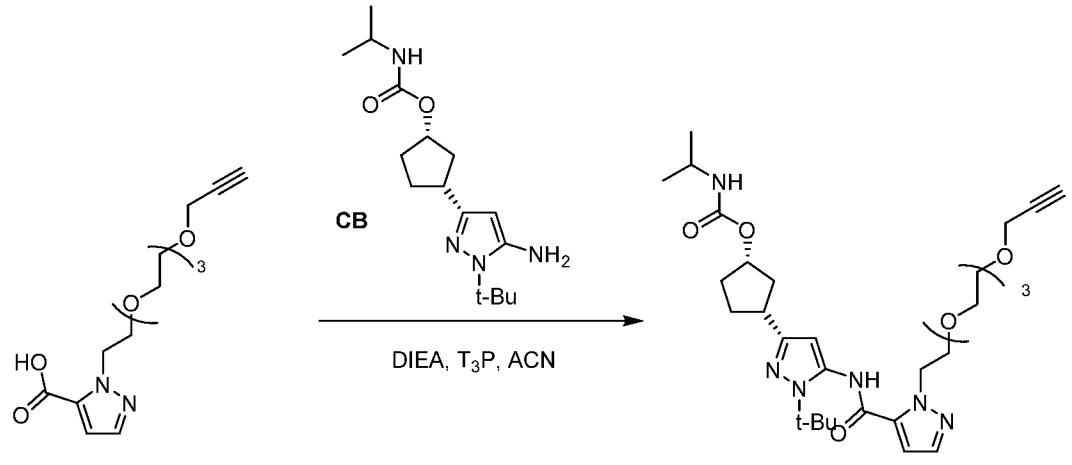
[001134] К раствору 2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этил 4-метилбензолсульфоната (6.8 г, 17.6 ммоль, Промежуточное соединение EO) в ДМФА (50 мл) добавляли KI (292 мг, 1.76 ммоль), Cs_2CO_3 (11.5 г, 35.2 ммоль) и метил 1H-пиразол-5-карбоксилат (2.66 г, 21.1 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл x 3). Органический слой промывали

соляным раствором (50 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 6/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (3.7 г, выход 45%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 341.5 $(M+H)^+$.

[001135] Стадия 2 - 2-[2-[2-[2-(2-Проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этил]пиразол-3-карбоновая кислота

[001136] К раствору метил 2-[2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этил]пиразол-3-карбоксилата (3.7 г, 10.9 ммоль) в MeOH (4 мл), ТГФ (4 мл) и H_2O (4 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (1.82 г, 43.5 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. По завершении pH смеси доводили до 5 с помощью 1M HCl и затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Органический слой промывали соляным раствором (20 мл x 3) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2.6 г) в виде белого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 327.2 $(M+H)^+$.

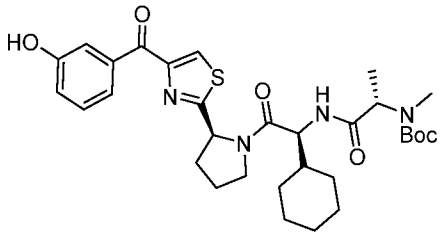
[001137] [(1S,3R)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-[2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этил]пиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамат (Промежуточное соединение EQ)



К раствору 2-[2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]этил]пиразол-3-карбоновой кислоты (0.6 г, 2 ммоль, Промежуточное соединение EP) в ACN (6 мл) добавляли T_3P (3.16 г, 4.96 ммоль, 50% раствор), DIEA (1.07 г, 8.27 ммоль, 1.44 мл) и [(1S,3R)-3-(5-амино-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил)циклопентил] N-изопропилкарбамат (510 мг, 1.65 ммоль, Промежуточное соединение CB). Смесь

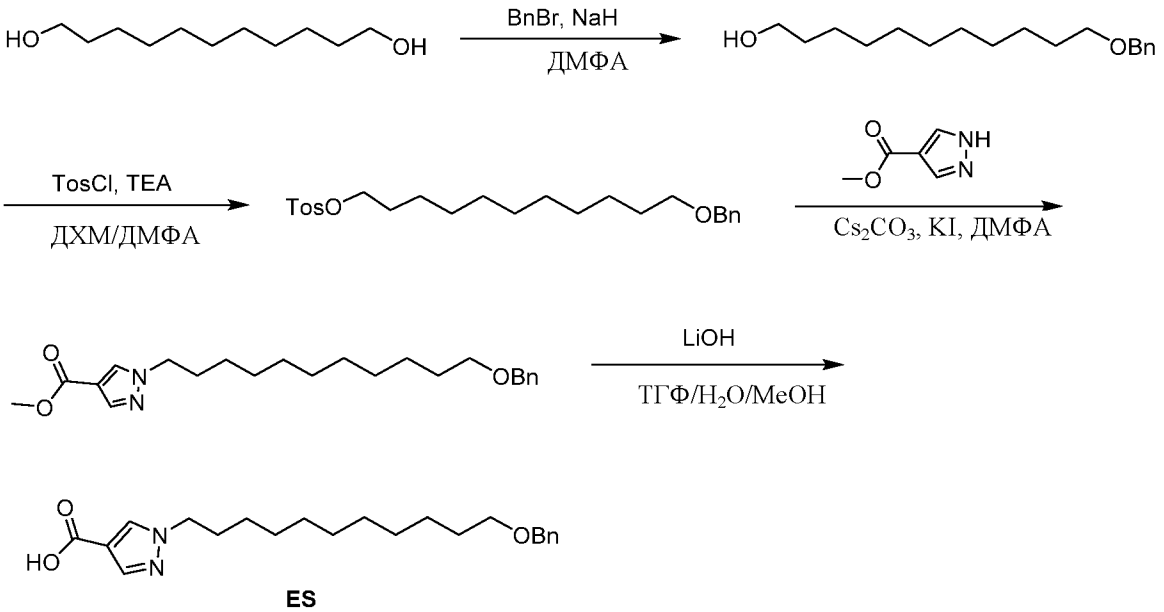
перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (6 мл x 3). Органические слои промывали соляным раствором (6 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 6/1 до 1/2) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, выход 23%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 617.4 $(M+H)^+$.

[001138] *Трет*-бутил((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-гидроксибензоил)тиазол-2-ил) пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат (CAS# 2095244-42-9) (Промежуточное соединение ER)



ER

[001139] 1-(11-(Бензилокси)ундецил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (Промежуточное соединение ES)



ES

[001140] Стадия 1 - 11-(бензилокси)ундекан-1-ол

[001141] К суспензии NaH (1.17 г, 29.2 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в ДМФА (30 мл) медленно добавляли раствор ундекан-1,11-диола (5 г, 26.5 ммоль, CAS# 765-04-8) в ДМФА (20 мл) при -10 ° С под азотом. Реакционной смеси давали нагреться до 25 °С и перемешивали в течение 1 ч. Далее, реакционную смесь охлаждали до 0 °С и затем по каплям добавляли BnBr (4.09 г, 23.9 ммоль, 2.84 мл). Реакционную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение еще 16 ч. По завершении смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) при 0° С, и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30×3 мл), промывали соляным раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE: EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.7 г, выход 50%) в виде белой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7.45 - 7.17 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.32 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 4H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.40 (br t, J = 6.4 Гц, 2H), 1.24 (s, 14H).

[001142] Стадия 2 - 11-(бензилокси)ундецил 4-метилбензолсульфонат

[001143] К раствору 11-(бензилокси)ундекан-1-ола (3.7 г, 10.1 ммоль) и TEA (1.43 г, 14.1 ммоль, 1.97 мл) в ДХМ (19 мл) и ДМФА (19 мл) добавляли TosCl (2.89 г, 15.2 ммоль) при 0 °С под N_2, затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) при 0 °С и экстрагировали с помощью ДХМ (10 × 3 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 × 3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 25/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.3 г, выход 30%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12.47 - 12.04 (m, 1H), 8.28 - 8.18 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 - 7.12 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 3H), 3.40 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 1.75 (quin, J = 7.2 Гц, 2H), 1.51 (quin, J = 6.8 Гц, 2H), 1.22 (br s, 12H).

[001144] Стадия 3 - Метил 1-(11-(бензилокси)ундецил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

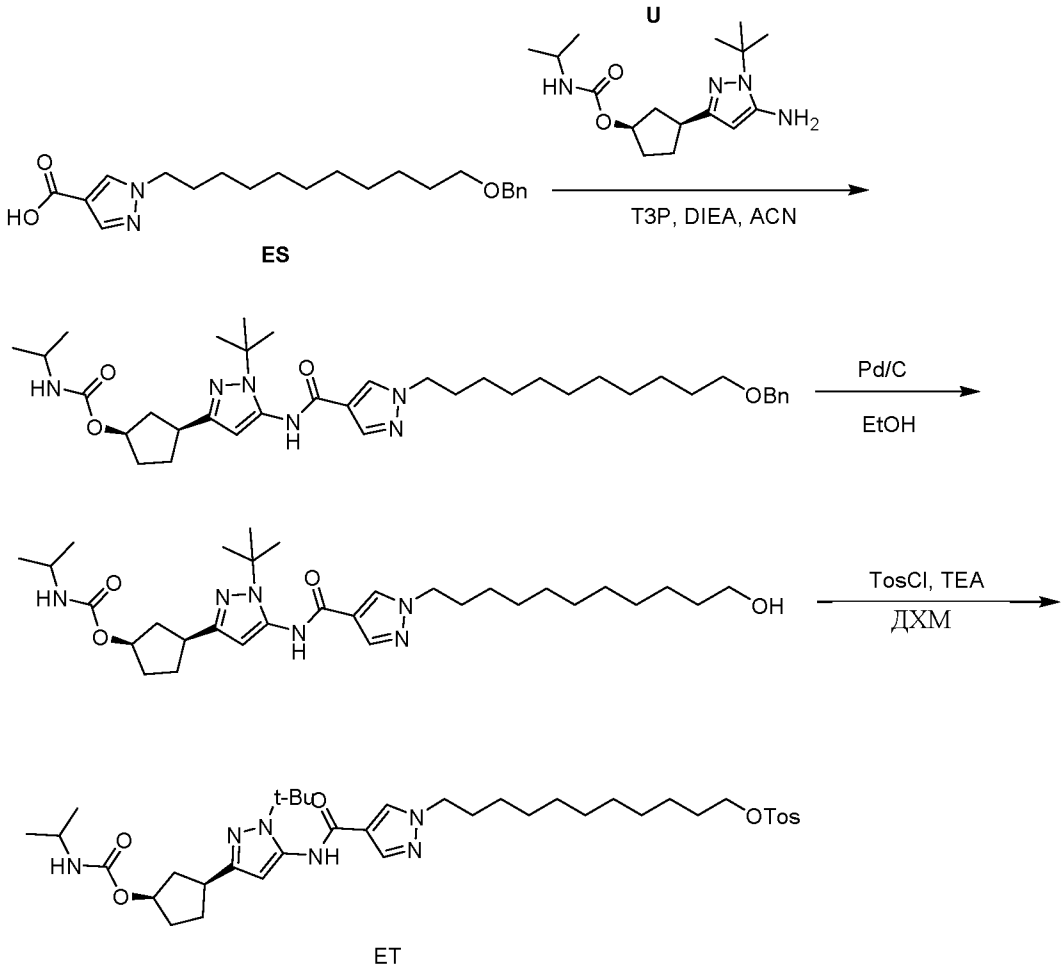
[001145] К раствору метил 1H-пиразол-4-карбоксилата (395 мг, 3.14 ммоль) и 11-(бензилокси)ундецил 4-метилбензолсульфоната (1.3 г, 2.61 ммоль) в ДМФА

(7.8 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1.70 г, 5.23 ммоль) и KI (43.4 мг, 261 мкмоль) при 0 ℃ в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 × 3 мл). Органический слой промывали соляным раствором (25 × 3 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 15/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.3 г) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 387.7 $(M+H)^+$.

[001146] Стадия 4 - 1-(11-(Бензилокси)ундецил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

[001147] К раствору метил 1-(11-(бензилокси)ундецил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (1.3 г, 3.36 ммоль) в ТГФ (18 мл), H_2O (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли LiOH (161 мг, 6.73 ммоль), затем смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 × 3 мл). Значение pH водной фазы путем добавления 2M HCl доводили до 3~4, и затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 × 3 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 × 3 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (0.7 г) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 373.4 $(M+H)^+$.

[001148] 11-(4-((1-(*трет*-Бутил)-3-((1S,3R)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)ундецил-4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение ET)



[001149] Стадия 1 - (1R,3S)-3-(5-(1-(11-(бензилокси)ундецил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат

[001150] К раствору 1-(11-(бензилокси)ундецил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (650 мг, 1.74 ммоль, Промежуточное соединение ES) и (1R,3S)-3-(5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (357 мг, 1.16 ммоль, Промежуточное соединение U) в ACN (13 мл) добавляли DIEA (749 мг, 5.80 ммоль) и T_3P (1.48 г, 2.32 ммоль, 50% раствор), и затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 × 3 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 × 3 мл),

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью преп. ЖХСД (вода (0.225% FA)-ACN) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 20%) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 663.5 (M+H)$^+$.

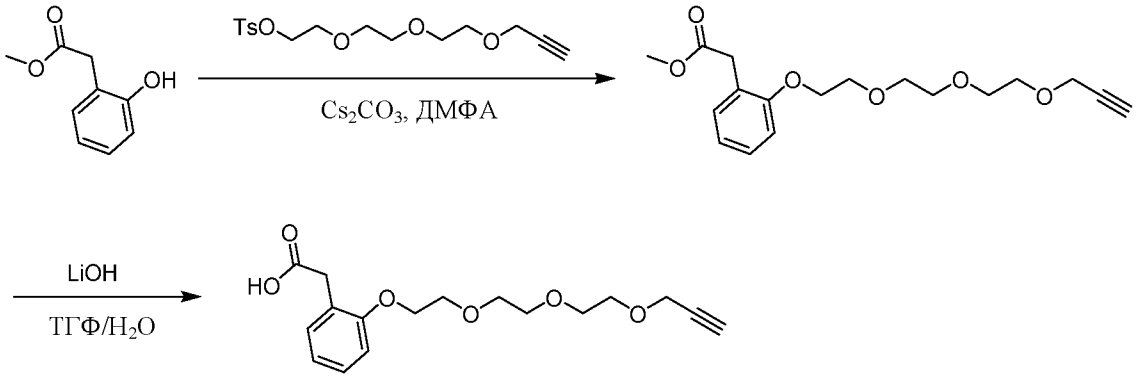
[001151] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(11-гидроксиундецил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат

[001152] К раствору (1R,3S)-3-(5-(1-(11-(бензилокси)ундецил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (130 мг, 196 мкмоль) в EtOH (2 мл) добавляли Pd/C (13 мг, 35.3 мкмоль, 10 мас.%) под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 17 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (75 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 573.9 (M+H)$^+$.

[001153] Стадия 3 - 11-(4-((1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)ундецил 4-метилбензолсульфонат

[001154] К раствору (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(11-гидроксиундецил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (50 мг, 87.3 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли TEA (26.5 мг, 261 мкмоль). Затем добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (19.9 мг, 104 мкмоль), и смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью $NaHCO_3$ (водн., 20 мл) при 20 °C, и затем разбавляли посредством EtOAc (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (120 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 727.5 (M+H)$^+$.

[001155] 2-(2-(2-(2-(2-(Проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этокси)фенил)уксусная кислота (Промежуточное соединение EU)



EU

[001156] Стадия 1 - Метил 2-(2-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этокси)фенил)ацетат

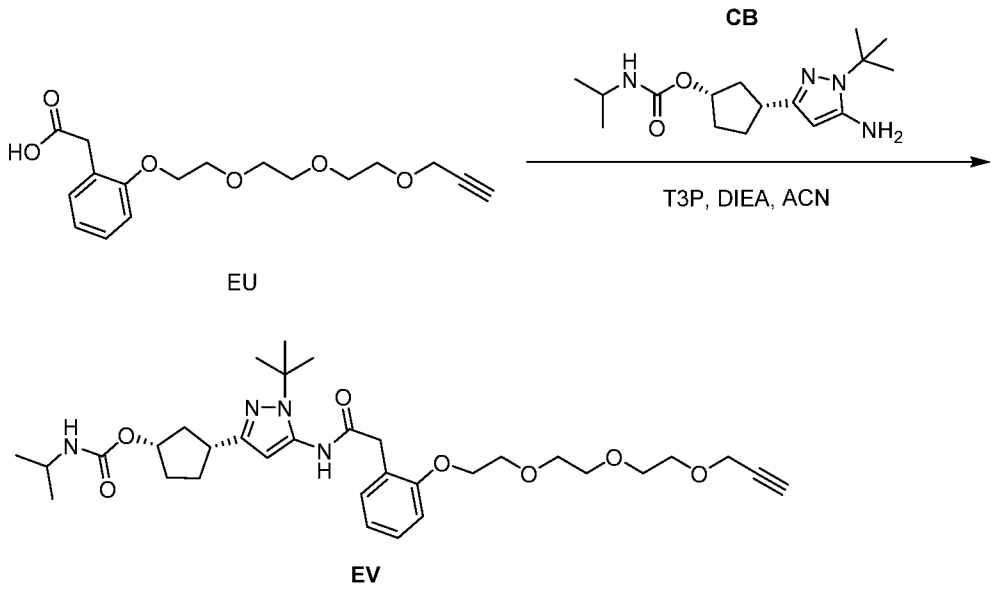
[001157] К раствору 2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этил 4-метилбензолсульфоната (3.7 г, 11 ммоль, синтезировали согласно Стадии 1 получения Промежуточного соединения BE) и метил 2-(2-гидроксифенил)ацетата (1.98 г, 11.8 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (17.6 г, 54.0 ммоль) и KI (179.3 мг, 1.08 ммоль) при 0 ℃ в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в воду (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (50 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали с получением фильтрата и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 25) с получением указанного в заголовке соединения (2.2 г, выход 60.5%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 359.1 $(M+Na)^+$.

[001158] Стадия 2 - 2-(2-(2-(2-(2-(Проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этокси)фенил)уксусная кислота

[001159] К раствору метил 2-[2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]фенил]ацетата (2.2 г, 6.54 ммоль) в ТГФ (22 мл), метаноле (11 мл) и H_2O (11 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (1.10 г, 26.1 ммоль) при 20 ℃ в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10

ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и подкисляли 2 н. соляной кислотой до pH = 4. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (70 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (50 мл × 2), сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали с получением фильтрата и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1.5 г) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 345.1 $(M+Na)^+$.

[001160] (1S,3R)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(2-(2-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этокси)фенил)ацетамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение EV)



EU

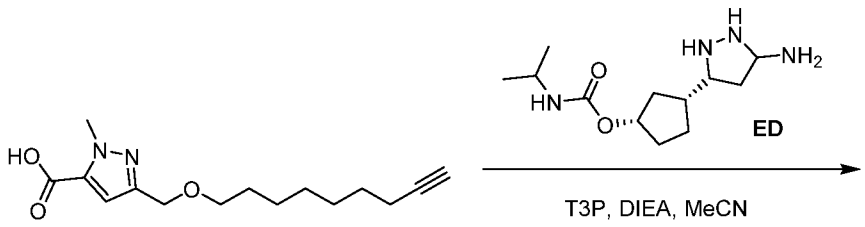
EV

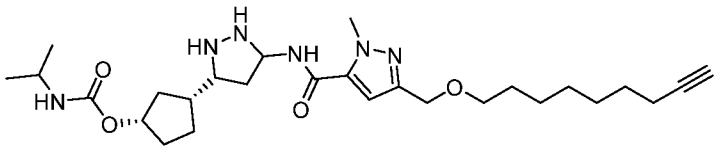
[001161] Стадия 1 - (1S,3R)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(2-(2-(2-(2-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)этокси)этокси)фенил)ацетамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат

[001162] К раствору 2-[2-[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этокси]этокси]фенил]уксусной кислоты (0.5 г, 1.55 ммоль, Промежуточное соединение EU) и [(1S,3R)-3-(5-амино-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил)циклопентил] N-изопропилкарбамата (478 мг, 1.55 ммоль, Промежуточное соединение CB) в ACN (10 мл) добавляли T3P (2.96 г, 4.65 ммоль, 50% раствор) и DIEA (1.00 г, 7.76 ммоль) при 0 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (20

мл × 2) и сушили над сульфатом натрия. Затем органическую фазу фильтровали с получением фильтрата и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 30) с получением указанного в заголовке соединения (0.7 г, выход 74%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.81 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.3 Гц, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 4H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 3H), 3.72 - 3.51 (m, 7H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.08 (quin, *J* = 8.4 Гц, 1H), 2.54 - 2.36 (m, 2H), 2.03 - 1.75 (m, 5H), 1.32 (s, 8H), 1.16 (dd, *J* = 3.1, 6.4 Гц, 6H).

[001163] (1S,3R)-3-((3S)-5-(1-метил-3-((нон-8-ин-1-илокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)пиразолидин-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение EW)



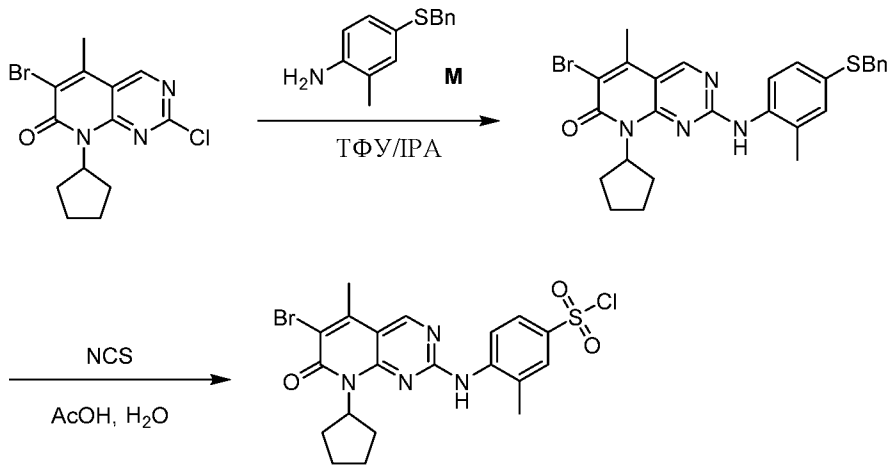


EW

[001164] К раствору 1-метил-3-((нон-8-ин-1-илокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (150 мг, 539 мкмоль, Промежуточное соединение AR) и (1S,3R)-3-((3S)-5-аминопиразолидин-3-ил)циклопентилизопропилкарбамата (166 мг, 539 мкмоль, Промежуточное соединение ED) в MeCN (3 мл) добавляли DIEA (348 мг, 2.69 ммоль) и T3P (1.03 г, 1.62 ммоль, 50% раствор). Затем смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (2 мл) при 20 °C, и экстрагировали с помощью EtOAc (2 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/4 до 1/3) с

получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 569.5 (M+H)$^+$.

[001165] 4-((6-Бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид (Промежуточное соединение EX)



EX

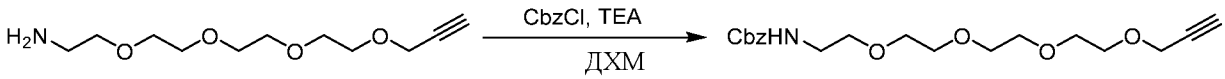
[001166] Стадия 1 - 2-((4-(Бензилтио)-2-метилфенил)амино)-6-бром-8-циклопентил-5-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

[001167] К раствору 6-бром-2-хлор-8-циклопентил-5-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (500 мг, 1.46 ммоль, CAS# 1016636-76-2) и 4-(бензилтио)-2-метиланилина (502 мг, 2.19 ммоль, Промежуточное соединение M) в IPA (10 мл) добавляли ТФУ (1.66 г, 14.6 ммоль), и затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл x 3). Органический слой промывали соляным раствором (25 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 15/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, выход 56%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9.40 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.43 - 7.20 (m, 8H), 5.82 - 5.62 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.62 (br s, 4H), 1.40 (br s, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 536.9 (M+H)$^+$.

[001168] Стадия 2 - 4-((6-Бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид

[001169] К раствору 2-((4-(бензилтио)-2-метилфенил)амино)-6-бром-8-циклопентил-5-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (400 мг, 747 мкмоль) в AcOH (10 мл) и HCl (0.3 мл) добавляли NCS (399 мг, 2.99 ммоль) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 0-25 °C в течение 30 мин. По завершении реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл x 3). Органический слой промывали соляным раствором (25 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 79%) в виде твердого розового вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9.45 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 5.83 - 5.72 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 1.26 - 1.13 (m, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 513.2 $(M+H)^+$.

[001170] Бензил 3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-илкарбамат (Промежуточное соединение EY)

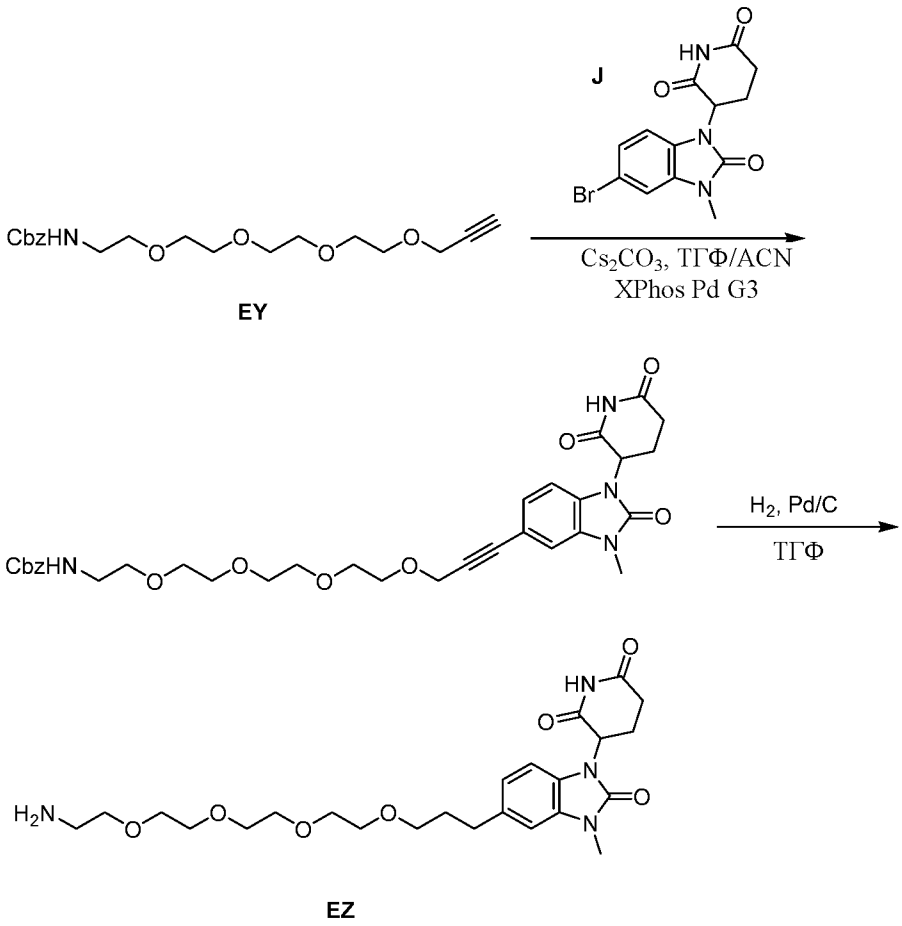


EY

[001171] К раствору 3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-амина (3 г, 12.97 ммоль, CAS# 1013921-36-2) в ДХМ (20 мл) добавляли TEA (1.44 г, 14.3 ммоль). К смеси затем добавляли раствор бензил хлорформиата (2.43 г, 14.3 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили путем добавления $NaHCO_3$ (насыщ. водн., 20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (4.4 г, выход 93%) в виде белой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.24 (br t, J = 5.6 Гц, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.13 (d, J =

2.4 Гц, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 4H), 3.50 (s, 8H), 3.44 - 3.38 (m, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 2H).

[001172] 3-(5-(1-Амино-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение EZ)



[001173] Стадия 1 - Бензил (15-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)карбамат

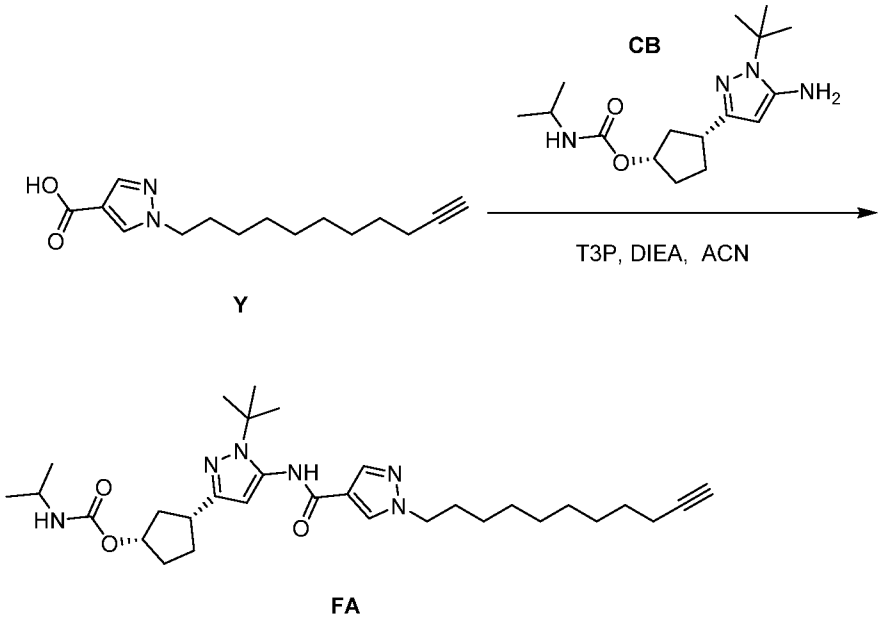
[001174] К раствору бензил 3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-илкарбамата (2.2 г, 6.02 ммоль, Промежуточное соединение EY) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (3.05 г, 9.03 ммоль, Промежуточное соединение J) в ТГФ (10 мл) и ACN (10 мл) добавляли XPhos Pd G3 (1.53 г, 1.81 ммоль) и Cs_2CO_3 (11.8 г, 36.1 ммоль) под N_2. Смесь перемешивали при 20-60 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ

(колонка: Phenomenex luna C18 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 28%-55%, 18 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2.56 г, выход 68%) в виде белой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 6H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 5.39 (dd, J = 5.6, 12.8 Гц, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 8H), 3.41 (t, J = 6 Гц, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (q, J = 5.6 Гц, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).

[001175] Стадия 2 - 3-(5-(1-Амино-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

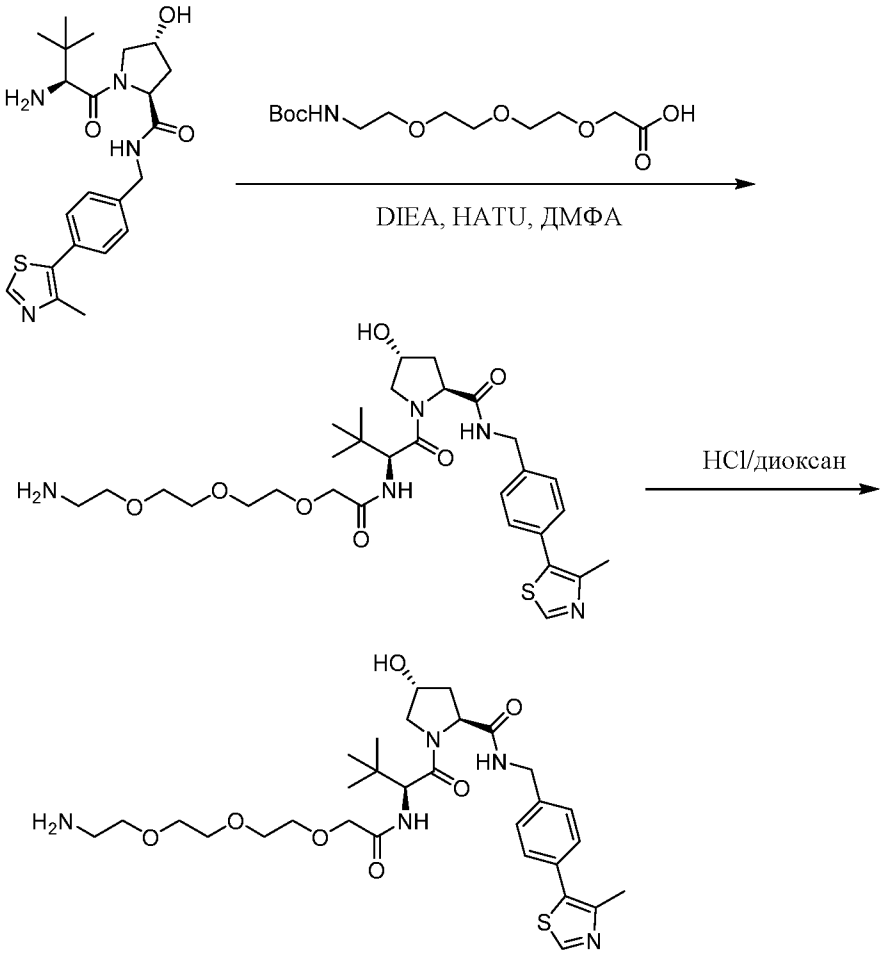
[001176] К раствору бензил N-[2-[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (1 г, 2 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (400 мг, 642 мкмоль, 10 мас.%) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 17 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (690 мг) в виде белой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.11 - 7.97 (m, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 5.33 (br dd, J = 5.2, 12.6 Гц, 1H), 4.81 (br dd, J = 4.8, 10.8 Гц, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 8H), 3.39 (br d, J = 4.4 Гц, 2H), 3.34 (br s, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.81 (br s, 2H), 1.36 (s, 2H).

[001177] (1S,3R)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(ундец-10-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение FA)



[001178] К раствору 1-ундец-10-инилпиразол-4-карбоновой кислоты (500 мг, 1.91 ммоль, Промежуточное соединение Y) и [(1S,3R)-3-(5-амино-1-*трет*-бутилпиразол-3-ил)циклопентил] N-изопропилкарбамата (490 мг, 1.59 ммоль, Промежуточное соединение CB) в ACN (8 мл) одной порцией добавляли DIEA (1.03 г, 7.94 ммоль, 1.38 мл) и T3P (3.03 г, 4.76 ммоль) при 20 °C. Затем смесь перемешивали при 60 °C в течение 10 ч. По завершении реакционную смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл × 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 4 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир @ 50 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (325 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 553.4 $(M+H)^+$.

[001179] (2S,4R)-1-((S)-14-амино-2-(*трет*-бутил)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадекан-1-оил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение FB)



FB

[001180] Стадия 1 - *Трет*-бутил ((S)-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-11-оксо-3,6,9-триокса-12-азапентадецил)карбамат

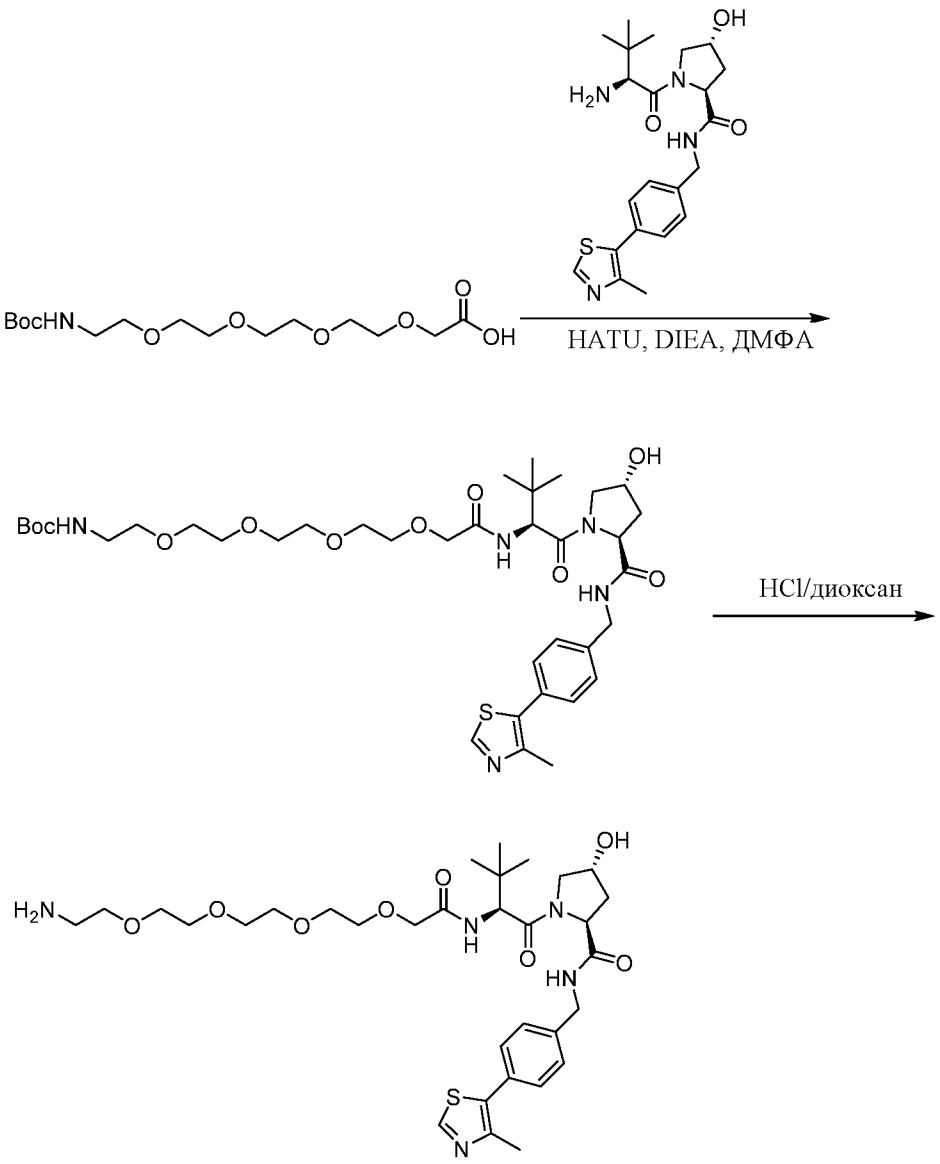
[001181] К (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамиду (233 мг, 542 мкмоль, CAS# 1448189-80-7) и 2-[2-[2-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]уксусной кислоте (200 мг, 651 мкмоль, CAS# 462100-06-7) в ДМФА (10 мл) добавляли DIEA (350 мг, 2.71 ммоль) и HATU (247 мг, 651 мкмоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл x 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в

вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/MeOH = от 10:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 620.4 $(M+H)^+$.

[001182] Стадия 2 - (2S,4R)-1-((S)-14-амино-2-(*трет*-бутил)-4-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадекан-1-оил)-4-гидрокси-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид

[001183] *Трет*-бутил ((S)-13-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((4-(4-метилтиазол-5-ил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)-14,14-диметил-11-оксо-3,6,9-триокса-12-азапентадецил)карбамат (0.19 г, 260 мкмоль) в смеси HCl/диоксан (2 мл) перемешивали при 25 °C в течение 10 мин. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11.08-11.04 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.77-7.60 (m, 5H), 7.02-6.84 (m, 3H), 6.34-6.31 (d, J=9.2, 1H), 5.69-564(m, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 6H), 3.47-3.41 (m, 5H), 3.37-3.30 (m, 6H), 2.90 (s, 2H), 2.63-2.52 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.81-1.78 (m, 5H), 1.64-1.43 (m, 6H).

[001184] (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (Промежуточное соединение FC)



FC

[001185] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксоэтокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат

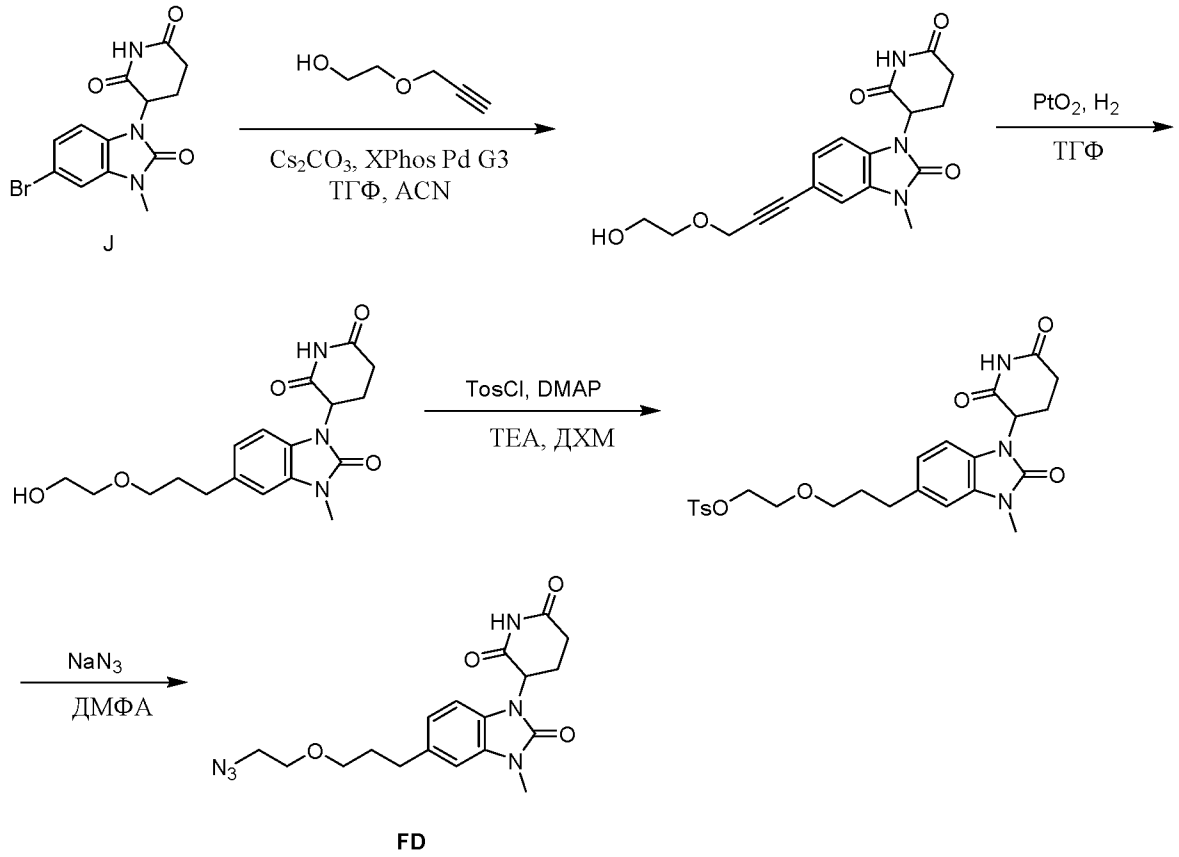
[001186] К раствору 2-[2-[2-[2-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]уксусной кислоты (568 мг, 1.62 ммоль, CAS# 876345-13-0) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамиду

(580 мг, 1.35 ммоль, CAS# 1448189-80-7) в ДМФА (10 мл) добавляли DIEA (870 мг, 6.74 ммоль) и HATU (614.64 мг, 1.62 ммоль) при 0 °C. Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили 20 мл воды при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл x 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 78%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9.01 - 8.96 (m, 1H), 8.59 (br t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.36 (m, 1H), 6.73 (br t, *J* = 4.8 Гц, 1H), 5.15 (d, *J* = 3.6 Гц, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 4.37 - 4.36 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.70 - 3.43 (m, 16H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 3.04 (q, *J* = 5.6 Гц, 2H), 2.46 - 2.43 (m, 3H), 2.06 (br dd, *J* = 7.6, 12.8 Гц, 1H), 1.90 (ddd, *J* = 4.0, 8.4, 12.8 Гц, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.99 - 0.89 (m, 9H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 764.4 $(M+H)^+$.

[001187] Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид

[001188] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил]метилкарбамоил]пирролидин-1-карбонил]-2,2-диметилпропил]амино]-2-оксоэтокси]этокси]этокси]этокси]этил]карбамата (400 мг, 524 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 мл, 4M), затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1.5 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 55%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 9.02 (s, 1H), 8.62 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 8.04 - 7.75 (m, 3H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.40 (s, 4H), 4.56 (d, *J* = 9.4 Гц, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.36 (br s, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 8H), 3.56 - 3.52 (m, 8H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.90 (ddd, *J* = 4.4, 8.8, 13.2 Гц, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 664.3 $(M+H)^+$.

[001189] 3-[5-[3-(2-Азидоэтокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение FD)



[001190] Стадия 1 - 3-[5-[3-(2-Гидроксиэтокси)проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001191] К раствору 2-проп-2-иноксиэтанола (500 мг, 4.99 ммоль, CAS# 3973-18-0) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2.03 г, 5.99 ммоль, Промежуточное соединение J) в ACN (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли XPhos Pd G3 (845 мг, 999 мкмоль) и Cs_2CO_3 (4.88 г, 14.9 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь гасили с помощью раствора NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход 31%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11.1 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 5.39 (dd, *J* = 5.6, 13.2 Гц, 1H), 4.78 - 4.52 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Гц, 1H),

3.56 - 3.53 (m, 3H), 3.34 (s, 4H), 2.77 - 2.56 (m, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 358.1 $(M+H)^+$.

[001192] Стадия 2 - 3-[5-[3-(2-Гидроксиэтокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001193] К раствору 3-[5-[3-(2-гидроксиэтокси)проп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (550 мг, 1.5 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли PtO_2 (69.9 мг, 308 мкмоль) под H_2, смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали через диатомит. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11.08 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.87 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Гц, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.6, 12.8 Гц, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 3.51 (q, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 362.0 $(M+H)^+$.

[001194] Стадия 3 - 2-[3-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этил 4-метилбензолсульфонат

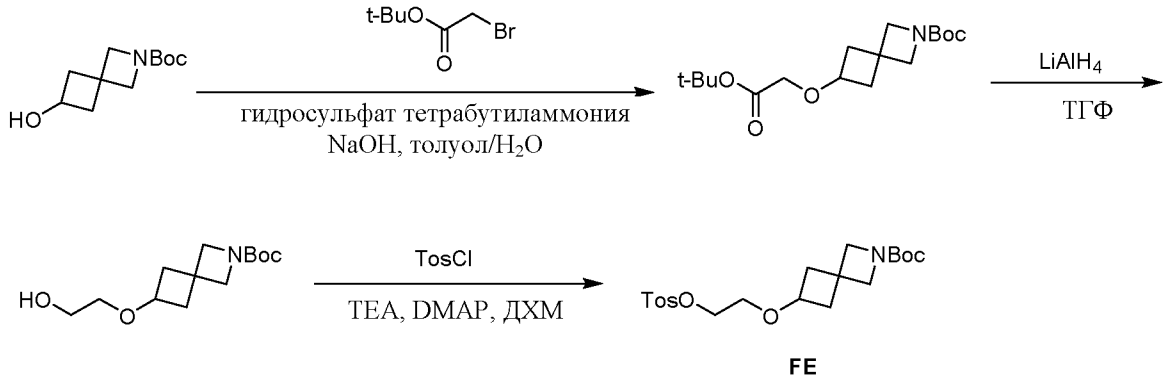
[001195] К раствору 3-[5-[3-(2-гидроксиэтокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (150 мг, 415 мкмоль) и TEA (126 мг, 1.25 ммоль, 173 мкл) в ДХМ (3 мл) добавляли TosCl (119 мг, 623 мкмоль) и DMAP (10.1 мг, 83.0 мкмоль) при 0 °C под N_2. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили раствором $NaHCO_3$ (30 мл) при 0 °C и экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (179 мг, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11.08 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.09 - 6.92 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.30 (br s, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.53 -

2.51 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 516.4 (M+H)$^+$.

[001196] Стадия 4 - 3-[5-[3-(2-азидоэтокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001197] К раствору 2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этил 4-метилбензолсульфоната (170 мг, 330 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NaN_3 (23.6 мг, 362 мкмоль) при 0 °C под N_2. Смесь затем перемешивали при 40 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь выливали в раствор $NaHCO_3$ (10 мл) при 0 °C и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (10 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, затем фильтровали с получением фильтрата и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 53%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 387.1 (M+H)$^+$.

[001198] *Трет*-бутил 6-(2-(тозилокси)этокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (Промежуточное соединение FE)



FE

[001199] Стадия 1 - *Трет*-бутил 6-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[001200] К раствору *трет*-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (10 г, 46.8 ммоль, CAS# 1147557-97-8), *трет*-бутил 2-бромацетата (13.7 г, 70.3 ммоль) и гидросульфата тетрабутиламмония (1.59 г, 4.69 ммоль) в толуоле (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли NaOH (9.38 г, 234 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили 100 мл водного раствора NH_4Cl при 0 °C, и затем разбавляли посредством H_2O

(100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (11 г, выход 72%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 6H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.35 (s, 9H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 328.2(M+H)$^+$.

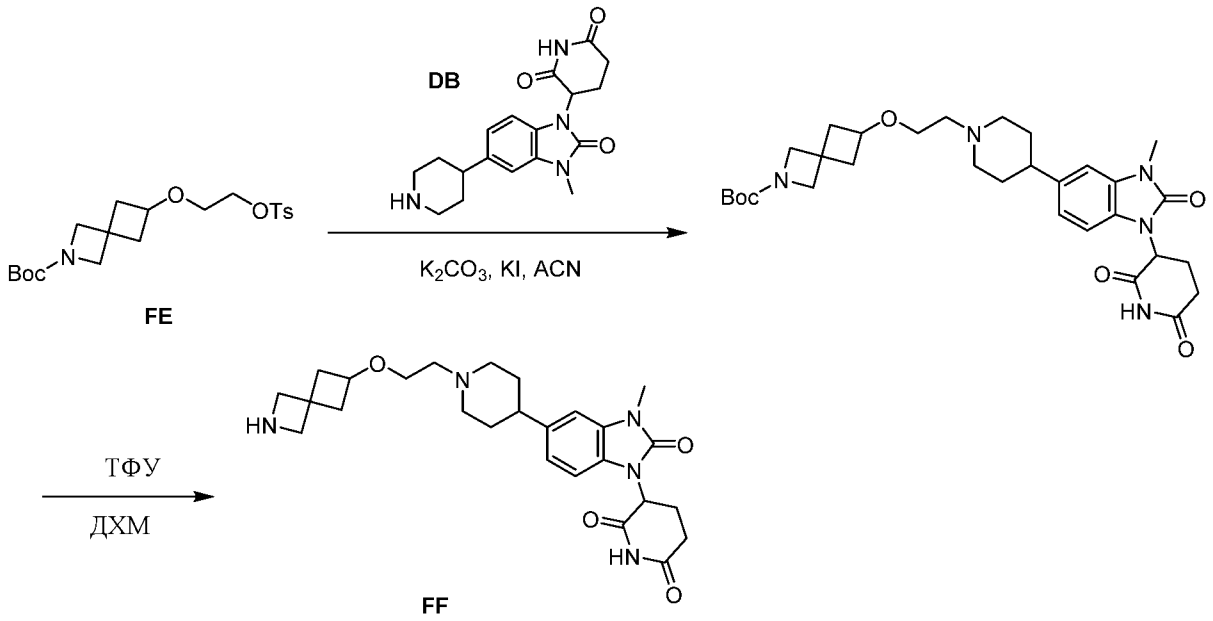
[001201] Стадия 2 - *Трет*-бутил 6-(2-гидроксиэтокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[001202] К раствору *трет*-бутил 6-(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (10 г, 30.5 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли $LiAlH_4$ (2.32 г, 61.0 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (4 мл) и NaOH (15%, 4 мл) при 0 °C, и затем перемешивали при 25 °C в течение 30 мин. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5 г) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 258.2(M+H)$^+$.

[001203] Стадия 3 - *Трет*-бутил 6-(2-(тозилокси)этокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[001204] К раствору *трет*-бутил 6-(2-гидроксиэтокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (5 г, 20 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли TEA (5.90 г, 58.2 ммоль), TosCl (4.45 г, 23.3 ммоль) и DMAP (474 мг, 3.89 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl (50 мл), и затем разбавляли посредством H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.8 г, выход 22 %) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 356.2 (M+H)$^+$.

[001205] 3-(5-(1-(2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)этил)пиперидин-4-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение FF)



[001206] Стадия 1 - *Трет*-бутил 6-(2-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-ил)этокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

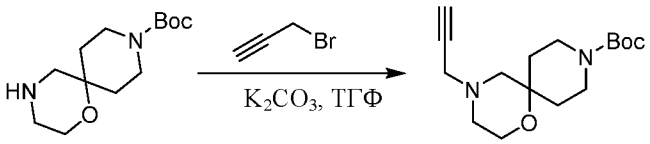
[001207] К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (300 мг, 876 мкмоль, Промежуточное соединение DB) и *трет*-бутил 6-[2-(*n*-толилсульфонилокси)этокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (360 мг, 876 мкмоль, Промежуточное соединение FE) в ACN (3 мл) добавляли K_2CO_3 (605 мг, 4.38 ммоль) и KI (14.5 мг, 87.6 мкмоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (условия: FA) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 582.4(M+H)$^+$.

[001208] Стадия 2 - 3-(5-(1-(2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)этил)пиперидин-4-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[001209] К раствору *трет*-бутил 6-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]этокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (80 мг, 140 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (15.6 мг, 137

мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, ТФУ) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 482.4 $(M+H)^+$.

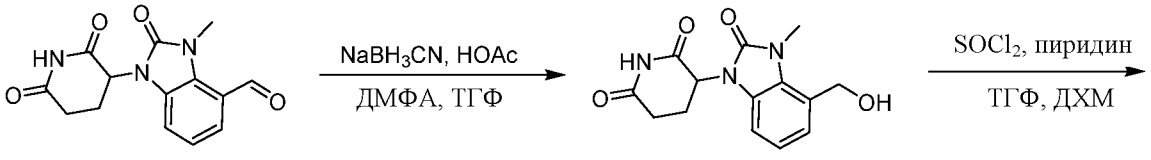
[001210] *Трет*-бутил 4-проп-2-инил-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (Промежуточное соединение FG)



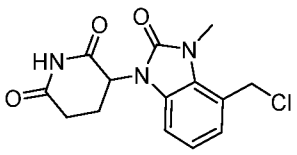
FG

[001211] К раствору *трет*-бутил 1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (400 мг, 1.56 ммоль, CAS# 930785-40-3) и K_2CO_3 (646 мг, 4.68 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли 3-бромпроп-1-ин (243 мг, 1.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 24 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли посредством H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 20 мл). Органические слои промывали соляным раствором (2 X 15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, выход 97%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.82 - 3.65 (m, 4H), 3.27 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.29 - 2.26 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 11H).

[001212] 3-(4-(Гидроксиметил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение FH)



BZ



FH

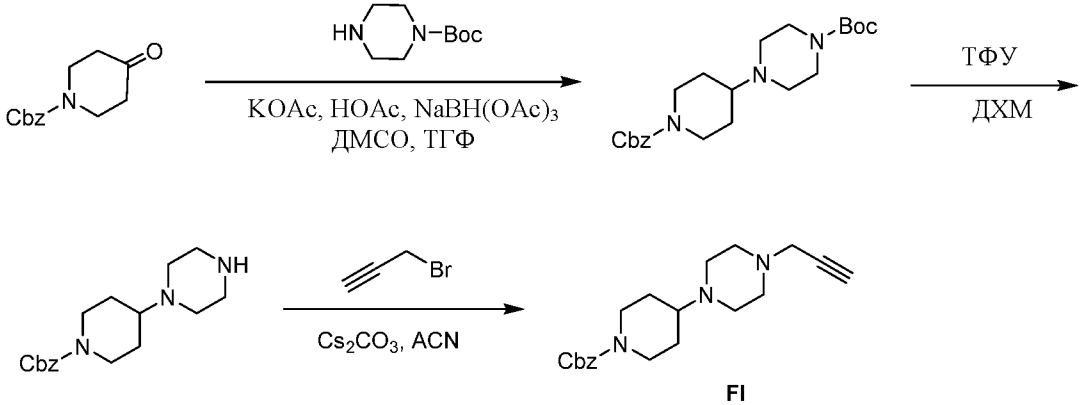
[001213] Стадия 1 - 3-(4-(Гидроксиметил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6 -дион

[001214] К раствору 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-карбальдегида (7.00 г, 24.3 ммоль, Промежуточное соединение BZ) и HOAc (4.39 г, 73.1 ммоль) в ДМФА (50 мл) и ТГФ (50 мл) порциями добавляли $NaBH_3CN$ (6.13 г, 97.4 ммоль) при 60 °C, и затем смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. По завершении реакционную смесь гасили 5 мл воды и фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (FA) с получением указанного в заголовке соединения (5.00 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.13 - 6.89 (m, 3H), 5.38 (d, J = 5.4, 12.4 Гц, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 1H).

[001215] Стадия 2 - 3-(4-(Гидроксиметил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[001216] К раствору 3-[4-(гидроксиметил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (5.00 г, 17.2 ммоль) и пиридина (273 мг, 3.46 ммоль) в ТГФ (30 мл) и ДХМ (30 мл) добавляли $SOCl_2$ (6.17 г, 51.8 ммоль), и затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8.00 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.19 - 6.99 (m, 3H), 5.32 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 1H).

[001217] Бензил 4-(4-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение FI)



FI

[001218] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-(1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

[001219] К раствору бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 20 ммоль, CAS# 19099-93-5) и *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (4.77 г, 21.4 ммоль, CAS#57260-71-6) в ДМСО (25 мл) и ТГФ (25 мл) добавляли KOAc (6.31 г, 64.31 ммоль), 4Å молекулярные сита (1 г) и HOAc (3.86 г, 64.3 ммоль), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (13.63 г, 64.31 ммоль), и смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (50 мл) при 0 °C, и затем разбавляли посредством EtOAc (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaCl (50 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 46%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7.45 - 7.22 (m, 7H), 5.06 (s, 3H), 4.01 (br d, J = 13.2 Гц, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.92 - 2.63 (m, 2H), 2.41 (br s, 5H), 1.91 (s, 1H), 1.71 (br d, J = 12.2 Гц, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.33 - 1.20 (m, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 404.5 (M+H) $^+$.

[001220] Стадия 2 - Бензил 4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

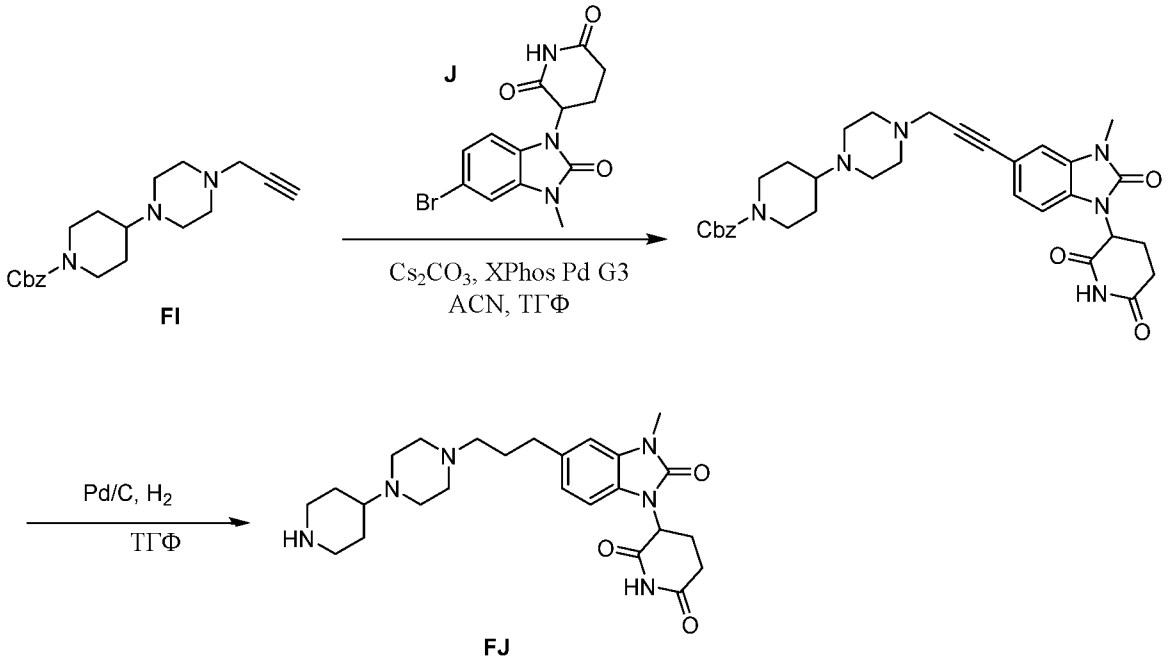
[001221] К раствору *трет*-бутил 4-(1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 300 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (28.2 мг, 247 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (70 мг) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 304 (M+H) $^+$

[001222] Стадия 3 - Бензил 4-(4-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

[001223] К раствору бензил 4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2.3 г, 7.6 ммоль) и 3-бромпроп-1-ина (811.63 мг, 6.82 ммоль, CAS# 106-96-7) в ACN (25 мл) добавляли K_2CO_3 (10.4 г, 75.8 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (25 мл) при 25 °C, и затем разбавляли посредством EtOAc (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaCl (25 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали

и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% NH_3H_2O)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 8.20 (s, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.12 - 5.00 (m, 2H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 4.01 (br d, J = 13.0 Гц, 2H), 3.53 (br s, 1H), 3.23 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 2.94 - 2.71 (m, 3H), 2.45 (br s, 5H), 1.75 (br d, J = 10.4 Гц, 3H), 1.29 (dq, J = 3.8, 11.8 Гц, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 342.4 (M+H)$^+$.

[001224] 3-(3-Метил-2-оксо-5-(3-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение FJ)



[001225] Стадия 1 - Бензил 4-(4-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

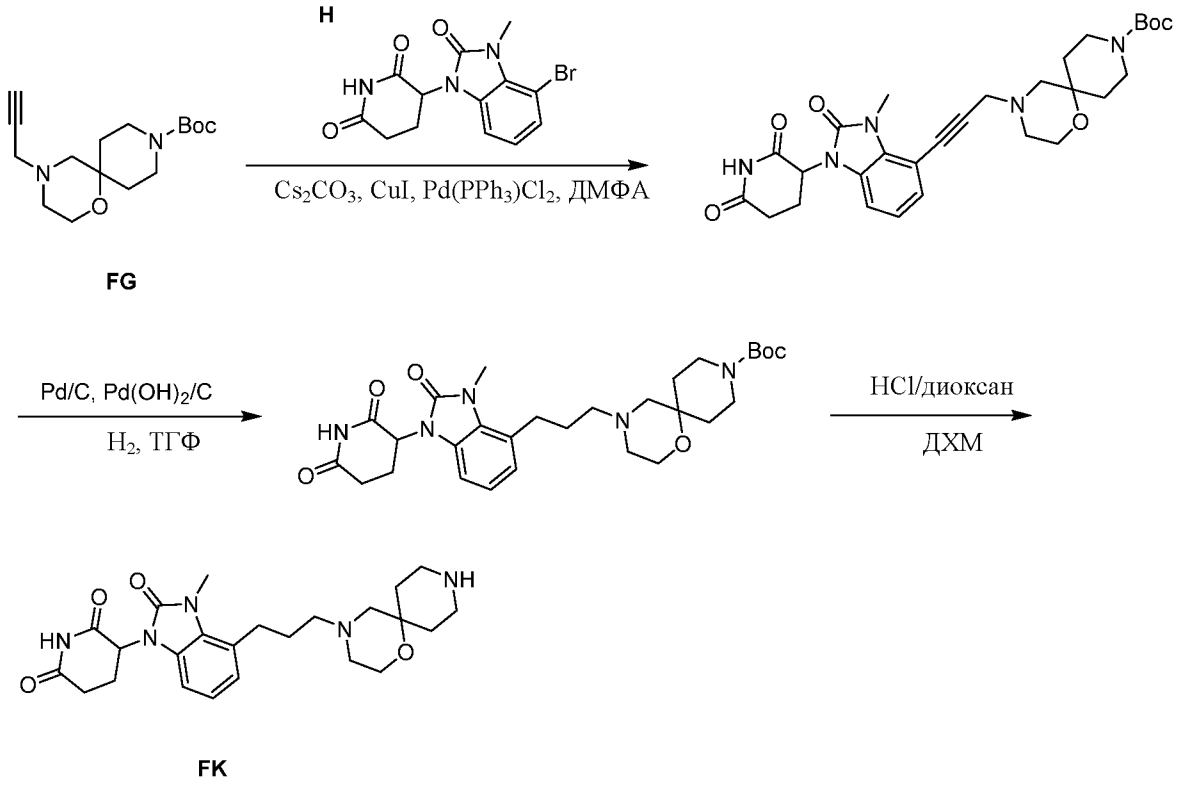
[001226] К раствору бензил 4-(4-(проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (270 мг, 790 мкмоль, Промежуточное соединение FI) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (320 мг, 948 мкмоль, Промежуточное соединение J) в ТГФ (1.5 мл) и ACN (1.5 мл) добавляли XPhos Pd G3 (200 мг, 237 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1.29 г, 3.95 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (5 мл) при 0 °C, и затем

разбавляли посредством EtOAc (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaCl (5 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (условия: FA) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11.11 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 6H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 5.3, 12.8 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.01 (br d, J = 13.0 Гц, 3H), 3.48 (s, 5H), 2.93 - 2.73 (m, 4H), 2.73 - 2.58 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.75 (br d, J = 11.2 Гц, 2H), 1.28 (dq, J = 4.0, 11.8 Гц, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 599.3 $(M+H)^+$.

[001227] Стадия 2 - 3-(3-Метил-2-оксо-5-(3-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[001228] К раствору бензил 4-(4-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (310 мг, 520 мкмоль) в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (548 мг, 517 мкмоль, 10 мас.%). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 ч в атмосфере H_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.05% HCl)-ACN]; B%: 0%-20%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 33%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 469.4 $(M+H)^+$.

[001229] 3-(4-(3-(1-Окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-4-ил)пропил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение FK)



[001230] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат

[001231] К раствору *трет*-бутил 4-проп-2-инил-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (450 мг, 1.53 ммоль, Промежуточное соединение FG) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (344 мг, 1.02 ммоль, Промежуточное соединение H) в ДМФА (5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (143 мг, 203 мкмоль), CuI (38.8 мг, 203 мкмоль) и Cs_2CO_3 (1.33 г, 4.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой: (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 5.47 - 5.32 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 5H), 3.61 - 3.54 (m, 4H), 3.11 - 2.99 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.46 - 1.28 (m, 13H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 552.4 $(M+H)^+$.

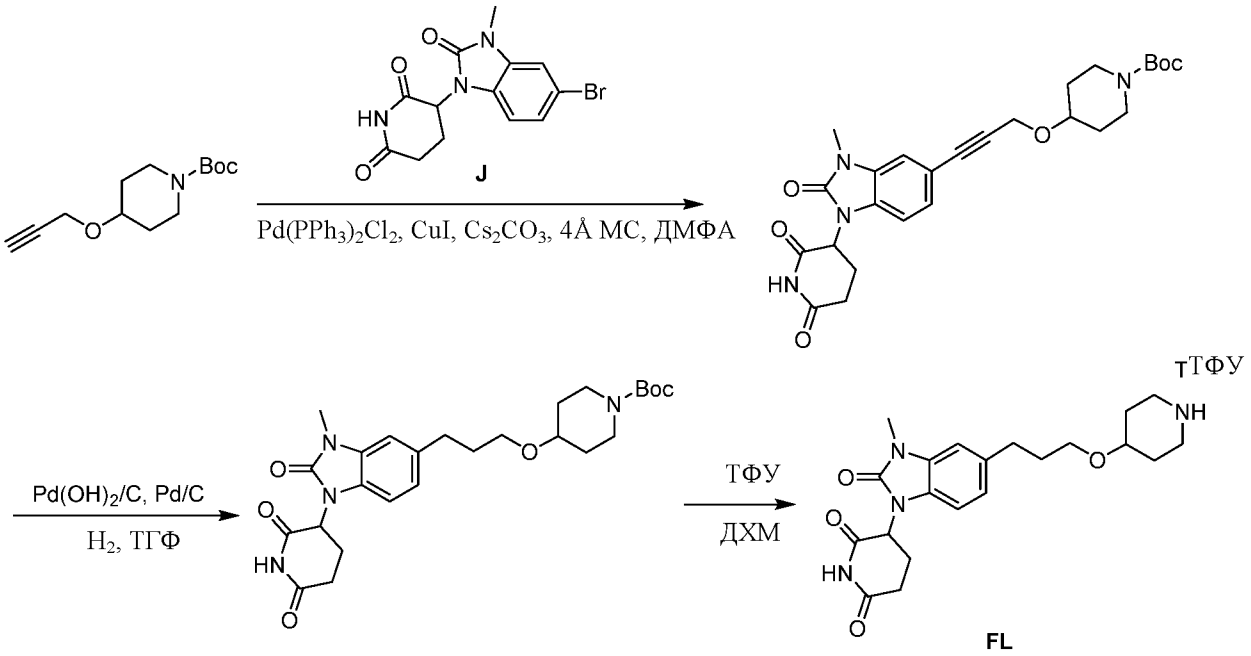
[001232] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат

[001233] К раствору *трет*-бутил 4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-инил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (100 мг, 181 мкмоль) в ТГФ (10.0 мл) добавляли Pd/C (50 мг) и $Pd(OH)_2/C$ (50 мг). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 ч под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 5.43 - 5.31 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.13 - 2.98 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 5H), 1.45 - 1.40 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

[001234] Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[3-(1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-4-ил)пропил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001235] К раствору *трет*-бутил 4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (100 мг, 179 мкмоль) в ДХМ (3.00 мл) добавляли HCl/диоксан (4.00 М, 3.00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (88.0 мг, выход 99%, HCl соль) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 456.2 $(M+H)^+$.

[001236] 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-(4-пиперидилокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение FL)



Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиj пиперидин-1-карбоксилат

К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (350 мг, 1.04 ммоль, Промежуточное соединение J) и *трет*-бутил 4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилата (371 мг, 1.55 ммоль, синтезировали согласно Стадии 1 получения Промежуточного соединения FW) в ДМФА (20 мл) одной порцией добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (72.6 мг, 103 мкмоль), CuI (39.4 мг, 207 мкмоль), Cs_2CO_3 (1.35 г, 4.14 ммоль) и 4Å молекулярные сита (200 мг, 1.04 ммоль) при 25 °C под N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. По завершении реакционную смесь гасили путем добавления воды (0.5 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: FA) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 3.01 - 2.92

(m, 1H), 2.90 - 2.67 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 519.3 $(M+Na)^+$.

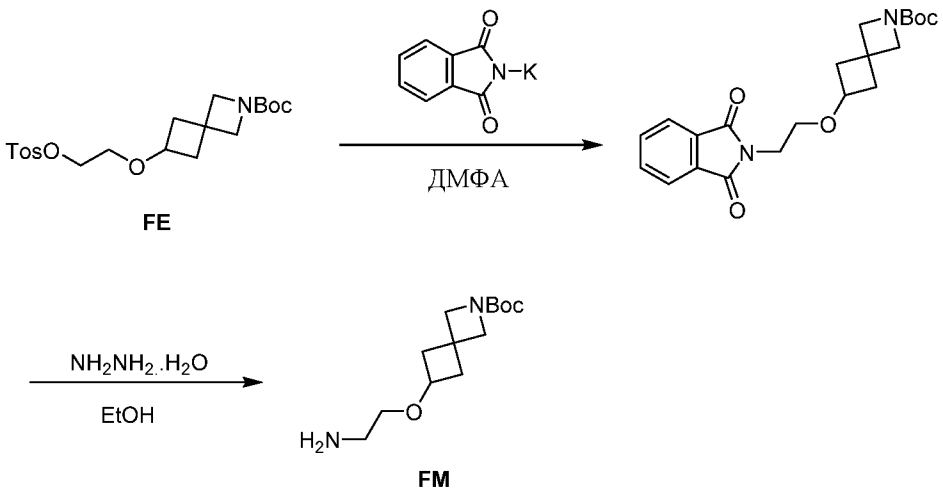
Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилат

К раствору *трет*-бутил 4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-иноксиj]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 604 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$/C (50 мг, 10 мас.%) под N_2. Суспензию три раза дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: FA) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 6H), 3.15 - 3.05 (m, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.6 Гц, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 1.47 (s, 9H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 401.0 $(M+H-100)^+$.

Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[3-(4-пиперидилокси)пропил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К смеси *трет*-бутил 4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]пиперидин-1-карбоксилата (270 мг, 539 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (1.84 г, 16.2 ммоль) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (162 мг, выход 58%, ТФУ соль) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 401.0 $(M+H)^+$.

[001237] *Трет*-бутил 6-(2-аминоэтокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (Промежуточное соединение FM)



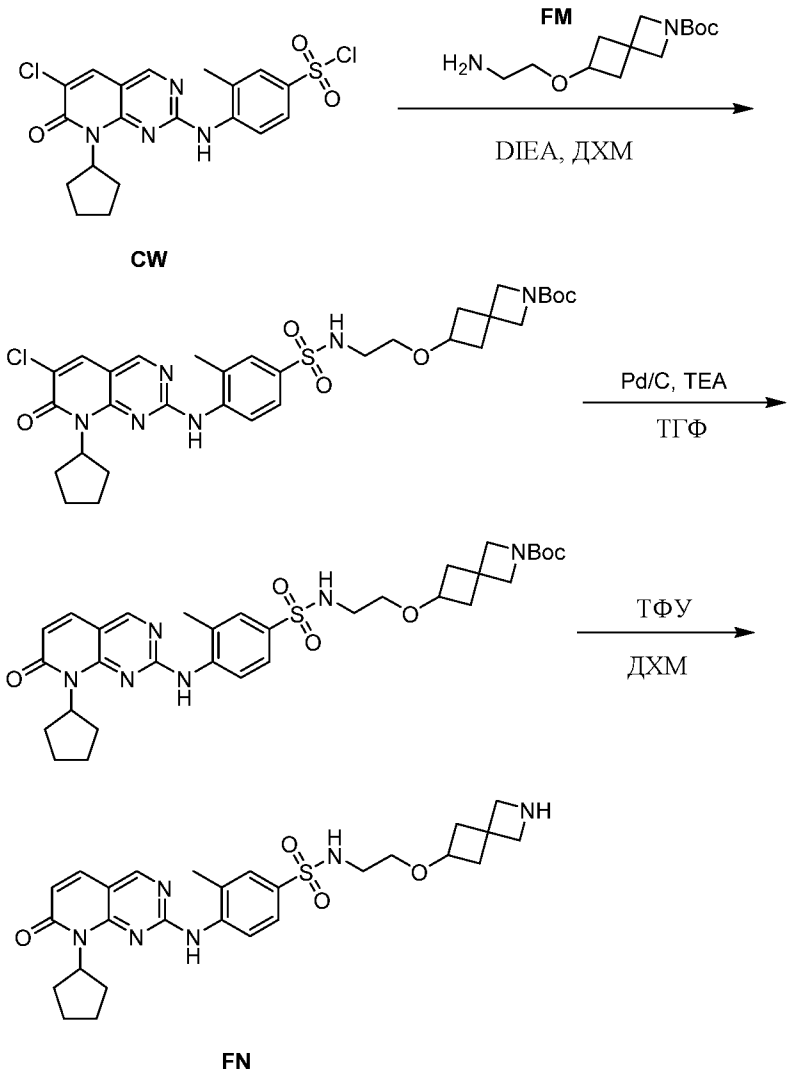
[001238] Стадия 1 - *Трет*-бутил 6-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[001239] К раствору *трет*-бутил 6-[2-(*n*-толилсульфонилокси)этокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1.8 г, 4.4 ммоль, Промежуточное соединение FE) в ДМФА (20 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (1.22 г, 6.56 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 20 °C, и затем фильтровали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1 г) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 387.1 $(M+H)^+$.

[001240] Стадия 2 - *Трет*-бутил 6-(2-аминоэтокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[001241] К раствору *трет*-бутил 6-[2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (400 мг, 1 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли $NH_2NH_2.H_2O$ (259 мг, 5.18 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. По завершении остаток очищали с помощью перекристаллизации из ДХМ (10 мл) при 20 °C, и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью перекристаллизации из ДХМ (10 мл) при 0 °C, и затем фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, выход 90%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 257.1 $(M+H)^+$.

[001242] N-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)этил)-4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонамид (Промежуточное соединение FN)



FN

[001243] Стадия 1 - *Трет*-бутил 6-(2-(4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенилсульфонамидо)этокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[001244] К раствору *трет*-бутил 6-(2-аминоэтокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (200 мг, 800 мкмоль, Промежуточное соединение FM) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (302 мг, 2.34 ммоль) и 4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (353 мг, 780 мкмоль, Промежуточное соединение CW). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 мин. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в

заголовке соединения (400 мг) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 673.3 $(M+H)^+$.

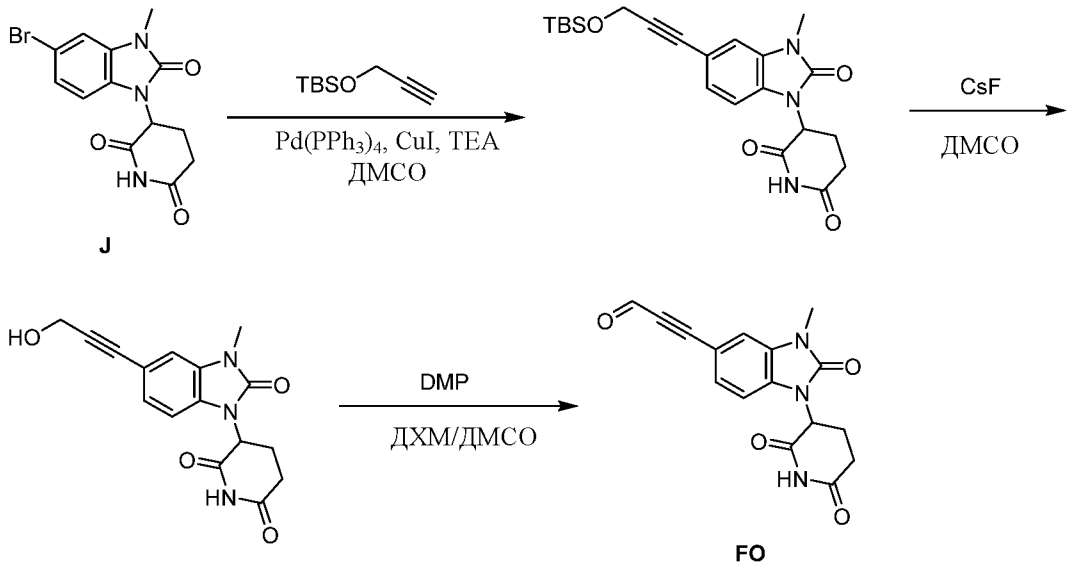
[001245] Стадия 2 - *Трет*-бутил 6-(2-(4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенилсульфонамидо)этокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[001246] К раствору *трет*-бутил 6-[2-[[4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]этокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (500 мг, 742 мкмоль) и ТЕА (191 мг, 1.90 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ТЕА (191.98 мг, 1.90 ммоль) и Pd/C (10 мас.%, 500 мг) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь затем перемешивали под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 20 °C в течение 0.5 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 639.4 $(M+H)^+$.

[001247] Стадия 3 - N-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)этил)-4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонамид

[001248] К раствору *трет*-бутил 6-[2-[[4-[(8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]этокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (150 мг, 234.82 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (693 мг, 6.08 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0.5 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, ТФУ соль) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 539.2 $(M+H)^+$.

[001249] (3-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пропиолальдегид (Промежуточное соединение FO)



[001250] Стадия 1 - 3-(5-(3-((*Трет*-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[001251] Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (3 г, 8.87 ммоль, Промежуточное соединение J), *трет*-бутилдиметилпроп-2-иноксисилана (4.53 г, 26.6 ммоль), TEA (4.49 г, 44.3 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (1.03 г, 887 мкмоль) и CuI (337 мг, 1.77 ммоль) в ДМСО (50 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 85 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством H_2O (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaCl (200 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 428.2 $(M+H)^+$.

[001252] Стадия 2 - 3-(5-(3-Гидроксипроп-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

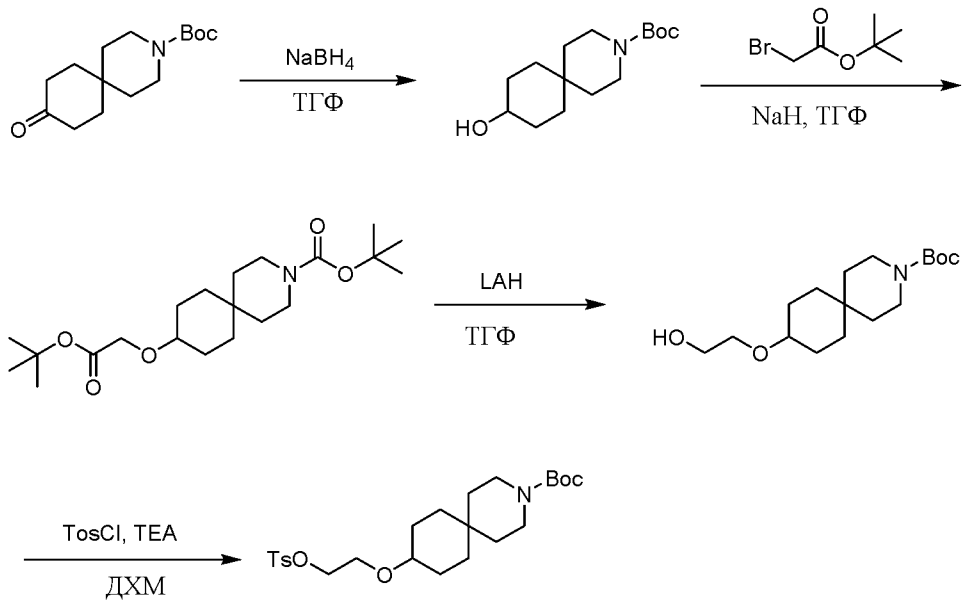
[001253] К раствору 3-[5-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипроп-1-инил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (300 мг, 700 мкмоль) в ДМСО (5 мл) добавляли CsF (532 мг, 3.51 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью HCl (1M,

10 мл) при 0 °C, и затем разбавляли посредством H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaCl (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 314.1 $(M+H)^+$.

[001254] Стадия 3 - (3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пропиолальдегид

[001255] К раствору 3-[5-(3-гидроксипроп-1-инил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (200 мг, 638 мкмоль) в ДХМ (5 мл) и ДМСО (2 мл) добавляли DMP (541 мг, 1.28 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA(20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaCl (20 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (120 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 312.1 $(M+H)^+$.

[001256] *Трет*-бутил 9-(2-(тозилокси)этокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (Промежуточное соединение FP)



FP

[001257] Стадия 1 - *Трет*-бутил 9-гидрокси-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

[001258] К раствору *трет*-бутил 9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (3 г, 10 ммоль, CAS# 873924-08-4) в ТГФ (30 мл) несколькими порциями добавляли $NaBH_4$ (636 мг, 16.8 ммоль) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью водн. раствора NH_4Cl (50 мл) при 20 °C, и затем разбавляли посредством EtOAc (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (30 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества.

[001259] Стадия 2 - *Трет*-бутил 9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

[001260] К раствору *трет*-бутил 9-гидрокси-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (3 г, 11.1 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaH (668 мг, 16.7 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C, и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Затем добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (3.26 г, 16.7 ммоль, 2.47 мл), и смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 20 °C, и затем разбавляли посредством EtOAc 10 мл и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.4 г, выход 33%) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 3.95 (s, 2H), 3.26 (br s, 5H), 1.70 - 1.63 (m, 3H), 1.57 (br dd, J = 4.0, 10.0 Гц, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.29 - 1.22 (m, 5H).

[001261] Стадия 3 - *Трет*-бутил 9-(2-гидроксиэтокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

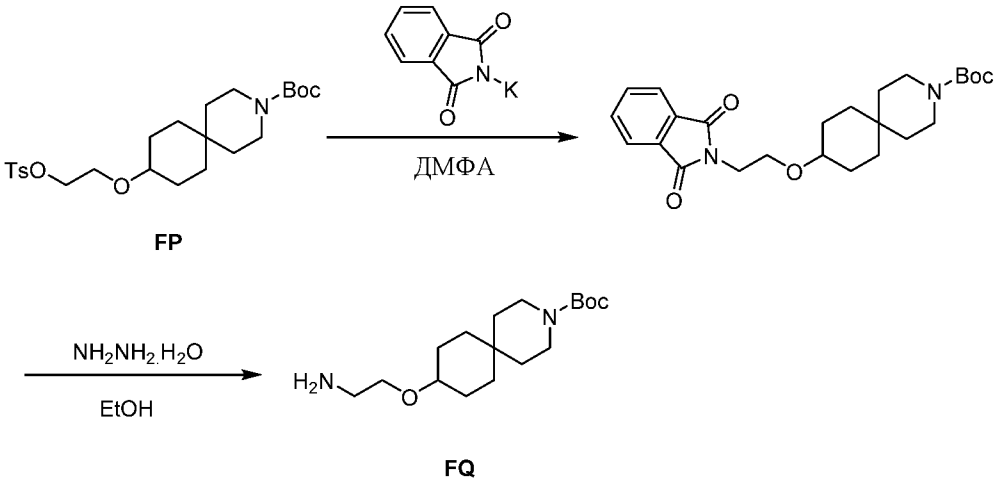
[001262] К раствору *трет*-бутил 9-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (1.4 г, 3.7 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли

$LiAlH_4$ (207 мг, 5.48 ммоль) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (0.01 мл) и 15% NaOH водн (0.1 мл) при 0 °C. Смесь затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 61%) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 4.51 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 3.49 - 3.46 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 5H), 1.67 (br dd, J = 4.0, 8.8 Гц, 1H), 1.57 (br d, J = 10.4 Гц, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.32 (m, 4H), 1.18 - 1.11 (m, 4H).

[001263] Стадия 4 - *Трет*-бутил 9-(2-(тозилокси)этокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

[001264] К раствору *трет*-бутил 9-(2-гидроксиэтокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (700 мг, 2.23 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЕА (677 мг, 6.69 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (637 мг, 3.35 ммоль) при 0 °C, затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 20 °C, и затем разбавляли посредством EtOAc (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7.78 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 1.63 - 1.46 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.31 - 1.27 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 3H), 1.11 - 1.02 (m, 2H).

[001265] *Трет*-бутил 9-(2-аминоэтокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (Промежуточное соединение FQ)



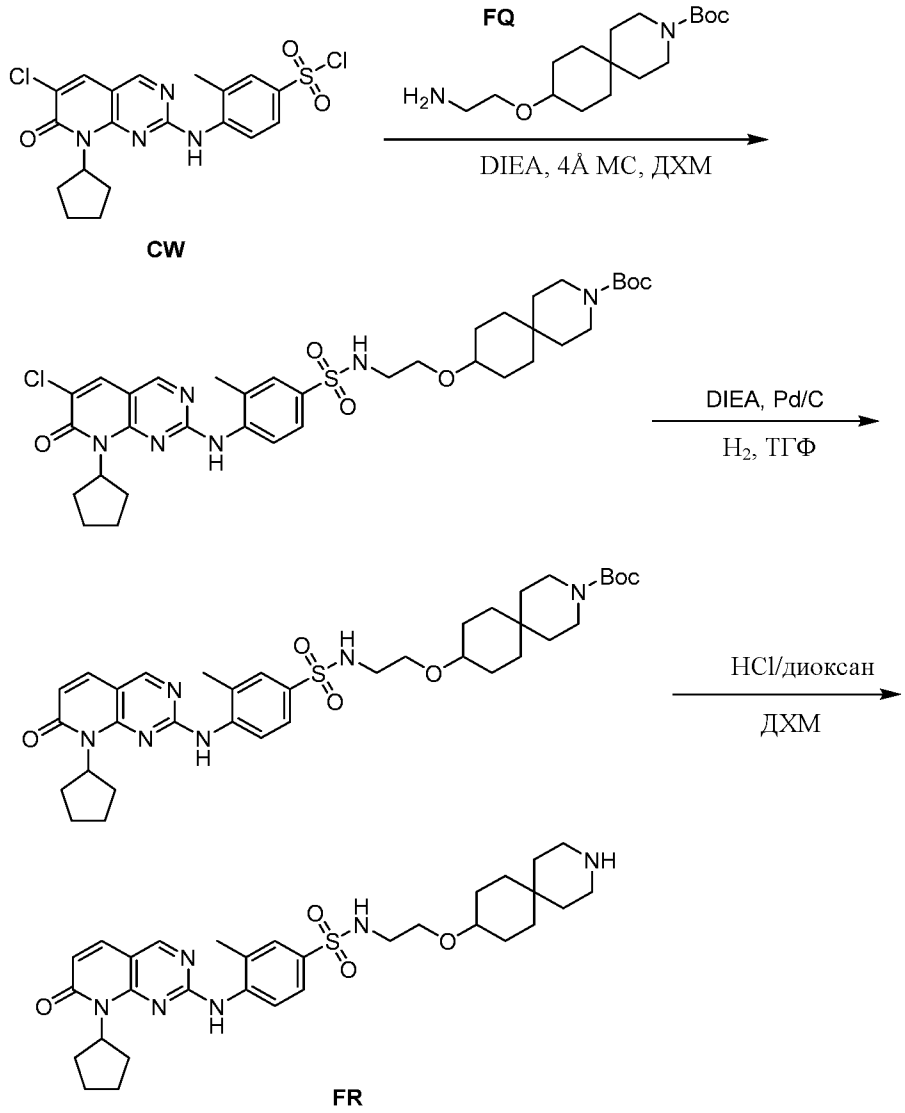
[001266] Стадия 1 - *Трет*-бутил 9-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

[001267] Раствор *трет*-бутил 9-(2-(тозилокси)этокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (200 мг, 428 мкмоль, Промежуточное соединение FP) и 1,3-диоксоизоиндолин-2-ида калия (119 мг, 642 мкмоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 20 °C, фильтровали и промывали с помощью H_2O (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 465.1 $(M+Na)^+$.

[001268] Стадия 2 - *Трет*-бутил 9-(2-аминоэтокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

[001269] К раствору *трет*-бутил 9-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (120 мг, 270 мкмоль) в EtOH (4 мл) добавляли $NH_2NH_2.H_2O$ (102 мг, 2.04 ммоль), и затем смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (130 мг) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 3.36 - 3.33 (m, 3H), 3.29 - 3.24 (m, 6H), 2.63 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.36 - 1.32 (m, 3H), 1.28 - 1.23 (m, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 2H).

[001270] N-(2-(3-азаспиро[5.5]ундекан-9-илокси)этил)-4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонамид (Промежуточное соединение FR)



[001271] Стадия 1 - *Трет*-бутил 9-(2-(4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенилсульфонамидо)этокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

[001272] К раствору *трет*-бутил 9-(2-аминоэтокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (120 мг, 384 мкмоль, Промежуточное соединение FQ) и DIEA (397 мг, 3.07 ммоль) и 4Å MC (100 мг, 384 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид (191 мг, 422 мкмоль, Промежуточное соединение CW), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 мин. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (2

мл) при 20 °C, и экстрагировали с помощью ДХМ мл (2 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 729.2 $(M+H)^+$.

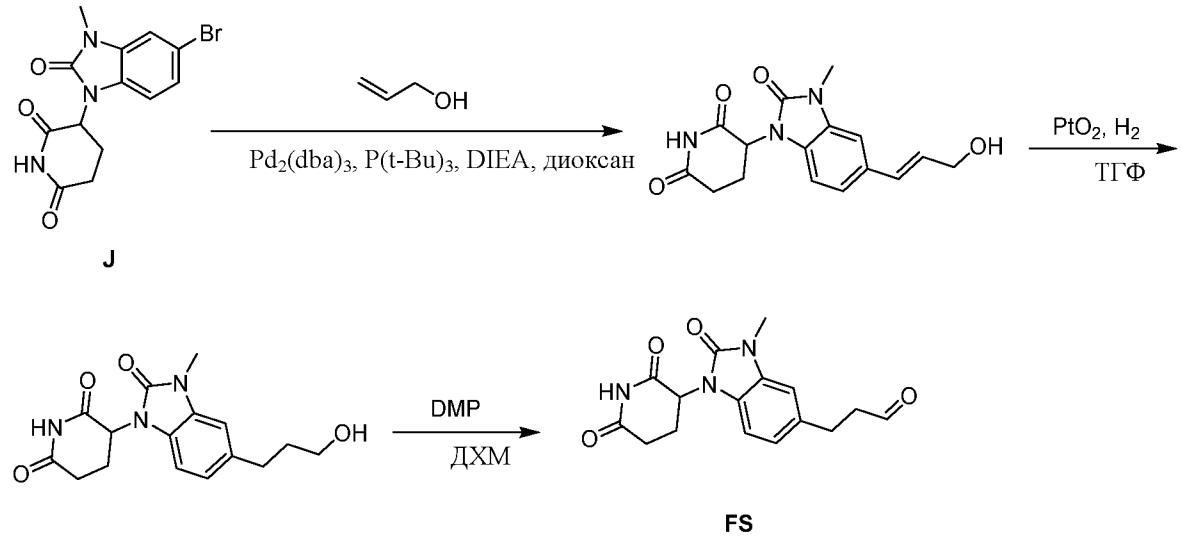
[001273] Стадия 2 - *Трет*-бутил 9-(2-(4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенилсульфонамидо)этокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

[001274] К раствору Pd/C (500 мг, 471 мкмоль, 10 мас.%) в ТГФ (3 мл) добавляли DIEA (106 мг, 822 мкмоль, 143 мкл) и *трет*-бутил 9-(2-(4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенилсульфонамидо)этокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (300 мг, 411 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (120 мг) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 695.2 $(M+H)^+$.

[001275] Стадия 3 - N-(2-(3-азаспиро[5.5]ундекан-9-илокси)этил)-4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонамид

[001276] Раствор *трет*-бутил 9-(2-(4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенилсульфонамидо)этокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (120 мг, 170 мкмоль) в ДХМ (5 мл) и HCl/диоксан (4 М, 1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 595.2 $(M+H)^+$.

[001277] 3-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пропаналь (Промежуточное соединение FS)



J

FS

[001278] Стадия 1 - 3-[5-(3-Гидроксипроп-1-енил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001279] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1.00 г, 2.96 ммоль, Промежуточное соединение J) и проп-2-ен-1-ола (350 мг, 6.03 ммоль) в диоксане (10.0 мл) добавляли $P(t\text{-}Bu)_3$ (1.20 г, 591 мкмоль, 10 мас.%), $Pd_2(dba)_3$ (270 мг, 295 мкмоль) и DIPEA (496 мг, 3.84 ммоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов под N_2. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.80 - 9.62 (m, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 1H), 5.41 - 5.25 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.94 - 2.89 (m, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H).

[001280] Стадия 2 - 3-[5-(3-Гидроксипропил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

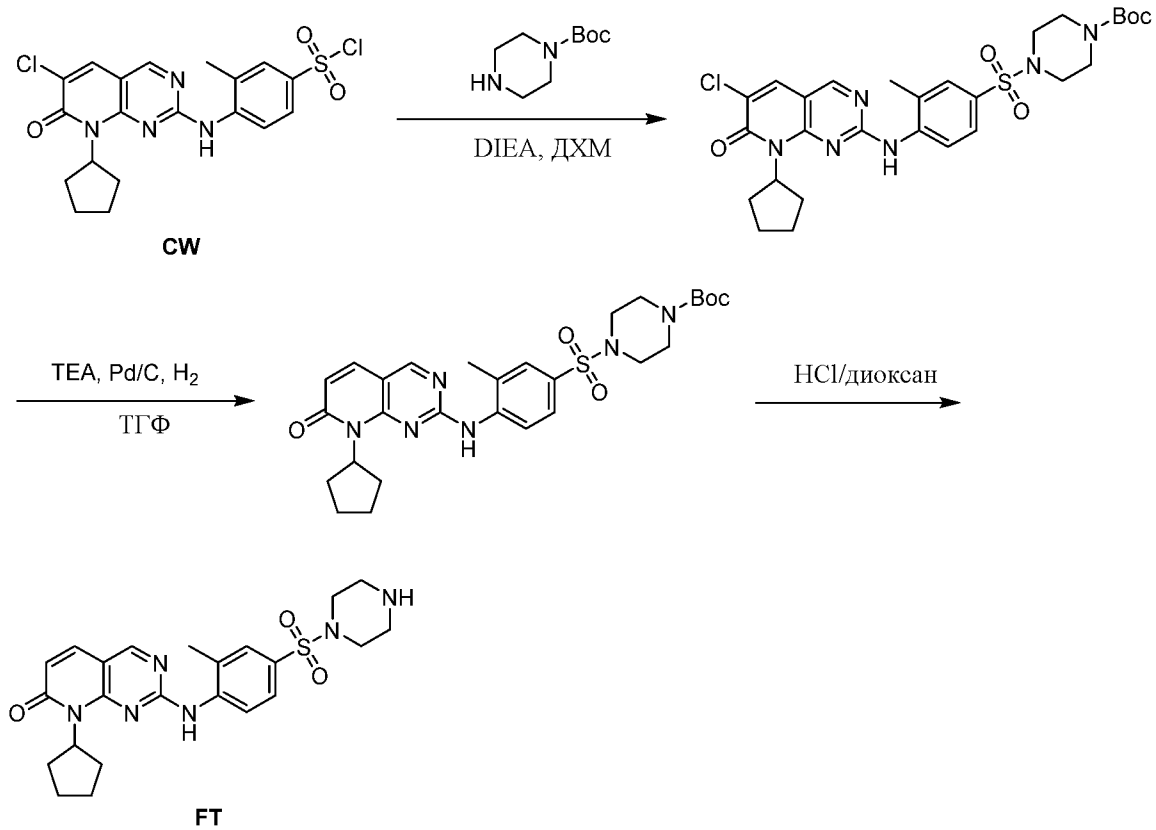
[001281] К раствору 3-[5-[(E)-3-гидроксипроп-1-енил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2, 6-диона (750 мг, 2.38 ммоль) в ТГФ (30.0 мл) добавляли PtO_2 (54.0 мг, 237 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 часов под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0.1% FA) с получением

указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 3.45 - 3.42 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.98 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 2H).

[001282] Стадия 3 - 3-[1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропаналь

[001283] К раствору 3-[5-(3-гидроксипропил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (220 мг, 693 мкмоль) в ДХМ (10.0 мл) добавляли DMP (352 мг, 831 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. По завершении смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (30 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 X 30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 316.1(M+H)$^+$.

[001284] 8-Циклопентил-2-((2-метил-4-(пиперазин-1-илсульфонил)фенил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (Промежуточное соединение FT)



[001285] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-((4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилат

[001286] К раствору *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (90.3 мг, 485 мкмоль, CAS# 143238-38-4) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (285 мг, 2.21 ммоль) и 4Å молекулярные сита (200 мг), затем добавляли 4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид (200 мг, 441 мкмоль, Промежуточное соединение CW), и смесь перемешивали при 20 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 38%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 603.5 $(M+H)^+$.

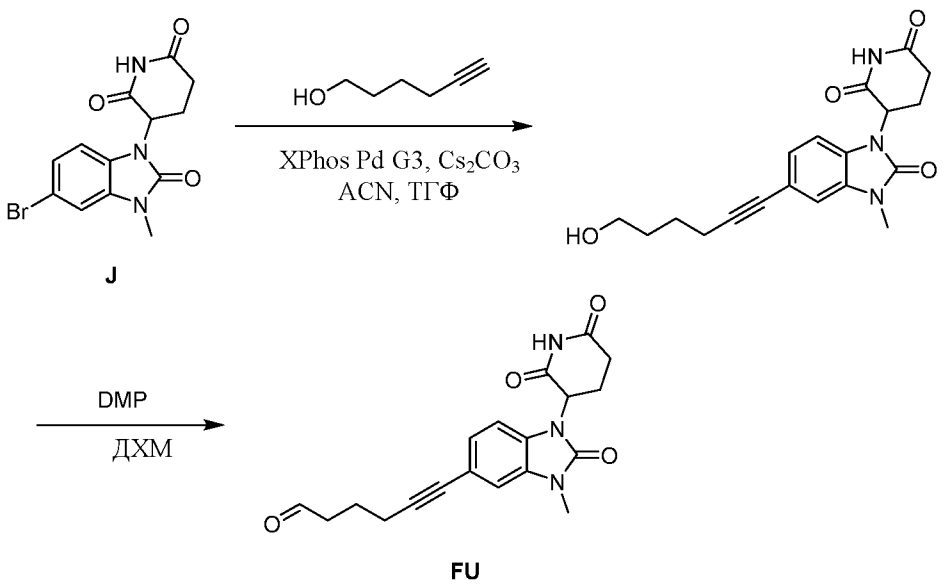
[001287] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-((4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилат

[001288] К раствору *трет*-бутил 4-((4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 298 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли TEA (90.6 мг, 895 мкмоль) и Pd/C (316 мг, 298 мкмоль). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 569.3 $(M+H)^+$.

[001289] Стадия 3 - 8-Циклопентил-2-((2-метил-4-(пиперазин-1-илсульфонил)фенил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

[001290] Раствор *трет*-бутил 4-((4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенил)сульфонил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 175 мкмоль) в смеси HCl/диоксан (1 мл) перемешивали при 20 °C в течение 20 мин. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (70 мг) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 469.2 $(M+H)^+$.

[001291] 6-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)гекс-5-иналь (Промежуточное соединение FU)



FU

[001292] Стадия 1 - 3-(5-(6-Гидроксигекс-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

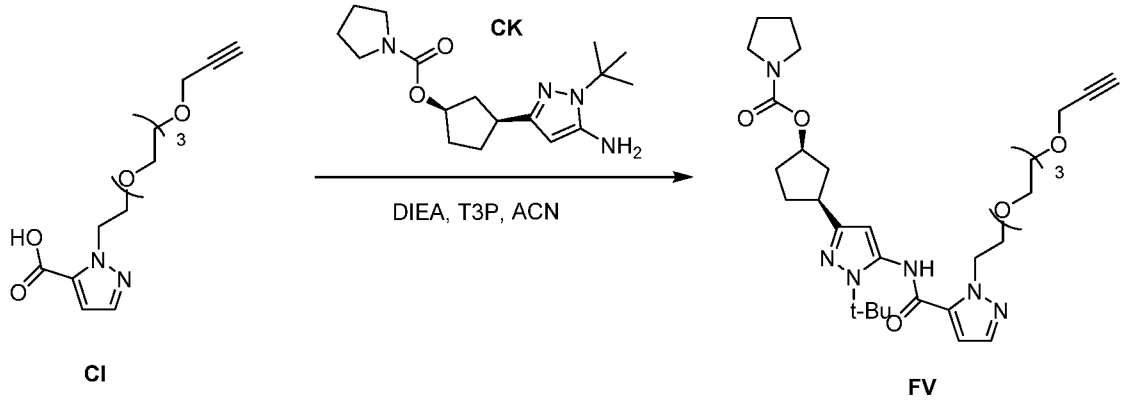
[001293] К раствору гекс-5-ин-1-ола (483 мг, 4.93 ммоль) (CAS# 928-90-5) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2 г, 5.91 ммоль, Промежуточное соединение J) в ACN (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли XPhos Pd G3 (1.25 г, 1.48 ммоль) и Cs_2CO_3 (8.03 г, 24.6 ммоль). Затем смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (20 мл) при 0 °C, и затем разбавляли посредством EtOAc (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaCl (20 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.3 г, выход 74%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 356.2 $(M+H)^+$.

[001294] Стадия 2 - 6-(1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)гекс-5-иналь

[001295] К раствору 3-(5-(6-гидроксигекс-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (200 мг, 562 мкмоль) в

ДХМ (2 мл) добавляли DMP (358 мг, 844 мкмоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) при 25 °C, и затем разбавляли раствором Na_2SO_3 (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали раствором $NaHCO_3$ (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 15 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир, @ 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 354.2 $(M+H)^+$.

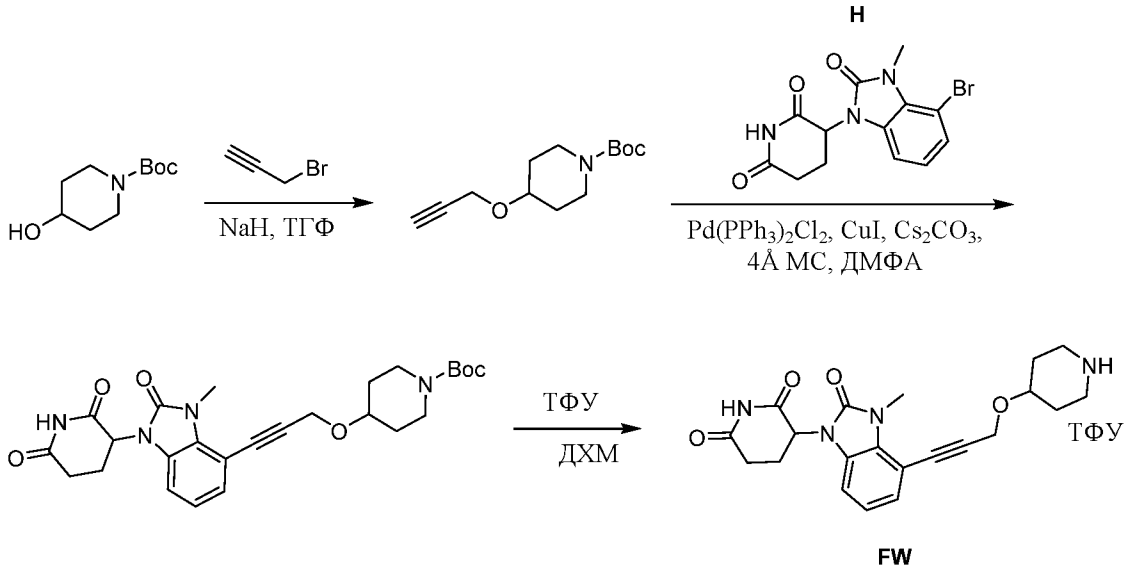
[001296] (1S,3R)-3-(5-(1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентилпирролидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение FV)



[001297] К раствору (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 624.16 мкмоль, Промежуточное соединение CK) и 1-(3,6,9,12-тетраоксапентадец-14-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (185.2 мг, 567.4 мкмоль, Промежуточное соединение CI) в ACN (5 мл) добавляли DIEA (734 мг, 5.67 ммоль) и T3P (1.7 г, 2.6 ммоль, 50% раствор), и смесь перемешивали при 80 °C в течение 41 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (7 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 2 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (s, 1H),

5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 4.12 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 4H), 3.47 - 3.46 (m, 3H), 3.45 (s, 4H), 3.40 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 3.22 (br t, *J* = 6.4 Гц, 5H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 8H), 1.51 (s, 9H).

[001298] 3-(3-Метил-2-оксо-4-(3-(пиперидин-4-илокси)проп-1-ин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение FW)



FW

[001299] Стадия 1- *Трет*-бутил 4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилат

[001300] Раствор *трет*-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2.00 г, 9.94 ммоль, CAS# 109384-19-2) в безводном ТГФ (10 мл) охлаждали до 0 °C, и вслед за этим добавляли NaH (477 мг, 11.9 ммоль, 60% масляная дисперсия). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч. Затем добавляли 3-бромпроп-1-ин (1.18 г, 9.94 ммоль, 856 мкл). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (1 мл) и затем разбавляли этилацетатом (100 мл). Органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (2.38 г, выход 100%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.22 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

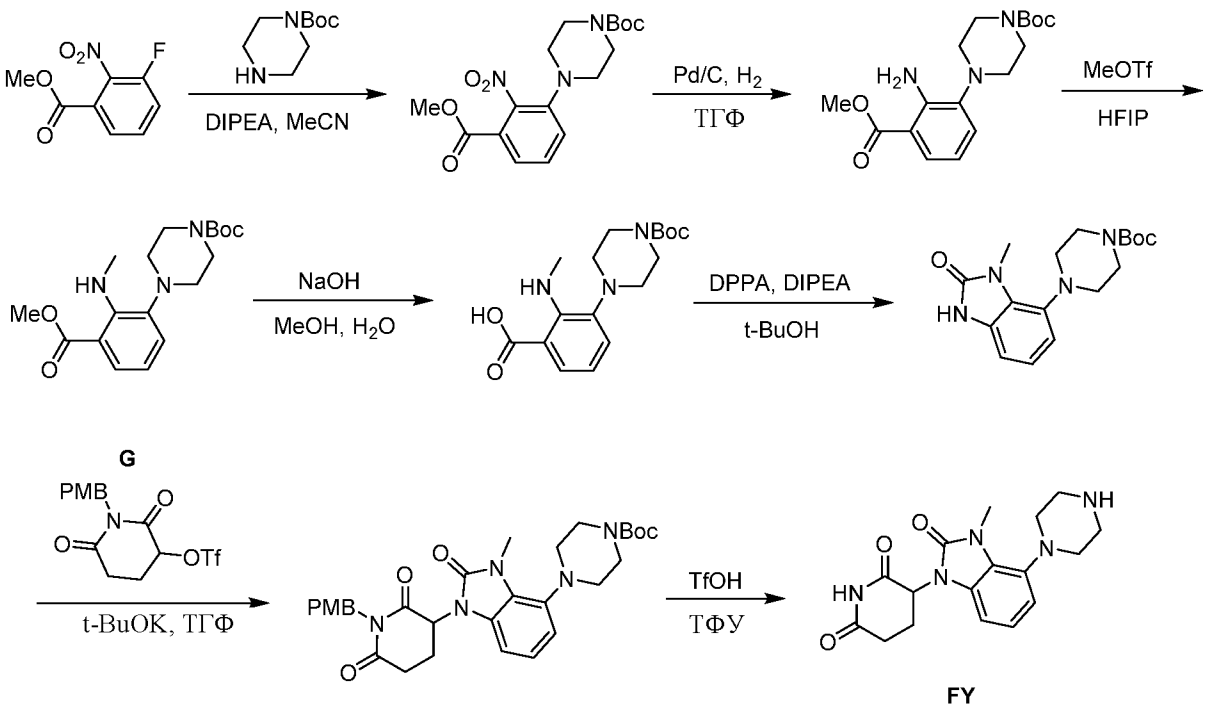
[001301] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пиперидин-1-карбоксилат

[001302] Суспензию 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 887 мкмоль, Промежуточное соединение H), *трет*-бутил 4-проп-2-иноксипиперидин-1-карбоксилата (318 мг, 1.33 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (124 мг, 177 мкмоль), CuI (33.8 мг, 177 мкмоль), 4Å молекулярных сит (400 мг) и Cs_2CO_3 (1.16 г, 3.55 ммоль) в ДМФА (5 мл) несколько раз дегазировали в вакууме и продували N_2, и затем нагревали до 80 °C в течение 2 часов под N_2. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ДМФА. Остаток разбавляли посредством EA (50 мл) и воды (20 мл). Затем органический слой отделяли и промывали соляным раствором (5 мл X 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (222 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.92 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.13 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 6H), 3.09 - 3.03(m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 441.2 $(M+H-56)^+$.

[001303] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидилокси)проп-1-инил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001304] К смеси *трет*-бутил 4-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]проп-2-иноксиj]пиперидин-1-карбоксилата (1.50 г, 3.02 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (23.1 г, 202 ммоль, 15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.50 г, выход 97%, ТФУ соль) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 397.2 $(M+H)^+$.

[001305] 3-(3-Метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение FY)



[001306] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-(3-метоксикарбонил-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат

[001307] К раствору метил 3-фтор-2-нитробензоата (10.0 г, 50.2 ммоль, CAS# 1214353-57-7) и *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (11.2 г, 60.3 ммоль, CAS# 143238-38-4) в ACN (100 мл) добавляли DIPEA (19.5 г, 151 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (200 мл) и затем экстрагировали с помощью EA (2 X 200 мл). Органический слой промывали соляным раствором (2 X 100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (18.3 г, выход 100%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.86 (dd, J = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.40 - 3.35 (m, 4H), 2.88 - 2.84 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

[001308] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-(2-амино-3-метоксикарбонилфенил)пиперазин-1-карбоксилат

[001309] К раствору *трет*-бутил 4-(3-метоксикарбонил-2-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилата (17.0 г, 46.5 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (2.00 г, 10 мас.%). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C

в течение 12 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (15.2 г, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.67 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.10 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Гц, 1H), 6.61 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.24 (br s, 2H), 4.28 - 3.95 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.16 - 2.84 (m, 4H), 2.80 - 2.55 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[001310] Стадия 3 - *Трет*-бутил 4-[3-метоксикарбонил-2-(метиламино)фенил]пиперазин-1-карбоксилат

[001311] К раствору *трет*-бутил 4-(2-амино-3-метоксикарбонилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (15.0 г, 44.7 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (40 мл) добавляли метил трифторметансульфонат (9.54 г, 58.1 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь разбавляли водой (200 мл) и затем экстрагировали с помощью EA (2 X 200 мл). Органический слой промывали соляным раствором (2 X 200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (15.0 г, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.16 - 7.90 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.77 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.80 - 2.74 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

[001312] Стадия 4 - 3-(4-*Трет*-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-(метиламино)бензойная кислота

[001313] К раствору *трет*-бутил 4-[3-метоксикарбонил-2-(метиламино)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (14.0 г, 40.1 ммоль) в смешанном растворителе - H_2O (20 мл) и MeOH (140 мл) добавляли NaOH (4.81 г, 120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 12 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл). Органический слой отбрасывали. Водную фазу подкисляли раствором HCl (1 н.) до pH = 3-5 и экстрагировали с помощью EA (2 X 100 мл). Органический слой промывали соляным раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали с MeOH/H_2O (1:10, 100 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения

(9.60 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 336.1 $(M+H)^+$.

[001314] Стадия 5 - *Трет*-бутил 4-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

[001315] К раствору 3-(4-*трет*-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-2-(метиламино)бензойной кислоты (9.60 г, 28.6 ммоль) и DIPEA (11.1 г, 85.9 ммоль) в t-BuOH (200 мл) добавляли DPPA (7.88 г, 28.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 12 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (2 X 200 мл). Органический слой промывали соляным раствором (200 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (3.35 г, выход 35%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.75 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Гц, 1H), 4.06 - 3.80 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.20 - 2.87 (m, 4H), 2.76 - 2.56 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

[001316] Стадия 6 - *Трет*-бутил 4-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат

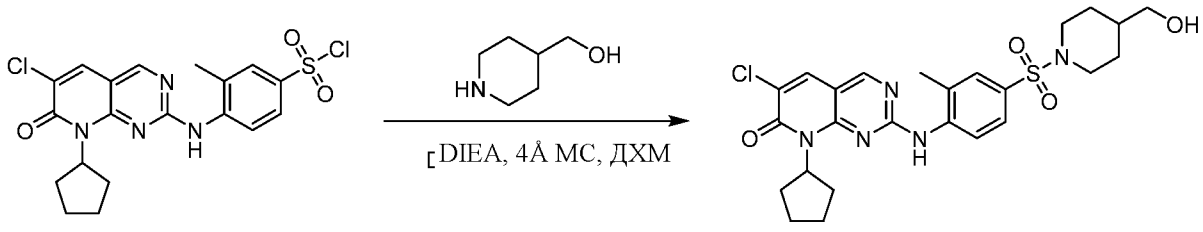
[001317] К раствору *трет*-бутил 4-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3.30 г, 9.93 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли t-BuOK (1.67 г, 14.9 ммоль) при 0 °C. Через 1 час добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфоната (4.54 г, 11.9 ммоль, Промежуточное соединение G) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 3 ч. По завершении смесь подкисляли с помощью FA до pH=3-5, разбавляли водой (300 мл) и затем экстрагировали с помощью EA (2 X 300 мл). Органический слой промывали соляным раствором (200 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (3.90 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 564.3 $(M+H)^+$.

[001318] Стадия 7 - 3-(3-Метил-2-оксо-4-пиперазин-1-илбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

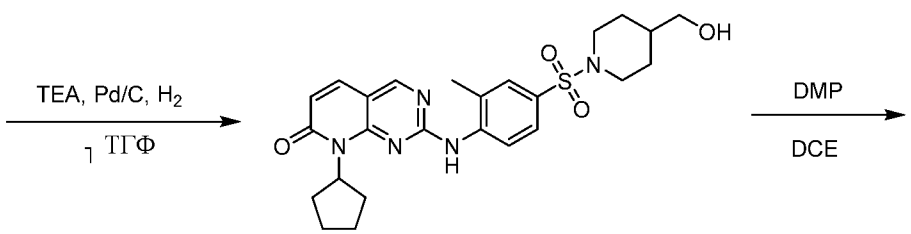
[001319] К раствору *трет*-бутил 4-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперазин-1-

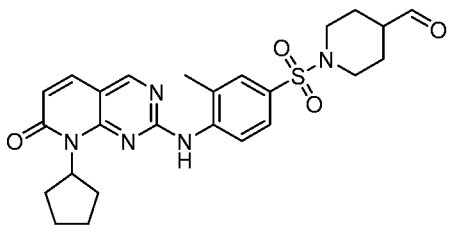
карбоксилата (3.90 г, 6.92 ммоль) в ТФУ (40 мл) добавляли TfOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 12 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (1.70 г, выход 63%, FA соль) в виде синего твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 5.36 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35 - 3.25 (m, 4H), 3.16 - 2.97 (m, 4H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 1H).

[001320] 1-((4-((8-Циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенил)сульфонил)пиперидин-4-карбальдегид (Промежуточное соединение FZ)



CW





FZ

[001321] Стадия 1 - 6-Хлор-8-циклопентил-2-((4-((4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

[001322] К раствору 4-пиперидилметанола (530 мг, 4.61 ммоль, CAS# 6457-49-4) в ДХМ (20 мл) добавляли DIEA (2.71 г, 20.9 ммоль, 3.65 мл), 4Å молекулярные сита (2 г) и 4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-

дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид (1.9 г, 4.19 ммоль, Промежуточное соединение CW). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 30 мин. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 40 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир @ 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 532.1 $(M+H)^+$.

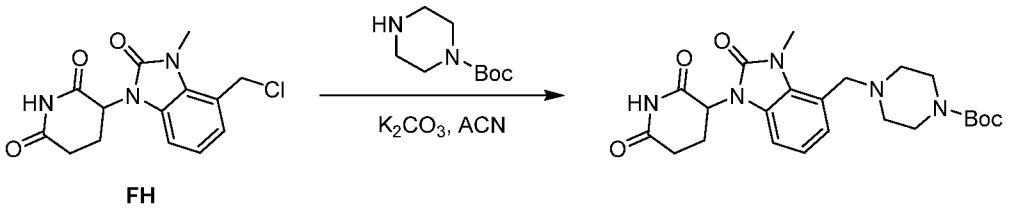
[001323] Стадия 2 - 8-Циклопентил-2-((4-((4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

[001324] К раствору 6-хлор-8-циклопентил-2-((4-((4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (100 мг, 200 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли TEA (57.0 мг, 563 мкмоль) и Pd/C (1 г, 943 мкмоль, 10 мас.%). Смесь затем перемешивали при 20 °C в течение 4 ч в атмосфере H_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 498.2 $(M+H)^+$.

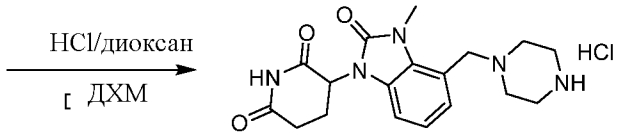
[001325] Стадия 3 - 1-((4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенил)сульфонил)пиперидин-4-карбальдегид

[001326] К раствору 8-циклопентил-2-((4-((4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-2-метилфенил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (500 мг, 1.00 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли DMP (639 мг, 1.51 ммоль, 466 мкл) при 0 °C. Затем смесь перемешивали при 0-25 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь промывали с помощью Na_2SO_3 (2 мл x 2) при 25 °C, и затем разбавляли посредством $NaHCO_3$ (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaCl (2 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с силикагелем (ISCO®; колонка: 40 г SepaFlash® Silica Flash, элюент: градиент 0~100% этилацетат/петролейный эфир @ 50 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 496.3 $(M+H)^+$.

[001327] 3-(3-Метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-илметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GA)



FH



GA

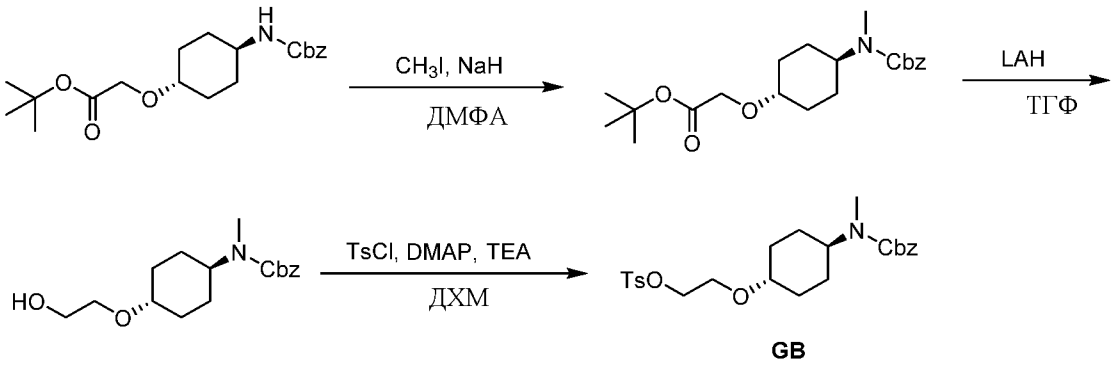
[001328] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилат

[001329] К раствору 3-[4-(хлорметил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (400 мг, 1.30 ммоль, Промежуточное соединение FH) и *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 1.07 ммоль, CAS# 143238-38-4) в ACN (5.00 мл) добавляли K_2CO_3 (297 мг, 2.15 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 4H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.55 - 2.35 (m, 4H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

[001330] Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-илметил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001331] К раствору *трет*-бутил 4-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]пиперазин-1-карбоксилата (60.0 мг, 131 мкмоль) в ДХМ (5.00 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 1.00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 0.5 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (50.0 мг, выход 96%, HCl соль) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 358.1 $(M+H)^+$.

[001332] 2-(((1r,4r)-4-(((Бензилокси)карбонил)(метил)амино)циклогексил)окси)этил 4-метилбензолсульфонат (Промежуточное соединение GB)



GB

[001333] Стадия 1 - *Трет*-бутил 2-(((1r,4r)-4-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)циклогексил)окси)ацетат

[001334] К раствору *трет*-бутил 2-(((1r,4r)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)циклогексил)окси)ацетата (3.50 г, 9.63 ммоль, CAS# 27489-63-0) в ДМФА (40 мл) добавляли NaH (578 мг, 14.5 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) под N_2 при 0 °C, и смесь перемешивали в течение 0.5 ч. Затем добавляли CH_3I (2.73 г, 19.3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (50 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл x 4), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 9/1) с получением указанного в заголовке соединения (2.40 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.99 (d, *J* = 1.6 Гц, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.14 (d, *J* = 10.8 Гц, 2H), 1.76 (d, *J* = 10.4 Гц, 2H), 1.49 (d, *J* = 1.6 Гц, 13H).

[001335] Стадия 2 - Бензил ((1r,4r)-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)(метил)карбамат

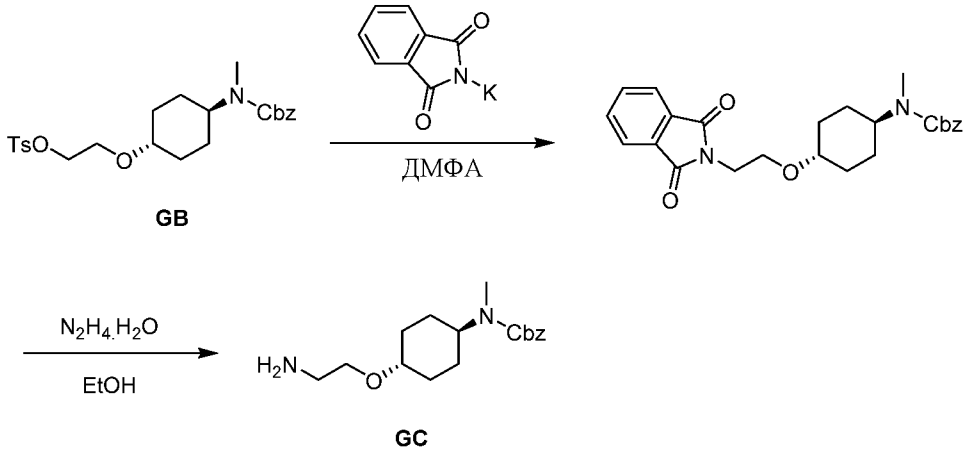
[001336] К раствору *трет*-бутил 2-(((1r,4r)-4-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)циклогексил)окси)ацетата (2.40 г, 6.36 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли LAH (362 мг, 9.54 ммоль) под N_2 при 0 °C, и смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (2.16 мл), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1.60 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7.37 - 7.34 (m, 3H), 7.33 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.15 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.55 - 4.47 (m, 4H), 3.82 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 3.16 - 3.13 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 2.8 Гц, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 1.14 (d, *J* = 10.8 Гц, 2H).

[001337] Стадия 3 - 2-(((1r,4r)-4-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)циклогексил)окси)этил 4-метилбензолсульфонат

[001338] К раствору бензил ((1r,4r)-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)(метил)карбамата (1.60 г, 5.21 ммоль) в ДХМ (16 мл) добавляли TEA (1.05 г, 10.4 ммоль), DMAP (159 мг, 1.30 ммоль) и TosCl (1.19 г, 6.25 ммоль) под N_2 при 0 °C, и смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (8 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 33%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.74 - 2.69 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 13.2 Гц, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 4H), 1.09 (d, *J* = 12.4 Гц, 2H).

[001339] Бензил ((1r,4r)-4-(2-аминоэтокси)циклогексил)(метил)карбамат (Промежуточное соединение GC)



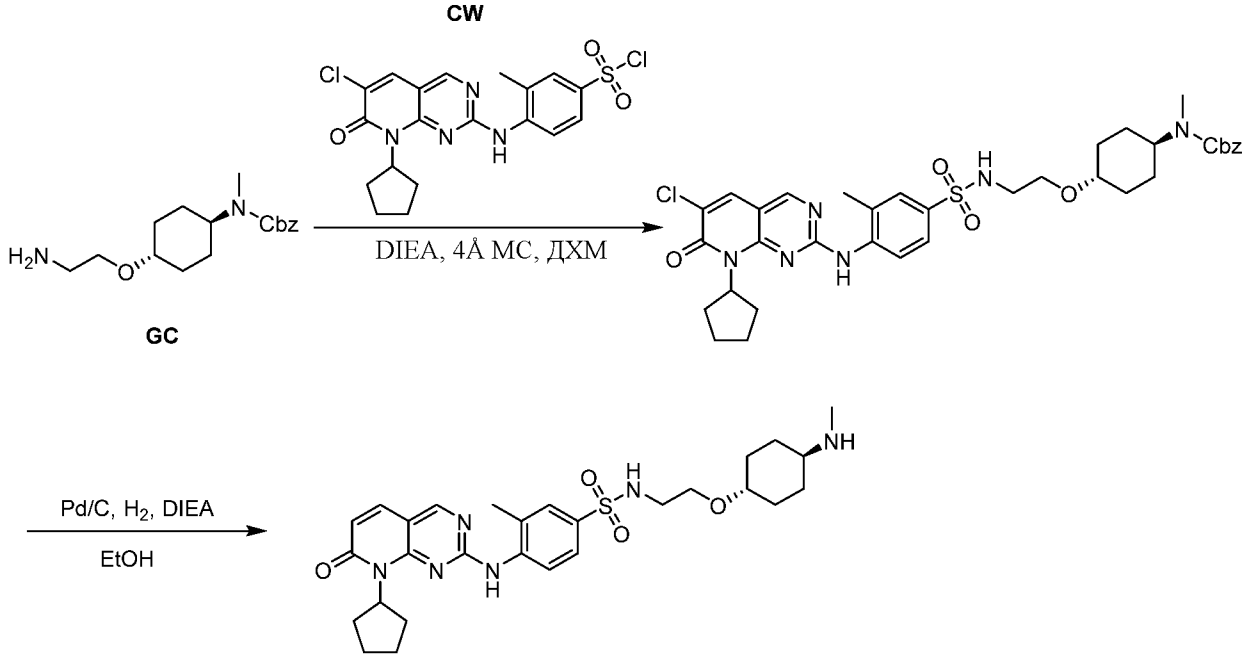
[001340] Стадия 1 - Бензил ((1r,4r)-4-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)циклогексил)(метил)карбамат

[001341] Раствор 2-(((1r,4r)-4-(((бензилокси)карбонил)(метил)амино)циклогексил)окси)этил 4-метилбензолсульфоната (800 мг, 2 ммоль, Промежуточное соединение GB) и 1,3-диоксоизоиндолин-2-ида калия (482 мг, 2.60 ммоль) в ДМФА (8 мл) перемешивали при 50 °C в течение 3 ч. По завершении смесь выливали в H_2O (5 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (680 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.90 - 7.81 (m, 4H), 7.40 - 7.26 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.92 (d, *J* = 12.8 Гц, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 4H), 1.12 (dd, *J* = 5.2, 11.2 Гц, 2H).

[001342] Стадия 2 - Бензил ((1r,4r)-4-(2-аминоэтокси)циклогексил)(метил)карбамат

[001343] К раствору бензил ((1r,4r)-4-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этокси)циклогексил)(метил)карбамата (680 мг, 1.56 ммоль) в EtOH (14 мл) добавляли $N_2H_4.H_2O$ (398 мг, 7.79 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (470 мг) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.43 - 7.28 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 8.0 Гц, 3H), 1.25 - 1.12 (m, 3H).

[001344] 4-((8-Циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метил-N-(2-(((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)окси)этил)бензолсульфонамид (Промежуточное соединение GD)



[001345] Стадия 1 - Бензил ((1r,4r)-4-(2-(4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенилсульфонамидо)этокси)циклогексил)(метил)карбамат

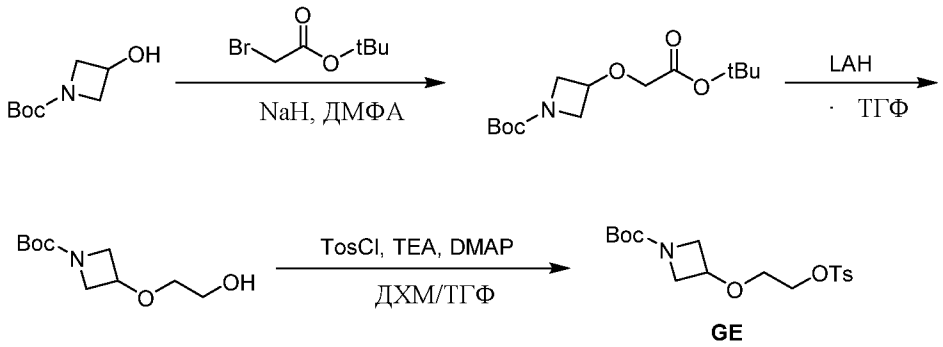
[001346] К раствору бензил ((1r,4r)-4-(2-аминоэтокси)циклогексил)(метил)карбамата (446 мг, 1.46 ммоль, Промежуточное соединение GC) в ДХМ (6 мл) добавляли DIEA (855 мг, 6.62 ммоль), 4Å молекулярные сита (600 мг) и 4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензол-1-сульфонилхлорид (600 мг, 1.32 ммоль, Промежуточное соединение CW). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 1/2) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 9.68 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 3.39 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.17 - 3.04

(m, 1H), 2.89 (q, *J* = 6.0 Гц, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 5H), 1.56 - 1.46 (m, 5H), 1.13 (d, *J* = 3.6 Гц, 2H).

[001347] Стадия 2 - 4-((8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метил-N-(2-(((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)окси)этил)бензолсульфонамид

[001348] К раствору бензил ((1r,4r)-4-(2-(4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилфенилсульфонамидо)этокси)циклогексил)(метил)карбамата (300 мг, 0.415 ммоль) и DIEA (161 мг, 1.24 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли Pd/C (150 мг, 10 мас.%) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 2 часов. Затем добавляли дополнительное количество Pd/C (300 мг, 10 мас.%), и смесь перемешивали под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (230 мг) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 555.3 $(M+H)^+$.

[001349] *Трет*-бутил 3-(2-(тозилокси)этокси)азетидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение GE)



GE

[001350] Стадия 1 - *Трет*-бутил 3-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)азетидин-1-карбоксилат

[001351] К раствору *трет*-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (10 г, 57.7 ммоль, CAS# 141699-55-0) в ДМФА (100 мл) добавляли NaH (2.77 г, 69.2 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч и затем добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (16.9 г, 86.6 ммоль), и смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали

соляным раствором (100 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 10/1~3/1) с получением указанного в заголовке соединения (11 г, выход 66%)) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 4.32 (tt, J = 4.4, 6.4 Гц, 1H), 4.08 (dd, J = 6.4, 10.0 Гц, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

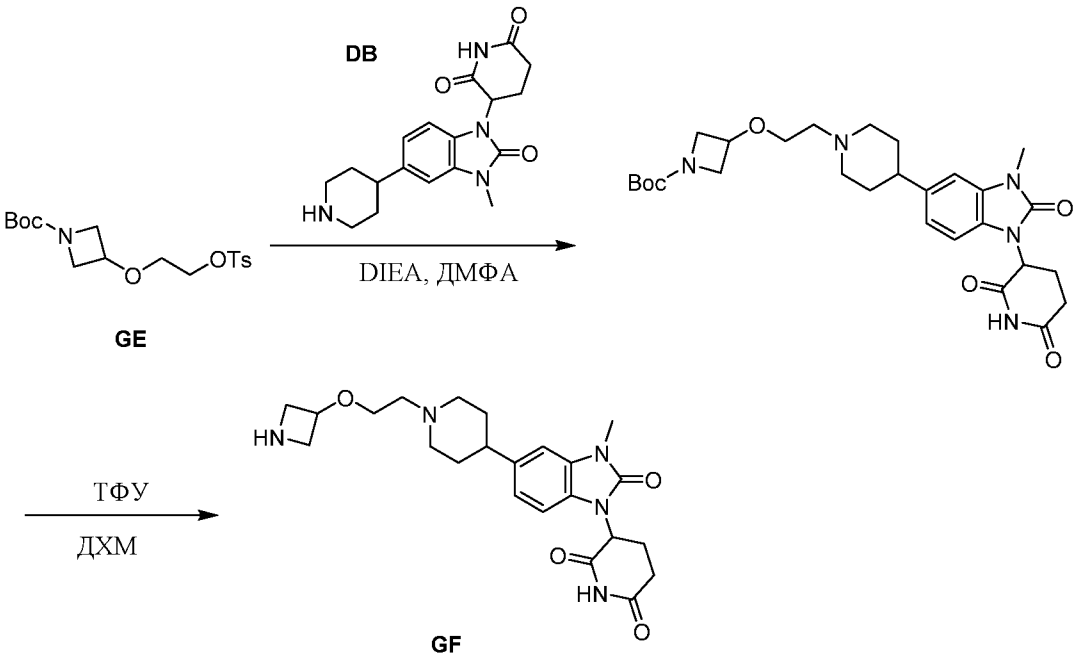
[001352] Стадия 2 - *Трет*-бутил 3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилат

[001353] К раствору *трет*-бутил 3-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)азетидин-1-карбоксилата (8.8 г, 31 ммоль) в ТГФ (90 мл) добавляли LAH (1.74 г, 45.9 ммоль) при 0 °C, и смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (1.8 мл) и 15% NaOH водного раствора (1.8 мл), и еще H_2O (6 мл), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4.4 г) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.16 - 3.94 (m, 4H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 4H), 3.58 - 3.51 (m, 3H), 3.41 (td, J = 4.4, 9.2 Гц, 5H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

[001354] Стадия 3 - *Трет*-бутил 3-(2-(тозилокси)этокси)азетидин-1-карбоксилат

[001355] К раствору *трет*-бутил 3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилата (4.4 г, 20.3 ммоль) в ДХМ (80 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли TEA (4.10 г, 40.5 ммоль), DMAP (618 мг, 5.06 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (5.79 г, 30.4 ммоль), затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (100 мл × 3) и сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250 * 50 мм * 7 мкм; подвижная фаза: [вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN]; B%: 48% - 78%, 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2.1 г, выход 28%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 3H), 4.21 - 4.15 (m, 3H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 2.47 (s, 4H), 1.45 (s, 10H).

[001356] 3-(5-(1-(2-(Азетидин-3-илокси)этил)пиперидин-4-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GF)



[001357] Стадия 1 - *Трет*-бутил 3-(2-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-ил)этокси)азетидин-1-карбоксилат

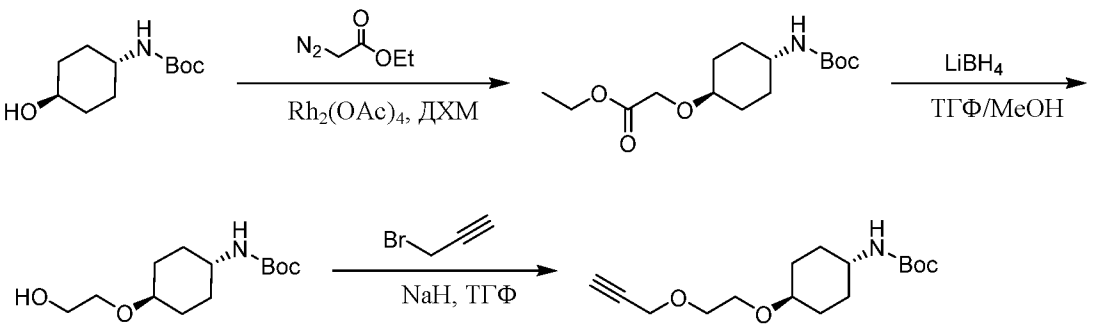
[001358] К раствору *трет*-бутил 3-(2-(тозилокси)этокси)азетидин-1-карбоксилата (250 мг, 673 мкмоль, Промежуточное соединение GE) в ДМФА (2 мл) добавляли 3-(3-метил-2-оксо-5-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (192 мг, 560 мкмоль, Промежуточное соединение DB из SMA) и DIEA (217.5 мг, 1.68 ммоль, 293.08 мкл), затем смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (7 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 542.3 $(M+H)^+$.

[001359] Стадия 2 - 3-(5-(1-(2-(азетидин-3-илокси)этил)пиперидин-4-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[001360] К раствору *трет*-бутил 3-(2-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-ил)этокси)азетидин-1-карбоксилата (40 мг, 73.9 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (0.4 мл), затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 442.2 $(M+H)^+$.

[001361] (Промежуточное соединение GG)

[001362] *Трет*-бутил ((1r,4r)-4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)циклогексил)карбамат (Промежуточное соединение GH)



GH

[001363] Стадия 1 - Этил 2-(((1r,4r)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)окси)ацетат

[001364] К раствору *трет*-бутил N-(4-гидроксициклогексил)карбамата (12 г, 56 ммоль, CAS# 111300-06-2) в ДХМ (100 мл) добавляли диацетоксиродий (1.23 г, 5.57 ммоль) и этил 2-диазоацетат (47.7 г, 334 ммоль) при 0 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 5 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 80 мл), и сушили над сульфатом натрия. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 20) с получением указанного в заголовке соединения (11 г, выход 65%) в виде

желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 1H), 3.27 (qt, *J* = 3.6, 10.8 Гц, 1H), 2.02 (br s, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 1.21 - 1.11 (m, 2H).

[001365] Стадия 2 - *Трет*-бутил ((1r,4r)-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)карбамат

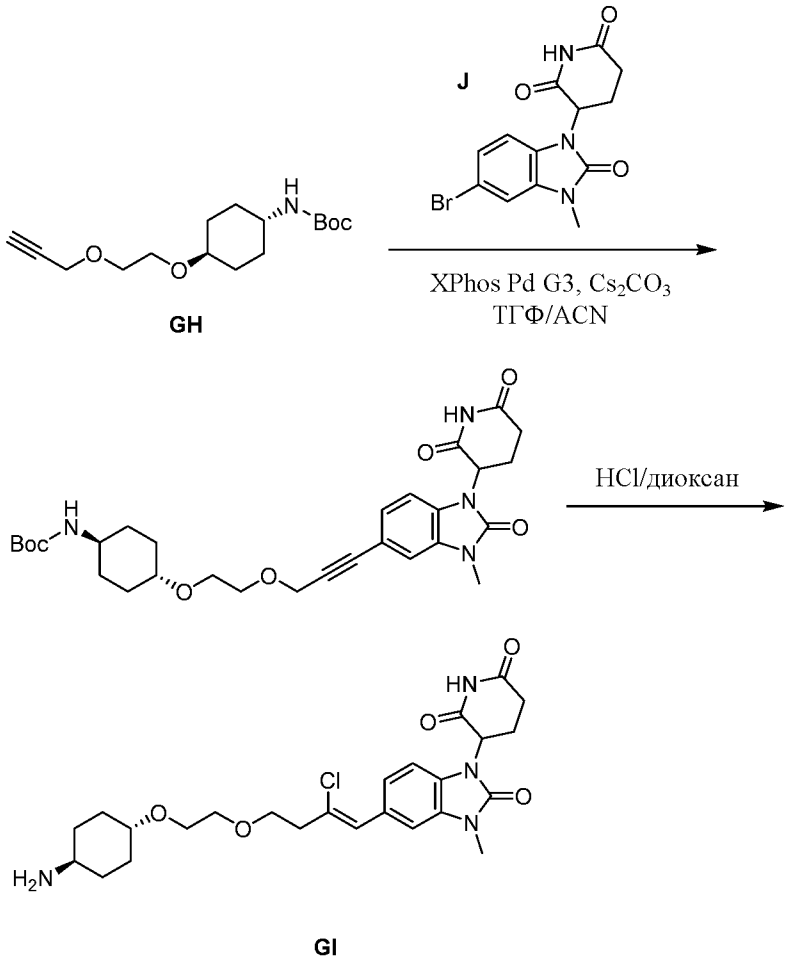
[001366] К раствору этил 2-[4-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклогексокси]ацетата (11 г, 37 ммоль) в ТГФ (110 мл) и MeOH (22 мл) добавляли $LiBH_4$ (2.87 г, 131 ммоль) при 0 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором лимонной кислоты (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (60 мл × 2) и сушили над сульфатом натрия. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 20) с получением указанного в заголовке соединения (6.5 г, выход 69%) в виде желтой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 4.46 - 4.27 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 3.33 - 3.19 (m, 1H), 2.04 (br dd, *J* = 2.1, 10.5 Гц, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 9H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 2H).

[001367] Стадия 3 - *Трет*-бутил ((1r,4r)-4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)циклогексил)карбамат

[001368] К раствору *трет*-бутил N-[4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]карбамата (0.4 г, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaH (123 мг, 3.08 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и 3-бромпроп-1-ин (366 мг, 3.08 ммоль) при 0 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100: 20) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, выход 98%) в

виде желтого масла._^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 4.48 - 4.28 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.73 - 3.58 (m, 4H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 3.25 (tt, *J* = 3.6, 10.4 Гц, 1H), 2.42 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 4H), 1.49 - 1.41 (m, 8H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.20 - 1.05 (m, 2H).

[001369] 3-(5-((Z)-4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)этокси)-2-хлорбут-1-ен-1-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GI)



[001370] Стадия 1 - *Трет*-бутил ((1r,4r)-4-(2-((3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)циклогексил)карбамат

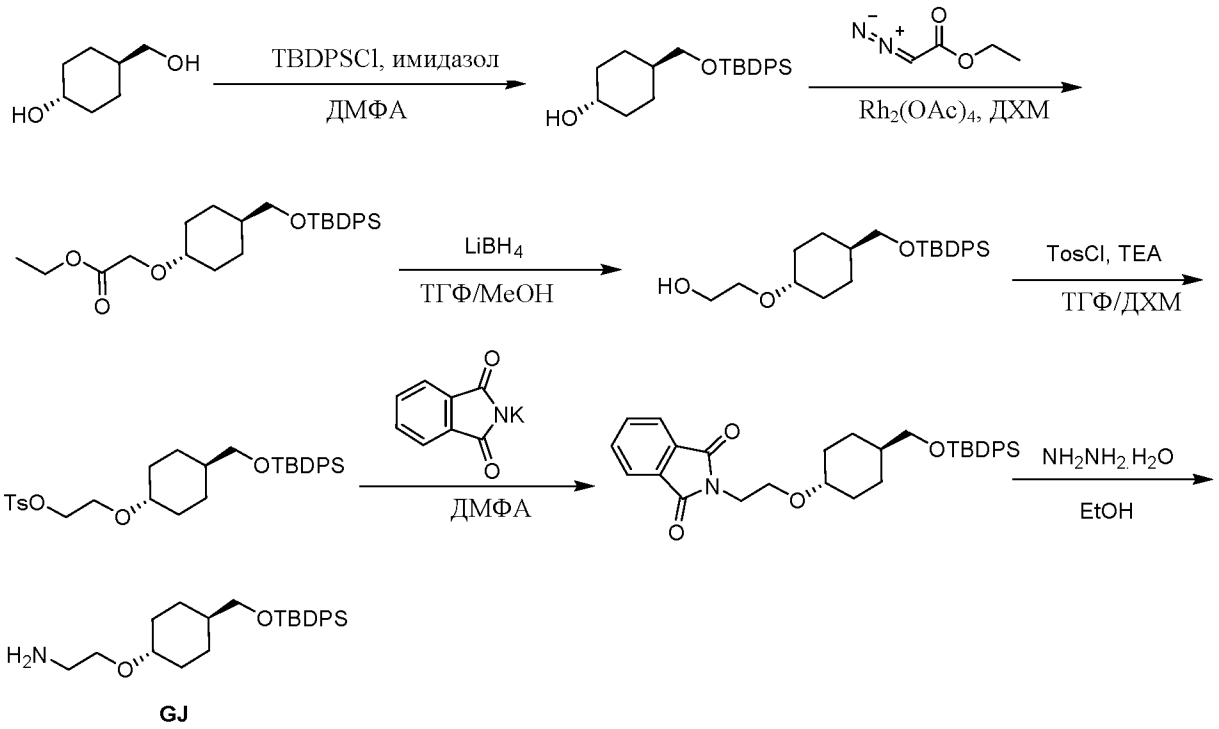
[001371] К раствору *трет*-бутил N-[4-(2-проп-2-иноксиэтокси)циклогексил]карбамата (0.45 г, 1.51 ммоль, Промежуточное соединение GH) и 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (562 мг, 1.66 ммоль, Промежуточное соединение J) в ТГФ (4.5 мл) и ACN (4.5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2.47 г, 7.57 ммоль) и XPhos Pd G3 (384 мг, 453

мкмоль) при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (10 мл × 2) и сушили над сульфатом натрия. Затем органическую фазу фильтровали с получением фильтрата и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя смесями петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 100:80). Получали указанное в заголовке соединение (550 мг, выход 65.5%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.11 (dd, *J* = 1.2, 8.2 Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.13 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.35 (s, 4H), 3.19 (tt, *J* = 3.6, 10.4 Гц, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 9H), 1.33 - 1.26 (m, 2H), 1.11 - 0.97 (m, 2H).

[001372] Стадия 2 - 3-(5-((Z)-4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)этокси)-2-хлорбут-1-ен-1-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[001373] Приготовляли раствор *трет*-бутил N-[4-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]проп-2-инокси]этокси]циклогексил]карбамата (400 мг, 721 мкмоль) в смеси HCl/диоксан (4 М, 5 мл) при 0 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (400 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 491.2 $(M+H)^+$.

[001374] 2-(((1r,4r)-4-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексил)окси)этанамин (Промежуточное соединение GJ)



[001375] Стадия 1 - (1r,4r)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексанол

[001376] К раствору 4-(гидроксиметил)циклогексанола (10 г, 76.8 ммоль, CAS# 3685-27-6) и имидазола (5.75 г, 84.5 ммоль) в ДМФА (300 мл) добавляли TBDPSCl (22.1 г, 80.6 ммоль) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (300 мл x 3) и сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (19 г, выход 67%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.71 - 7.63 (m, 4H), 7.48 - 7.35 (m, 6H), 3.56 (tt, *J* = 4.4, 10.8 Гц, 1H), 3.47 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 3H), 1.06 (m, 11H).

[001377] Стадия 2 - Этил 2-(((1r,4r)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексил)окси)ацетат

[001378] К раствору (1r,4r)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексанола (10 г, 30 ммоль) и $Rh_2(OAc)_4$ (1.20 г, 2.71 ммоль) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляли этил 2-диазоацетат (18.5 г, 162 ммоль) при 0°C, и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь гасили с помощью HOAc (50 мл) и H_2O (100 мл), и затем экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл x 3). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (100 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 10/1~3/1) с получением указанного в заголовке соединения (8 г, выход 65%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.71 - 7.61 (m, 4H), 7.44 - 7.34 (m, 6H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.23 (br d, J = 7.2 Гц, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.46 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

[001379] Стадия 3 - 2-(((1r,4r)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексил)окси)этанол

[001380] К раствору этил 2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]ацетата (6 г, 10 ммоль) в ТГФ (60 мл) и MeOH (12 мл) добавляли $LiBH_4$ (862 мг, 39.5 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0-20 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили путем добавления насыщенныого водного раствора лимонной кислоты (120 мл) при 0 °C, и затем разбавляли посредством EtOAc (120 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (120 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (120 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 413.1 $(M+H)^+$.

[001381] Стадия 4 - 2-(((1r,4r)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексил)окси)этил 4-метилбензолсульфонат

[001382] К раствору 2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этанола (5 г, 12.1 ммоль) в ДХМ (80 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли TEA (2.45 г, 24.2 ммоль), DMAP (370 мг, 3.03 ммоль) и TosCl (3.47 г, 18.1 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл x 3) и сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 10/1~3/1) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, выход 58%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.82 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.66 (dd, J = 1.2, 7.6 Гц, 4H), 7.47 - 7.31 (m, 8H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.46 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (br d, J = 9.6 Гц, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.48 (dt, J = 2.4, 6.0 Гц, 1H), 1.27 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 1.02 - 0.85 (m, 3H).

[001383] Стадия 5 - 2-(2-(((1r,4r)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексил)окси)этил)изоиндолин-1,3-дион

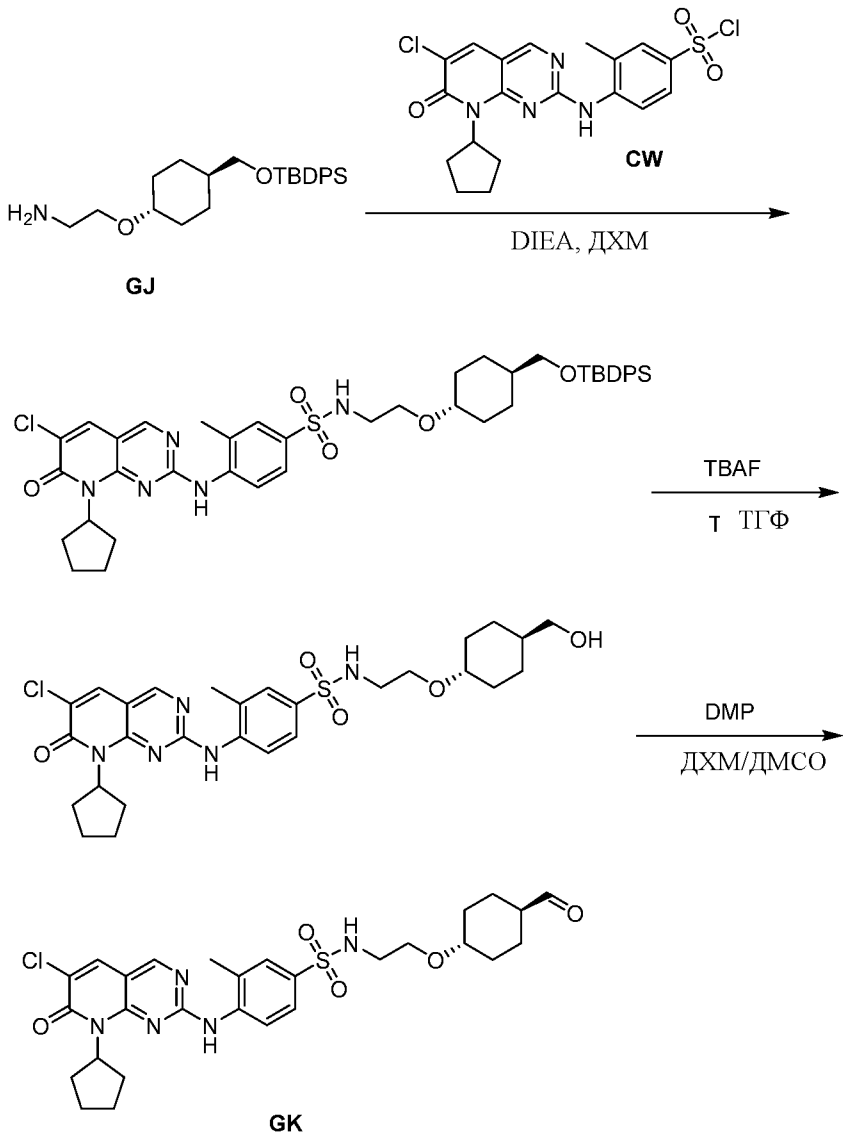
[001384] К раствору 2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил 4-метилбензолсульфоната (2 г, 3.53 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калий (980 мг, 5.29 ммоль), и затем смесь перемешивали при 50 °C в течение 4 ч. По завершении смесь гасили водой (10 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (10 мл x 3) с получением указанного в заголовке соединения (2 г) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.88 (dd, J = 3.2, 5.2 Гц, 2H), 7.74 (dd, J = 3.2, 5.2 Гц, 2H), 7.66 (dd, J = 1.6, 7.6 Гц, 4H), 7.48 - 7.32 (m, 6H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.45 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.26 - 1.13 (m, 2H), 1.10 - 0.91 (m, 11H).

[001385] Стадия 6 - 2-(((1r,4r)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексил)окси)этанамин

[001386] К раствору 2-[2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил]изоиндолин-1,3-диона (2 г,

3.69 ммоль) в EtOH (80 мл) добавляли $NH_2NH_2.H_2O$ (1.63 г, 27.6 ммоль, 85% раствор), и смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.2 г) в виде желтой смолы. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 442.3 $(M+K)^+$.

[001387] 4-((6-Хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(2-(((1r,4r)-4-формилциклогексил)окси)этил)-3-метилбензолсульфонамид (Промежуточное соединение GK)



[001388] Стадия 1 - N-(2-(((1r,4r)-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)циклогексил)окси)этил)-4-((6-хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонамид

[001389] К раствору 4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорида (500 мг, 1.10 ммоль,

Промежуточное соединение CW) и 2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этанамина (681 мг, 1.65 ммоль, Промежуточное соединение GJ) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (712 мг, 5.51 ммоль) и 4Å молекулярные сита (500 мг), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 мин. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (900 мг) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 828.3 $(M+H)^+$.

[001390] Стадия 2 - 4-((6-Хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(2-(((1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил)окси)этил)-3-метилбензолсульфонамид

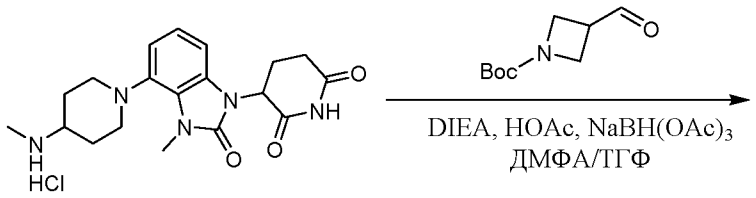
[001391] Раствор N-[2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил]-4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонамида (900 мг, 1.09 ммоль) в TBAF (2 M, 10 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 39%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 3H), 7.42 (br s, 1H), 5.92 (quin, J = 8.8 Гц, 1H), 4.85 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 3.54 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.46 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 5H), 1.96 - 1.78 (m, 5H), 1.75 - 1.66 (m, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.25 - 1.10 (m, 3H), 1.04 - 0.90 (m, 2H).

[001392] Стадия 3 - 4-((6-Хлор-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(2-(((1r,4r)-4-формилциклогексил)окси)этил)-3-метилбензолсульфонамид

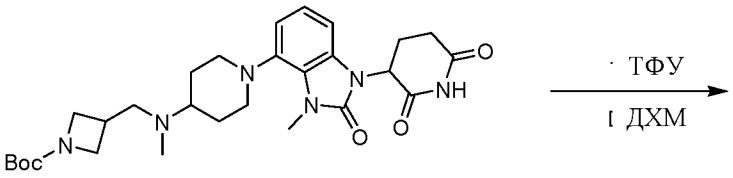
[001393] К раствору 4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексокси]этил]-3-метилбензолсульфонамида (200 мг, 338 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли DMP (215 мг, 508 мкмоль), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3), Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (250 мг) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9.64 (d, J = 1.2 Гц,

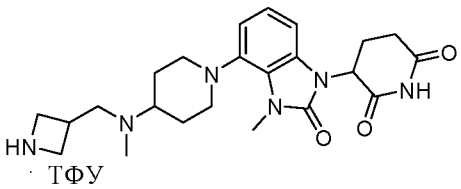
1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.27 (dd, J = 1.6, 7.6 Гц, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.94 (ddd, J = 1.6, 7.2, 8.4 Гц, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 5.93 (quin, J = 8.8 Гц, 1H), 4.83 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 3.54 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 7H), 1.96 - 1.85 (m, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 3H), 1.42 - 1.22 (m, 5H).

[001394] 3-[4-[4-[Азетидин-3-илметил(метил)амино]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол- 1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GL)



EG





GL

[001395] Стадия 1 - *Трет*-бутил 3-[[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-метиламино]метил]азетидин-1-карбоксилат

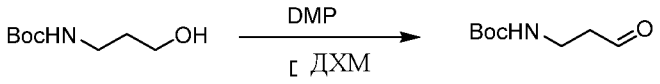
[001396] К смеси 3-[3-метил-4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 245 мкмоль, HCl, Промежуточное соединение EG) в смешанном растворителе - ТГФ (2 мл) и ДМФА (0.5 мл) добавляли DIEA (63.3 мг, 490 мкмоль) при -15°C до достижения pH = 8. Затем смесь перемешивали при -15 °C в течение 10 мин, и при -15°C добавляли HOAc (44.1 мг, 735 мкмоль) до достижения pH = 6. Смесь затем перемешивали при -15°C в течение 20 мин. Вслед за этим добавляли *трет*-бутил 3-формилазетидин-1-карбоксилат (47.6 мг, 257 мкмоль, CAS# 177947-96-5), и смесь перемешивали при -15 °C в течение 1 ч. В заключение добавляли $NaBH(OAc)_3$ (103 мг, 490 мкмоль). Полученную в результате реакционную смесь

перемешивали при -15 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 3%-33%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 6.99 - 6.84 (m, 3H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.14 (d, *J* = 11.2 Гц, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.71 - 2.67 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 1.2 Гц, 4H). ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 541.2 $(M+H)^+$.

[001397] Стадия 2 - 3-[4-[4-[Азетидин-3-илметил(метил)амино]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол- 1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001398] К раствору *трет*-бутил 3-[[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-метиламино]метил]азетидин-1-карбоксилата (40.0 мг, 73.9 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (616 мг, 5.40 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40.0 мг, выход 97%, ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 441.1 $(M+H)^+$.

[001399] *Трет*-бутил N-(3-оксопропил)карбамат (Промежуточное соединение GM)

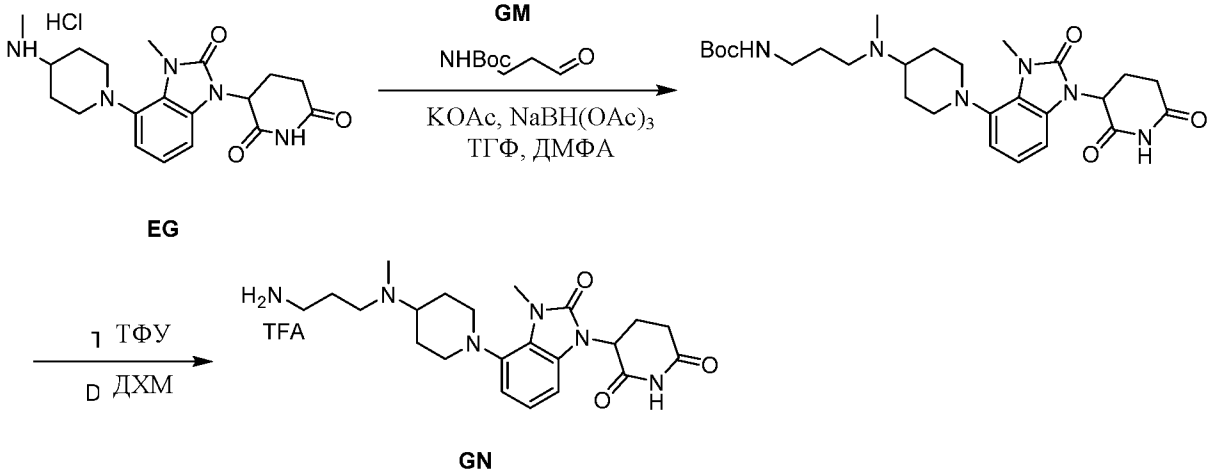


GM

[001400] К раствору *трет*-бутил *N*-(3-гидроксипропил)карбамата (500 мг, 2.85 ммоль, CAS# 58885-58-8) в ДХМ (6 мл) добавляли DMP (1.45 г, 3.42 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 X 20 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 60%) в виде

бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.82 (s, 1H), 4.91 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 3.43 (q, J = 5.6 Гц, 2H), 2.72 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 1.44 (s, 9H).

[001401] 3-[4-[4-[3-Аминопропил(метил)амино]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GN)



GN

[001402] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[3-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-метиламино]пропил]карбамат

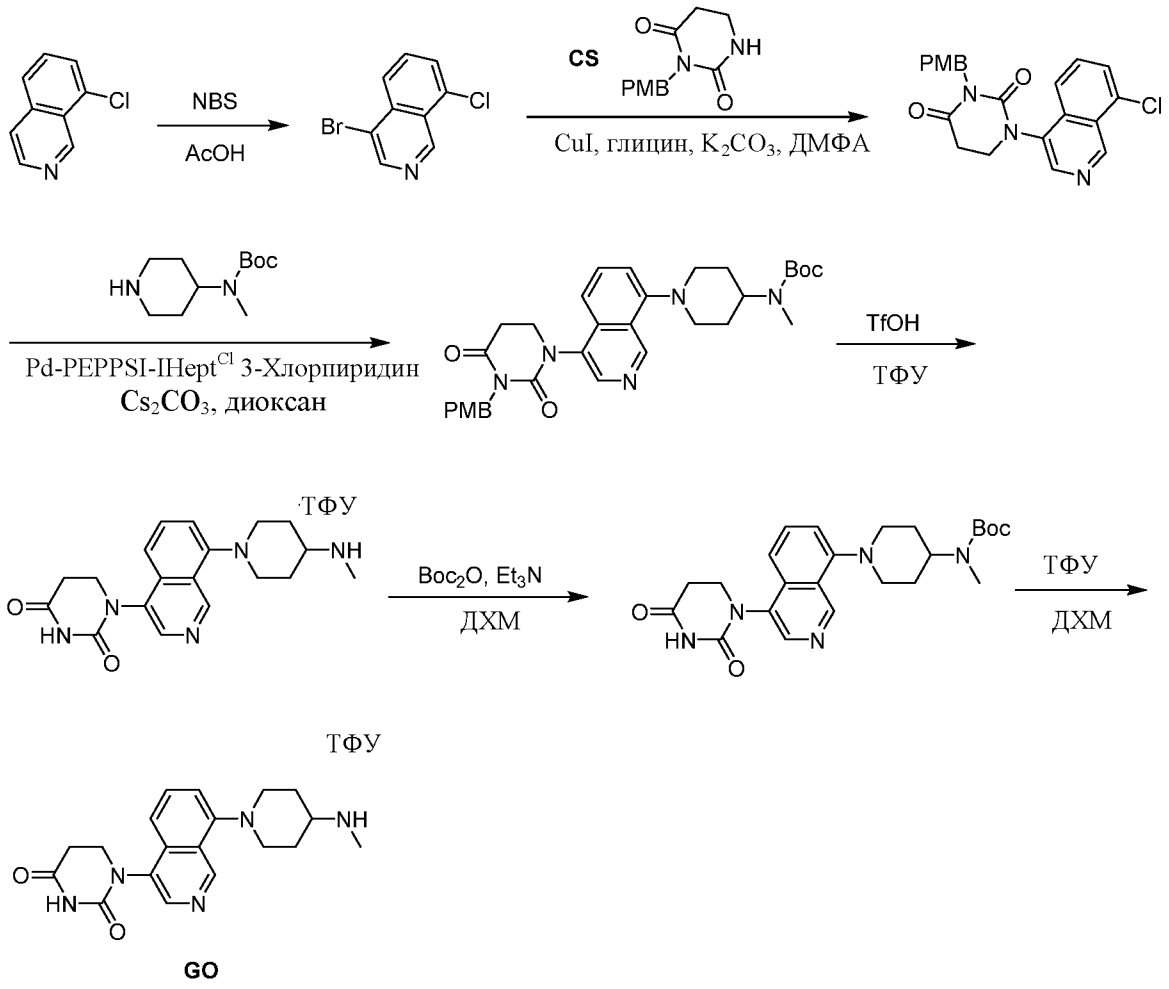
[001403] К раствору 3-[3-метил-4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 269 мкмоль, HCl соль, Промежуточное соединение EG) и *трет*-бутил *N*-(3-оксопропил)карбамата (60.6 мг, 350 мкмоль, Промежуточное соединение GM) в смеси растворителей ТГФ (2 мл) и ДМФА (0.5 мл) добавляли KOAc (264 мг, 2.69 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (114 мг, 538 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (0.5 мл) при 0 °C и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 5%-35%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (75.0 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 529.5 $(M+H)^+$.

[001404] Стадия 2 - 3-[4-[4-[3-Аминопропил(метил)амино]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001405] К раствору *трет*-бутил *N*-[3-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-метиламино]пропил]карбамата (75.0 мг, 141 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 6.75 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в

заголовке соединения (75.0 мг, выход 97%, ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 429.0 $(M+H)^+$.

[001406] 1-[8-[4-(Метиламино)-1-пиперидил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение GO)



[001407] Стадия 1 - 4-Бром-8-хлоризохинолин

[001408] Смесь 8-хлоризохинолина (5.00 г, 30.5 ммоль, CAS# 34784-07-1), NBS (7.07 г, 39.7 ммоль) в HOAc (50 мл) три раза дегазировали и продували N_2, и затем смесь перемешивали при 50 °C в течение 40 минут в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь нейтрализовали 15% раствором NaOH (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 73.90%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР

(400 МГц, $CDCl_3$-d) δ 9.58 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H).

[001409] Стадия 2 - 1-(8-Хлор-4-изохинолил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001410] К раствору 4-бром-8-хлор-изохинолина (200 мг, 824 мкмоль) и 3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (231 мг, 989 мкмоль, Промежуточное соединение CS) в ДМФА (3 мл) добавляли CuI (47.1 мг, 247 мкмоль), K_2CO_3 (227 мг, 1.65 ммоль) и 2-аминоуксусную кислоту (18.5 мг, 247 мкмоль). Затем смесь три раза продували N_2 и перемешивали при 140 °C в течение 8 часов. По завершении смесь фильтровали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EA (5 X 80 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (99.2 мг, выход 30.41%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.01- 3.94 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.71 (m, 3H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 396.0 $(M+H)^+$.

[001411] Стадия 3 - *Трет*-бутил N-[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]-8-изохинолил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамат

[001412] К раствору 1-(8-хлор-4-изохинолил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (200 мг, 505 мкмоль) и *трет*-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (119 мг, 555 мкмоль, CAS# 108612-54-0) в диоксане (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (329 мг, 1.01 ммоль) и Pd-PEPPSI-IHept^{Cl} 3-хлорпиридин (49.1 мг, 50.5 мкмоль), и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов. По завершении смесь фильтровали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (4 X 10 мл). Экстракт сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (216 мг, выход 74.52%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m,

2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.88 - 0.70 (m, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 574.3 $(M+H)^+$.

[001413] Стадия 4 - 1-[8-[4-(Метиламино)-1-пиперидил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001414] Раствор *трет*-бутил N-[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]-8-изохинолил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (206 мг, 359 мкмоль) в ТФУ (0.5 мл) и TfOH (0.05 мл) перемешивали при 70 °C в течение 1 часа. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 78.80%, ТФУ) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 354.0 $(M+H)^+$.

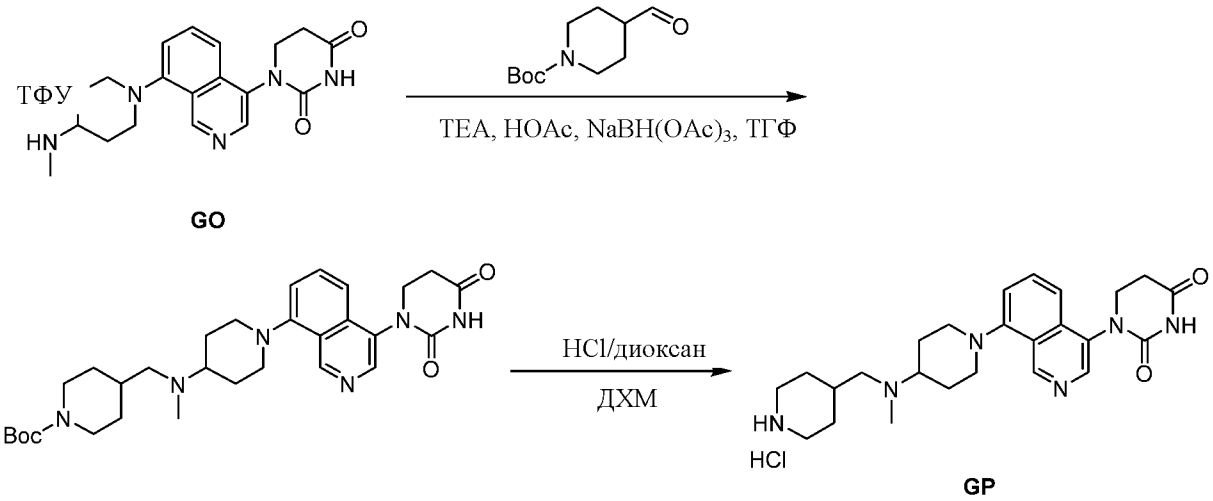
[001415] Стадия 5 - *Трет*-бутил N-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-8-изохинолил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамат

[001416] К раствору 1-[8-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-диона (100 мг, 282 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли Et_3N (787 мкл, 5.66 ммоль) и Boc_2O (92.6 мг, 424 мкмоль) при 0 °C, и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 13 часов. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, и затем остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1 % FA) с получением указанного в заголовке соединения (70.0 мг, выход 54.55%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.72 - 1.70 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 454.1 $(M+H)^+$.

[001417] Стадия 6 - 1-[8-[4-(Метиламино)-1-пиперидил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001418] К раствору *трет*-бутил N-[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-8-изохинолил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (60 мг, 132 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0.5 мл, 6.75 ммоль), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (58.0 мг, выход 93.79%, ТФУ) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 354.0 $(M+H)^+$.

[001419] 1-[8-[4-[Метил(4-пиперидилметил)амино]-1-пиперидил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение GP)



[001420] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[[[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-8-изохинолил]-4-пиперидил]-метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилат

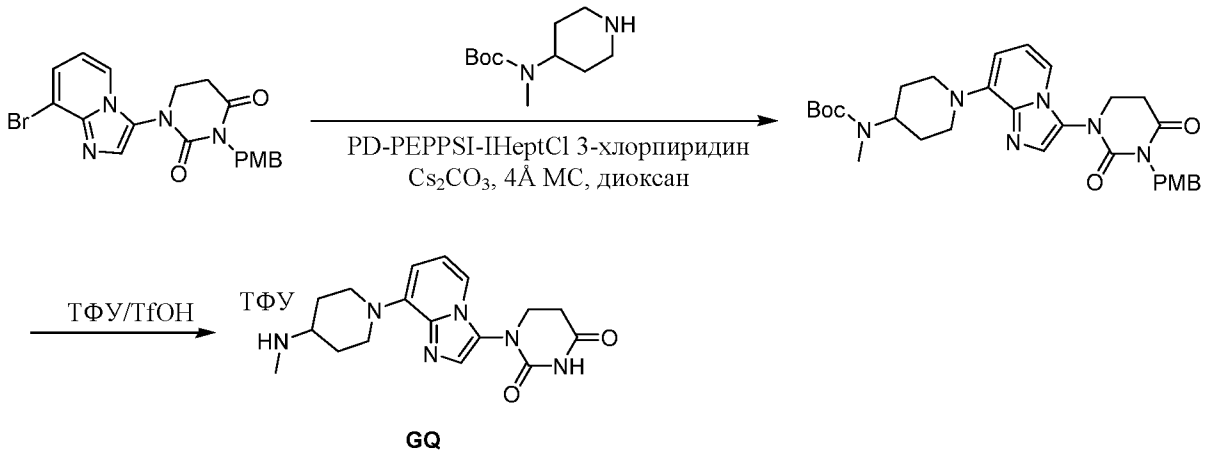
[001421] К раствору 1-[8-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-диона (100 мг, 213 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение GO) в ТГФ (1 мл) добавляли TEA (29.8 мкл, 214 мкмоль). Затем добавляли *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат (41.0 мг, 192 мкмоль, CAS# 137076-22-3) и HOAc (12.2 мкл, 214 мкмоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 0.5 ч. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (68.0 мг, 321 мкмоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 1.5 ч. По завершении смесь гасили водой (1 мл) и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 5%-35%, 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (70.0 мг, выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 3H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.88 - 2.65 (m, 6H), 2.53 - 2.51 (m, 4H), 2.05 - 1.87 (m, 4H), 1.75 - 1.72 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.11 - 0.94 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 551.4 $(M+H)^+$.

[001422] Стадия 2 - 1-[8-[4-[Метил(4-пиперидилметил)амино]-1-пиперидил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001423] К раствору *трет*-бутил 4-[[[1-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-8-изохинолил]-4-пиперидил]-метиламино]метил]пиперидин-1-

карбоксилата (35.0 мг, 63.5 мкмоль) в ДХМ (0.5 мл) добавляли HCl/диоксан (3 М, 0.5 мл), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 часа. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (30.0 мг, выход 97%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 451.2 $(M+H)^+$.

[001424] 1-[8-[4-(Метиламино)-1-пиперидил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение GQ)



GQ

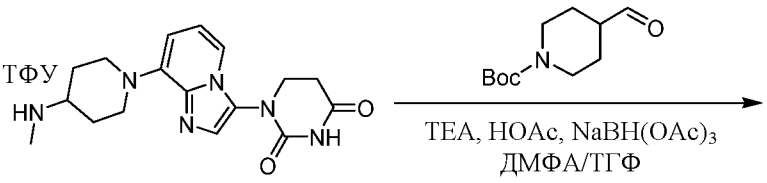
[001425] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[1-[3-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамат

[001426] Раствор 1-(8-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (600 мг, 1.40 ммоль, синтезировали согласно Стадиям 1-2 получения Промежуточного соединения BN), *трет*-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (449 мг, 2.10 ммоль), Cs_2CO_3 (1.37 г, 4.19 ммоль), PD-PEPPSI-IHeptCl 3-хлорпиридина (67.9 мг, 69.8 мкмоль) и 4Å молекулярных сит (50 мг) в диоксане (15 мл) перемешивали при 100 °C под N_2 в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc (40 мл) и промывали водой (30 мл X 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой (20 мл) при 25 °C в течение 10 мин с получением указанного в заголовке соединения (780 мг, выход 99%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.78 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 6.54 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.93-3.06 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 7H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.65 (d, J = 9.6 Гц, 2H), 1.41 (s, 9H).

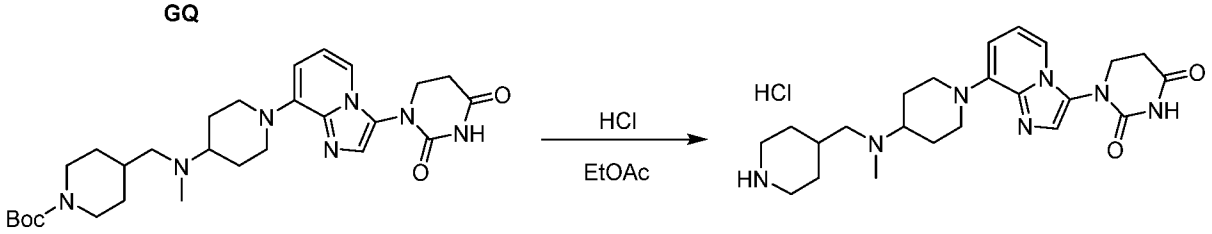
[001427] Стадия 2 - 1-[8-[4-(Метиламино)-1-пиперидил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001428] Раствор *трет*-бутил N-[1-[3-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (200 мг, 355 мкмоль) и TfOH (680 мг, 4.53 ммоль) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (162 мг, выход 99%, ТФУ) в виде красного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 343.2 $(M+H)^+$.

[001429] 1-[8-[4-[Метил(4-пиперидилметил)амино]-1-пиперидил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил] гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение GR)



GQ



GR

[001430] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[[[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-4-пиперидил]-метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилат

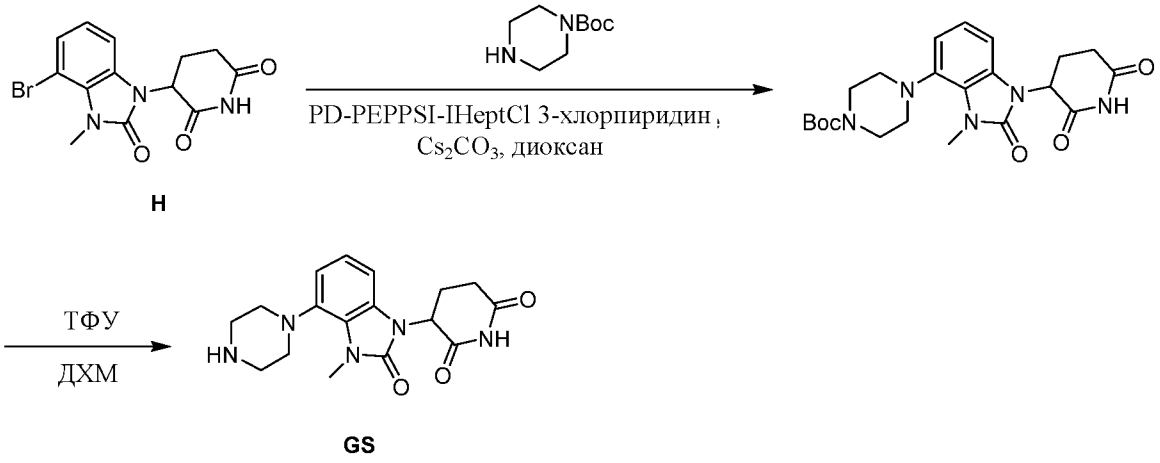
[001431] К раствору 1-[8-[4-(метиламино)-1-пиперидил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (162 мг, 354 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение GQ), TEA (71.8 мг, 709 мкмоль) и HOAc (63.9 мг, 1.06 ммоль) в ДМФА (1 мл) и ТГФ (1.5 мл) добавляли *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат (113 мг, 532 мкмоль), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. Затем к вышеуказанной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (150 мг, 709 мкмоль), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (0.2 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (143 мг,

выход 74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.93 - 8.74 (m, 1H), 8.32 - 8.00 (m, 1H), 7.98 - 7.60 (m, 1H), 7.12 - 6.90 (m, 1H), 4.31 - 4.07 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.51 - 3.46 (s, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 9H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 4H), 1.68 (d, J = 11.6 Гц, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 - 1.05 (m, 2H).

[001432] Стадия 2 - 1-[8-[4-[Метил(4-пиперидилметил)амино]-1-пиперидил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001433] Смесь *трет*-бутил 4-[[[1-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил]-4-пиперидил]-метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (76.0 мг, 140 мкмоль) в HCl/EtOAc (2 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, выход 99%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 440.3 $(M+H)^+$.

[001434] 3-[3-Метил-2-оксо-4-[4-[2-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-ил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GS)



H

GS

[001435] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат

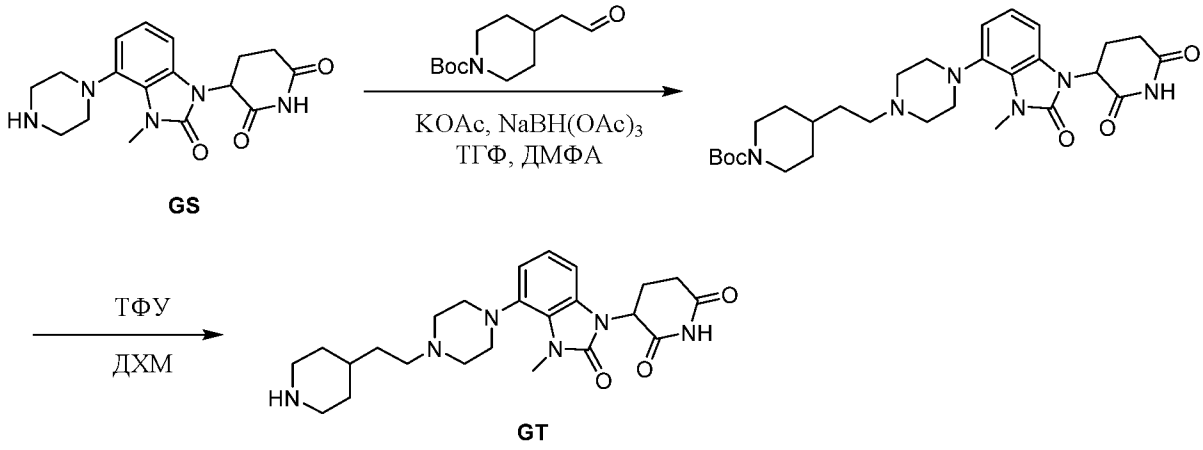
[001436] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1.48 ммоль, Промежуточное соединение H) и *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (550 мг, 2.96 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 1,3-бис[2,6-бис(1-этилпропил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладий (254 мг, 295 мкмоль, CAS# 1435347-24-2) и Cs_2CO_3 (963 мг, 2.96 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь экстрагировали этилацетатом

(3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 444.2 $(M+H)^+$.

[001437] Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[4-[2-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-ил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001438] К раствору *трет*-бутил 4-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]пиперидин-1-карбоксилата (80.0 мг, 144 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (16.5 мг, 144 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 344.0 $(M+H)^+$.

[001439] 3-[3-Метил-2-оксо-4-[4-[2-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-ил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GT)



[001440] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]пиперидин-1-карбоксилат

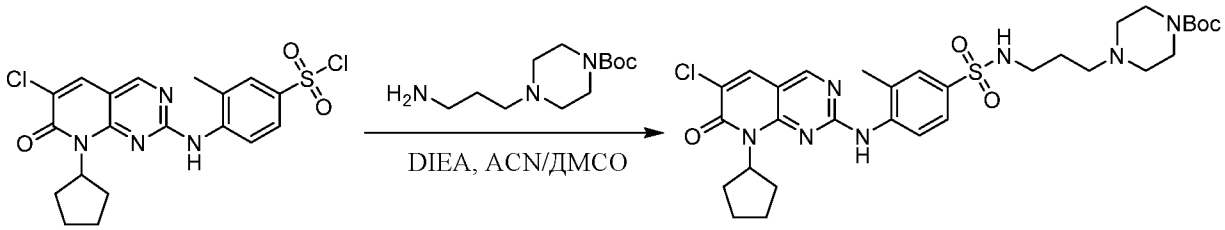
[001441] К раствору 3-(3-метил-2-оксо-4-пиперазин-1-илбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (77.0 мг, 224 мкмоль, Промежуточное соединение GS) и *трет*-бутил 4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (56.1 мг, 246 мкмоль, CAS# 142374-19-4) в ТГФ (1 мл) и ДМФА (0.2 мл) добавляли KOAc (220 мг, 2.24 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 6 мин. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (95.1 мг, 448 мкмоль), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с

помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 13%-43%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 555.3 (M+H) $^+$.

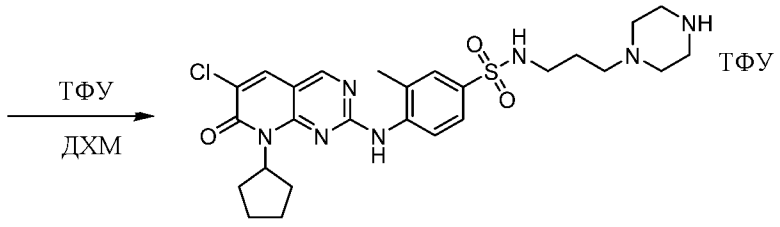
[001442] Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[4-[2-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-ил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001443] К раствору *трет*-бутил 4-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперазин-1-ил]этил]пиперидин-1-карбоксилата (80.0 мг, 144 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (16.4 мг, 144 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 455.4 (M+H) $^+$.

[001444] 4-[(6-Хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метил-N-(3-пиперазин-1-илпропил)бензолсульфонамид (Промежуточное соединение GU)



CW



GU

[001445] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[3-[[4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]пропил]пиперазин-1-карбоксилат

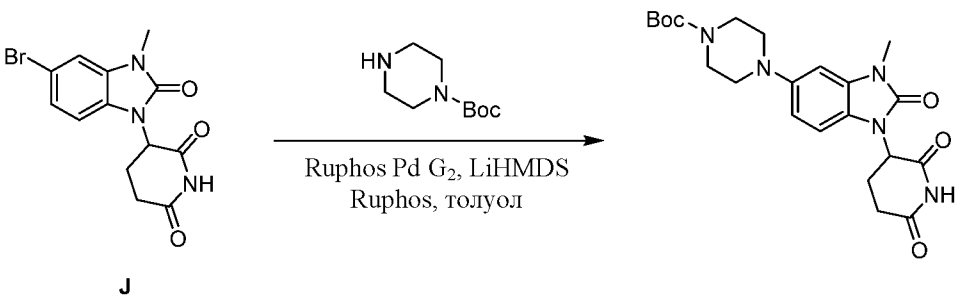
[001446] К раствору *трет*-бутил 4-(3-аминопропил)пиперазин-1-карбоксилата (50.0 мг, 205 мкмоль, CAS# 373608-48-1) в смеси растворителей ACN (2 мл) и ДМСО (0.5 мл) добавляли DIEA (53.1 мг, 410 мкмоль) и 4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-

метилбензолсульфонилхлорид (139 мг, 308 мкмоль, Промежуточное соединение CW). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge 150*25 мм 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 46% - 76%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 4H), 2.78 (q, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.16 (m, 4H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.36 (s, 9H). ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 660.1 $(M+H)^+$.

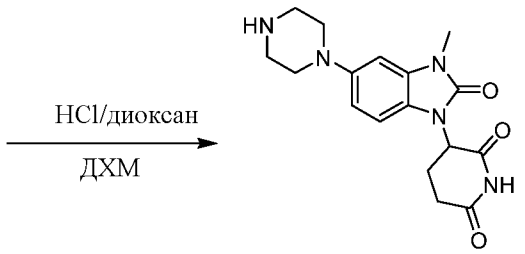
[001447] Стадия 2 - 4-[(6-Хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метил-N-(3-пиперазин-1-илпропил)бензолсульфонамид

[001448] К раствору *трет*-бутил 4-[3-[[4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]пропил]пиперазин-1-карбоксилата (80.0 мг, 121 мкмоль) в ДХМ (1.5 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 6.75 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (80.0 мг, выход 97%, ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 560.2 $(M+H)^+$.

[001449] 3-(3-Метил-2-оксо-5-пиперазин-1-илбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GV)



J



GV

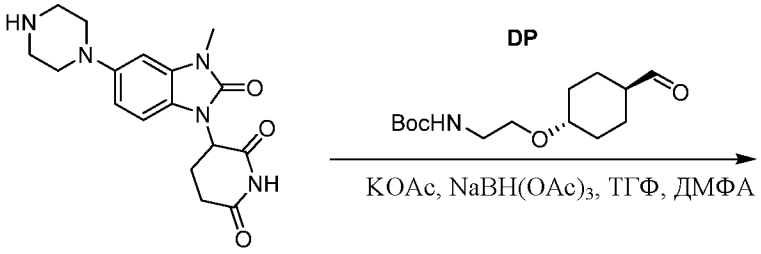
[001450] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат

[001451] Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1.00 г, 2.96 ммоль, Промежуточное соединение J), *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1.32 г, 5.91 ммоль, CAS# 57260-71-6), 4Å молекулярных сит, RuPhos (275 мг, 591 мкмоль) и [2-(2-аминофенил)фенил]-хлорпалладий;дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфана (459 мг, 591 мкмоль) в толуоле (10 мл) три раза дегазировали и продували N_2, и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 30 минут в атмосфере N_2. Затем к смеси медленно добавляли LiHMDS (1 M, 10.3 мл). Смесь затем перемешивали при 80 °C в течение 2 часов в атмосфере N_2. По завершении смесь разбавляли посредством ДМФА (25 мл), и pH доводили до 5 с помощью FA, затем фильтровали с ДХМ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт растирали с PE:EA = 1:1 (10 мл) при 25 °C в течение 30 минут и затем фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, выход 57%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.66 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 5.30 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.06 - 3.02 (m, 4H), 2.90 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.53 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 1.43 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 444.1 $(M+H)^+$.

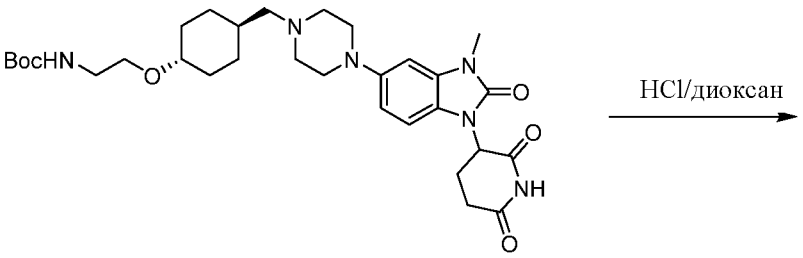
[001452] Стадия 2 - 3-(3-Метил-2-оксо-5-пиперазин-1-илбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

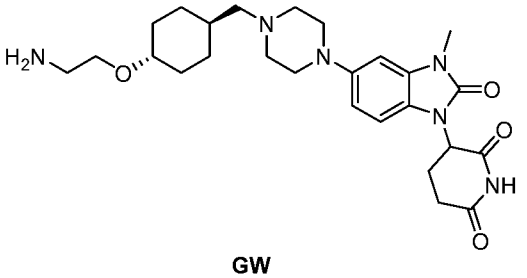
[001453] К раствору *трет*-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 225 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением целевого продукта (76 мг, выход 88%, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 343.9 $(M+H)^+$.

[001454] 3-[5-[4-[[4-(2-Аминоэтокси)циклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GW)



GV





GW

[001455] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]циклогексокси]этил]карбамат

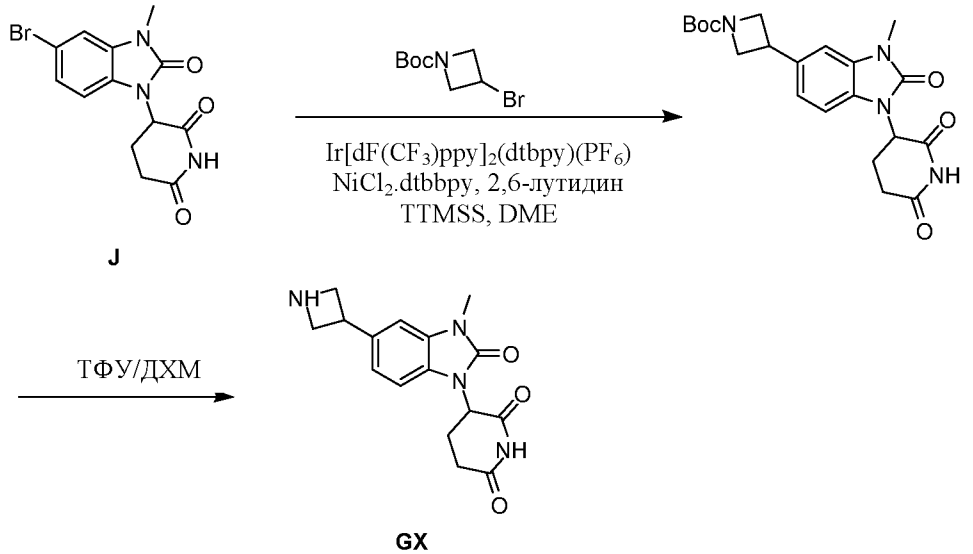
[001456] К раствору 3-(3-метил-2-оксо-5-пиперазин-1-илбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (50 мг, 131 мкмоль, HCl, Промежуточное соединение

GV) и *трет*-бутил N-[2-(4-формилциклогексокси)этил]карбамата (35.7 мг, 131 мкмоль, Промежуточное соединение DP) в ТГФ (0.5 мл) и ДМФА (0.5 мл) добавляли KOAc (129 мг, 1.32 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (55.8 мг, 263 мкмоль). Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 7%-37%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 599.3 $(M+H)^+$.

[001457] Стадия 2 - 3-[5-[4-[[4-(2-Аминоэтокси)циклогексил]метил]пиперазин-1-ил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001458] К раствору *трет*-бутил N-[2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]циклогексокси]этил]карбамата (55.0 мг, 91.8 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1.54 г, 13.5 ммоль). Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 0.5 часа. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (45.0 мг, выход 79%, ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 499.1 $(M+H)^+$.

[001459] 3-[5-(Азетидин-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GX)



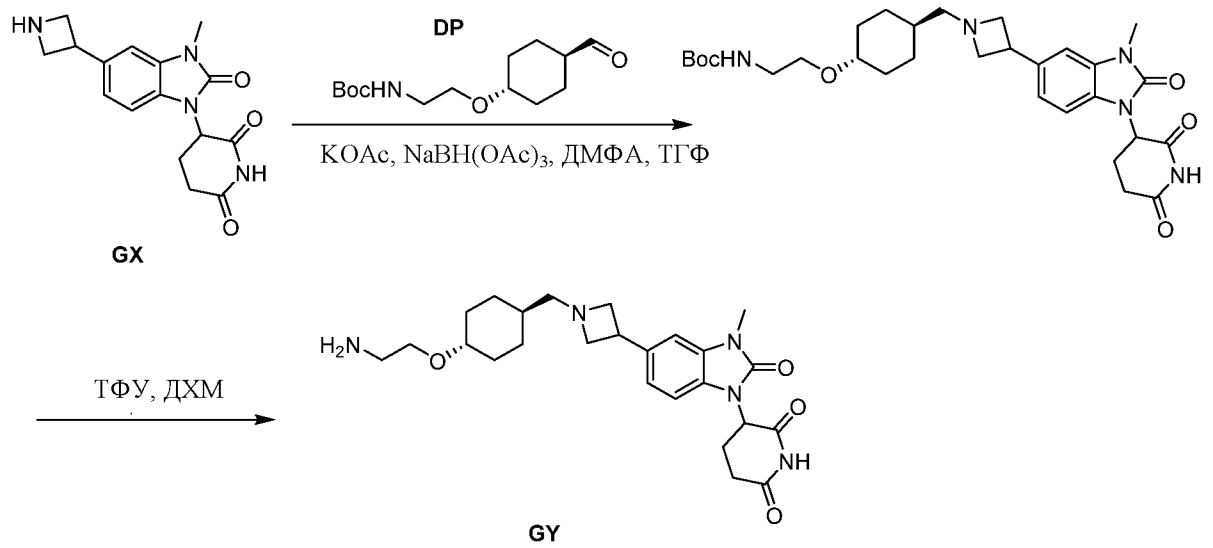
[001460] Стадия 1 - *Трет*-бутил 3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилат

[001461] К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1.48 ммоль, Промежуточное соединение J) и *трет*-бутил 3-бромазетидин-1-карбоксилата (453 мг, 1.92 ммоль, CAS# 1064194-10-0) в DME (2 мл) добавляли $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (16.5 мг, 14.7 мкмоль), TTMSS (367 мг, 1.48 ммоль), 2,6-лутидин (316 мг, 2.96 ммоль) и $NiCl_2$.dtbbpy (22 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали и облучали фиолетовой светодиодной лампой мощностью 10 Вт (на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания температуры реакции на уровне 25 °C в течение 14 ч. По завершении реакционную смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250*50 мм * 7 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 25%-55%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.21 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.41 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 359.6 $(M+H)^+$.

[001462] Стадия 2 - 3-[5-(Азетидин-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001463] К раствору *трет*-бутил 3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата (100 мг, 241 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта (84 мг, выход 99%, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 314.9$(M+H)^+$.

[001464] 3-[5-[1-[[4-(2-Аминоэтокси)циклогексил]метил]азетидин-3-ил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GY)



[001465] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[4-[[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]азетидин-1-ил]метил]циклогексокси]этил]карбамат

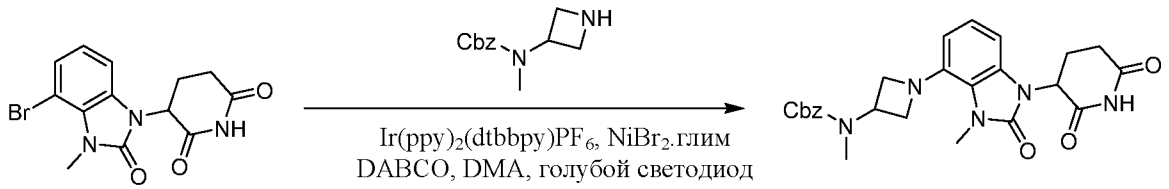
[001466] К раствору 3-[5-(азетидин-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (55 мг, 156. мкмоль, HCl, Промежуточное соединение GX), *трет*-бутил N-[2-(4-формилциклогексокси)этил]карбамата (50 мг, 184 мкмоль, Промежуточное соединение DP) в ДМФА (0.5 мл) и ТГФ (0.5 мл) добавляли KOAc (180 мг, 1.84 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (78.1 мг, 368 мкмоль). Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 7%-37%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 570.3 $(M+H)^+$.

[001467] Стадия 2 - 3-[5-[1-[[4-(2-Аминоэтокси)циклогексил]метил]азетидин-3-ил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

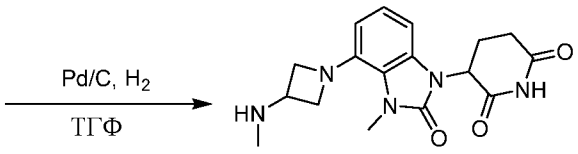
[001468] К раствору *трет*-бутил N-[2-[4-[[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]азетидин-1-ил]метил]циклогексокси]этил]карбамата (55.0 мг, 96.5 мкмоль) в ДХМ (0.5 мл) добавляли ТФУ (651 мг, 5.71 ммоль). Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 0.5 часа. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме

с получением указанного в заголовке соединения (50.0 мг, выход 89%, ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 470.1 (M+H)$^+$.

[001469] 3-[3-Метил-4-[3-(метиламино)азетидин-1-ил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение GZ)



H



GZ

[001470] Стадия 1 - Бензил N-[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]азетидин-3-ил]-N-метилкарбамат

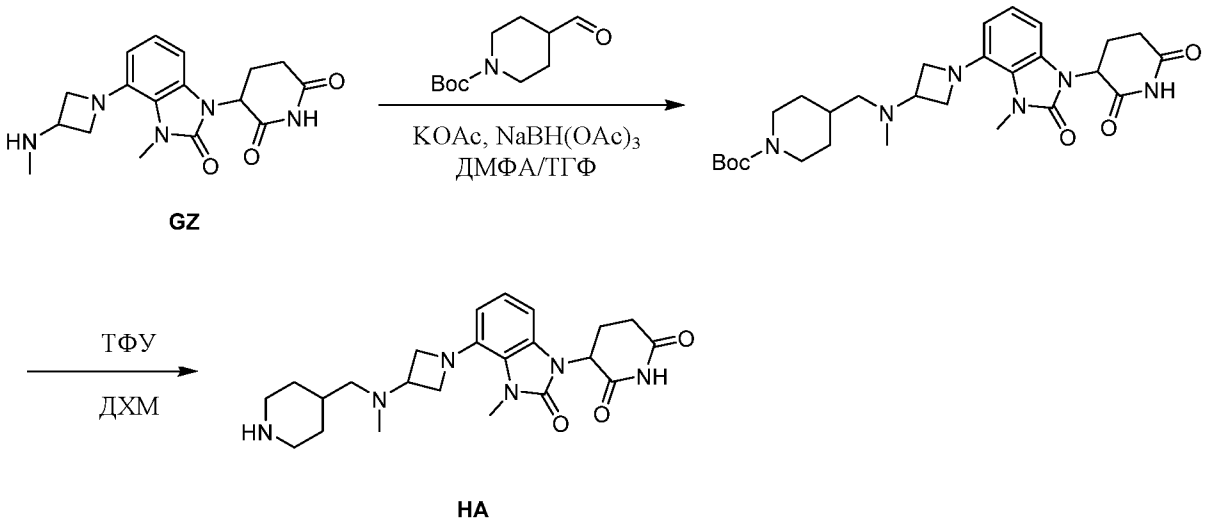
[001471] Смесь 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1.48 ммоль, Промежуточное соединение H), бензил N-(азетидин-3-ил)-N-метилкарбамата (651 мг, 2.96 ммоль), DABCO (165 мг, 1.48 ммоль, 162 мкл), $NiBr_2$.глима (324 мг, 1.05 ммоль) и $Ir(ppy)_2(dtbbpy)PF_6$ (1.35 г, 1.48 ммоль) в DMA (15 мл) дегазировали три раза. Затем реакционный сосуд запечатывали парафильмом, помещали на расстоянии 2 см от одного голубого светодиода и облучали при 25 °C в течение 14 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1), (Rf = 0.50, PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.08 (d, *J* = 6.0 Гц, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.14 - 6.90 (m, 3H), 6.76 - 6.75(m, 1H), 5.44 - 5.26 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.8 Гц, 1H), 3.86 (d, *J* = 6.0 Гц, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 477.9 (M+H)$^+$.

[001472] Стадия 2 - 3-[3-Метил-4-[3-(метиламино)азетидин-1-ил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001473] Смесь бензил N-[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]азетидин-3-ил]-N-метилкарбамата (200 мг, 418 мкмоль)

и Pd/C (20.0 мг, 4.19 мкмоль, 10 мас.%) в ТГФ (1.5 мл) 3 раза дегазировали и продували с помощью H_2. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч в атмосфере H_2. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 343.8 $(M+H)^+$.

[001474] 3-[3-Метил-4-[3-[метил(4-пиперидилметил)амино]азетидин-1-ил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HA)



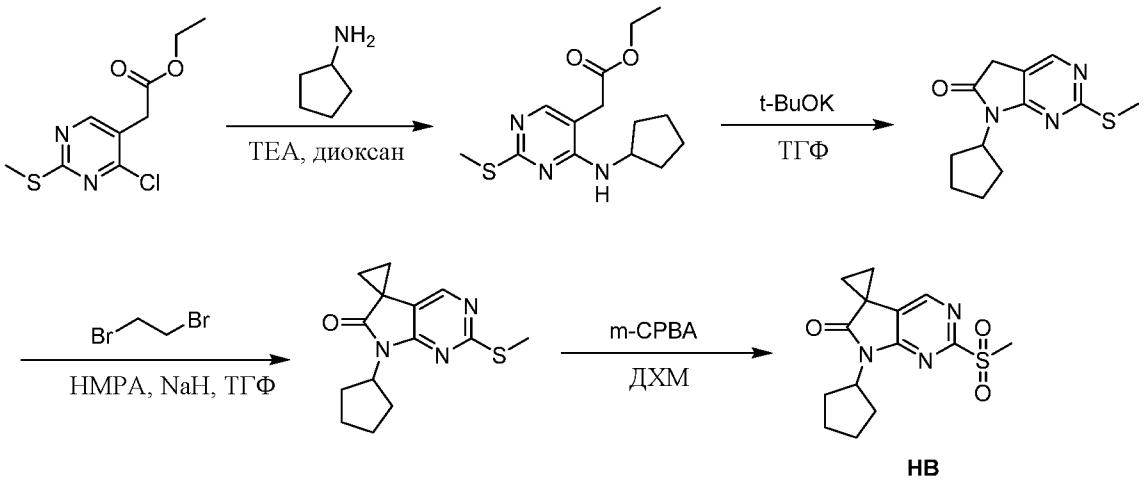
[001475] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]азетидин-3-ил]-метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилат

[001476] К раствору 3-[3-метил-4-[3-(метиламино)азетидин-1-ил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (140 мг, 407 мкмоль, Промежуточное соединение GZ) и *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилата (86.9 мг, 407 мкмоль, CAS# 137076-22-3) в смешанном растворителе - ДМФА (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли KOAc (400 мг, 4.08 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 6 мин. После этого к вышеуказанному раствору добавляли $NaBH(OAc)_3$ (172 мг, 815 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2.4 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (0.5 мл), затем концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 150*25 мм *10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3) - CAN]; B%: 33%-63%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 541.2 $(M+H)^+$.

[001477] Стадия 2-3-[3-Метил-4-[3-[метил(4-пиперидилметил)амино]азетидин-1-ил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001478] Приготовляли раствор *трет*-бутил 4-[[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]азетидин-3-ил]-метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (22.0 мг, 40.6 мкмоль) в ДХМ (2 мл) и ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (17.0 мг, выход 75%, ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 441.0 $(M+H)^+$.

[001479] 7'-Циклопентил-2'-метилсульфонилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он (Промежуточное соединение HB)



HB

[001480] Стадия 1 - Этил 2-[4-(циклопентиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил]ацетат

[001481] К раствору этил 2-(4-хлор-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил)ацетата (1.00 г, 4.05 ммоль, CAS# 61727-34-2) в диоксане (10 мл) добавляли циклопентанамин (690 мг, 8.11 ммоль, CAS# 1003-03-8) и TEA (820 мг, 8.11 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.10 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 6.0 Гц, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Гц, 2H),

3.31 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 296 (M+H)$^+$.

[001482] Стадия 2 - 7-Циклопентил-2-метилсульфанил-5H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-он

[001483] К раствору этил 2-[4-(циклопентиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил]ацетата (1.00 г, 3.39 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли t-BuOK (1.14 г, 10.1 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 94 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 250.0 (M+H)$^+$.

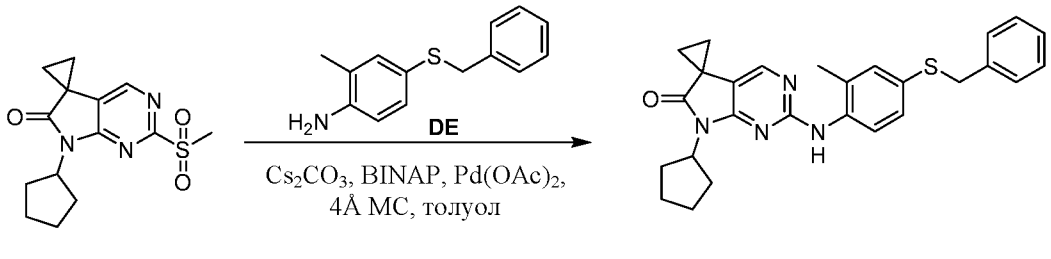
[001484] Стадия 3 - 7'-Циклопентил-2'-метилсульфанилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он

[001485] К суспензии NaH (5.01 г, 125 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в ТГФ (5 мл) добавляли N-[бис(диметиламино)фосфорил]-N-метилметанамин (11.2 г, 62.5 ммоль), затем по каплям добавляли раствор 1,2-дибромэтана (11.7 г, 62.5 ммоль, CAS# 106-93-4) в ТГФ (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Далее, добавляли 7-циклопентил-2-метилсульфанил-5-Нпирроло[2,3-d]пиримидин-6-он (7.80 г, 31.2 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 50 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили 1M водн. раствором HCl (10 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (7.5 г, выход 87%) в виде розового масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 276.0 (M+1)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 4H), 1.79 (q, *J* = 4.4 Гц, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.58 (q, *J* = 4.0 Гц, 2H).

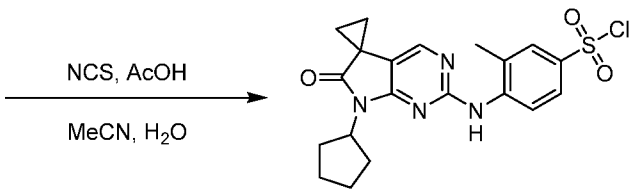
[001486] Стадия 4 - 7'-Циклопентил-2'-метилсульфонилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он

[001487] К раствору 7'-циклопентил-2'-метилсульфанилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она (5.15 г, 18.7 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли m-CPBA (11.3 г, 56.1 ммоль, 85%) Смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (30 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (3.00 г, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 4.96 - 488 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 4H), 1.82 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 307.7 $(M+1)^+$.

[001488] 4-[(7'-Циклопентил-6'-оксоспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение HC)



HB



HC

[001489] Стадия 1 - 2'-(4-Бензилсульфанил-2-метиланилино)-7'-циклопентилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-он

[001490] Смесь 7'-циклопентил-2'-метилсульфонилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-6'-она (1.00 г, 3.25 ммоль, Промежуточное соединение HB), 4-бензилсульфанил-2-метиланилина (895 мг, 3.90 ммоль,

Промежуточное соединение DE), 4Å молекулярных сит (3.25 ммоль), Cs_2CO_3 (3.18 г, 9.76 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (73.0 мг, 325 мкмоль) и BINAP (405 мг, 650 мкмоль) в толуоле (10 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 55%-85%, 17 мин) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 457.2 $(M+1)^+$.

[001491] Стадия 2 - 4-[(7'-Циклопентил-6'-оксоспиро[циклопропан-1,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2'-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид

[001492] К раствору 2'-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-7'-циклопентилспиро[циклопропан-1,5'-пирроло [2,3-d]пиримидин]-6'-она (85.0 мг, 186 мкмоль) в H_2O (0.12 мл), ACN (2 мл) и AcOH (0.2 мл) добавляли NCS (74.5 мг, 558 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 433.0 $(M+1)^+$.

[001493] *Трет*-бутил N-[4-(2-оксоэтокси)циклогексил]карбамат (Промежуточное соединение HD)

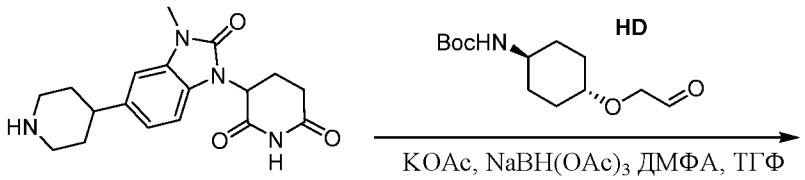


HD

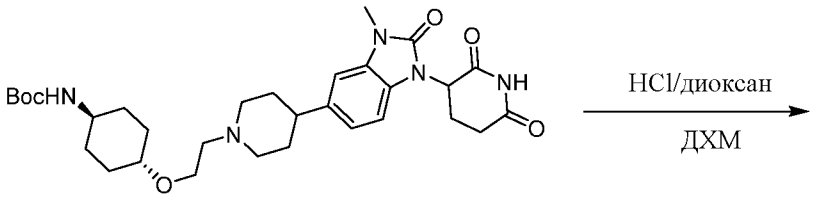
[001494] К раствору *трет*-бутил N-[4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]карбамата (500 мг, 1.93 ммоль, синтезировали согласно Стадиям 1-2 получения Промежуточного соединения GH) в ДХМ (5 мл) добавляли DMP (1.23 г, 2.89 ммоль, 895 мкл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь гасили с помощью $Na_2S_2O_3$ (20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл X 3), промывали раствором $NaHCO_3$ (20

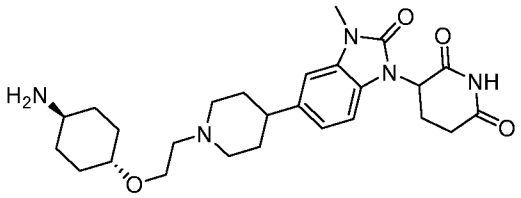
мл X 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/1) (Rf = 0.50, PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (490 мг, выход 98%) в виде коричневой маслянистой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.54 - 3.38 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.75 (d, J = 10.0 Гц, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.17 (dd, J = 6.0, 12.8 Гц, 4H).

[001495] 3-[5-[1-[2-(4-Аминоциклогексокси)этил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HE)



DB





HE

[001496] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[4-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]этокси]циклогексил]карбамат

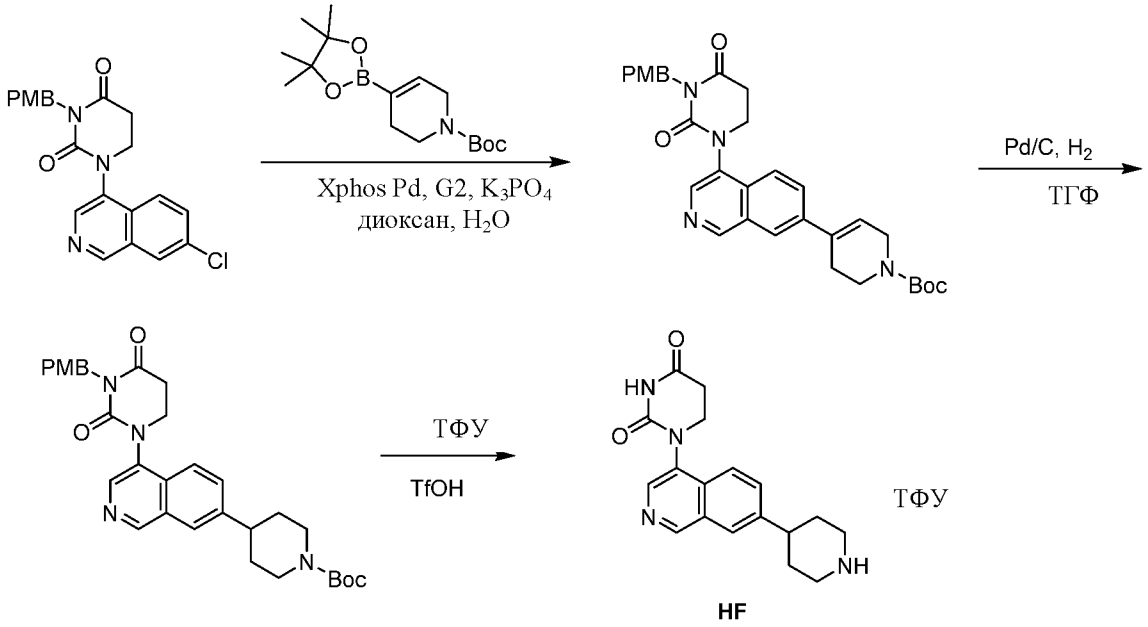
[001497] К раствору *трет*-бутил N-[4-(2-оксоэтокси)циклогексил]карбамата (150 мг, 582 мкмоль, Промежуточное соединение HD) и 3-[3-метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (186 мг, 408 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение DB) в смешанном растворителе - ДМФА (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли KOAc (572 мг, 5.83 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 6 мин. После этого к вышеуказанному раствору добавляли $NaBH(OAc)_3$ (247 мг, 1.17 ммоль). Смесь затем перемешивали при 0 °C в течение

2.4 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (0.5 мл), затем концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 11%-41%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (80.0 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 584.2 $(M+H)^+$.

[001498] Стадия 2 - 3-[5-[1-[2-(4-Аминоциклогексокси)этил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001499] К раствору *трет*-бутил N-[4-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]этокси]циклогексил]карбамата (100 мг, 171 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (20.0 мг, выход 19%, ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 484.1 $(M+H)^+$.

[001500] 1-[7-(4-Пиперидил)-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение HF)



[001501] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-(4-(3-(4-метоксибензил)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)изохинолин- 7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

[001502] К раствору 1-(7-хлоризохинолин-4-ил)-3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (150 мг, 378 мкмоль, синтезировали согласно Стадиям 1-2 получения Промежуточного соединения BM) и *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил -1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-

дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (140 мг, 454 мкмоль, CAS# 286961-14-6) в диоксане (2.0 мл) и воде (0.2 мл) добавляли Xphos Pd G2 (29.8 мг, 37.8 мкмоль) и K_3PO_4 (160 мг, 757 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. По завершении реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 67%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 543.4 $(M+H)^+$.

[001503] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-(4-(3-(4-метоксибензил)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)изохинолин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат

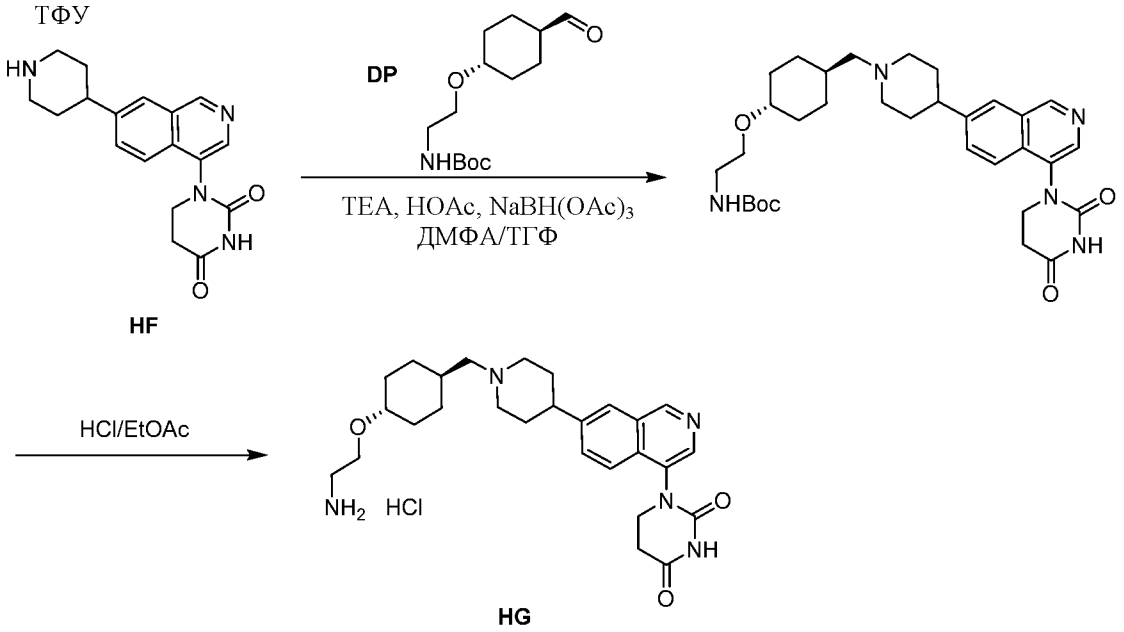
[001504] К раствору *трет*-бутил 4-(4-(3-(4-метоксибензил)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)изохинолин-7-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (160 мг, 294 мкмоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 294 мкмоль, 10 мас.%) под N_2. Смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 часа под баллоным H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали через целит, затем промывали с помощью ТГФ (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 72%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6, 8.8 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.13 (d, J = 11.0 Гц, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 545.2 $(M+H)^+$.

[001505] Стадия 3 - 1-(7-(Пиперидин-4-ил)изохинолин-4-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион

[001506] Раствор *трет*-бутил 4-(4-(3-(4-метоксибензил)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)изохинолин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (40.0 мг, 73.4 мкмоль) в ТФУ (1.0 мл) и TfOH (0.05 мл) перемешивали при 70 °C в течение 3 часов. По завершении остаток концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18, 150 мм * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-MeCN]; B%: 1%-15%, 11.5 мин), и затем дополнительно очищали с

помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge, 150 мм * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 0%-26%, 11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1.03 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 Гц) δ 10.53 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.09 (d, J = 12.0 Гц , 2H), 3.00 - 2.72 (m, 4H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 1.80 (d, J = 12 Гц, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 325.0 $(M+H)^+$.

[001507] 1-[7-[1-[[4-(2-Аминоэтокси)циклогексил]метил]-4-пиперидил]-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение HG)



[001508] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[4-[[4-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-7-изохинолил]-1-пиперидил]метил]циклогексокси]этил]карбамат

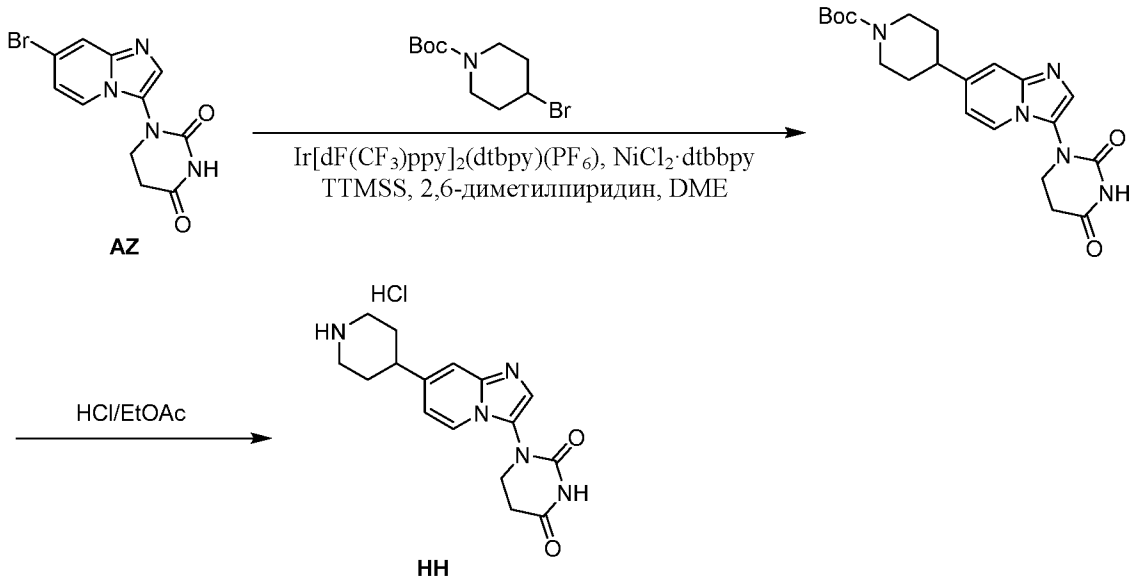
[001509] К раствору 1-[7-(4-пиперидил)-4-изохинолил]гексагидропиримидин-2,4-диона (134 мг, 305 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение HF), TEA (30.9 мг, 305 мкмоль) и HOAc (36.7 мг, 611 мкмоль) в ДМФА (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли *трет*-бутил N-[2-(4-формилциклогексокси)этил]карбамат (82.9 мг, 305 мкмоль, Промежуточное соединение DP) при -10 °C. Смесь перемешивали при -10 °C в течение 0.5 ч. Затем, к вышеуказанной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (97.1 мг, 458 мкмоль) при -10 °C, и смесь перемешивали при -10 °C в течение 1 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (0.05 мл). Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ

(колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 10%- 40%, 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 4.88 (t, *J* = 4.8 Гц, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 4H), 3.52 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.29 (d, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 2H), 3.07 - 2.89 (m, 7H), 2.87 - 2.70 (m, 3H), 2.63 - 2.41 (m, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 5H), 1.97 (d, *J* = 13.2 Гц, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.30 - 1.09 (m, 5H).

[001510] Стадия 2 - 1-[7-[1-[[4-(2-Аминоэтокси)циклогексил]метил]-4-пиперидил]-4-изохинолил] гексагидропиримидин-2,4-дион

[001511] Раствор *трет*-бутил N-[2-[4-[[4-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-7-изохинолил]-1-пиперидил]метил]циклогексокси]этил]карбамата (100 мг, 172 мкмоль) в HCl/EtOAc (3 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (89 мг, выход 99%, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 480.1 $(M+H)^+$.

[001512] 1-[7-(4-Пиперидил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение HH)



[001513] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилат

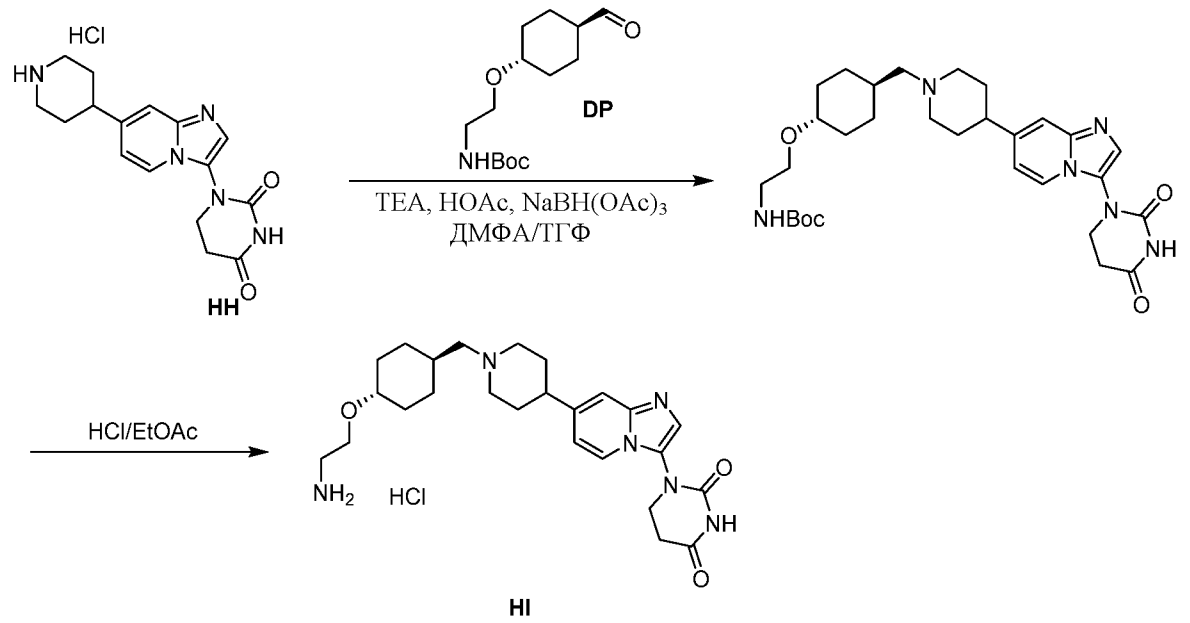
[001514] В 40 мл сосуд, оснащенный якорем мешалки, добавляли 1-(7-бромимидазо[1,2-

а]пиридин-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион (498 мг, 1.61 ммоль, Промежуточное соединение AZ), *трет*-бутил 4-бромпиперидин-1-карбоксилат (553 мг, 2.10 ммоль, CAS# 180695-79-8), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (36.1 мг, 32.2 мкмоль), $NiCl_2 \cdot dtbbpy$ (19.2 мг, 48.3 мкмоль), TTMSS (400 мг, 1.61 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (345 мг, 3.22 ммоль) в DME (50 мл). Реакционную смесь перемешивали и облучали 4 × 50 Вт [455 нм] синей светодиодной лампой (на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания температуры реакции на уровне 25 °C в течение 14 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 3.78 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 5H), 1.82 (d, J = 12.8 Гц, 2H), 1.54 (m, J = 4.4, 12.4 Гц, 2H), 1.42 (s, 9H).

[001515] Стадия 2 - 1-[7-(4-Пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001516] Раствор *трет*-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилата (220 мг, 532 мкмоль) в HCl/EtOAc (4 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (186 мг, выход 99%, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) m/z 314.0 $(M+H)^+$.

[001517] 1-[7-[1-[[4-(2-Аминоэтокси)циклогексил]метил]-4-пиперидил]имидазо[1,2-а]пиридин-3 -ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение HI)



[001518] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексокси]этил]карбамат

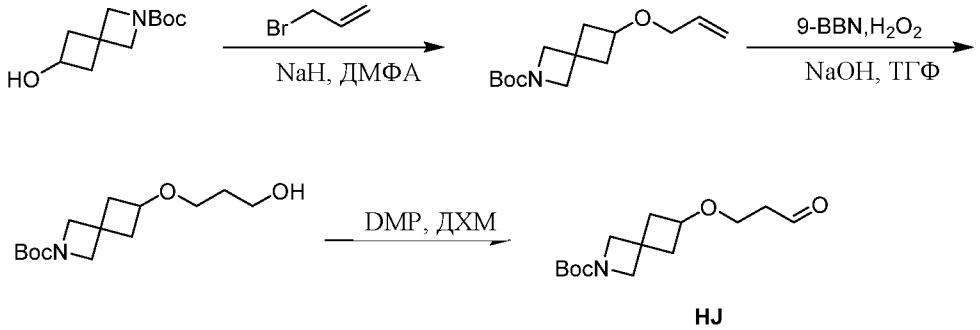
[001519] К раствору 1-[7-(4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (103 мг, 294 мкмоль, HCl, Промежуточное соединение HH), TEA (29.8 мг, 294 мкмоль) и HOAc (35.4 мг, 589 мкмоль) в ДМФА (1 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли *трет*-бутил N-[2-(4-формилциклогексокси)этил]карбамат (80 мг, 294 мкмоль, Промежуточное соединение DP) при -10 °C. Смесь перемешивали при -10 °C в течение 0.5 ч. Затем, к вышеуказанной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (93.7 мг, 442 мкмоль) при -10 °C, и смесь перемешивали при -10 °C в течение 1 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (0.05 мл). Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 1%-30%, 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.91 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Гц, 1H), 5.38 - 4.84 (m, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 4H), 3.28 (d, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m,

3H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.08 (d, *J* = 10.4 Гц, 2H), 1.95 (d, *J* = 13.2 Гц, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.28 - 1.18 (m, 2H), 1.14 - 1.03 (m, 2H).

[001520] Стадия 2 - 1-[7-[1-[[4-(2-Аминоэтокси)циклогексил]метил]-4-пиперидил]имидазо[1,2-а]пиридин-3 -ил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001521] Раствор *трет*-бутил N-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексокси]этил]карбамата (70.0 мг, 123 мкмоль) в HCl/EtOAc (3 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 96%, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 469.4 $(M+H)^+$.

[001522] *Трет*-бутил 6-(3-оксопропокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (Промежуточное соединение HJ)



HJ

[001523] Стадия 1 - *Трет*-бутил 6-аллилокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[001524] К раствору *трет*-бутил 6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1.00 г, 4.69 ммоль, CAS# 1147557-97-8) в ДМФА (20 мл) добавляли NaH (375 мг, 9.38 ммоль, чистота 60%) и 3-бромпроп-1-ен (850 мг, 7.03 ммоль, CAS# 106-95-6). Затем смесь перемешивали при 0 °C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь промывали соляным раствором (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.08 г, выход 90%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.99 - 5.84 (m, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 5.21 - 5.17 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 5H), 2.52 - 2.46 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

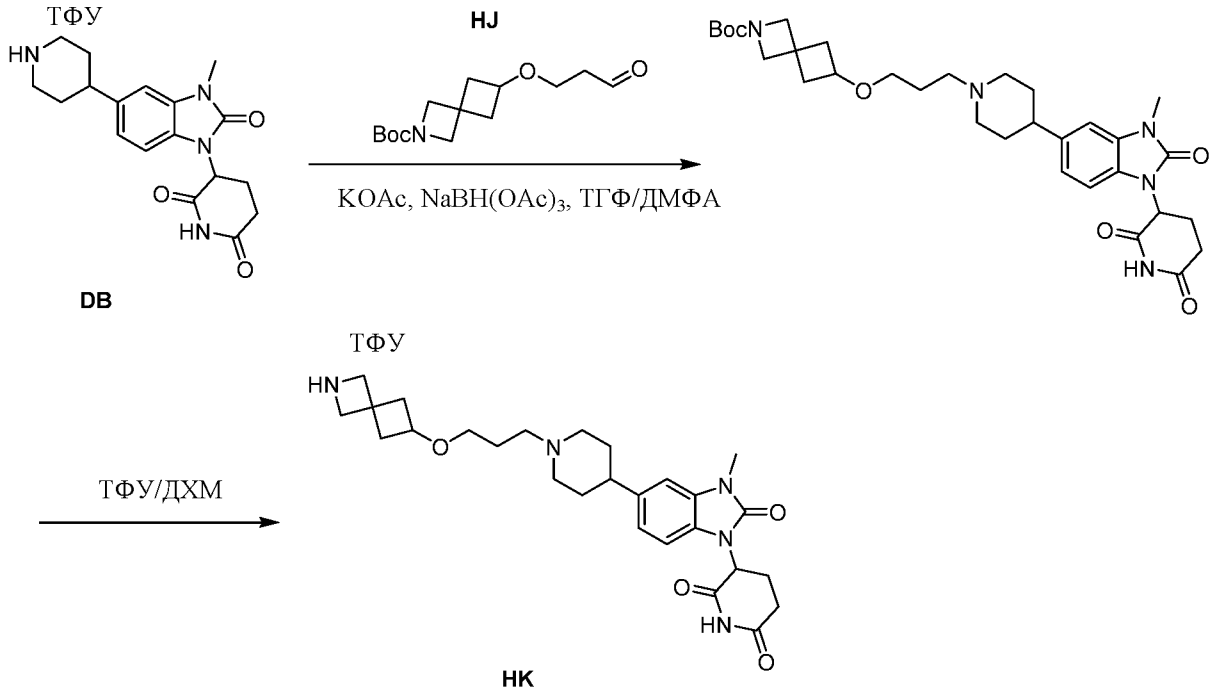
[001525] Стадия 2 - *Трет*-бутил 6-(3-гидроксипропокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[001526] К раствору *трет*-бутил 6-аллилокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1.08 г, 4.26 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли 9-BBN (0.5 М, 25.58 мл) при 0 °С. Смесь затем перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0 °С и добавляли деионизированную воду (1 мл) и NaOH (3 М, 6 мл). После этого добавляли H_2O_2 (4.77 г, 39.2 ммоль, 28% раствор) при 0 °С, и смесь перемешивали в течение 30 мин. По завершении смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (10 мл х 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 69%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.89 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 3H), 3.75 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

[001527] Стадия 3 - *Трет*-бутил 6-(3-оксопропокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[001528] К раствору *трет*-бутил 6-(3-гидроксипропокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (200 мг, 737 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляли DMP (375 мг, 884 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили раствором $Na_2S_2O_3$•$5H_2O$ (10 мл), затем экстрагировали с помощью ДХМ (3 Х 20 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 45%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.79 (s, 1H), 4.35 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.47 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 1.44 (s, 9H).

[001529] 3-[5-[1-[3-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)пропил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HK)



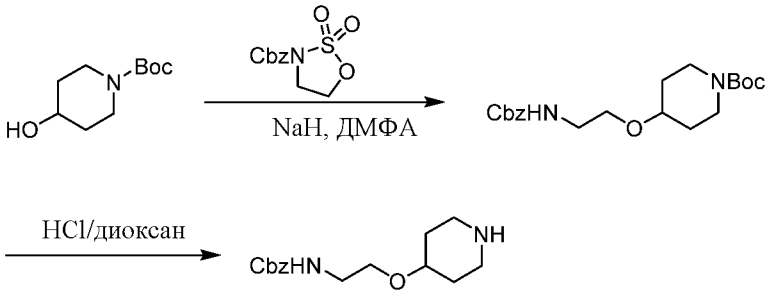
[001530] Стадия 1 - *Трет*-бутил 6-[3-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]пропокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

[001531] К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (60.0 мг, 131 мкмоль, ТФУ соль, Промежуточное соединение DB) и *трет*-бутил 6-(3-оксопропокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (35.4 мг, 131 мкмоль, Промежуточное соединение HJ) в смеси растворителей ТГФ (2 мл) и ДМФА (0.5 мл) добавляли KOAc (129 мг, 1.31 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (55.7 мг, 262 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (0.5 мл) при 0 °C и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 12%-42%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС ($ЭРИ^+$) *m/z* 596.5 $(M+H)^+$.

[001532] Стадия 2 - 3-[5-[1-[3-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)пропил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001533] К раствору *трет*-бутил 6-[3-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]пропокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (50.0 мг, 83.9 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (2.31 г, 20.2 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 часа. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (50.0 мг, выход 97%, ТФУ соль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 496.2 $(M+H)^+$.

[001534] Бензил N-[2-(4-пиперидилокси)этил]карбамат (Промежуточное соединение HL)



HL

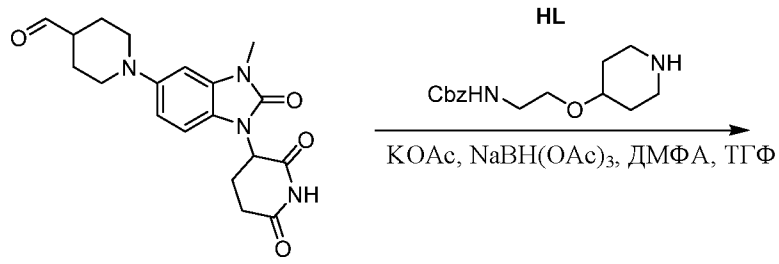
[001535] Стадия 1 - Бензил 4-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этокси]пиперидин-1-карбоксилат

[001536] К раствору бензил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1.70 ммоль, CAS# 95798-23-5) в ДМФА (8 мл) порциями добавляли NaH (136 мг, 3.40 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч и затем добавляли бензил 2,2-диоксооксатиазолидин-3-карбоксилат (437 мг, 1.70 ммоль, CAS# 1215021-54-7). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 15.5 ч. Реакционную смесь промывали соляным раствором (30 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 46%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.20 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.97 - 2.95 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 4.4 Гц, 2H), 1.39 (s, 9H). ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 401.1 $(M+Na)^+$.

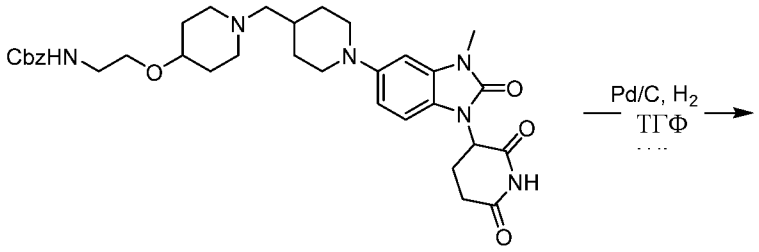
[001537] Стадия 2 - Бензил N-[2-(4-пиперидилокси)этил]карбамат

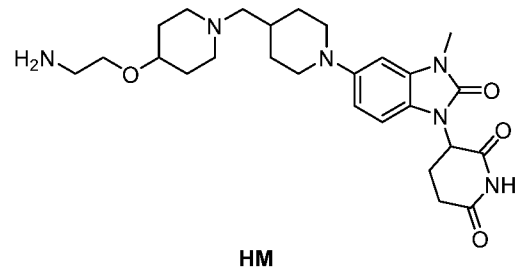
[001538] К раствору *трет*-бутил 4-[2-(бензилоксикарбониламино)этокси]пиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 290 мкмоль) в ДХМ (1.5 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 6.75 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 96%, ТФУ) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 279.2 $(M+H)^+$.

[001539] 3-[5-[4-[[4-(2-Аминоэтокси)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HM)



DM





HM

[001540] Стадия 1 - Бензил N-[2-[[1-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]метил]-4-пиперидил]окси]этил]карбамат

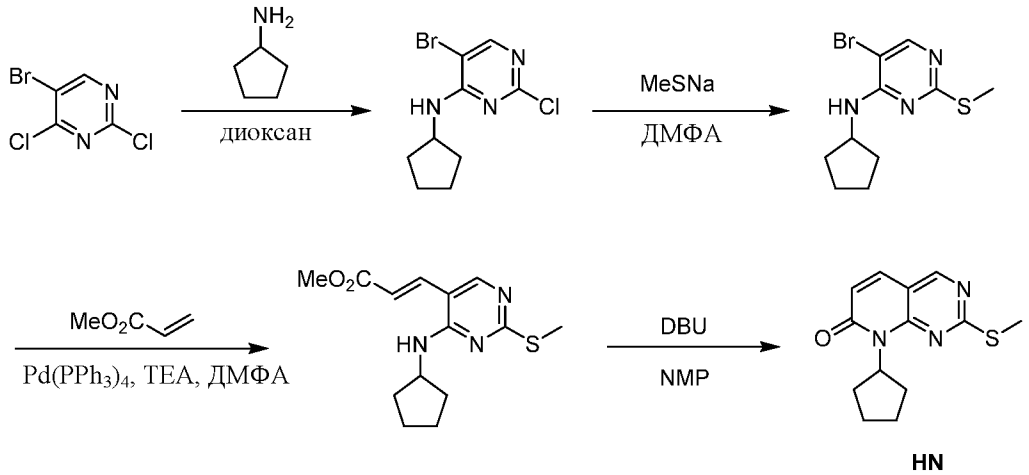
[001541] К раствору бензил *N*-[2-(4-пиперидилокси)этил]карбамата (110 мг, 280 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение HL) и 1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (103 мг, 280 мкмоль, Промежуточное соединение DM) в смеси растворителей ТГФ (2

мл) и ДМФА (0.5 мл) добавляли KOAc (275 мг, 2.80 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (118 мг, 560 мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (0.5 мл) при 0 °C и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 0%-30%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (60.0 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 633.5 $(M+H)^+$.

[001542] Стадия 2 - 3-[5-[4-[[4-(2-Аминоэтокси)-1-пиперидил]метил]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001543] К раствору бензил *N*-[2-[[1-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]метил]-4-пиперидил]окси]этил]карбамата (60.0 мг, 94.8 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли Pd/C (40.0 мг, 94.8 мкмоль, 10 мас.%) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч под H_2 (20 фунтов на кв. дюйм). По завершении реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 499.2 $(M+H)^+$.

[001544] 8-Циклопентил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (Промежуточное соединение HN)



HN

[001545] Стадия 1 - 5-Бром-2-хлор-N-циклопентилпиримидин-4-амин

[001546] К раствору 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (5.00 г, 21.9 ммоль, CAS# 36082-50-5) в диоксане (100 мл) добавляли циклопентанамин (2.24 г, 26.3 ммоль, CAS# 1003-03-8). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 6 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (100 мл) при 25 °C, и затем

экстрагировали этилацетатом (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (7.50 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 4H).

[001547] Стадия 2 - 5-Бром-N-циклопентил-2-метилсульфанилпиримидин-4-амин

[001548] Раствор 5-бром-2-хлор-N-циклопентилпиримидин-4-амина (2.00 г, 7.23 ммоль) в ДМФА (20 мл) три раза дегазировали и продували N_2, и затем к смеси добавляли NaSMe (1.29 г, 18.4 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (2.00 г, выход 95%) в виде не совсем белого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 5.27 (d, J = 4.0 Гц, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.53 - 1.45 (m, 2H).

[001549] Стадия 3 - Метил (E)-3-[4-(циклопентиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил]проп-2-еноат

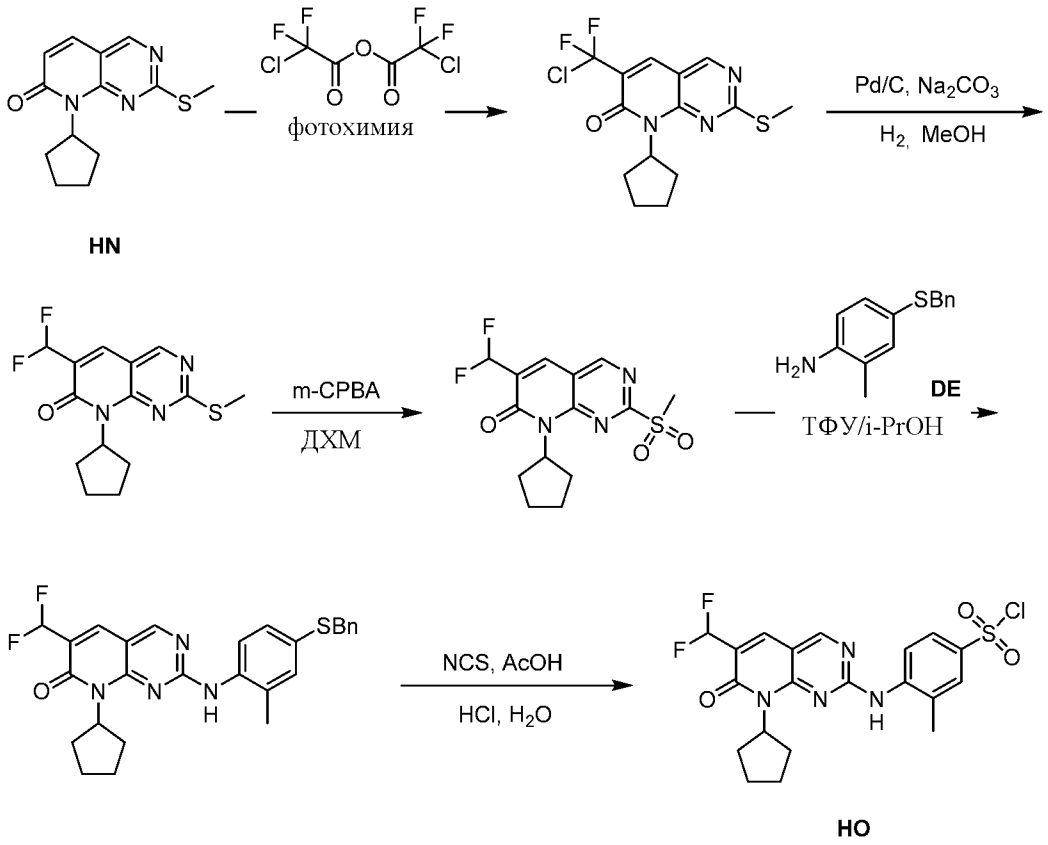
[001550] Смесь 5-бром-N-циклопентил-2-метилсульфанилпиримидин-4-амина (2.00 г, 6.94 ммоль), TEA (2.11 г, 20.8 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (801 мг, 693 мкмоль) в ДМФА (20 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем к смеси добавляли метил проп-2-еноат (3.11 г, 36.1 ммоль, CAS# 96-33-3), и затем смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Затем сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с

получением указанного в заголовке соединения (1.37 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.49 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 6.27 (dd, J = 1.2, 15.6 Гц, 1H), 5.08 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 4H), 1.53 - 1.45 (m, 2H).

[001551] Стадия 4 - 8-Циклопентил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[001552] К раствору метил (E)-3-[4-(циклопентиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил]проп-2-еноата (1.00 г, 3.41 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли DBU (2.59 г, 17.0 ммоль). Смесь перемешивали при 120 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (20 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (484 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 262.0 $(M+1)^+$.

[001553] 4-[[8-Циклопентил-6-(дифторметил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение HO)



[001554] Стадия 1 - 6-[Хлор(дифтор)метил]-8-циклопентил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[001555] В 40 мл сосуд, оснащенный якорем мешалки, добавляли 8-циклопентил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (1.00 г, 3.83 ммоль, Промежуточное соединение HN), (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетат (2.09 г, 8.60 ммоль, CAS# 2834-23-3), 1-оксидо-4-фенилпиридин-1-ий (1.31 г, 7.65 ммоль) и $Ru(bpy)_3Cl_2.6H_2O$ (28.6 мг, 38.2 мкмоль) в сухом ACN (10 мл). Сосуд закупоривали и обеспечивали атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали 4 × 50 Вт [455 нм] синей светодиодной лампой (на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания температуры реакции на уровне 25 °C в течение 14 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка; подвижная фаза: [вода (ТФУ)-ACN]; B%: 35%-85%, 30 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1.10 г, выход 83%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.51

(s, 1H), 5.87 (q, J = 8.8 Гц, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 346.0 $(M+H)^+$.

[001556] Стадия 2 - 8-Циклопентил-6-(дифторметил)-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[001557] К раствору 6-[хлор(дифтор)метил]-8-циклопентил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1.10 г, 3.18 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли Na_2CO_3 (505 мг, 4.77 ммоль) и Pd/C (600 мг, 3.18 ммоль, 10 мас.%). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 4 ч под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (990 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.02 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 1H), 5.90 - 5.81 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 2H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.67 - 1.62 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 311.9 $(M+H)^+$.

[001558] Стадия 3 - 8-Циклопентил-6-(дифторметил)-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[001559] К раствору 8-циклопентил-6-(дифторметил)-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (990 мг, 3.18 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли m-CPBA (968 мг, 4.77 ммоль, 85% раствор) при 0 °C. Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 8 часов. По завершении смесь гасили с помощью $Na_2S_2O_3$ $5H_2O$ (50 мл), промывали раствором $NaHCO_3$ (3 X 50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 X 50 мл). Органический слой затем промывали соляным раствором (3 X 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE/EA=62/38) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 4 %) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.41 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.58 - 8.46 (m, 1H), 7.20 - 6.87 (m, 1H), 5.87 - 5.76 (m, 1H), 3.48 - 3.45 (m, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 344.0 $(M+H)^+$.

[001560] Стадия 4 - 2-(4-Бензилсульфанил-2-метиланилино)-8-циклопентил-6-(дифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

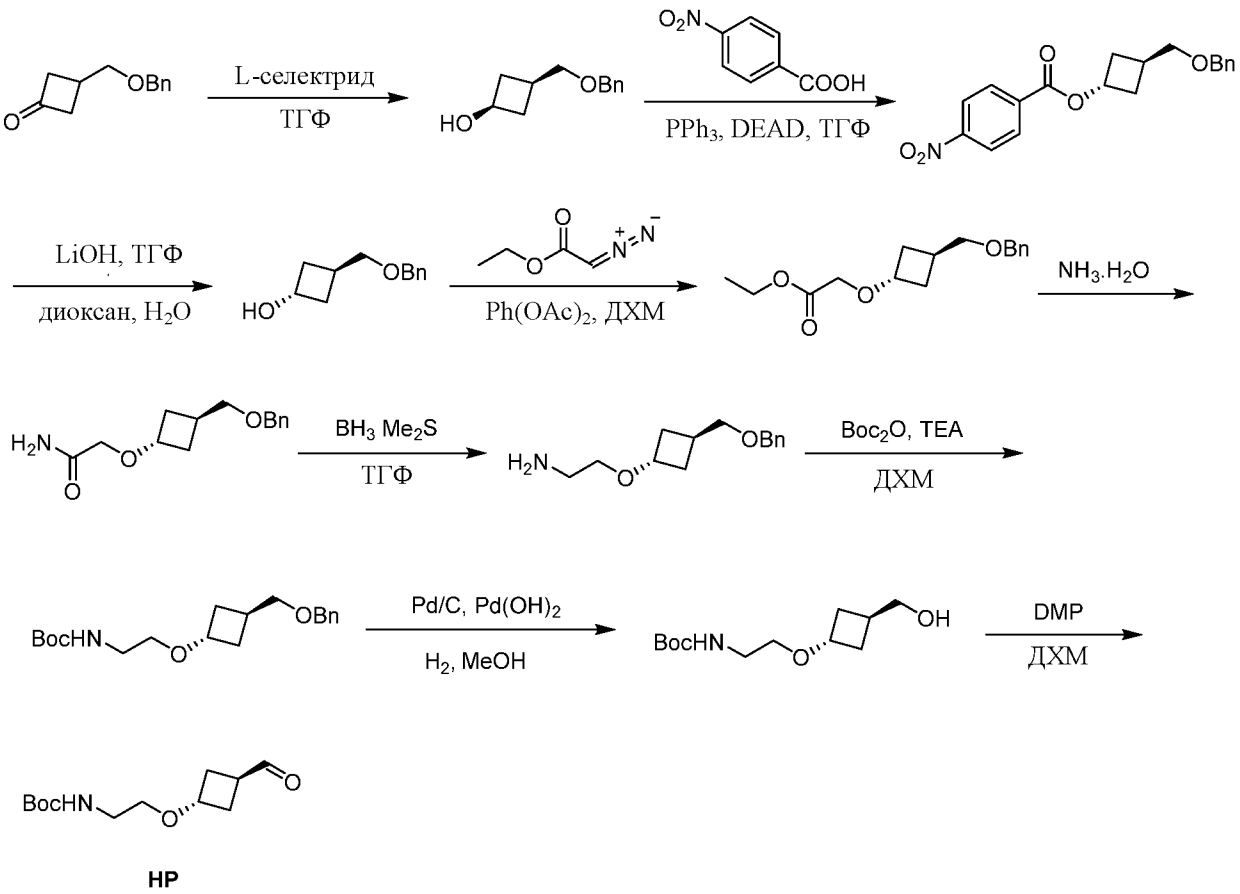
[001561] К раствору 8-циклопентил-6-(дифторметил)-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (500 мг, 1.46 ммоль) и 4-

бензилсульфанил-2-метиланилина (667 мг, 2.91 ммоль, Промежуточное соединение DE) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли ТФУ (1.66 г, 14.56 ммоль). Смесь перемешивали при 85 °C в течение 6 ч. По завершении смесь охлаждали до к.т., разбавляли посредством H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 30 мл). Объединенные органические фазы промывали соляным раствором (2 X 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE/EA=63/37) с получением указанного в заголовке соединения (195 мг, выход 27%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.63 - 9.58 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 5H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.02 - 6.74 (m, 1H), 5.78 - 5.48 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.65 - 1.36 (m, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 493.1 $(M+H)^+$.

[001562] Стадия 5 - 4-[[8-Циклопентил-6-(дифторметил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид

[001563] К раствору 2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-8-циклопентил-6-(дифторметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (195 мг, 395 мкмоль) в смешанном растворителе - ACN (2 мл), AcOH (200 мкл) и H_2O (20 мкл) добавляли NCS (158 мг, 1.19 ммоль). Смесь перемешивали в темноте при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 10 мл). Органический слой промывали соляным раствором (3 X 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и жидкость концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE/EA=85/15) с получением указанного в заголовке соединения (165 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.04 - 6.74 (m, 1H), 5.74 - 5.60 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 4H), 1.46 - 1.39 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 468.7 $(M+H)^+$.

[001564] *Трет*-бутил N-[2-(3-формилциклобутокси)этил]карбамат (Промежуточное соединение HP)



HP

[001565] Стадия 1 - 3-(Бензилоксиметил)циклобутанол

[001566] К раствору 3-(бензилоксиметил)циклобутанона (5.00 г, 26.2 ммоль, CAS# 172324-67-3) в ТГФ (50 мл) при -70 °C при перемешивании по каплям добавляли раствор три-вторбутилборогидрида лития (9.99 г, 52.5 ммоль), поддерживая температуру реакции ниже -65 °C. Реакционной смеси давали нагреться до 25 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 X 50 мл). Объединенный органический слой подкисляли 2 н. водным раствором HCl (30 мл), и перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. Затем органический слой промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE/EA=10/1) с получением указанного в заголовке соединения (3.50 г, выход 69%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.28 (m, 5H), 4.55 - 4.51 (m,

2H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 2H).

[001567] Стадия 2 - [3-(Бензилоксиметил)циклобутил] 4-нитробензоат

[001568] К раствору 3-(бензилоксиметил)циклобутанола (3.50 г, 18.2 ммоль) и 4-нитробензойной кислоты (6.08 г, 36.4 ммоль, CAS# 1044278-58-1) в ТГФ (100 мл) добавляли PPh_3 (9.55 г, 36.4 ммоль). Затем к вышеуказанному раствору по каплям добавляли раствор DEAD (6.34 г, 36.4 ммоль) в ТГФ (60 мл) при 0 °C. Смесь три раза дегазировали и продували N_2, и перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (50 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (3 X 50 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (3 X 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и органическую жидкость концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE/EA =92/8) с получением указанного в заголовке соединения (3.00 г, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.32 - 8.28 (m, 2H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.37 (q, *J* = 6.8 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.55 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 4H).

[001569] Стадия 3 - 3-(Бензилоксиметил)циклобутанол

[001570] К раствору [3-(бензилоксиметил)циклобутил] 4-нитробензоата (3 г, 8.79 ммоль) в смеси диоксана (30 мл) и H_2O (15 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (737 мг, 17.5 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 50 мл). Органический слой промывали соляным раствором (2 X 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.69 г, выход 100%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.27 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.47 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H).

[001571] Стадия 4 - Этил 2-[3-(бензилоксиметил)циклобутокси]ацетат

[001572] К раствору 3-(бензилоксиметил)циклобутанола (1.69 г, 8.79 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли диацетоксиродий (388 мг, 879 мкмоль) и этил 2-диазоацетат (4.01 г, 35.1 ммоль, CAS# 623-73-4). Смесь три раза дегазировали и продували N_2, и перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (50 мл) и экстрагировали с

помощью ДХМ (3 X 50 мл). Затем органический слой промывали соляным раствором (3 X 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и профильтрованную жидкость концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE/EA = от 100/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (2.40 г, выход 98%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.28 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 4.24 (d, *J* = 3.2 Гц, 2H), 4.17 - 4.14 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.46 (d, *J* = 6.8 Гц, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 4H), 1.31 - 1.29 (m, 3H).

[001573] Стадия 5 - 2-[3-(Бензилоксиметил)циклобутокси]ацетамид

[001574] К раствору этил 2-[3-(бензилоксиметил)циклобутокси]ацетата (2.40 г, 8.62 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $NH_3.H_2O$ (35.6 г, 284 ммоль, 28% раствор). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме, затем растворяли в EA (20 мл), разбавляли посредством H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 20 мл). Затем органический слой промывали соляным раствором (3 X 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и жидкость концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.60 г, выход 74%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 6.4 Гц, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.47 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 4H).

[001575] Стадия 6 - 2-[3-(Бензилоксиметил)циклобутокси]этанамин

[001576] К раствору 2-[3-(бензилоксиметил)циклобутокси]ацетамида (1.60 г, 6.42 ммоль) в ТГФ (18 мл) добавляли BH_3-Me_2S (10 М, 6.42 мл) при 25 °C. Смесь затем перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. По завершении смесь гасили с помощью MeOH (3 X 10 мл), и нагревали с обратным холодильником в течение 20 минут (три раза), и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.50 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 236.1 $(M+H)^+$.

[001577] Стадия 7 - *Трет*-бутил N-[2-[3-(бензилоксиметил)циклобутокси]этил]карбамат

[001578] К раствору 2-[3-(бензилоксиметил)циклобутокси]этанамина (1.50 г, 6.37 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TEA (967 мг, 9.56 ммоль) и Boc_2O (1.53 г, 7.01 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии (SiO_2, PE/EA=40/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.00 г, выход 46 %) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.38 - 7.25 (m, 5H), 6.76 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.00 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 3.42 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 3.23 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.02 (q, J = 6.0 Гц, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

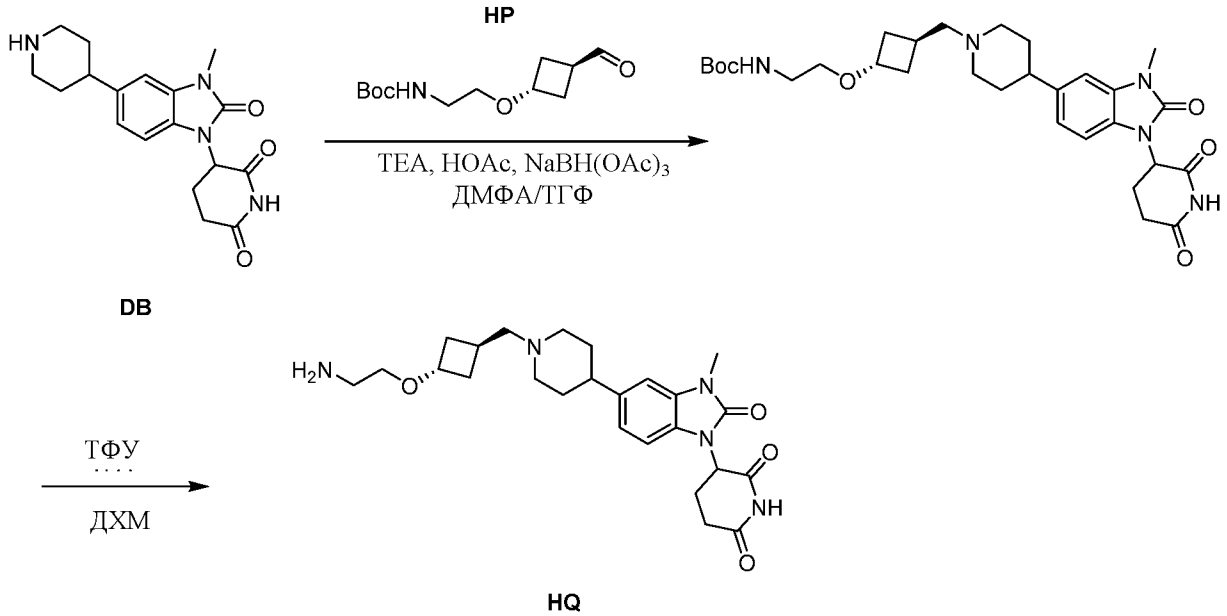
[001579] Стадия 8 - *Трет*-бутил N-[2-[3-(гидроксиметил)циклобутокси]этил]карбамат

[001580] К раствору *трет*-бутил N-[2-[3-(бензилоксиметил)циклобутокси]этил]карбамата (430 мг, 1.28 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (400 мг, 1.28 ммоль, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (430 мг, 612 мкмоль, 20 мас.%) в атмосфере Ar. Смесь затем перемешивали при 50 °C в течение 16 ч под H_2 (50 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, выход 98%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.90 (s, 1H), 4.05 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 3.64 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 2.41 (q, J = 6.8, 13.6 Гц, 1H), 2.12 - 2.09 (m, 2H), 1.79 - 1.54 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

[001581] Стадия 9 - *Трет*-бутил N-[2-(3-формилциклобутокси)этил]карбамат

[001582] К раствору *трет*-бутил N-[2-[3-(гидроксиметил)циклобутокси]этил]карбамата (310 мг, 1.26 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DMP (803 мг, 1.90 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении смесь гасили с помощью $Na_2S_2O_3$ $5H_2O$ (10 мл), промывали раствором $NaHCO_3$ (3 X 20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 X 20 мл). Органический слой промывали соляным раствором (3 X 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и жидкость концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (307 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.72 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 1H), 3.05 - 3.00 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 3H), 2.09 - 2.05 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

[001583] 3-[5-[1-[[3-(2-Аминоэтокси)циклобутил]метил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HQ)



[001584] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[3-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклобутокси]этил]карбамат

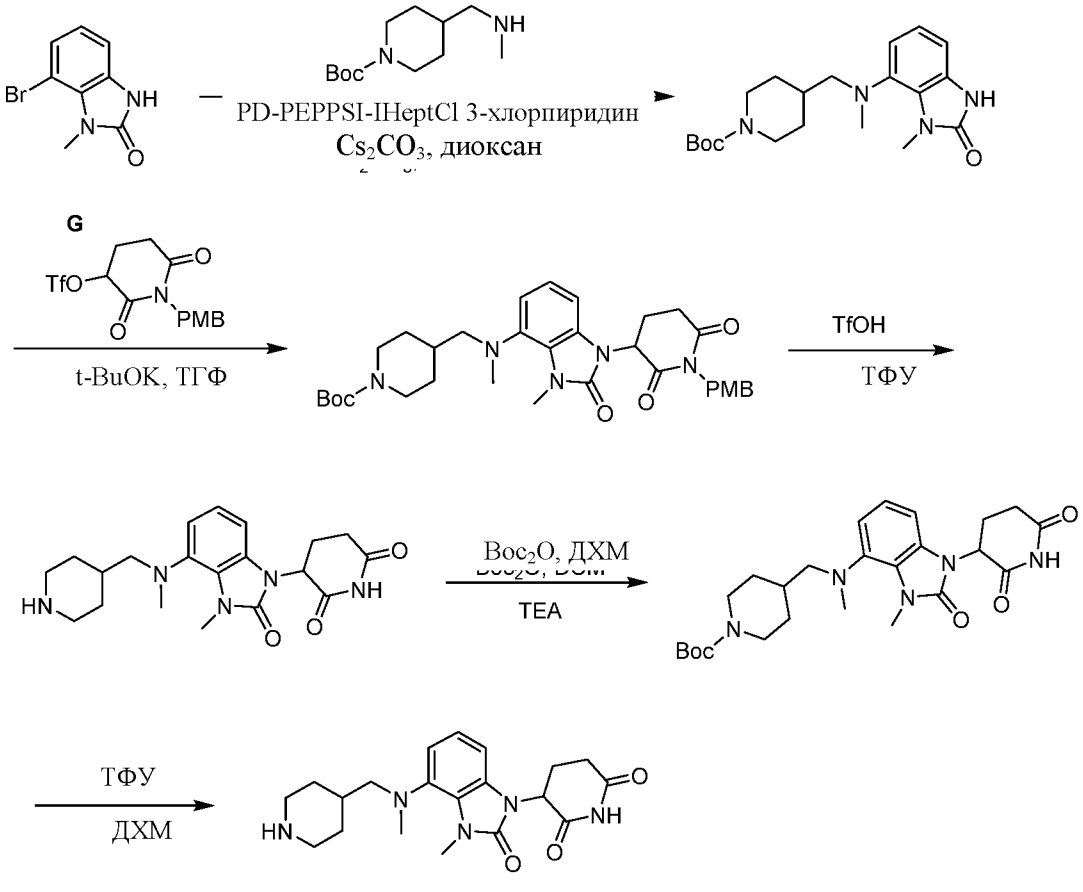
[001585] К раствору *трет*-бутил N-[2-(3-формилциклобутокси)этил]карбамата (307 мг, 1.26 ммоль, Промежуточное соединение HP) и 3-[3-метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (575 мг, 1.26 ммоль, ТФУ, Промежуточное соединение DB) в смеси ТГФ (8 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли TEA (255 мг, 2.52 ммоль). Смесь перемешивали при -10 °C в течение 5 мин. После этого к вышеуказанному раствору добавляли AcOH (227 мг, 3.79 ммоль) и затем смесь перемешивали при -10 °C в течение 25 мин. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (534 мг, 2.52 ммоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 3.5 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (3 мл) и затем концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0.1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (187 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 3.21 - 3.17 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 4H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H),

2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 6H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 570.4 (M+H)$^+$.

[001586] Стадия 2 - 3-[5-[1-[[3-(2-Аминоэтокси)циклобутил]метил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001587] К раствору *трет*-бутил N-[2-[3-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклобутокси]этил]карбамата (80.0 мг, 140 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (308 мг, 2.70 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (80.0 мг, выход 97 %, ТФУ) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 470.1 (M+H)$^+$.

[001588] 3-[3-Метил-4-[метил(4-пиперидилметил)амино]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HR)



HR

[001589] Стадия 1 - *Трет*-бутил-4-[[метил-(3-метил-2-оксо-1Н-бензимидазол-4-ил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат

[001590] Смесь 4-бром-3-метил-1Н-бензимидазол-2-она (100 мг, 440 мкмоль, синтезировали согласно Стадиям 1-3 получения Промежуточного соединения Н), *трет*-бутил 4-(метиламинометил) пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 440 мкмоль, CAS# 138022-02-3), Cs_2CO_3 (287 мг, 880 мкмоль), 1,3-бис[2,6-бис(1-этилпропил)фенил]-4,5-дихлор-2Н-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладия (38.0 мг, 44.0 мкмоль) и 4Å молекулярных сит в диоксане (2 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250*50 мм * 7 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 55% - 70%, 26 минут) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 3.90 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.81 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 2.63 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.65 - 1.65 (m, 1H), 1.69 (d, J = 10.4 Гц, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.04 - 0.95 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 374.2 $(M+H)^+$.

[001591] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-[[[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилат

[001592] К раствору *трет*-бутил 4-[[метил-(3-метил-2-оксо-1Н-бензимидазол-4-ил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (170 мг, 454 мкмоль) в ТГФ (1 мл) по каплям добавляли t-BuOK (92.0 мг, 817 мкмоль) при -10 °С. После добавления, смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, и затем по каплям добавляли [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат (225 мг, 590 мкмоль, Промежуточное соединение G) в ТГФ (1 мл) при -10 °С. Полученную смесь перемешивали при -10 °С в течение 12 часов. По завершении смесь гасили с помощью NH_4Cl (2 мл), разбавляли посредством H_2O (8 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (2 Х 5 мл). Органический слой затем промывали соляным раствором (2 Х 3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в

заголовке соединения (274 мг, выход 100%) в виде красного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 606.2 (M+H)$^+$.

[001593] Стадия 3 - 3-[3-Метил-4-[метил (4-пиперидилметил)амино]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001594] К раствору *трет*-бутил 4-[[[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2, 6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (270 мг, 446 мкмоль) в TfOH (0.3 мл) добавляли ТФУ (3.70 г, 32.4 ммоль, 2.4 мл). Смесь затем перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 386.2 (M+H)$^+$.

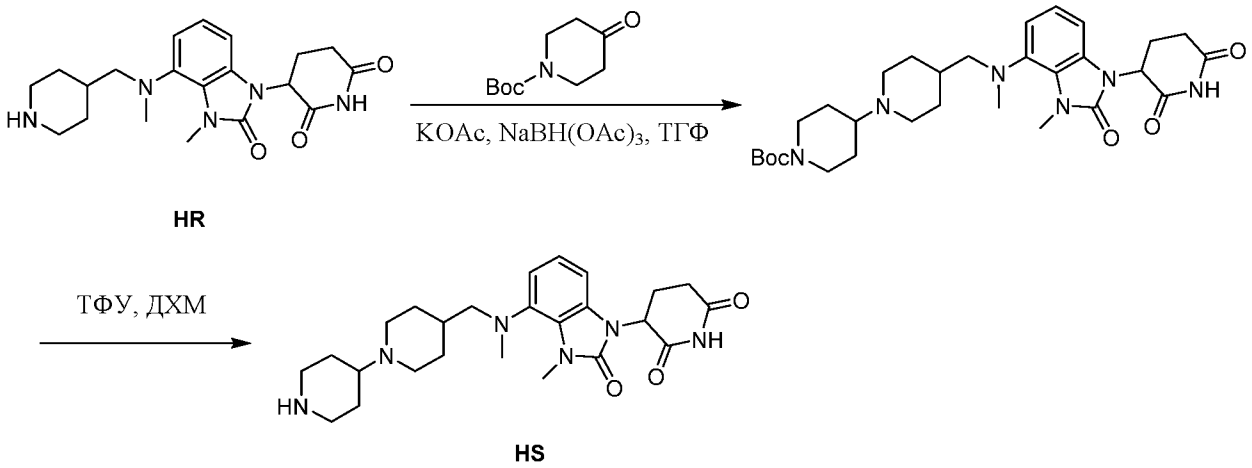
[001595] Стадия 4 - *Трет*-бутил 4-[[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-метиламино] метил]пиперидин-1-карбоксилат

[001596] К раствору 3-[3-метил-4-[метил(4-пиперидилметил)амино]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (170 мг, 441 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТЕА (134 мг, 1.32 ммоль, 185 мкл) и *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутил карбонат (106 мг, 485 мкмоль, 112 мкл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 5.23 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 4.13 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.97 - 2.71 (m, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.75 (d, *J* = 12 Гц, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.17 (s, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 486.0 (M+H)$^+$.

[001597] Стадия 5 - 3-[3-Метил-4-[метил(4-пиперидилметил)амино]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001598] К раствору *трет*-бутил 4-[[[1-(2,6 -диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (90.0 мг, 185 мкмоль) в ДХМ (0.5 мл) добавляли ТФУ (578 мг, 5.06 ммоль, 375 мкл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 386.3 (M+H)$^+$.

[001599] 3-[3-Метил-4-[метил-[[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]метил]амино]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HS)



[001600] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[4-[[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-метиламино]метил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилат

[001601] К раствору 3-[3-метил-4-[метил(4-пиперидилметил)амино]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (71 мг, 184 мкмоль, Промежуточное соединение HR) и *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (367 мг, 1.84 ммоль, CAS# 79009-07-3) в ТГФ (3 мл) медленно добавляли KOAc (362 мг, 3.68 ммоль) при 0 °C. Затем по каплям добавляли $NaBH(OAc)_3$ (390 мг, 1.84 ммоль) при 0 °C, и полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 12 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 12%-42%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (70.0 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.52 - 3.33 (m, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 5H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 5H), 1.66 - 1.58 (m, 6H), 1.45 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 569.3 $(M+H)^+$.

[001602] Стадия 2 - 3-[3-Метил-4-[метил-[[1-(4-пиперидил)-4-пиперидил]метил]амино]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001603] К раствору *трет*-бутил 4-[4-[[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-метиламино]метил]-1-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (30.0 мг, 52.8 мкмоль) в ДХМ (0.5 мл) добавляли ТФУ (770 мг,

6.75 ммоль, 0.5 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, выход 98%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 469.3 $(M+H)^+$.

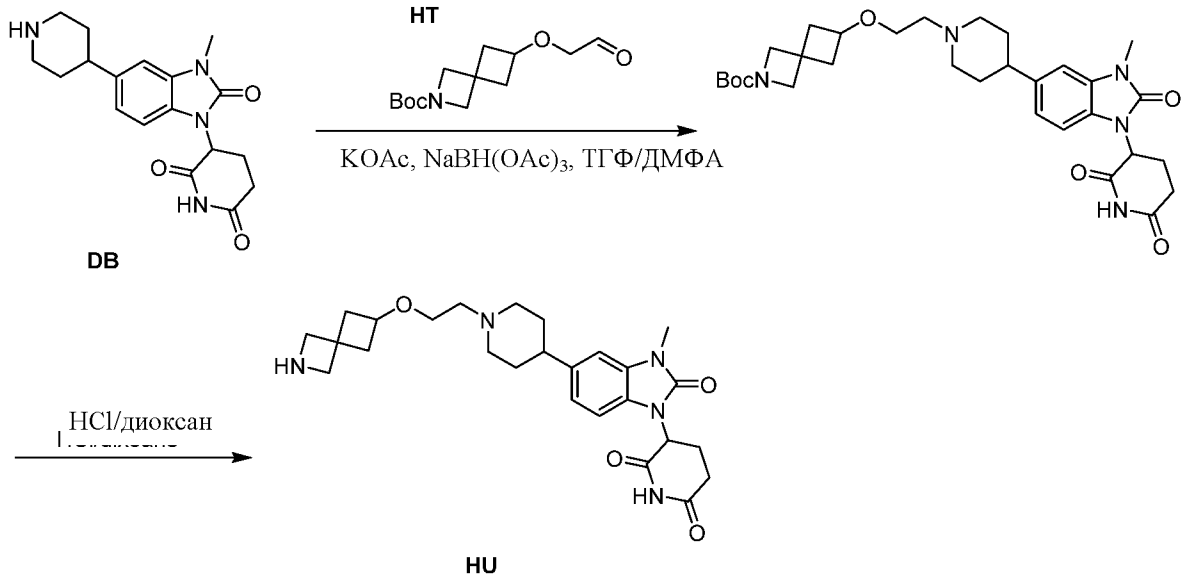
[001604] <u>*Трет*-бутил 6-(2-оксоэтокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (Промежуточное соединение HT)</u>



HT

[001605] К раствору *трет*-бутил 6-(2-гидроксиэтокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (250 мг, 971 мкмоль, синтезировали согласно Стадии 1-2 получения Промежуточного соединения FE) в ДХМ (3 мл) добавляли DMP (535 мг, 1.26 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (0.1 мл) при 25 °C, и затем разбавляли посредством H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью EA (10 мл X 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл X 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (248 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.53 - 9.51 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.76 (d, J = 18.6 Гц, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

[001606] 3-[5-[1-[2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)этил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HU)



[001607] Стадия 1 - *Трет*-бутил 6-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]этокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

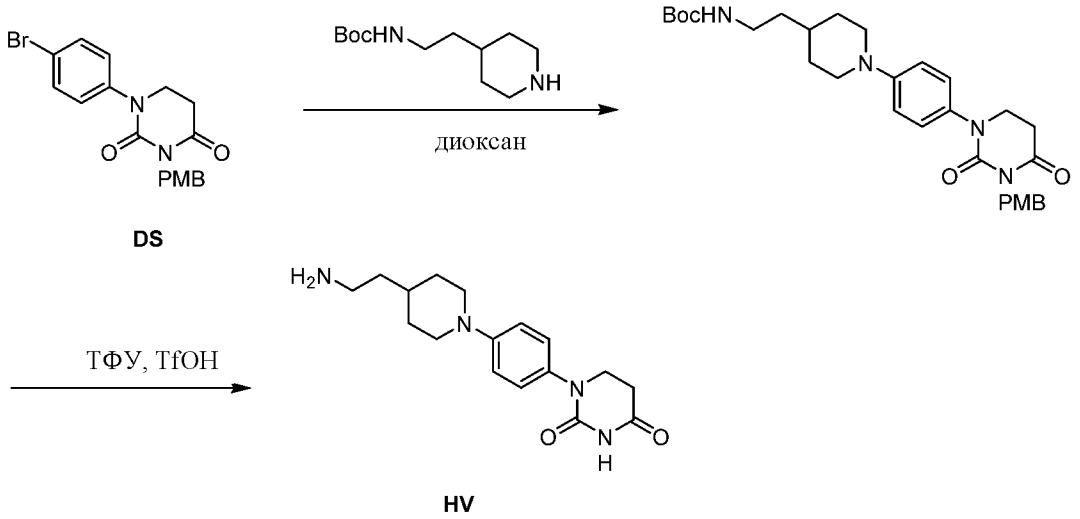
[001608] К раствору *трет*-бутил 6-(2-оксоэтокси)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (240 мг, 940 мкмоль, Промежуточное соединение HT) и 3-[3-метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (284 мг, 752 мкмоль, HCl, Промежуточное соединение DB) в ТГФ (0.5 мл) и ДМФА (0.5 мл) добавляли KOAc (923 мг, 9.40 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (398 мг, 1.88 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 23%-53%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 583.0 $(M+H)^+$.

[001609] Стадия 2 - 3-[5-[1-[2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-6-илокси)этил]-4-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001610] К раствору *трет*-бутил 6-[2-[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]этокси]-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (80 мг, 137 мкмоль) в ДХМ (0.4 мл) добавляли ТФУ (616 мг, 5.40 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.2 ч. По завершении

реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, выход 79%, ТФУ) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 482.7 $(M+H)^+$.

[001611] 1-[4-[4-(2-Аминоэтил)-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение HV)



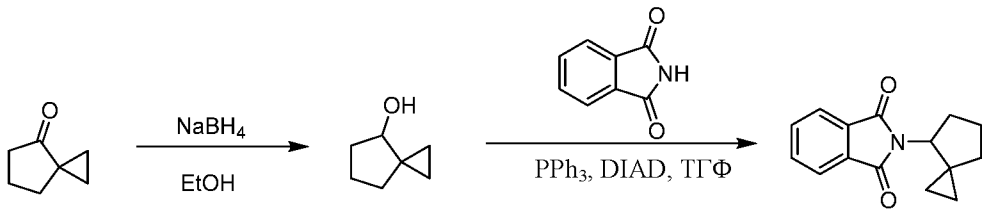
[001612] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]этил]карбамат

[001613] Смесь 1-(4-бромфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (500 мг, 1.28 ммоль, Промежуточное соединение DS), *трет*-бутил N-[2-(4-пиперидил)этил]карбамата (293 мг, 1.28 ммоль, CAS# 165528-81-4), 1,3-бис[2,6-бис(1-этилпропил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладия (165 мг, 192 мкмоль, CAS# 1435347-24-2) и Cs_2CO_3 (837 мг, 2.57 ммоль) в диоксане (5 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 29%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 537.4 $(M+H)^+$.

[001614] Стадия 2 - 1-[4-[4-(2-Аминоэтил)-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001615] Приготовляли раствор *трет*-бутил N-[2-[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]этил]карбамата (50 мг, 93.1 мкмоль) в ТФУ (0.8 мл) и TfOH (0.1 мл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме и ДМСО (1 мл) и добавляли DIEA до достижения pH=8. Смесь затем разбавляли водой и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 17%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 317.0 $(M+H)^+$.

[001616] Спиро[2.4]гептан-7-амин (Промежуточное соединение HW)



HW

[001617] Стадия 1 - Спиро[2.4]гептан-7-ол

[001618] К раствору спиро[2.4]гептан-7-она (4.50 г, 40.8 ммоль, CAS# 5771-32-4) в EtOH (40 мл) добавляли $NaBH_4$ (3.91 г, 103 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (10 мл). Смесь разбавляли посредством EA (400 мл), промывали водой (200 мл X 3), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2.91 г, выход 63%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4.28 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 0.77 - 0.69 (m, 1H), 0.43 - 0.29 (m, 3H).

[001619] Стадия 2 - 2-Спиро[2.4]гептан-7-илизоиндолин-1,3-дион

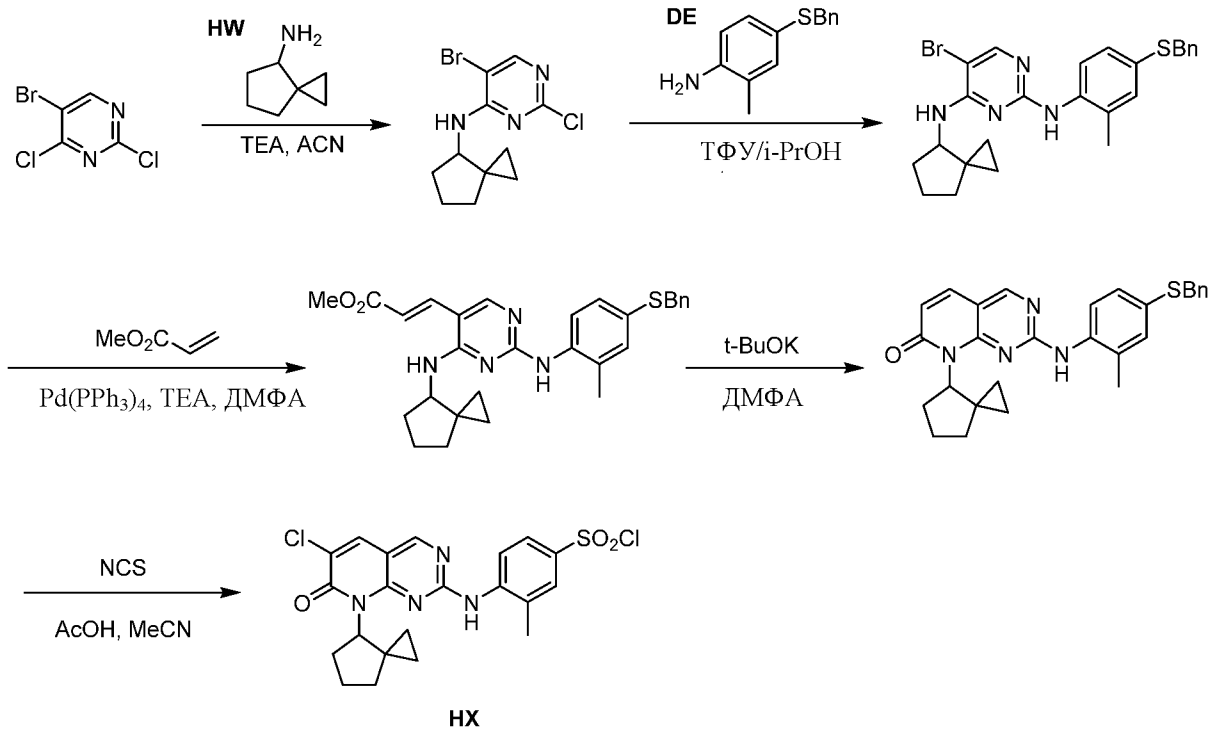
[001620] К раствору спиро[2.4]гептан-7-ола (2.40 г, 21.4 ммоль), изоиндолин-1,3-диона (3.78 г, 25.6 ммоль, CAS# 85-41-6) и PPh_3 (8.42 г, 32.0 ммоль) в ТГФ

(60 мл) добавляли DIAD (6.49 г, 32.0 ммоль) при 25 °C под N_2. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. По завершении к реакционной смеси добавляли ледяную воду (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью EA (200 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.7 г, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.83 (s, 4H), 4.32 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 2.26 - 2.10 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.49 - 1.34 (m, 1H), 0.63 - 0.54 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 2H), 0.32 - 0.24 (m, 1H).

[001621] Стадия 3 - Спиро[2.4]гептан-7-амин

[001622] К раствору 2-спиро[2.4]гептан-7-илизоиндолин-1,3-диона (1.4 г, 5.8 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (1.66 г, 33.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли ТГФ (30 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход 85%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.84 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.28 (s, 2H), 0.64 - 0.57 (m, 1H), 0.49 - 0.29 (m, 3H).

[001623] 4-[(6-Хлор-7-оксо-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение HX)



HX

[001624] Стадия 1 - 5-Бром-2-хлор-N-спиро[2.4]гептан-7-илпиримидин-4-амин

[001625] К раствору 5-бром-2,4-дихлорпиримидина (983 мг, 4.32 ммоль, CAS# 36082-50-5) и TEA (567 мг, 5.61 ммоль) в ACN (15 мл) добавляли спиро[2.4]гептан-7-амин (480 мг, 4.32 ммоль, Промежуточное соединение HW) при 0 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл X 2), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 30/1) с получением указанного в заголовке соединения (505 мг, выход 38%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 303.7 $(M+H)^+$.

[001626] Стадия 2 - N2-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-5-бром-N4-спиро[2.4]гептан-7-илпиримидин-2,4-диамин

[001627] К раствору 5-бром-2-хлор-N-спиро[2.4]гептан-7-илпиримидин-4-амина (450 мг, 1.49 ммоль) и 4-бензилсульфанил-2-метиланилина (375 мг, 1.64 ммоль, Промежуточное соединение DE) в IPA (10 мл) добавляли ТФУ (3.39 г, 29.7 ммоль) под N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч под N_2. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (100 мл). Органический слой промывали водой (70 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 54%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 496.9 $(M+H)^+$.

[001628] Стадия 3 - Метил (E)-3-[2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-4-(спиро[2.4]гептан-7-иламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еноат

[001629] К смеси N2-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-5-бром-N4-спиро[2.4]гептан-7-илпиримидин-2,4-диамина (340 мг, 686 мкмоль), TEA (208 мг, 2.06 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (158 мг, 137 мкмоль) в ДМФА (3.5 мл) добавляли метил проп-2-еноат (0.54 г, 6.27 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 90 °C в течение 16 ч под N_2. По завершении реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (70 мл X 2). Органический слой промывали водой (50 мл X 3), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от

10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 58%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 501.3 (M+H)$^+$.

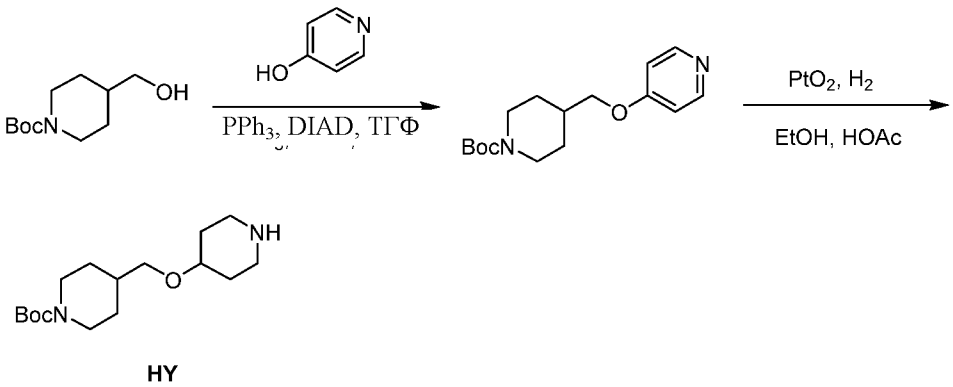
[001630] Стадия 4 - 2-(4-Бензилсульфанил-2-метиланилино)-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[001631] К раствору метил (E)-3-[2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-4-(спиро[2.4]гептан-7-иламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еноата (180 мг, 359 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли t-BuOK (121 мг, 1.08 ммоль) при 25 °C, и смесь перемешивали в течение 0.5 ч. Затем, реакционную смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (40 мл). Органический слой промывали водой (30 мл X 3), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 47%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 469.6 (M+H)$^+$.

[001632] Стадия 5 - 4-[(6-Хлор-7-оксо-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид

[001633] К раствору 2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (80.0 мг, 170 мкмоль) в HOAc (0.1 мл) и ACN (1 мл) в темноте добавляли NCS (91.1 мг, 682 мкмоль) и H_2O (30.7 мкг, 1.71 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч в темноте. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 479.0 (M+H)$^+$.

[001634] *Трет*-бутил 4-(4-пиперидилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение HY)



HY

[001635] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-(4-пиридилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

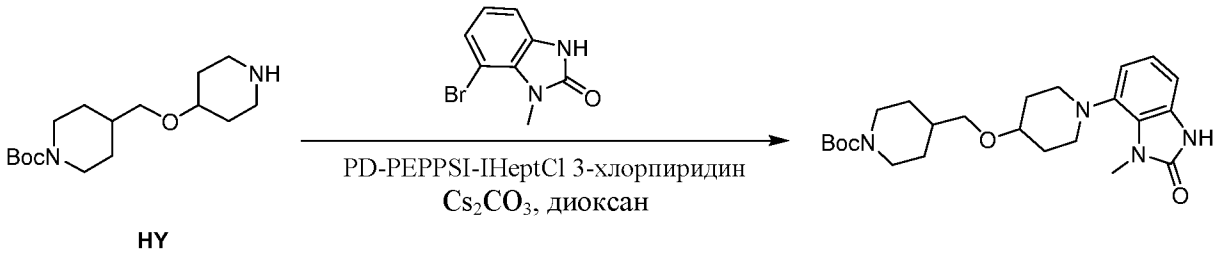
[001636] Смесь *трет*-бутил 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 46.5 ммоль, CAS# 123855-51-6), пиридин-4-ола (4.42 г, 46.5 ммоль, CAS# 626-64-2), PPh_3 (25.0 г, 93.0 ммоль) и DIAD (19.0 г, 93.0 ммоль, 18.0 мл) в ТГФ (50 мл) три раза дегазировали и продували N_2, и затем перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (4.9 г, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 6.82 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 4.18 (d, *J* = 4.0 Гц, 2H), 3.87 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.76 (t, *J* = 12.4 Гц, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 1H), 1.82 (d, *J* = 12.8 Гц, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 - 1.23 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 293.3 $(M+H)^+$.

[001637] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-(4-пиперидилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

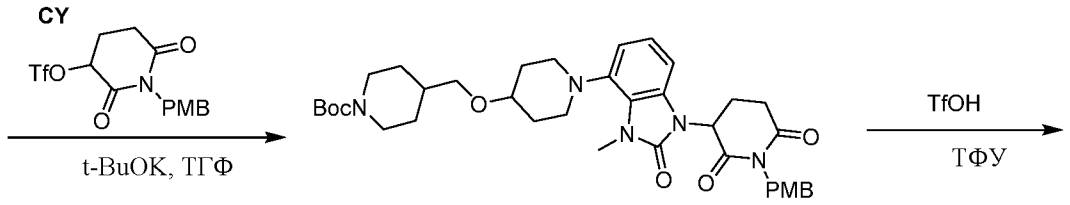
[001638] Смесь *трет*-бутил 4-(4-пиридилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 6.84 ммоль), PtO_2 (1.55 г, 6.84 ммоль) и HOAc (8.40 г, 140 ммоль, 8.00 мл) в EtOH (20 мл) три раза дегазировали и продували с помощью H_2. Затем смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 ч в атмосфере H_2. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2.00 г, выход 82%, HOAc соль) в виде

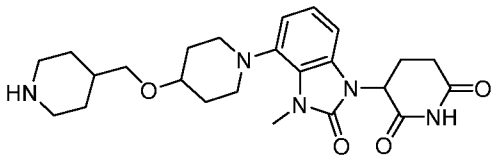
белого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 5.35 - 4.85 (m, 1H), 3.92 (d, J = 12.0 Гц, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.66 (t, J = 9.2 Гц, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.63 (d, J = 12.0 Гц, 3H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.09 - 0.93 (m, 3H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 299.1 (M+H)$^+$.

[001639] 3-[3-Метил-2-оксо-4-[4-(4-пиперидилметокси)-1-пиперидил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение HZ)



HY





HZ

[001640] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-4-пиперидил]оксиметил]пиперидин- 1-карбоксилат

[001641] Смесь *трет*-бутил 4-(4-пиперидилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 168 мкмоль, Промежуточное соединение HY), 4-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (150 мг, 661 мкмоль, синтезировали согласно Стадиям 1-3 получения Промежуточного соединения H), Cs_2CO_3 (1.35 г, 4.13 ммоль), 1,3-бис[2,6-бис(1-этилпропил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладия (71.0 мг, 83.0 мкмоль) и 4Å молекулярных сит в диоксане (1 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм *

10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 65% - 95%, 10 минут) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 445.3 (M+H)$^+$.

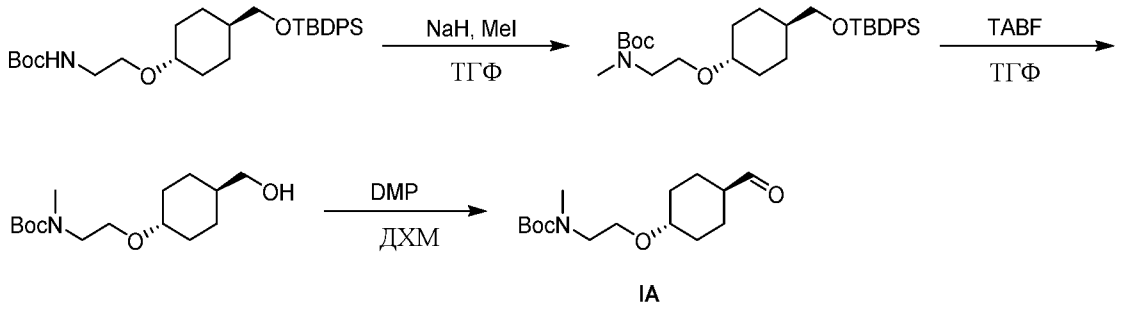
[001642] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-[[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

[001643] К раствору *трет*-бутил 4-[[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-4-пиперидил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 225 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли t-BuOK (46 мг, 405 мкмоль) и [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат (112 мг, 293 мкмоль, Промежуточное соединение CY). Смесь перемешивали при -10 °C в течение 6 ч. По завершении смесь гасили с помощью NH_4Cl (1 мл), разбавляли посредством H_2O (8 мл) и экстрагировали с помощью EA (2 X 5 мл). Органический слой затем промывали соляным раствором (2 X 3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, петролейный эфир : этилацетат = 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 77%) в виде красного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.21 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.75 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 1H), 4.86 - 4.70 (m, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 5H), 2.06 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 4H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 676.4 (M+H)$^+$.

[001644] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[4-(4-пиперидилметокси)-1-пиперидил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001645] К раствору *трет*-бутил 4-[[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]оксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 44.4 мкмоль) в ТФУ (0.8 мл) добавляли TfOH (170 мг, 1.13 ммоль, 100 мкл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, PE:EA = 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 97%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 456.1 (M+H)$^+$.

[001646] *Трет*-бутил N-[2-(4-формилциклогексокси)этил]-N-метилкарбамат (Промежуточное соединение IA)



IA

[001647] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил]-N-метилкарбамат

[001648] К раствору *трет*-бутил N-[2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил]карбамата (400 мг, 781 мкмоль, синтезировали согласно Стадиям 1-6 получения Промежуточного соединения DP) в ТГФ (4 мл) добавляли NaH (93.8 мг, 2.34 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и MeI (389 мкл, 6.25 ммоль) при 0 °C, затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 ч. По завершении смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (3 мл), затем промывали водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA = от 100:3 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 73%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.67 - 7.65 (m, 4H), 7.47 - 7.33 (m, 6H), 3.57 - 3.56 (m, 2H), 3.47 - 3.45 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.58 - 1.51 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.24 - 1.16 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 1.03 - 0.94 (m, 2H).

[001649] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексокси]этил]-N-метилкарбамат

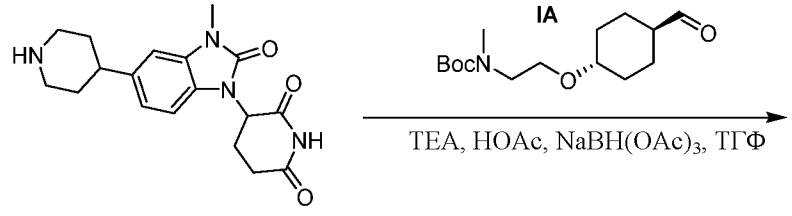
[001650] К раствору *трет*-бутил N-[2-[4-[[*трет*-бутил(дифенил)силил]оксиметил]циклогексокси]этил]-N-метилкарбамата (300 мг, 570 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли TBAF (1 M, 855 мкл), затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA = от 20:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 91%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400

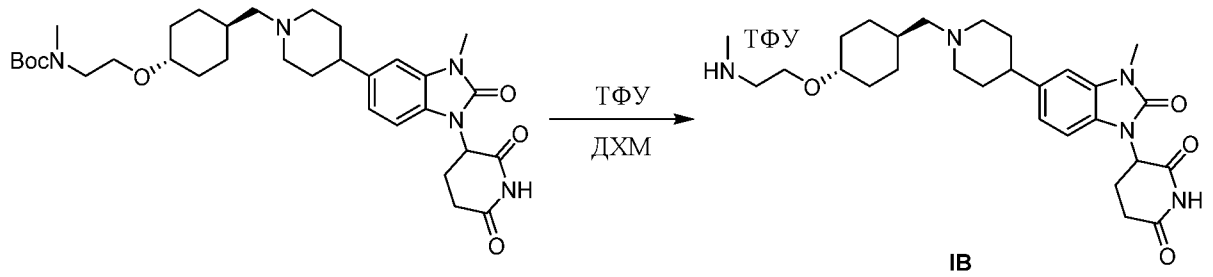
МГц, $CDCl_3$) δ 3.58 (s, 2H), 3.46 - 3.45 (m, 2H), 3.36 - 3.35 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.27 - 1.17 (m, 2H), 1.05 - 0.91 (m, 2H).

[001651] Стадия 3 - *Трет*-бутил N-[2-(4-формилциклогексокси)этил]-N-метилкарбамат

[001652] К раствору *трет*-бутил N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексокси]этил]-N-метилкарбамата (50.0 мг, 174 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DMP (110 мг, 261 мкмоль) при 0 °C, затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении смесь гасили пентагидратом тиосульфата натрия (5 мл) и $NaHCO_3$ (5 мл), и затем экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (30.0 мг, выход 60%) в виде желтого масла.

[001653] 3-[3-Метил-5-[1-[[4-[2-(метиламино)этокси]циклогексил]метил]-4-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение IB)





[001654] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексокси]этил]-N-метилкарбамат

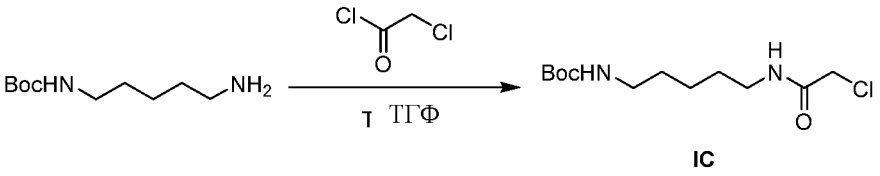
[001655] К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (38.4 мг, 84.1 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение DB) в ТГФ (1 мл) добавляли TEA (14.6 мкл, 105 мкмоль). Затем добавляли *трет*-бутил N-[2-(4-формилциклогексокси)этил]-N-метилкарбамат

(30.0 мг, 105 мкмоль, Промежуточное соединение IA) и HOAc (6.01 мкл, 105 мкмоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 0.5 ч. Далее добавляли $NaBH(OAc)_3$ (33.4 мг, 158 мкмоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 1.5 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (10.0 мг, выход 16%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 612.4 $(M+H)^+$.

[001656] Стадия 2 - 3-[3-Метил-5-[1-[[4-[2-(метиламино)этокси]циклогексил]метил]-4-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001657] К раствору *трет*-бутил N-[2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексокси]этил]-N-метилкарбамата (10.0 мг, 16.3 мкмоль) в ДХМ (0.5 мл) добавляли ТФУ (0.2 мл, 2.70 ммоль), затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (10.0 мг, выход 97%, ТФУ) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 512.2 $(M+H)^+$.

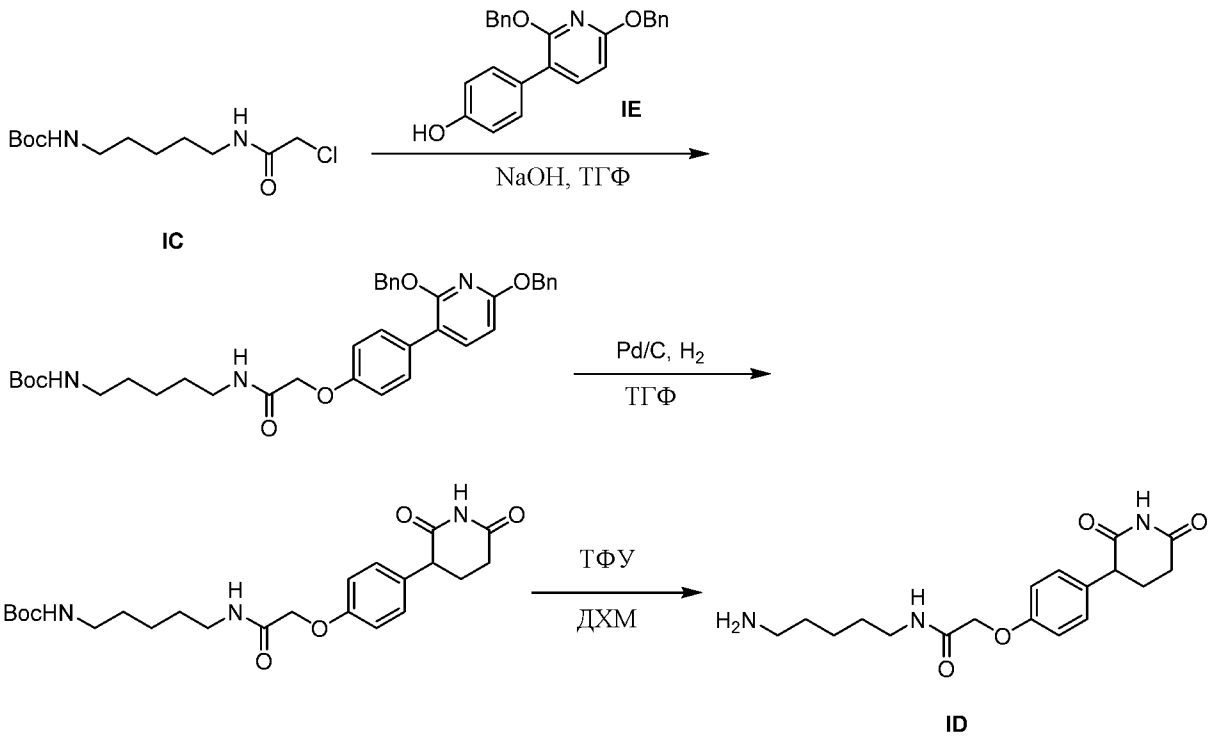
[001658] *Трет*-бутил N-[5-[(2-хлорацетил)амино]пентил]карбамат (Промежуточное соединение IC)



IC

[001659] К раствору *трет*-бутил N-(5-аминопентил)карбамата (500 мг, 2.47 ммоль, 514 мкл, CAS# 51644-96-3) в ТГФ (5 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (418 мг, 3.71 ммоль, 29.0 мкл, CAS#79-04-9) и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 178.9 $(M+H)^+$.

[001660] N-(5-аминопентил)-2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиацетамид (Промежуточное соединение ID)



[001661] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[5-[[2-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)феноксиацетил]амино]пентил]карбамат

[001662] К раствору *трет*-бутил N-[5-[(2-хлорацетил)амино]пентил]карбамата (500 мг, 1.79 ммоль, Промежуточное соединение IC) и 4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенола (206 мг, 538 мкмоль, Промежуточное соединение IE) в ТГФ (5 мл) добавляли NaOH (322 мг, 8.07 ммоль). Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (0.5 мл) и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (183 мг, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.05 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.50 - 7.29 (m, 12H), 6.97 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.38 (d, J = 12.8 Гц, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 4H), 2.07 (s, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.25 - 1.19 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 626.3 $(M+H)^+$.

[001663] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[5-[[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиацетил]амино]пентил]карбамат

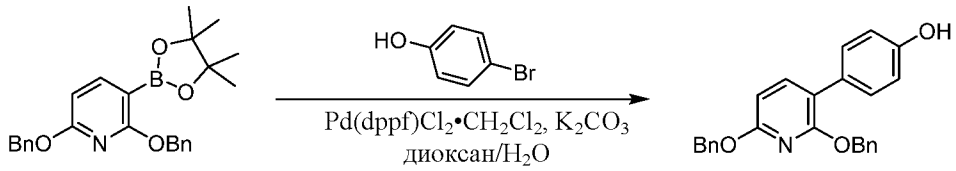
[001664] К раствору *трет*-бутил N-[5-[[2-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)феноксиацетил]амино] пентил] карбамата (173 мг, 276 мкмоль) в ТГФ

(2.00 мл) добавляли Pd/C (2.00 мг, 2.76 мкмоль, 10 мас.%). Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 1 ч под H_2. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (48.0 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 347.9 $(M-100)^+$.

[001665] Стадия 3 - N-(5-аминопентил)-2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиацетамид

[001666] Приготовляли раствор *трет*-бутил N-[5-[[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиацетил]амино]пентил]карбамата (48.0 мг, 107 мкмоль) в ТФУ (1 мл) и ДХМ (2 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (37.0 мг, выход 74%, ТФУ) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 347.9 $(M+H)^+$.

[001667] 4-(2,6-Бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенол (Промежуточное соединение IE)

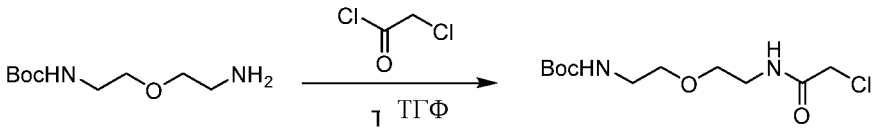


IE

[001668] Смесь 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (9.50 г, 22.8 ммоль, CAS# 2152673-80-6), 4-бромфенола (3.94 г, 22.8 ммоль, CAS# 106-41-2), K_2CO_3 (9.44 г, 68.3 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1.86 г, 2.28 ммоль) в диоксане (150 мл) и H_2O (30 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством H_2O (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (200 мл X 2). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaCl (200 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (7 г, выход 79%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Гц, 1H),

7.49 - 7.24 (m, 12H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.38 (d, *J* = 13.2 Гц, 4H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 384.2(M+H)$^+$.

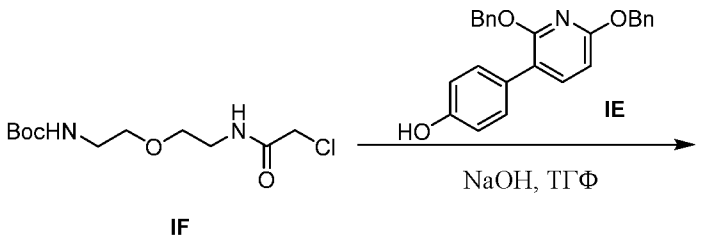
[001669] *Трет*-бутил N-[2-[2-[(2-хлорацетил)амино]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение IF)



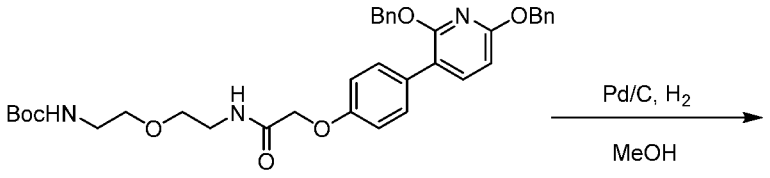
IF

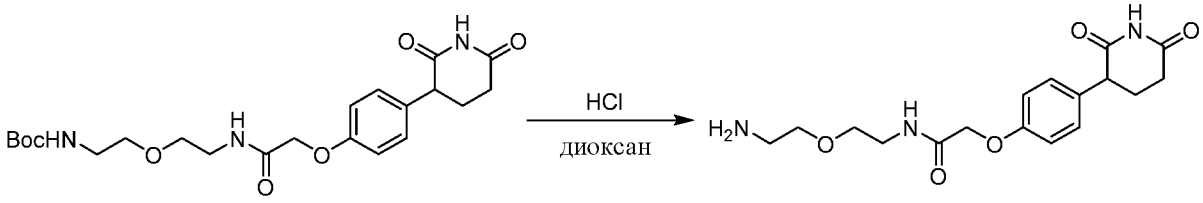
[001670] К раствору *трет*-бутил N-[2-(2-аминоэтокси)этил]карбамата (500 мг, 2.45 ммоль, CAS# 127828-22-2) в ДХМ (5 мл) добавляли TEA (743 мг, 7.34 ммоль). Затем к смеси добавляли 2-хлорацетилхлорид (331.75 мг, 2.94 ммоль, CAS#79-04-9) в ДХМ (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь разбавляли посредством ДХМ (60 мл) и промывали водой (50 мл X 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, выход 88%) в виде желтого масла.

[001671] N-[2-(2-аминоэтокси)этил]-2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиацетамид (Промежуточное соединение IG)



IF





IG

[001672] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[[2-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)феноксиJацетил]амино]этокси]этил] карбамат

[001673] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[(2-хлорацетил)амино]этокси]этил]карбамата (246 мг, 876 мкмоль, Промежуточное соединение IF) и 4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенола (120 мг, 312 мкмоль, Промежуточное соединение IE) в ДМФА (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (305 мг, 938 мкмоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 50 °C в течение 4 ч. По завершении смесь разбавляли посредством EA (50 мл) и промывали водой (30 мл X 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 1/1). Затем, сырой продукт дополнительно очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA) - ACN]; B%: 66%-96%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (196 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.08 (m, J = 5.6 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.23 (m, 8H), 6.97 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.81 - 6.69 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.36 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.05 (m, J = 5.6 Гц, 2H), 1.42 - 1.42 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

[001674] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиJацетил]амино]этокси]этил] карбамат

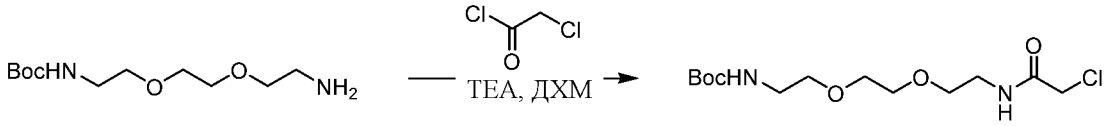
[001675] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[[2-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)феноксиJацетил]амино]этокси]этил]карбамата (100 мг, 159 мкмоль) в MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 159 мкмоль, 10 мас.%) в атмосфере N_2. Суспензию три раза дегазировали и продували с помощью H_2. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь разбавляли посредством MeOH (10 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, выход 82%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 350.0 $(M+H)^+$.

[001676] Стадия 3 - N-[2-(2-аминоэтокси)этил]-2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиJацетамид

[001677] Смесь *трет*-бутил N-[2-[2-[[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиJацетил]амино]этокси] этил]карбамата (59 мг, 131 мкмоль) в

HCl/EtOAc (4 M, 4 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 350.0 $(M+H)^+$.

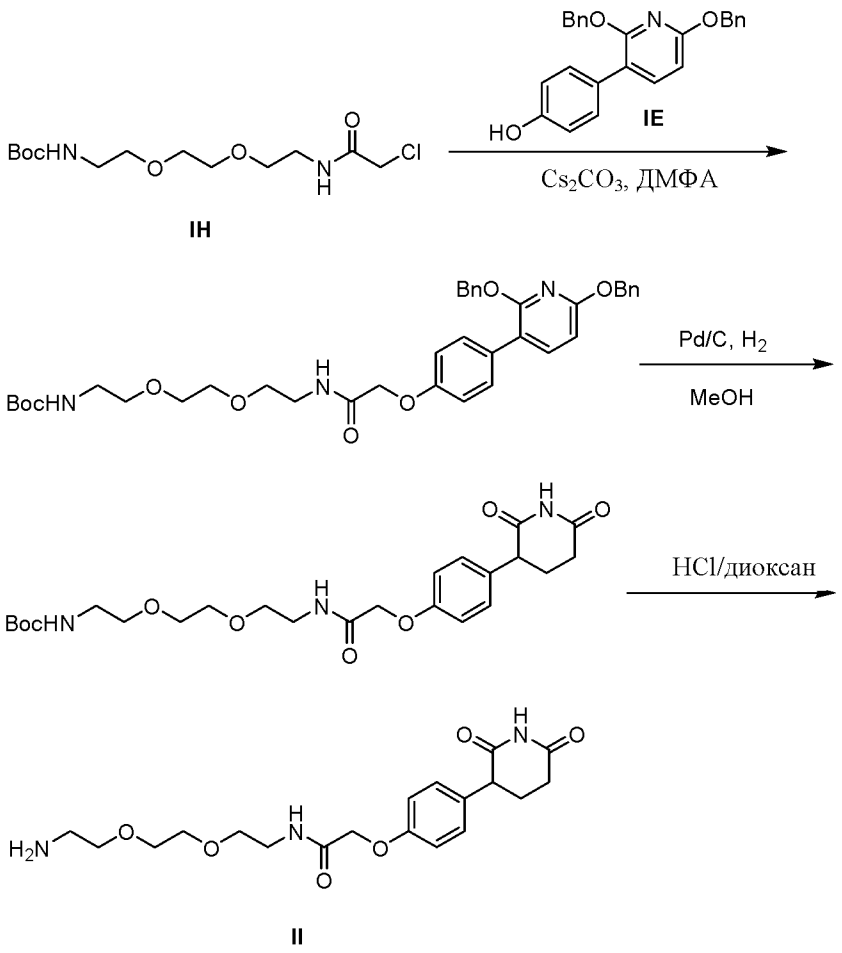
[001678] *Трет*-бутил N-[2-[2-[2-[(2-хлорацетил)амино]этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение IH)



IH

[001679] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]карбамата (500 мг, 2.01 ммоль, CAS# 153086-78-3) в ДХМ (3 мл) добавляли TEA (840 мкл, 6.04 ммоль). Затем по каплям добавляли раствор 2-хлорацетилхлорида (192 мкл, 2.42 ммоль, CAS# 79-04-9) в ДХМ (2 мл) при 0 °C, и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь разбавляли посредством ДХМ (50 мл) и промывали водой (40 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход 84%) в виде желтого масла.

[001680] N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиацетамид (Промежуточное соединение II)



[001681] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[2-[[2-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)феноксиацетил]амино]этокси]этокси] этил]карбамат

[001682] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[2-[(2-хлорацетил)амино]этокси]этокси]этил]карбамата (474 мг, 1.46 ммоль, Промежуточное соединение IH) и 4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенола (280 мг, 730 мкмоль, Промежуточное соединение IE) в ДМФА (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (713 мг, 2.19 ммоль), затем смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 часов. По завершении смесь фильтровали и фильтрат разбавляли посредством EA (40 мл) и промывали водой (30 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA = от 20:1 до 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, выход 97%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.07 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H),

7.40 - 7.32 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 13.6 Гц, 4H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.49 - 3.47 (m, 4H), 3.44 - 3.43 (m, 2H), 3.37 - 3.36 (m, 2H), 3.06 - 3.04 (m, 2H), 1.36 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 672.5 $(M+H)^+$.

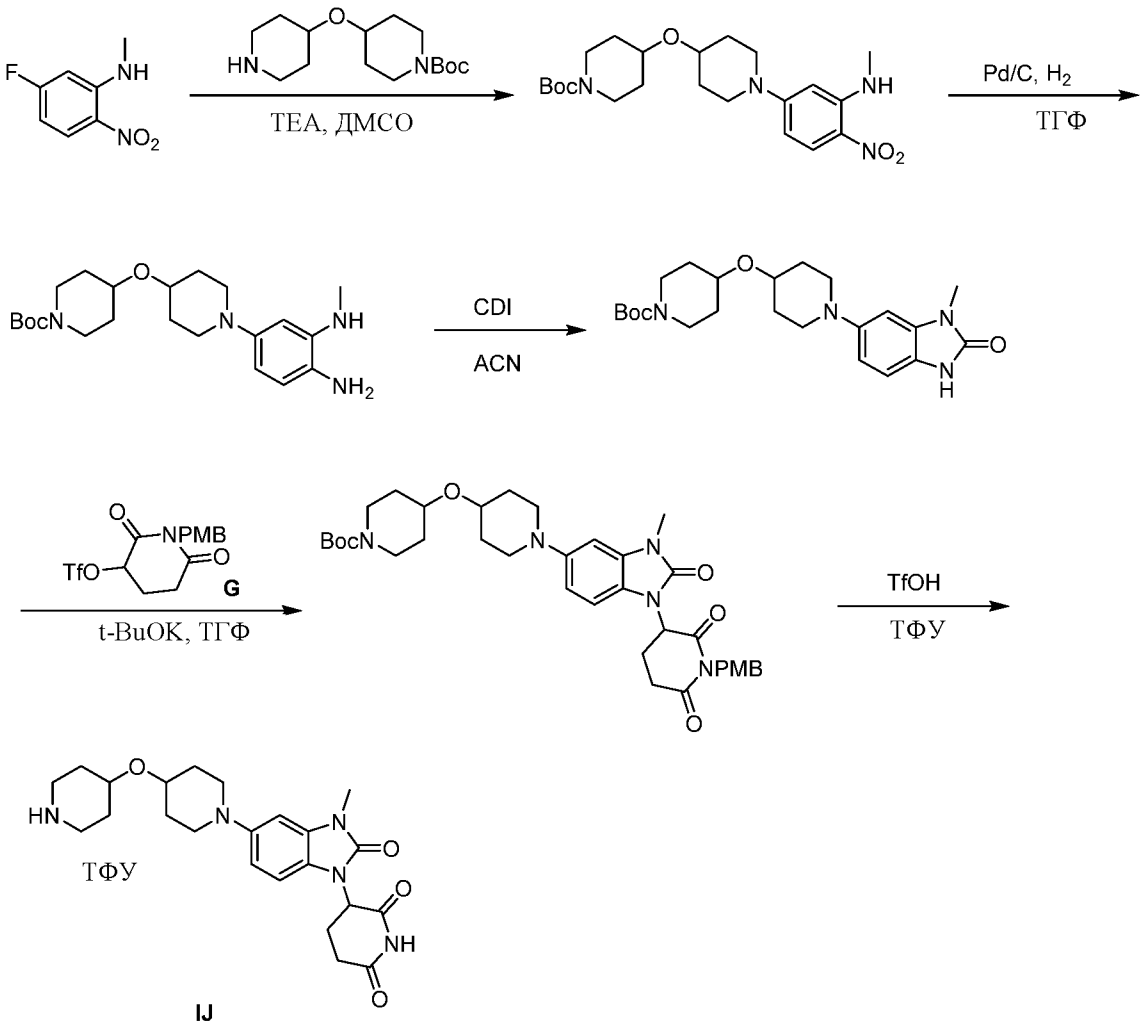
[001683] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[2-[[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенокси]ацетил]амино]этокси]этокси] этил]карбамат

[001684] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[2-[[2-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенокси]ацетил]амино]этокси]этокси]этил]карбамата (150 мг, 223 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли Pd/C (50.0 мг, 10 мас.%) в атмосфере N_2. Затем смесь три раза дегазировали и продували H_2, и затем перемешивали при 25 °C под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) в течение 2 ч. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 90%) в виде белой смолы. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 494.0 $(M+H)^+$.

[001685] Стадия 3 - N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенокси]ацетамид

[001686] Раствор *трет*-бутил N-[2-[2-[2-[[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенокси]ацетил]амино]этокси]этокси] этил]карбамата (50.0 мг, 101 мкмоль) в смеси HCl/диоксан (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40.0 мг, выход 91%, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 394.0 $(M+H)^+$.

[001687] 3-[3-Метил-2-оксо-5-[4-(4-пиперидилокси)-1-пиперидил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение IJ)



[001688] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[[1-[3-(метиламино)-4-нитрофенил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилат

[001689] Смесь 5-фтор-N-метил-2-нитроанилина (498 мг, 2.93 ммоль, CAS# 120381-42-2), TEA (889 мг, 8.79 ммоль, 1.22 мл) и *трет*-бутил 4-(4-пиперидилокси)пиперидин-1-карбоксилата (1.00 г, 3.52 ммоль, CAS# 845305-83-1) в ДМСО (12 мл) перемешивали при 50 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (90 мл) и промывали водой (30 мл X 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA = от 3:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.05 г, выход 82%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.35 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.47

- 6.36 (m, 1H), 5.92 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 3H), 3.68 - 3.59 (m, 3H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 4.8 Гц, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.36 - 1.27 (m, 2H)

[001690] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-[[1-[4-амино-3-(метиламино)фенил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилат

[001691] К раствору *трет*-бутил 4-[[1-[3-(метиламино)-4-нитрофенил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2.30 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 2.30 ммоль, 10 мас.%) под Ar. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь затем перемешивали под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 5 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (853 мг, выход 91%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.40 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.08 - 5.97 (m, 2H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.68 (d, *J* = 5.2 Гц, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.35 - 1.25 (m, 2H).

[001692] Стадия 3 - *Трет*-бутил 4-[[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-5-ил)-4-пиперидил]окси]пиперидин-1- карбоксилат

[001693] Смесь *трет*-бутил 4-[[1-[4-амино-3-(метиламино)фенил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 1.98 ммоль) и CDI (480 мг, 2.97 ммоль) в ACN (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 4 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ACN (5 мл). Затем смесь по каплям добавляли в воду (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (680 мг, выход 79%) в виде фиолетового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 3.68 - 3.53 (m, 4H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 9.6 Гц, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.35 - 1.26 (m, 2H).

[001694] Стадия 4 - *Трет*-бутил 4-[[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилат

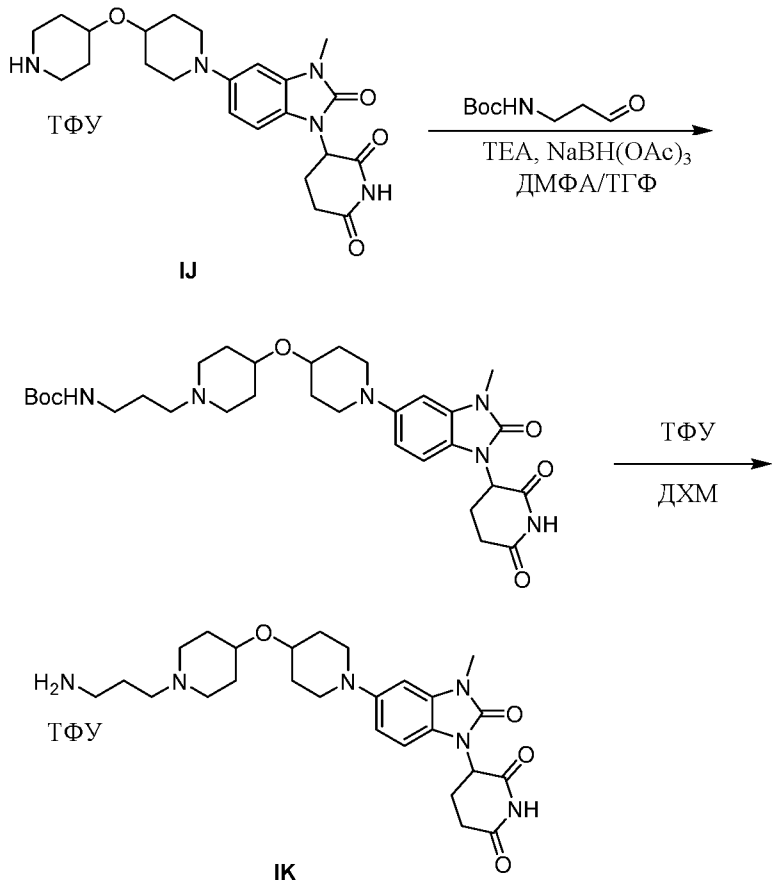
[001695] Смесь *трет*-бутил 4-[[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-5-ил)-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 1.39 ммоль) и tBuOK (234

мг, 2.09 ммоль) в ТГФ (7 мл) перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч. Затем к вышеуказанной смеси по каплям добавляли [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат (797 мг, 2.09 ммоль, Промежуточное соединение G) в ТГФ (5 мл), и смесь перемешивали в течение 0.5 ч при 0 °C. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (80 мл) и органический слой промывали водой (50 мл X 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA = от 1:1 до 1:3 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 97%) в виде зеленого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.20 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 5.47 - 5.38 (m, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 2H), 3.74 - 3.71 (m, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 3H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.35 - 1.27 (m, 2H).

[001696] Стадия 5 - 3-[3-Метил-2-оксо-5-[4-(4-пиперидилокси)-1-пиперидил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001697] Смесь *трет*-бутил 4-[[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 453 мкмоль) и TfOH (1.02 г, 6.80 ммоль, 0.6 мл) в ТФУ (3 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2.5 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (251 мг, выход 99%, ТФУ) в виде красного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 441.9 $(M+H)^+$.

[001698] 3-[5-[4-[[1-(3-Аминопропил)-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение IK)



[001699] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[3-[4-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]пропил]карбамат

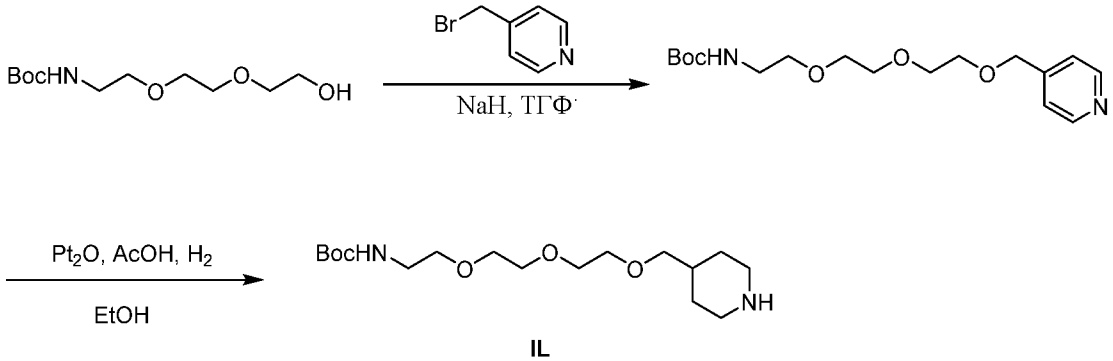
[001700] К раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-[4-(4-пиперидилокси)-1-пиперидил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (250 мг, 450 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение IJ), TEA (136 мг, 1.35 ммоль) и HOAc (108 мг, 1.80 ммоль) в ДМФА (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли *трет*-бутил N-(3-оксопропил)карбамат (169 мг, 975 мкмоль, Промежуточное соединение GM). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (143 мг, 675 мкмоль), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1.5 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (0.2 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 250*50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, выход 51%) в

виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 5.39 - 5.16 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.94 - 2.88 (m, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 3H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.24 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 4H), 1.94 - 1.85 (m, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 1.54 - 1.47 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

[001701] Стадия 2 - 3-[5-[4-[[1-(3-Аминопропил)-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001702] Смесь *трет*-бутил N-[3-[4-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]окси]-1-пиперидил]пропил]карбамата (35.0 мг, 58.4 мкмоль) и ТФУ (359 мг, 3.15 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (35.8 мг, выход 99%, ТФУ) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 498.9 $(M+H)^+$.

[001703] *Трет*-бутил N-[2-[2-[2-(4-пиперидилметокси)этокси]этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение IL)



IL

[001704] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[2-(4-пиридилметокси)этокси]этокси]этил]карбамат

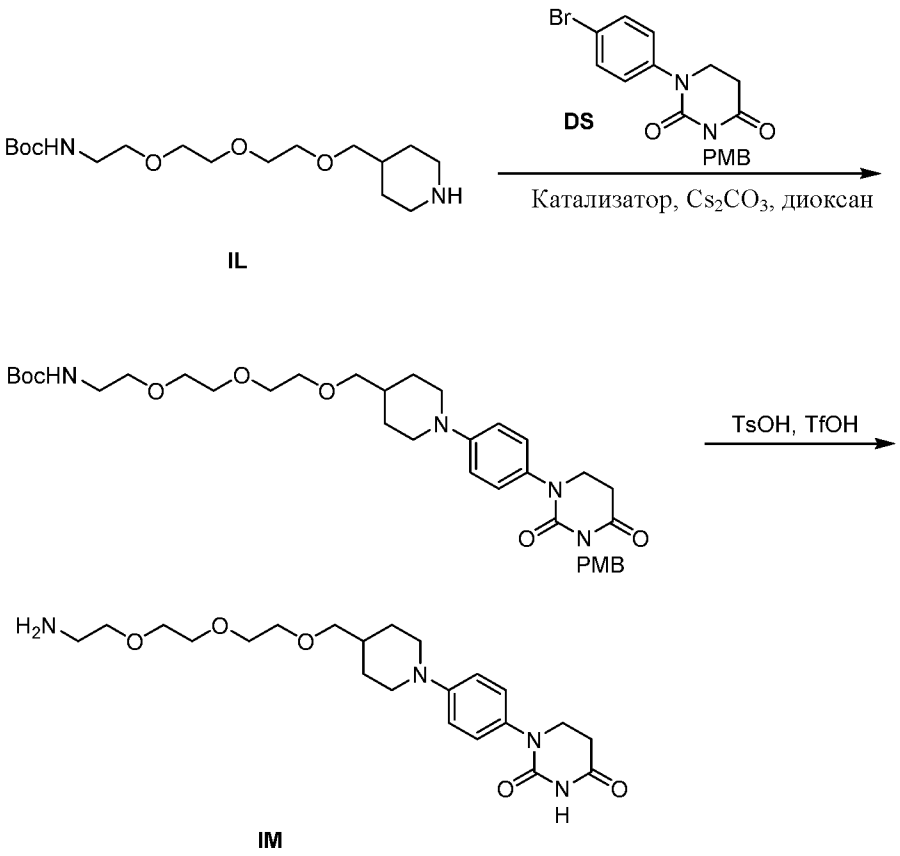
[001705] Смесь *трет*-бутил N-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил]карбамата (500 мг, 2.01 ммоль, CAS# 139115-92-7) в ТГФ (5 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем к смеси добавляли NaH (160 мг, 4.01 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C, и смесь перемешивали в течение 1 часа. Затем добавляли 4-(бромметил)пиридин (345 мг, 2.01 ммоль, CAS# 54751-01-8), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10

мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 250*50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (гидроксид аммония об./об.)-ACN]; B%: 18%-48%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 28%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 341.2 $(M+1)^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 7.29 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 4H), 3.68 - 3.63 (m, 4H), 3.55 (t, *J* = 4.8 Гц, 2H), 3.32 - 3.31 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[001706] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[2-(4-пиперидилметокси)этокси]этокси]этил]карбамат

[001707] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[2-(4-пиридилметокси)этокси]этокси]этил]карбамата (170 мг, 499 мкмоль) в EtOH (5 мл) и AcOH (525 мг, 8.74 ммоль) добавляли PtO_2 (113 мг, 499 мкмоль) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и продували с помощью H_2 три раза. Смесь перемешивали под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 40 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.33 - 4.94 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 8H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 6H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 1.95 - 1.76 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.33 - 1.23 (m, 1H).

[001708] 1-[4-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этоксиметил]-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение IM)



[001709] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[2-[[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метокси]этокси]этокси]этил]карбамат

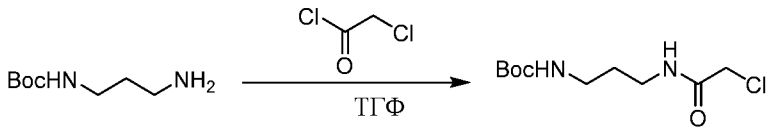
[001710] Смесь *трет*-бутил N-[2-[2-[2-(4-пиперидилметокси)этокси]этокси]этил]карбамата (150 мг, 432 мкмоль, Промежуточное соединение IL), 1-(4-бромфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (134 мг, 346 мкмоль, Промежуточное соединение DS), Cs_2CO_3 (564 мг, 1.73 ммоль) и 1,3-бис[2,6-бис(1-этилпропил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладия (37.2 мг, 43.2 мкмоль) в диоксане (2 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 29%-59%, 15 мин) с получением

указанного в заголовке соединения (70.0 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 655.2 (M+1)$^+$.

[001711] Стадия 2 - 1-[4-[4-[2-[2-(2-Аминоэтокси)этокси]этоксиметил]-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001712] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[2-[[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метокси]этокси]этокси]этил]карбамата (70.0 мг, 106 мкмоль) в ТФУ (1.2 мл) добавляли TfOH (0.396 мг, 2.64 мкмоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (45.0 мг, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 435.1 (M+1)$^+$.

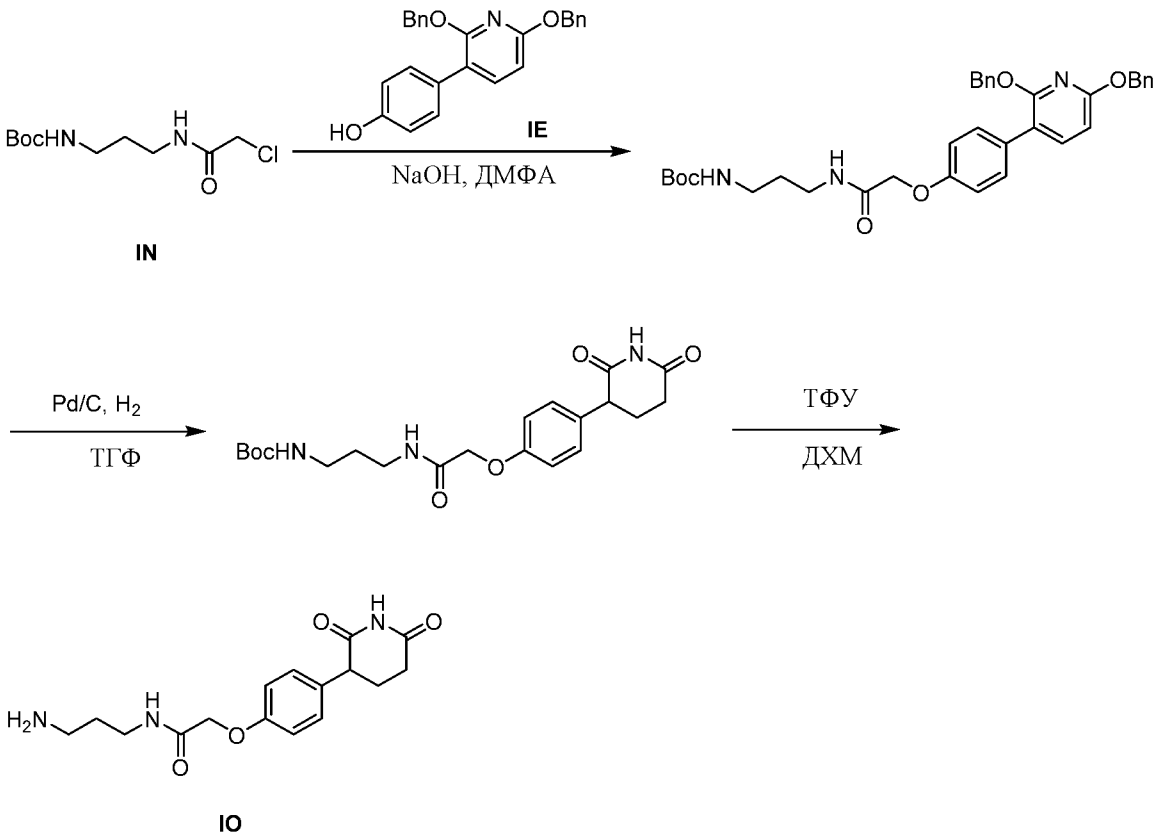
[001713] *Трет*-бутил N-[3-[(2-хлорацетил)амино]пропил]карбамат (Промежуточное соединение IN)



IN

[001714] К раствору *трет*-бутил N-(3-аминопропил)карбамата (1.00 г, 5.74 ммоль, CAS# 75178-96-0) в ТГФ (10 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (1.30 г, 11.4 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3 X 5 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.00 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.29 (m, 1 H) 4.16 - 4.08 (m, 6 H) 3.38 (d, *J* = 6.4 Гц, 2 H) 3.19 (s, 2 H) 1.80 - 1.63 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H).

[001715] N-(3-аминопропил)-2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиацетамид (Промежуточное соединение IO)



[001716] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[3-[[2-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)феноксиацетил]амино]пропил]карбамат

[001717] К раствору *трет*-бутил N-[3-[(2-хлорацетил)амино]пропил]карбамата (5 X 100 мг, 5 X 398 мкмоль, Промежуточное соединение IN) в ДМФА (5 X 2 мл) добавляли NaOH (5 X 63.8 мг, 5 X 1.60 ммоль) и 4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенол (5 X 45.8 мг, 5 X 119 мкмоль, Промежуточное соединение IE). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 5 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, *J* = 8.4 Гц, 1 H) 7.52 (d, *J* = 8.8 Гц, 2 H) 7.46 - 7.42 (m, 2 H) 7.41 - 7.28 (m, 10 H) 6.97 (d, *J* = 8.8 Гц, 2 H) 6.48 (d, *J* = 8 Гц, 1 H) 5.44 - 5.36 (m, 4 H) 4.54 (s, 2 H) 3.42 (d, *J* = 6.4 Гц,

2 H) 3.16 (d, *J* = 6.4 Гц, 2 H) 1.69 - 1.66 (m, 2 H) 1.46 - 1.43 (m, 9 H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 598.1 (M+H)$^+$.

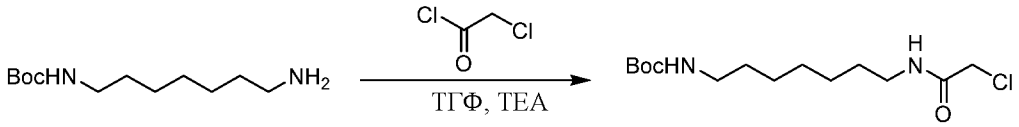
[001718] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[3-[[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенокси]ацетил]амино]пропил]карбамат

[001719] К раствору *трет*-бутил N-[3-[[2-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенокси]ацетил]амино]пропил]карбамата (115 мг, 192 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли Pd/C (227 мг, 193 мкмоль) в атмосфере N_2. Суспензию три раза дегазировали и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали под H_2 при 25 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (80.0 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 319.9 (M+H)$^+$.

[001720] Стадия 3 - N-(3-аминопропил)-2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенокси]ацетамид

[001721] К раствору *трет*-бутил N-[3-[[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенокси]ацетил]амино]пропил]карбамата (80.0 мг, 190 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1.31 г, 11.4 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (60.0 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 319.9 (M+H)$^+$.

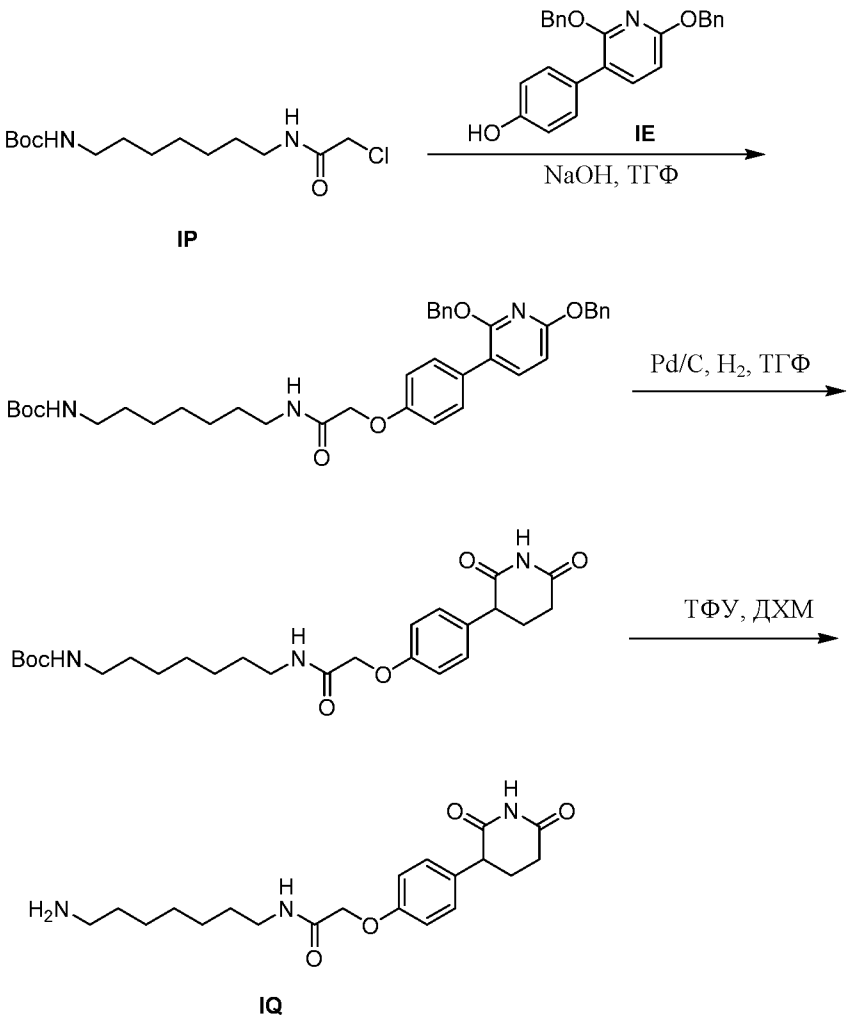
[001722] *Трет*-бутил N-[7-[(2-хлорацетил)амино]гептил]карбамат (Промежуточное соединение IP)



IP

[001723] К раствору *трет*-бутил N-(7-аминогептил)карбамата (600 мг, 2.60 ммоль, CAS# 99733-18-3) в ТГФ (1 мл) добавляли TEA (264 мг, 2.60 ммоль, 363 мкл) и 2-хлорацетилхлорид (353 мг, 3.13 ммоль, 249 мкл, CAS# 79-04-9). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (799 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 329.1 (M+H)$^+$.

[001724] N-(7-аминогептил)-2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенокси]ацетамид (Промежуточное соединение IQ)



[001725] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[7-[[2-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенокси]ацетил]амино]гептил]карбамат

[001726] К раствору *трет*-бутил N-[7-[(2-хлорацетил)амино]гептил]карбамата (799 мг, 2.60 ммоль, Промежуточное соединение IP) в ТГФ (1 мл) добавляли NaOH (469 мг, 11.7 ммоль) и 4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенол (200 мг, Промежуточное соединение IE). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (15 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 15 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250*50 мм * 7 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 56%-86%, 20 минут) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, выход 21%)

в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 7H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.61 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.45 (s, 10H), 1.33 (s, 7H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 654.2 (M+H)$^+$.

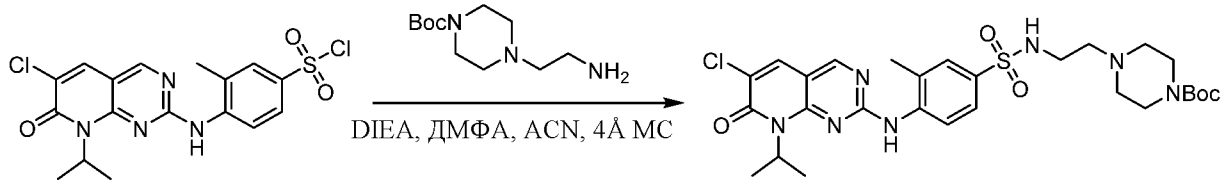
[001727] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[7-[[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиацетил]амино]гептил]карбамат

[001728] К раствору *трет*-бутил N-[7-[[2-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)феноксиацетил]амино]гептил]карбамата (257 мг, 393 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли Pd/C (47 мг, 39.2 мкмоль, 10 мас.%) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь затем перемешивали под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 81%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.75 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Гц, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.39 - 2.12 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 476.0 (M+H)$^+$.

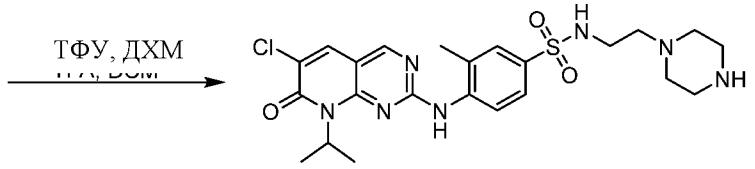
[001729] Стадия 3 - N-(7-аминогептил)-2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиацетамид

[001730] К раствору *трет*-бутил N-[7-[[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)феноксиацетил]амино]гептил]карбамата (90 мг, 189 мкмоль) в ДХМ (0.5 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 6.75 ммоль). Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 375.7 (M+H)$^+$.

[001731] 4-[(6-Хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метил-N-(2-пиперазин-1-илэтил)бензолсульфонамид (Промежуточное соединение IR)



DG



IR

[001732] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[2-[[4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]этил]пиперазин-1-карбоксилат

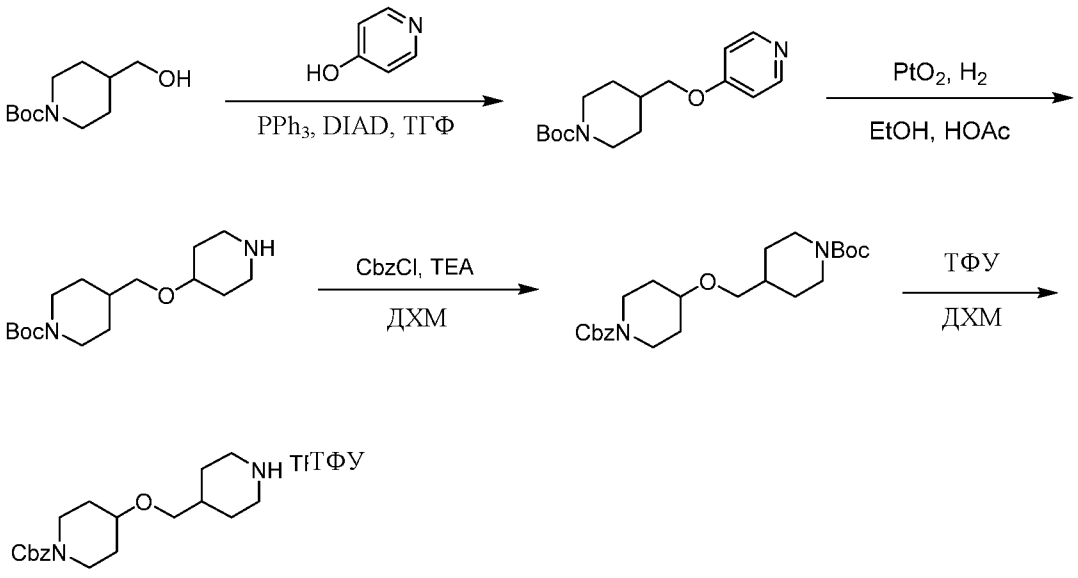
[001733] К раствору 4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорида (100 мг, 234 мкмоль, Промежуточное соединение DG) в ACN (1.00 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (30.2 мг, 234 мкмоль, 40.7 мкл), 4Å молекулярные сита (5.00 мг, 234 мкмоль) и *трет*-бутил 4-(2-аминоэтил) пиперазин-1-карбоксилат (53.0 мг, 234 мкмоль, CAS# 192130-34-0). Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 10 мин. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 19%-49%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 620.3 $(M+H)^+$.

[001734] Стадия 2 - 4-[(6-Хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метил-N-(2-пиперазин-1-илэтил)бензолсульфонамид

[001735] Приготовляли раствор *трет*-бутил 4-[2-[[4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]этил]пиперазин-1-карбоксилата (89.0 мг, 143 мкмоль) в ДХМ (1.00 мл) и ТФУ (1.00 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением

указанного в заголовке соединения (80.0 мг, выход 87%, ТФУ) в виде коричневой маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 520.1 (M+H)$^+$.

[001736] Бензил 4-(4-пиперидилметокси)пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение IS)



IS

[001737] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-(4-пиридилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

[001738] Смесь *трет*-бутил 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 46.5 ммоль, CAS# 123855-51-6), пиридин-4-ола (4.42 г, 46.5 ммоль, CAS# 626-64-2), PPh_3 (25.0 г, 93.0 ммоль) и DIAD (19.0 г, 93.0 ммоль, 18.0 мл) в ТГФ (50 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл X 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (4.90 г, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 6.82 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 4.18 (d, *J* = 4.0 Гц, 2H), 3.87 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 1H), 1.82 (d, *J* = 12.8 Гц, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 - 1.23 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 293.3 (M+H)$^+$.

[001739] Стадия 2 *Трет*-бутил 4-(4-пиперидилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

[001740] Смесь *трет*-бутил 4-(4-пиридилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (2.8 г, 9.58 ммоль), PtO_2 (2.17 г, 9.58 ммоль) и HOAc (10.50 г, 174.85 ммоль, 10 мл) в EtOH (28 мл) три раза дегазировали и продували с помощью H_2. Затем смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 ч в атмосфере H_2. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2.5 г, выход 73%, HOAc соль) в виде белого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.12 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.73 - 2. 69 (m, 2H), 2.05 (s, 9H), 2.00 (s, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 4H), 1.31 - 1.24 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 2H).

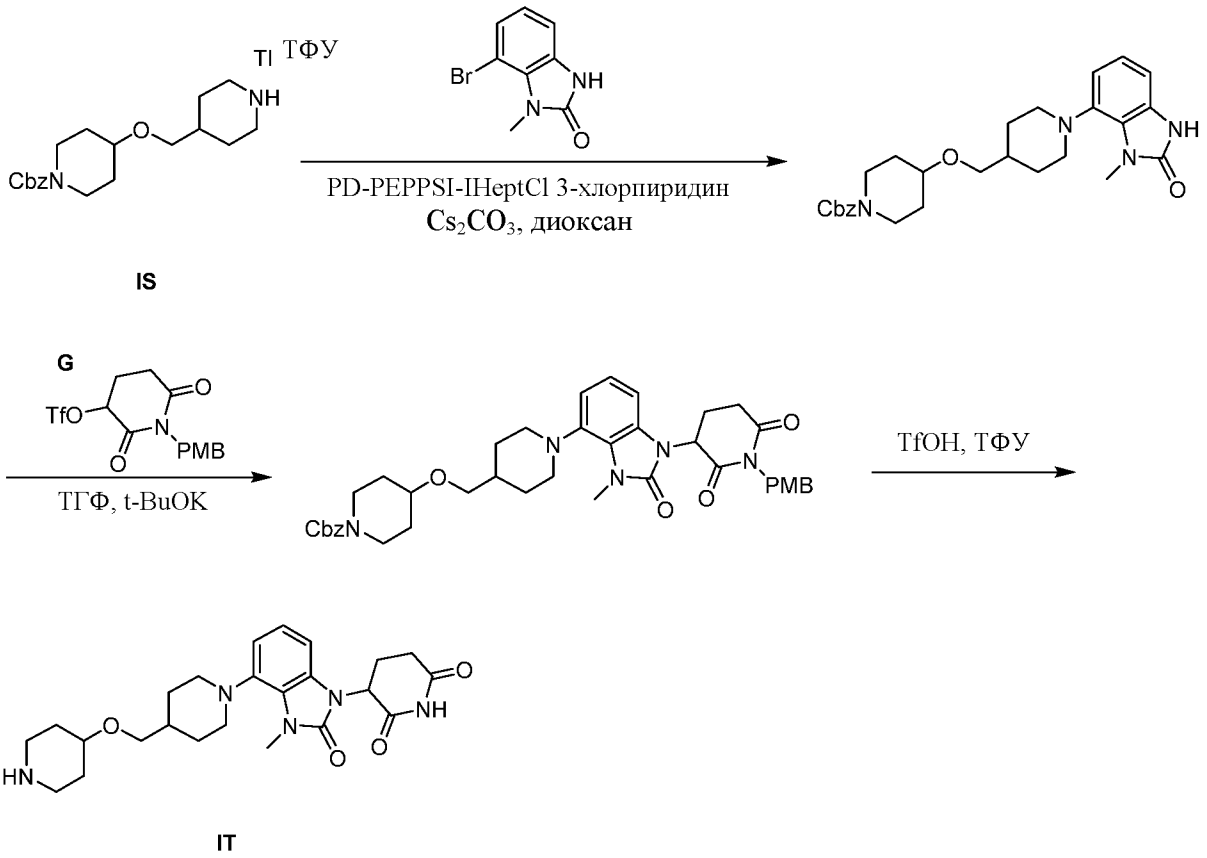
[001741] Стадия 3 *Трет*-бутил 4-[(1-бензилоксикарбонил-4-пиперидил)оксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

[001742] К раствору *трет*-бутил 4-(4-пиперидилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (2.60 г, 7.25 ммоль, HOAC) в ДХМ (30 мл) добавляли TEA (1.47 г, 14.5 ммоль, 2.02 мл) и CbzCl (990 мг, 5.80 ммоль, 825 мкл, CAS# 501-53-1). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 60%-85%, 22 минут) с получением указанного в заголовке соединения (760 мг, выход 24%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.11 (d, J = 13.2 Гц, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.72 (dd, J = 3.2, 8.8 Гц, 3H), 1.60 - 1.56 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.19 - 1.08 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 433.1 $(M+H)^+$.

[001743] Стадия 4 Бензил 4-(4-пиперидилметокси)пиперидин-1-карбоксилат

[001744] К раствору *трет*-бутил 4-[(1-бензилоксикарбонил-4-пиперидил)оксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (650 мг, 1.50 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (4.62 г, 40.5 ммоль, 3 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 90%, ТФУ соль) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 333.1 $(M+H)^+$.

[001745] 3-[3-Метил-2-оксо-4-[4-(4-пиперидилоксиметил)-1-пиперидил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение IT)



IT

[001746] Стадия 1 - Бензил 4-[[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-4-пиперидил]метокси] пиперидин-1-карбоксилат

[001747] Смесь бензил 4-(4-пиперидилметокси)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 752 мкмоль, Промежуточное соединение IS), 4-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (239 мг, 1.05 ммоль, синтезировали согласно Стадиям 1-3 получения Промежуточного соединения H), Cs_2CO_3 (1.47 г, 4.51 ммоль) и 1,3-бис[2,6-бис(1-этилпропил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладия (64.7 мг, 75.2 мкмоль) в диоксане (3 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250*50 мм * 7 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 70%-80%, 23 минут) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 24%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 5H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.0, 12.0 Гц, 2H), 5.14 (s, 2H),

3.78 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 4.8 Гц, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 10.0 Гц, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 1.88 (d, *J* = 12.0 Гц, 5H), 1.74 - 1.59 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 479.4 $(M+H)^+$.

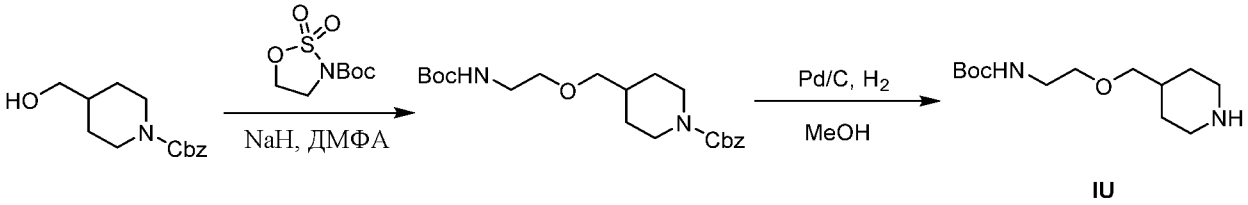
[001748] Стадия 2 - Бензил 4-[[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2, 6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]метокси]пиперидин-1-карбоксилат

[001749] К раствору бензил 4-[[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-4-пиперидил]метокси]пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 146 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли t-BuOK (29.5 мг, 263 мкмоль) и [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат (72.5 мг, 190 мкмоль, Промежуточное соединение G). Смесь перемешивали при -10 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили с помощью NH_4Cl (1 мл), разбавляли посредством H_2O (8 мл) и экстрагировали с помощью EA (2 X 5 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (2 X 3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 97%) в виде зеленого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 710.4 $(M+H)^+$.

[001750] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[4-(4-пиперидилоксиметил)-1-пиперидил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001751] К раствору бензил 4-[[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2, 6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]метокси]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 141 мкмоль) в ТФУ (1 мл) добавляли TfOH (21.1 мг, 141 мкмоль, 12.5 мкл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 5%-35%, 10 минут) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 456.2 $(M+H)^+$.

[001752] *Трет*-бутил N-[2-(4-пиперидилметокси)этил]карбамат (Промежуточное соединение IU)



IU

[001753] Стадия 1 - Бензил 4-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

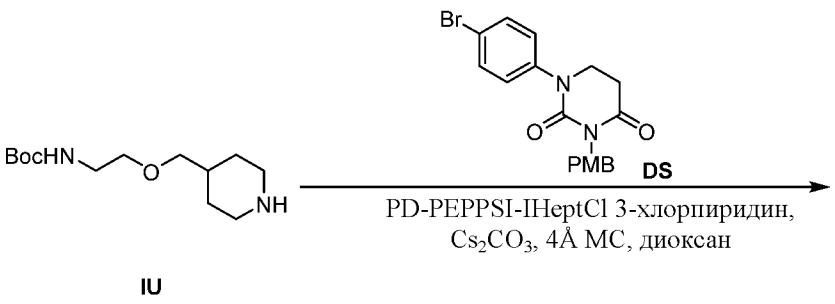
[001754] Смесь бензил 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (2.00 г, 8.02 ммоль, CAS# 122860-33-7) и NaH (641 мг, 16.0 ммоль) в ДМФА (10 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 часа в атмосфере N_2, затем к смеси добавляли *трет*-бутил 2,2-диоксооксатиазолидин-3- карбоксилат (3.94 г, 17.6 ммоль, CAS# 459817-82-4). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2.5 ч под N_2. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.20 г, выход 38.1%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.40 - 7.26 (m, 5 H) 6.74 (d, J = 5.2 Гц, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 4.00 (d, J = 13.2 Гц, 2 H) 3.37 - 3.30 (m, 3 H) 3.22 (d, J = 6.4 Гц, 2 H) 3.06 (d, J = 6.0 Гц, 2 H) 2.81 - 2.75 (m, 1 H) 1.69 (s, 1 H) 1.64 (d, J = 12.8 Гц, 2 H) 1.37 (s, 9 H) 1.09 - 0.99 (m, 2 H).

[001755] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[2-(4-пиперидилметокси)этил]карбамат

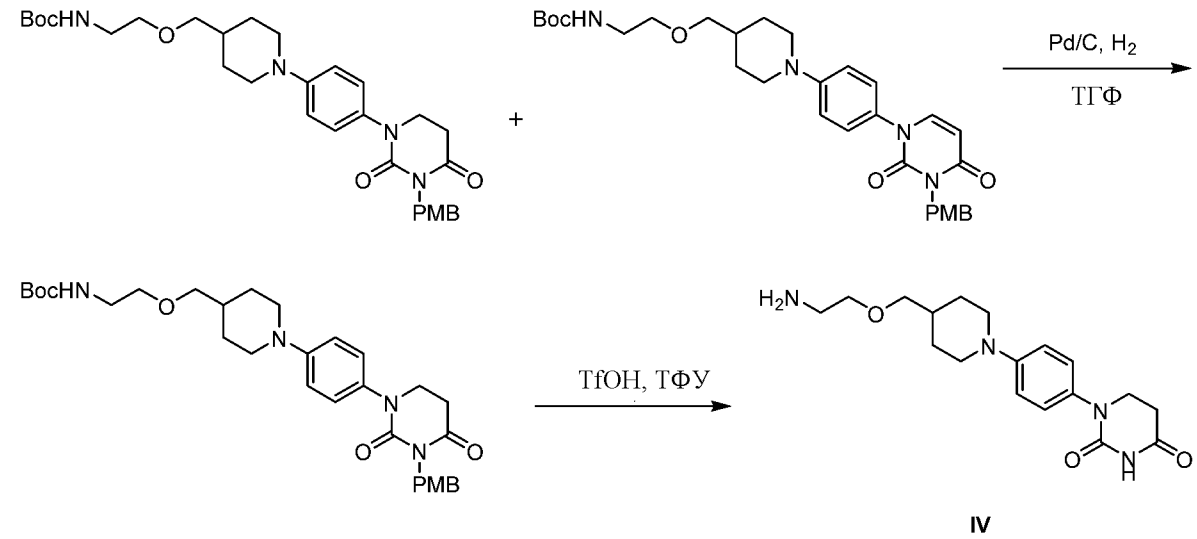
[001756] К раствору бензил 4-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (1.20 г, 3.06 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (361 мг, 305 мкмоль) в атмосфере N_2. Суспензию три раза дегазировали и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали под H_2 при 25 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (780 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР

(400 МГц, $CDCl_3$) 4.86 (s, 1 H) 3.46 (d, J = 4.8 Гц, 3 H) 3.34 - 3.22 (m, 4 H) 3.09 (d, J = 12.4 Гц, 1 H) 2.61 (d, J = 1.6 Гц, 1 H) 1.99 - 1.77 (m, 1 H) 1.74 - 1.69 (m, 4 H) 1.45 (s, 9 H) 1.30 - 1.11 (m, 2 H).

[001757] 1-[4-[4-(2-Аминоэтоксиметил)-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение IV)



IU



IV

[001758] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метокси]этил]карбамат и *трет*-бутил N-[2-[[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксопиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метокси]этил]карбамат

[001759] Смесь 1-(4-бромфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (607 мг, 1.56 ммоль, Промежуточное соединение DS), *трет*-бутил N-[2-(4-пиперидилметокси)этил]карбамата (310 мг, 1.20 ммоль, Промежуточное соединение IU), 1,3-бис[2,6-бис(1-пропилбутил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладия (116 мг, 119 мкмоль), Cs_2CO_3 (781 мг, 2.40 ммоль) и 4Å молекулярных сит (2.00 мг) в диоксане (5 мл) три раза

дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40% - 70%, 8 мин) с получением сырого продукта в виде смеси указанных в заголовке соединений (260 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z (565.4 и 567.4) $(M+H)^+$.

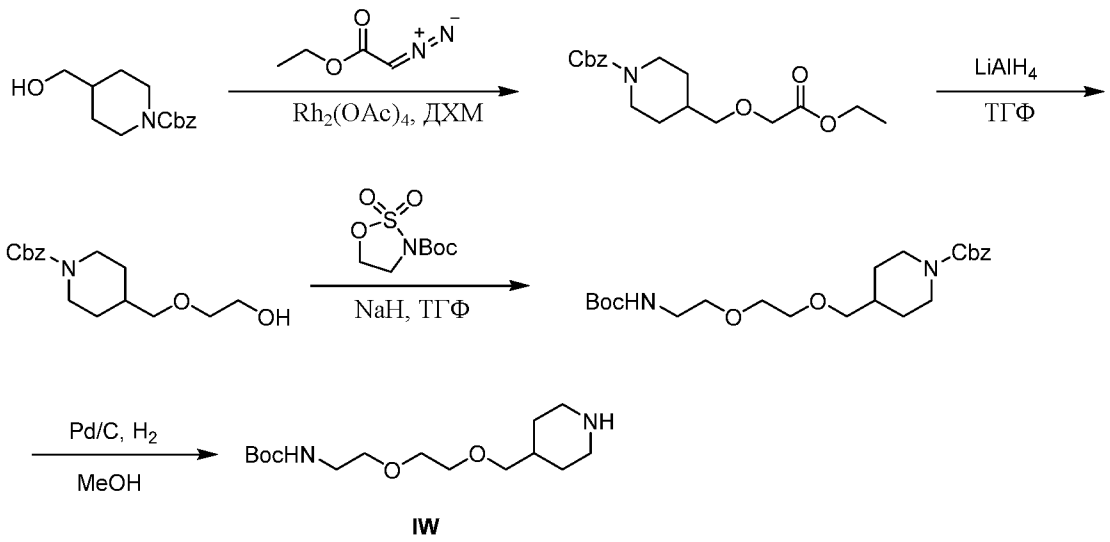
[001760] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[2-[[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил] фенил]-4-пиперидил]метокси]этил]карбамат

[001761] К раствору *трет*-бутил N-[2-[[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксопиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метокси]этил]карбамата (260 мг, 460 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли Pd/C (542 мг, 460 мкмоль) под N_2. Суспензию три раза дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали под H_2 при 25 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate C18 150*25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(ТФУ)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 74%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 567.3 $(M+H)^+$.

[001762] Стадия 3 - 1-[4-[4-(2-Аминоэтоксиметил)-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001763] К раствору *трет*-бутил N-[2-[[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метокси]этил]карбамата (200 мг, 352 мкмоль) в ТФУ (2 мл) добавляли TfOH (680 мг, 4.53 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (122 мг, колич. выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 346.9 $(M+H)^+$.

[001764] *Трет*-бутил N-[2-[2-(4-пиперидилметокси)этокси]этил]карбамат (Промежуточное соединение IW)



IW

[001765] Стадия 1 - Бензил 4-[(2-этокси-2-оксоэтокси)метил]пиперидин-1-карбоксилат

[001766] К раствору этил 2-диазоацетата (1.37 г, 12.0 ммоль) и бензил 4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 4.01 ммоль, CAS# 122860-33-7) в ДХМ (10 мл) добавляли $Rh_2(OAc)_4$ (178 мг, 401 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл X 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE/ EA = от 100/1 до 8/1) с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (1.00 г, выход 64%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.13 - 4.07 (m , 2H), 3.99 (d, J = 13.2 Гц, 2H), 3.31 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.66 (d, J = 13.6 Гц, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 2H).

[001767] Стадия 2 - Бензил 4-(2-гидроксиэтоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

[001768] Приготовляли смесь бензил 4-[(2-этокси-2-оксоэтокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата (900 мг, 2.68 ммоль) в ТГФ (10 мл) и добавляли $LiAlH_4$ (153 мг, 4.03 ммоль) при 0 °C. Спустя 10 минут, охлаждающую баню удаляли и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение

20 мин. Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (1 мл) при 0 °C и затем разбавляли 15% раствором NaOH (1 мл). Смесь сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и профильтрованную жидкость концентрировали в вакууме с получением остатка (800 мг, выход 87%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 1H), 4.00 (d, J = 13.2 Гц, 2H), 3.48 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.24 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 2.87 - 2.67 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.66 (d, J = 12.8 Гц, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 2H).

[001769] Стадия 3 - Бензил 4-[2-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этокси]этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилат

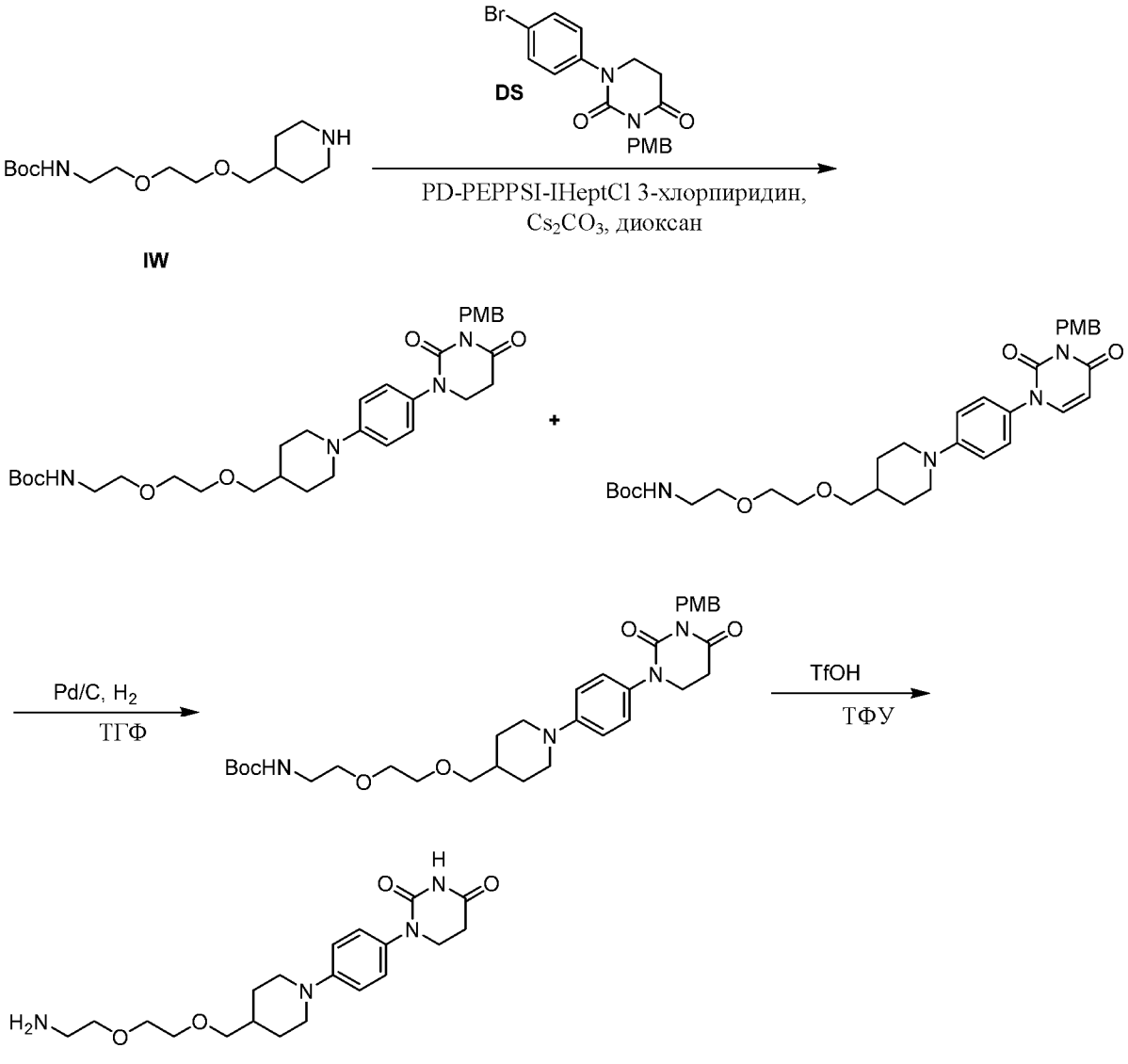
[001770] К раствору бензил 4-(2-гидроксиэтоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 2.73 ммоль) и *трет*-бутил 2,2-диоксооксатиазолидин-3-карбоксилата (1.03 г, 4.64 ммоль, CAS# 459817-82-4) в ТГФ (8 мл) добавляли NaH (219 мг, 5.45 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (1 мл) при 0 °C, и затем разбавляли посредством H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3 Х 15 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 Х 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 55% - 75%, 28 минут) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.35 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 4.0, 4.8 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.20 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 6H), 3.32 (d, J = 6.0 Гц, 4H), 2.83 - 2.74 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 6.8, 3.6 Гц, 1H), 1.75 (d, J = 13.2 Гц, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.21 - 1.10 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 437.4 $(M+H)^+$.

[001771] Стадия 4 - *Трет*-бутил N-[2-[2-(4-пиперидилметокси)этокси]этил]карбамат

[001772] К раствору бензил 4-[2-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)этокси]этоксиметил]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 687 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (407 мг, 344 мкмоль, 10 мас.%) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 12

ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 96%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.07 - 4.89 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.54 (m, 4H), 3.36 - 3.30 (m, 4H), 3.09 (dd, *J* = 12.4, 2.8 Гц, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 2.0 Гц, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 2H).

[001773] 1-[4-[4-[2-(2-Аминоэтокси)этоксиметил]-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение IX)



[001774] Стадия 1 - *Трет*-бутилN-[2-[2-[[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метокси]этокси]этил]карбамат и *трет*-бутилN-[2-[2-[[1-[4-[3-[(4-

метоксифенил)метил]-2,4-диоксопиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метокси]этокси]этил]карбамат

[001775] Смесь *трет*-бутил N-[2-[2-(4-пиперидилметокси)этокси]этил]карбамата (150 мг, 496 мкмоль, Промежуточное соединение IW), 1-(4-бромфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (232 мг, 595 мкмоль, Промежуточное соединение DS), 1,3-бис[2,6-бис(1-этилпропил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладия (42.7 мг, 49.6 мкмоль) и Cs_2CO_3 (323 мг, 992 мкмоль) в диоксане (1 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 250*50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 41% - 71%, 8 минут) с получением сырого продукта в виде смеси указанных в заголовке соединений (140 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* (609.4 и 611.3) $(M+H)^+$.

[001776] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метокси]этокси]этил]карбамат

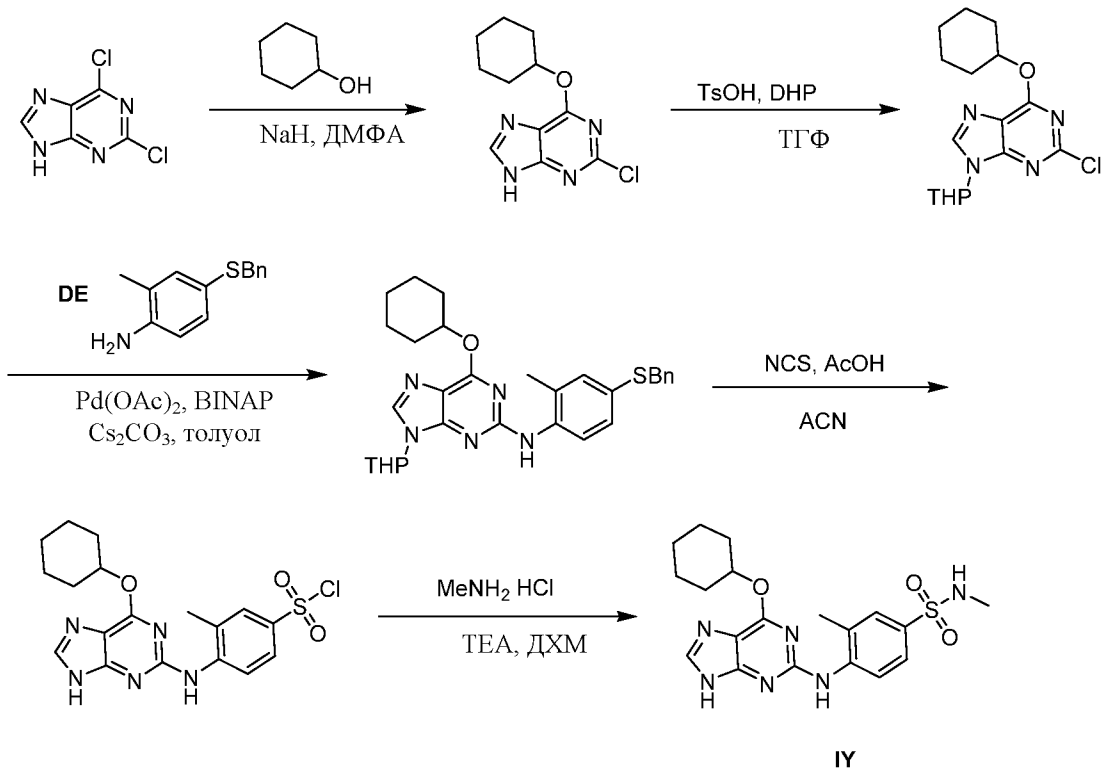
[001777] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксопиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метокси]этокси]этил]карбамата (140 мг, 230 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляли Pd/C (272 мг, 10 мас.%) под N_2. Суспензию несколько раз дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Смесь перемешивали под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 12 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУ)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 минут) с получением указанного в заголовке соединения (80.0 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 611.4 $(M+H)^+$

[001778] Стадия 3 - 1-[4-[4-[2-(2-Аминоэтокси)этоксиметил]-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001779] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]метокси]этокси]этил]карбамата (80 мг, 131 мкмоль) в ТФУ (1 мл)

добавляли TfOH (20 мг, 131 мкмоль, 12.0 мкл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 391.1 $(M+H)^+$.

[001780] 4-[[6-(Циклогексокси)-9H-пурин-2-ил]амино]-N,3-диметилбензолсульфонамид (Промежуточное соединение IY)



IY

[001781] Стадия 1 - 2-Хлор-6-(циклогексокси)-9H-пурин

[001782] К раствору циклогексанола (1.06 г, 10.5 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaH (846 мг, 21.1 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч. Затем добавляли 2,6-дихлор-9H-пурин (2.00 г, 10.58 ммоль, CAS# 5451-40-1), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (2 мл) при 0 °C. Смесь разбавляли посредством EA (100 мл) и промывали водой (70 мл). Затем водную фазу фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.56 г, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 252.8 $(M+H)^+$.

[001783] Стадия 2 - 2-хлор-6-(циклогексокси)-9-тетрагидропиран-2-илпурин

[001784] Смесь 2-хлор-6-(циклогексокси)-9H-пурина (1.56 г, 6.17 ммоль), DHP (1.04 г, 12.3 ммоль) и TsOH (106 мг, 617 мкмоль) в ТГФ (22 мл)

перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (100 мл). Органический слой промывали водой (100 мл X 3), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.6 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 5.74 - 5.60 (m, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 1H), 4.01 (d, J = 11.2 Гц, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.81 - 1.69 (m, 3H), 1.64 - 1.52 (m, 5H), 1.49 - 1.37 (m, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 1H).

[001785] Стадия 3 - N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-6-(циклогексокси)-9-тетрагидропиран-2-ил-пурин-2-амин

[001786] Раствор 2-хлор-6-(циклогексокси)-9-тетрагидропиран-2-илпурина (1.60 г, 4.75 ммоль), 4-бензилсульфанил-2-метиланилина (980 мг, 4.28 ммоль, Промежуточное соединение DE), $Pd(OAc)_2$ (106 мг, 475 мкмоль), BINAP (295 мг, 475 мкмоль) и Cs_2CO_3 (4.64 г, 14.2 ммоль) в толуоле (25 мл) перемешивали при 100 °C в течение 4 ч под N_2. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (100 мл). Органический слой промывали водой (100 мл X 2), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 3/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.6 г, выход 63%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 530.1 $(M+H)^+$.

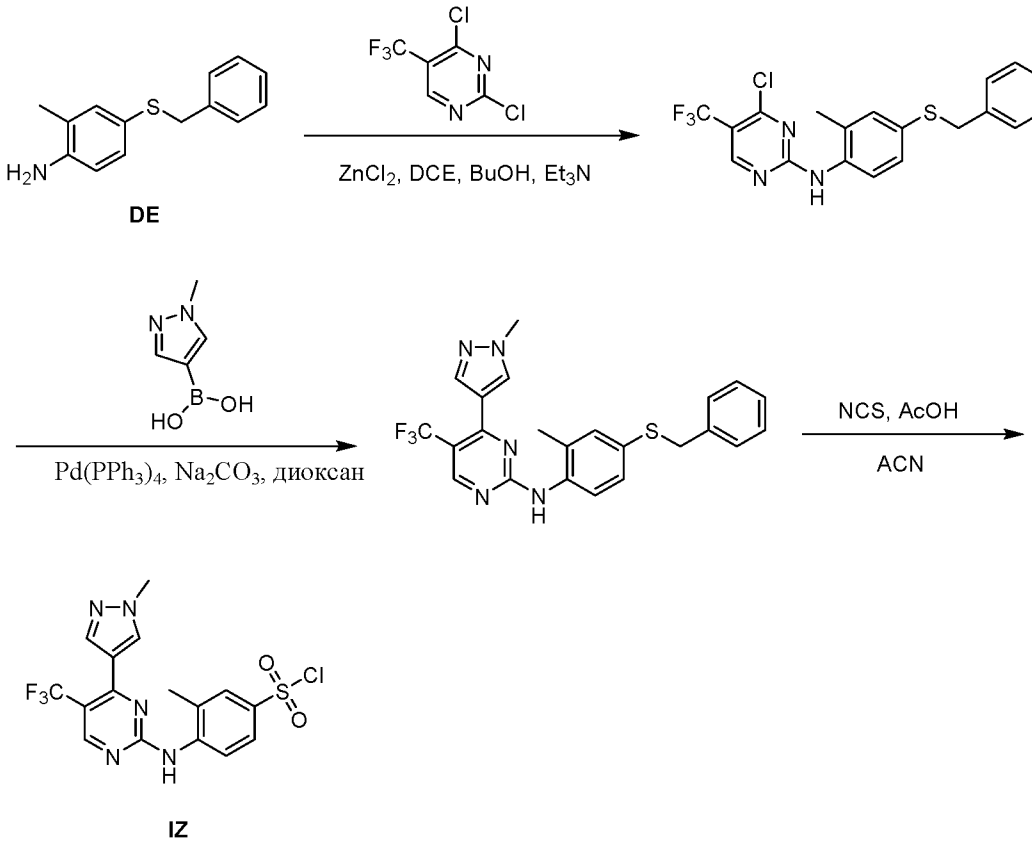
[001787] Стадия 4 - 4-[[6-(Циклогексокси)-9H-пурин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид

[001788] К раствору N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-6-(циклогексокси)-9-тетрагидропиран-2-илпурин-2-амина (100 мг, 188 мкмоль), H_2O (34.0 мкг, 1.89 мкмоль) в HOAc (0.3 мл) и ACN (0.9 мл) добавляли NCS (75.6 мг, 566 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в темноте при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (79.0 мг, 187 мкмоль, выход 99%) в виде зеленого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 422.2 $(M+H)^+$.

[001789] Стадия 5 - 4-[[6-(циклогексокси)-9H-пурин-2-ил]амино]-N,3-диметилбензолсульфонамид

[001790] К раствору гидрохлорида метанамина (18.9 мг, 280 мкмоль) и TEA (94.7 мг, 936 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4-[[6-(циклогексокси)-9H-пурин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (79.0 мг, 187 мкмоль) при 0 °C. Реакционную смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge 150*25мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 26%-56%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (14.0 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12.92 - 12.66 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 - 7.92 (m, 2H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.27 (q, J = 5.2 Гц, 1H), 5.33 - 5.17 (m, 1H), 2.41 (d, J = 5.2 Гц, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 3H), 1.46 - 1.20 (m, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 417.0 $(M+H)^+$.

[001791] 3-Метил-4-[[4-(1-метилпиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]бензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение IZ)



IZ

[001792] Стадия 1 - N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

[001793] К раствору 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (1 г, 4.61 ммоль, CAS# 3932-97-6) в смешанном растворителе - t-BuOH (30 мл) и DCE (30 мл) добавляли $ZnCl_2$ (1 M, 5.53 мл) при 0 °C. Спустя 1 час, к вышеуказанному раствору по каплям добавляли раствор 4-бензилсульфанил-2-метиланилина (1.06 г, 4.61 ммоль, Промежуточное соединение DE) и TEA (513 мг, 5.07 ммоль) в смешанном растворителе - t-BuOH (15 мл) и DCE (15 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении смесь гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (90 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали с помощью H_2O (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE/EA= от 30/1 до 15/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.7 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 2.15 (s, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 409.8 $(M+H)^+$.

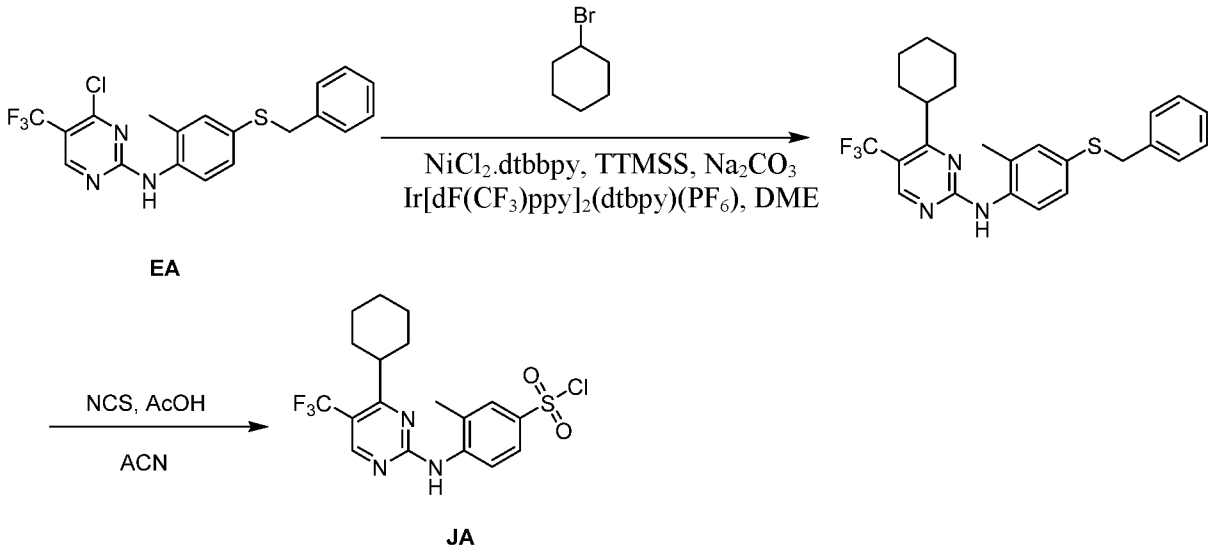
[001794] Стадия 2 - N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-(1-метилпиразол-4-ил)-5-(трифторметил) пиримидин-2-амин

[001795] Смесь N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (0.8 г, 1.95 ммоль), (1-метилпиразол-4-ил)бороновой кислоты (491 мг, 3.90 ммоль, CAS# 847818-55-7), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (137 мг, 195 мкмоль) и Na_2CO_3 (2M, 2.73 мл) в диоксане (23 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали с помощью H_2O (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE/EA = от 20/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (0.8 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 456.3 $(M+H)^+$.

[001796] Стадия 3 - 3-Метил-4-[[4-(1-метилпиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]бензолсульфонилхлорид

[001797] К раствору N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-(1-метилпиразол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (100 мг, 219 мкмоль) в HOAc (0.4 мл) и ACN (1.2 мл) добавляли NCS (87.9 мг, 658 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 92%, HOAc) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 431.9 $(M+H)^+$.

[001798] 4-[[4-Циклогексил-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение JA)



[001799] Стадия 1 - N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-циклогексил-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

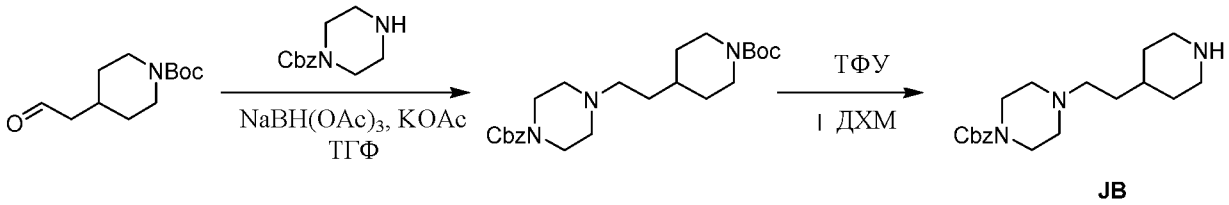
[001800] В 40 мл сосуд, оснащенный якорем мешалки, добавляли N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (500 мг, 1.22 ммоль, Промежуточное соединение EA) бромциклогексан (258 мг, 1.59 ммоль), TTMSS (303 мг, 1.22 ммоль), $NiCl_2$.dtbbpy (7.28 мг, 18.3 мкмоль), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$ (13.6 мг, 12.2 мкмоль) и Na_2CO_3 (258 мг, 2.44 ммоль) в DME (10 мл). Сосуд закупоривали и помещали под азот. Реакционную смесь перемешивали и облучали синей светодиодной лампой мощностью 10 Вт (на расстоянии 3 см) при охлаждении водой для поддержания температуры реакции на уровне 25 °C в течение 14 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли посредством H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл X 3). Объединенные органические слои

промывали насыщенным раствором NaCl в H_2O (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA= от 50:1 до 30:1) и хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1 % FA) с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.78 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.37 - 1.13 (m, 3H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 458.1 $(M+H)^+$.

[001801] Стадия 2 - 4-[[4-Циклогексил-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид

[001802] К раствору N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-циклогексил-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (60 мг, 131 мкмоль) в HOAc (0.5 мл) и ACN (1.5 мл) добавляли NCS (52.5 мг, 393 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 434.1 $(M+H)^+$.

[001803] Бензил 4-[2-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение JB)



JB

[001804] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[2-(1-бензилоксикарбонил-4-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилат

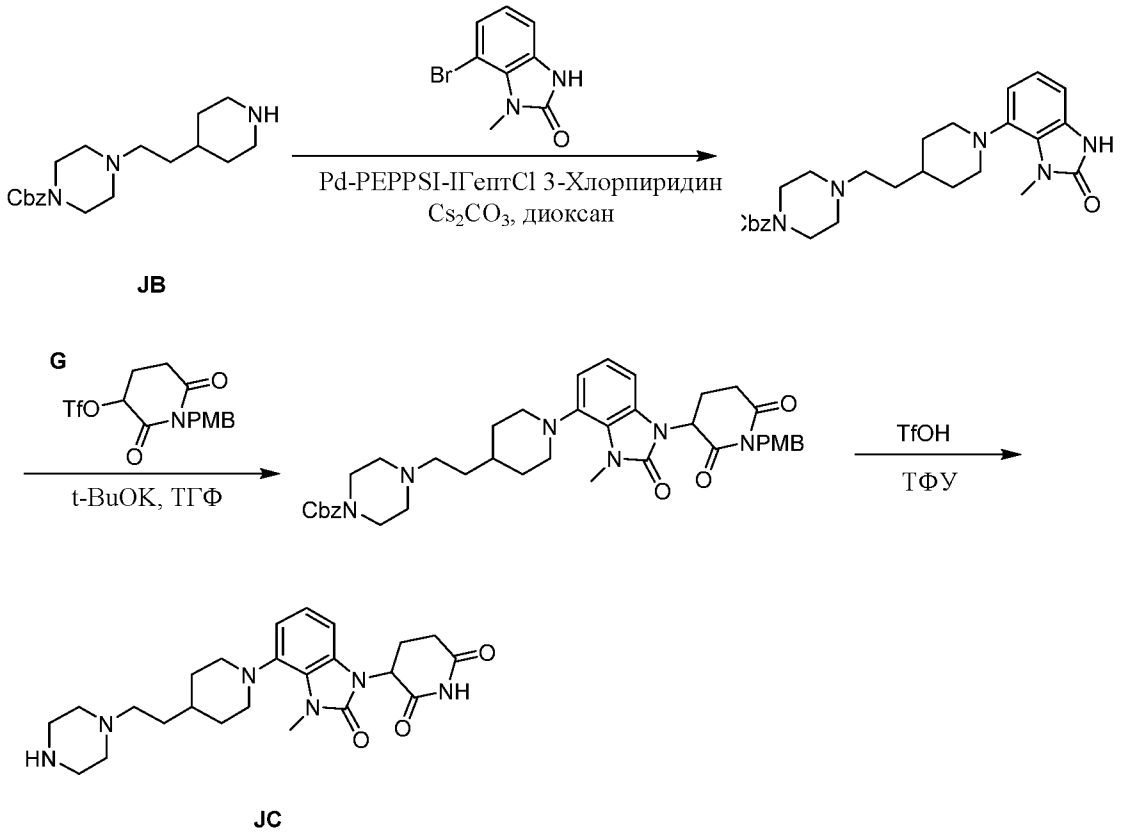
[001805] К раствору бензил пиперазин-1-карбоксилата (1.02 г, 4.62 ммоль, 893 мкл, CAS# 31166-44-6) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли KOAc (4.32 г, 44.0 ммоль) и затем добавляли *трет*-бутил 4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 4.40 ммоль, CAS# 142374-19-4) при 0 °C. После добавления, смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, и затем по каплям добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1.86 г, 8.80 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1.5 ч. По завершении смесь разбавляли посредством H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (20 мл X 3).

Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (2.0 г, выход 88%, HOAc соль) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.31 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 12.0 Гц, 2H), 3.59 (t, *J* = 4.8 Гц, 4H), 2.67 (t, *J* = 12.0 Гц, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 6H), 1.63 (d, *J* = 12.4 Гц, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.17 - 1.05 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 432.5 $(M+H)^+$.

[001806] Стадия 2 - Бензил 4-[2-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилат

[001807] К раствору бензил 4-[2-(1-*трет*-бутоксикарбонил-4-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилата (2 г, 4.07 ммоль, HOAc) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (13.5 г, 119 ммоль, 8.80 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.8 г, выход 99%, ТФУ соль) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 332.4 $(M+H)^+$.

[001808] 3-[3-Метил-2-оксо-4-[4-(2-пиперазин-1-илэтил)-1-пиперидил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JC)



[001809] Стадия 1 - Бензил 4-[2-[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-4-пиперидил]этил]пиперазин-1-карбоксилат

[001810] Смесь бензил 4-[2-(4-пиперидил)этил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 225 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение JB), 4-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (51.0 мг, 225 мкмоль, синтезировали согласно Стадиям 1-3 получения Промежуточного соединения H), Cs_2CO_3 (439 мг, 1.35 ммоль), 1,3-бис[2,6-бис(1-этилпропил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладия (9.66 мг, 11.2 мкмоль, CAS# 1435347-24-2) в диоксане (4 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 20%-60%, 25 минут) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.32 - 7.12

(m, 5H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.66 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.60 (dd, J = 0.8, 7.6 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (s, 4H), 2.94 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 6H), 1.62 (d, J = 10.0 Гц, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 4H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 478.2 $(M+H)^+$.

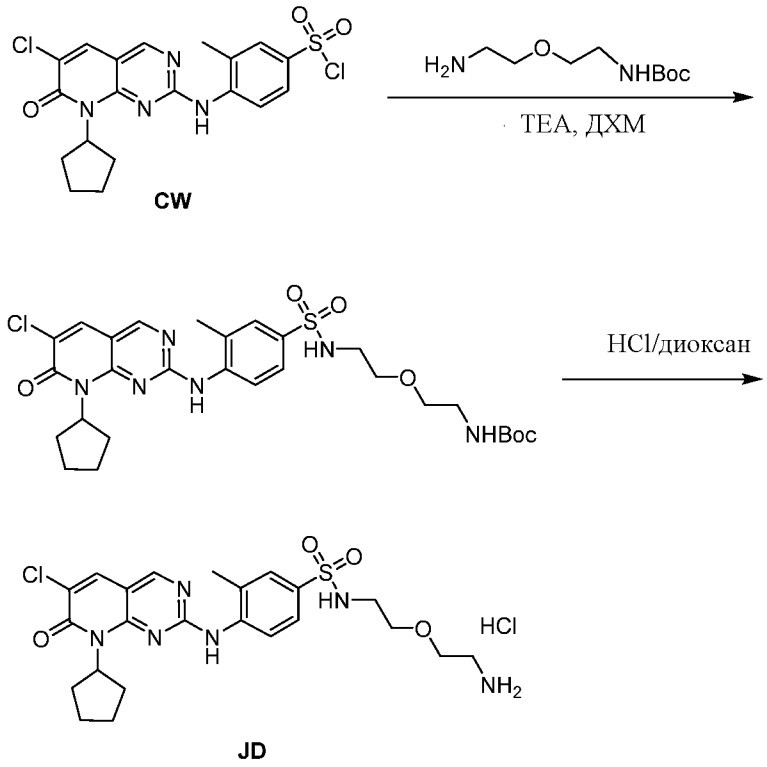
[001811] Стадия 2 - Бензил 4-[2-[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]этил]пиперазин-1-карбоксилат

[001812] К раствору бензил 4-[2-[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-4-пиперидил]этил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 628 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли t-BuOK (127 мг, 1.13 ммоль). После добавления, смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, и затем по каплям добавляли [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат (431 мг, 1.13 ммоль, Промежуточное соединение G) при -10 °C. Смесь затем перемешивали при -10 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили с помощью NH_4Cl (1 мл), разбавляли посредством H_2O (8 мл) и экстрагировали с помощью EA (2 X 5 мл). Затем органический слой промывали соляным раствором (2 X 3 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 7.21 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.50 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.88 - 4.73 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.08 (d, J = 11.6 Гц, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.62 (m, 4H), 2.35 (d, J = 4.0 Гц, 6H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.77 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 4H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 709.4 $(M+H)^+$.

[001813] Стадия 3 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[4-(2-пиперазин-1-илэтил)-1-пиперидил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001814] К раствору бензил 4-[2-[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]этил]пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 494 мкмоль) в ТФУ (2 мл) добавляли TfOH (578 мг, 3.85 ммоль, 0.34 мл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (224 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 455.0.0 $(M+H)^+$.

[001815] N-[2-(2-аминоэтокси)этил]-4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонамид (Промежуточное соединение JD)



[001816] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[[4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]этокси]этил]карбамат

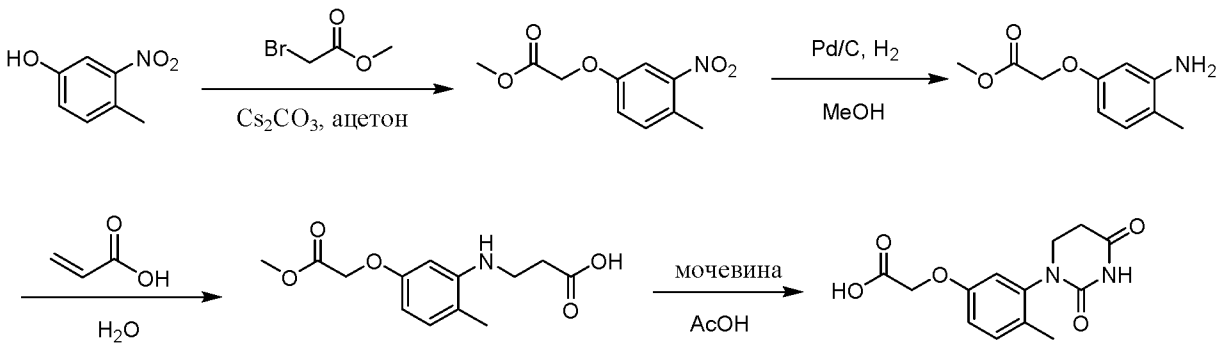
[001817] К раствору *трет*-бутил N-[2-(2-аминоэтокси)этил]карбамата (112 мг, 551 мкмоль, CAS# 127828-22-2) в ДХМ (3 мл) добавляли TEA (1.65 ммоль, 230 мкл) и 4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (250 мг, 551 мкмоль, Промежуточное соединение CW), затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. По завершении смесь фильтровали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 (колонка: Phenomenex C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 42% - 72%, 8 мин)) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 3.35 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.28-3.24 (m, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.95 -

2.89 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.36 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 620.8 $(M+H)^+$.

[001818] Стадия 2 - N-[2-(2-аминоэтокси)этил]-4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонамид

[001819] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-[[4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]этокси]этил]карбамата (140 мг, 225 мкмоль) добавляли HCl/диоксан (4 мл), затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (123 мг, выход 97%, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 520.8 $(M+H)^+$.

[001820] 2-[3-(2,4-Диоксогексагидропиримидин-1-ил)-4-метилфенокси]уксусная кислота (Промежуточное соединение JE)



JE

[001821] Стадия 1 - Метил 2-(4-метил-3-нитрофенокси)ацетат

[001822] К раствору 4-метил-3-нитрофенола (5 г, 30 ммоль, CAS# 2042-14-0) в ацетоне (100 мл) добавляли метил 2-бромацетат (7.49 г, 50 ммоль, 4.62 мл) и Cs_2CO_3 (21.28 г, 65.30 ммоль), затем смесь нагревали до 60 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь охлаждали до 20 °C и затем выливали в воду (700 мл), где выпадало твердое вещество. Смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали водой (100 мл), затем сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5 г, выход 6%) в виде серого твердого вещества.

[001823] Стадия 2 - Метил 2-(3-амино-4-метилфенокси)ацетат

[001824] К раствору метил 2-(4-метил-3-нитрофенокси)ацетата (5 г, 20 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (0.5 г, 20 ммоль, 5 мас.%), полученную в результате суспензию дегазировали и затем продували газообразным H_2 (15

фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 20.49 ммоль, выход 92%) в виде бесцветного масла.

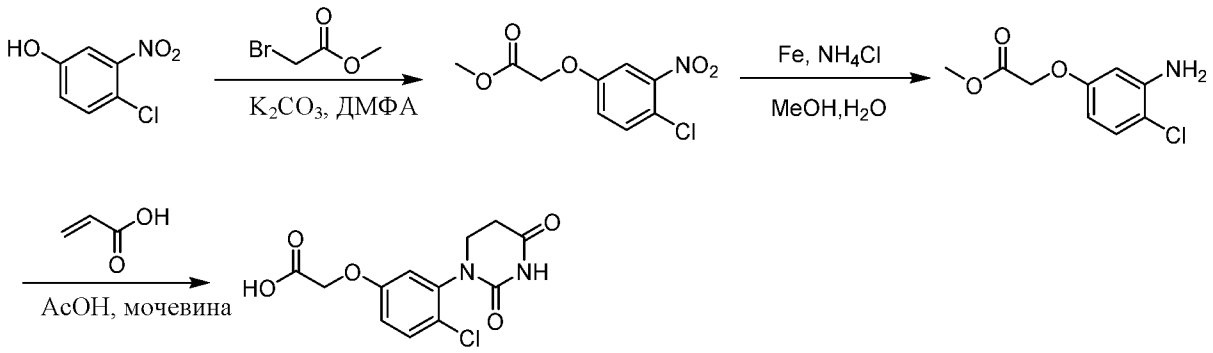
[001825] Стадия 3 - 3-[5-(2-Метокси-2-оксоэтокси)-2-метиланилино]пропановая кислота

[001826] К раствору метил 2-(3-амино-4-метилфенокси)ацетата (4 г, 20 ммоль) в H_2O (2 мл) добавляли акриловую кислоту (4.43 г, 61.5 ммоль, 4.22 мл), и смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (14 г) в виде желтой смолы.

[001827] Стадия 4 - 2-[3-(2,4-Диоксогексагидропиримидин-1-ил)-4-метилфенокси]уксусная кислота

[001828] К раствору 3-[5-(2-метокси-2-оксоэтокси)-2-метиланилино]пропановой кислоты (13.33 г, 29.93 ммоль) в AcOH (30 мл) добавляли мочевину (5.39 г, 89.79 ммоль, 4.81 мл), и смесь нагревали до 130 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь охлаждали до 20 °C, затем добавляли HCl (60 мл, 2 н.), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученную смесь выливали в воду (70 мл), где выпадало твердое вещество. Суспензию фильтровали и остаток на фильтре промывали водой (20 мл). Остаток на фильтре растирали с MeOH (10 мл) и затем фильтровали. Остаток на фильтре сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.30 г, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12.97 (br s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.89 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 2H), 2.01 (s, 3H). ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 279.2 $(M+H)^+$.

[001829] 2-(4-Хлор-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенокси)уксусная кислота (Промежуточное соединение JF)



JF

[001830] Стадия 1 - Метил 2-(4-хлор-3-нитрофенокси)ацетат

[001831] К раствору 4-хлор-3-нитрофенола (10 г, 60 ммоль, CAS# 610-78-6) в ДМФА (100 мл) добавляли метил 2-бромацетат (10.58 г, 69.14 ммоль, 6.53 мл, CAS# 96-32-2) и K_2CO_3 (15.93 г, 115.2 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (35 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (20 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.47 - 7.29 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 3.0, 8.9 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.75 (s, 3H). ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 215.0 $(M-30)^+$.

[001832] Стадия 2 - Метил 2-(3-амино-4-хлорфенокси)ацетат

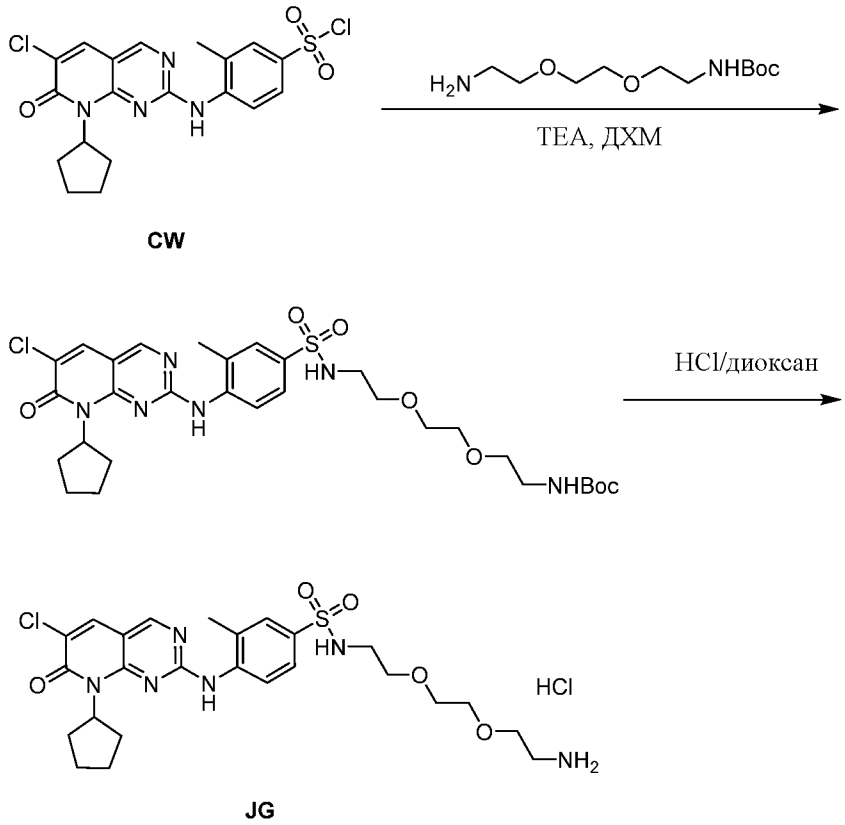
[001833] К раствору метил 2 -(4-хлор-3-нитрофенокси)ацетата (10 г, 40 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли железный порошок (6.82 г, 122.14 ммоль), NH_4Cl (10.89 г, 203.6 ммоль) и воду (130 мл) при 25 °C. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 ч. По завершении реакционную смесь распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (20 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5:1, R_f = 0.6) с получением указанного в заголовке соединения (8 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц,) δ = 7.14 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 6.35 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 6.25 (dd, J = 2.8, 8.7 Гц, 1H), 4.58 (s,

2H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 216.0 $(M+H)^+$.

[001834] Стадия 3 - 2-[4-Хлор-3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)феноксиуксусная кислота

[001835] Смесь метил 2-(3-амино-4-хлорфенокси)ацетата (4 г, 19 ммоль) и акриловой кислоты (5.35 г, 74.2 ммоль, 5.09 мл) перемешивали при 120 °C в течение 4 ч. Затем добавляли AcOH (40 мл) и мочевину (5.57 г, 92.8 ммоль, 4.97 мл) при 20 °C. Полученную смесь перемешивали при 120 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь выливали в смесь воды (100 мл) и HCl (12 M, 1.55 мл), и перемешивали при 20 °C в течение 0.5 ч. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью Combi-flash (0.1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (358.67 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 13.34 - 12.83 (m, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.14 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 6.99 -6.89 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.81 - 3.50 (m, 2H), 2.82 - 2.63 (m, 2H) ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 299.0 $(M+H)^+$.

[001836] N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонамид (Промежуточное соединение JG)



CW

JG

[001837] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[2-[2-[2-[[4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]этокси]этокси]этил]карбамат

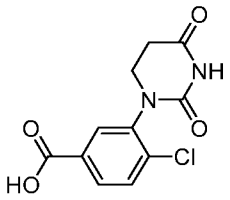
[001838] К раствору *трет*-бутил N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]карбамата (137 мг, 551 мкмоль, CAS# 153086-78-3) в ДХМ (4 мл) добавляли TEA (167 мг, 1.65 ммоль) до достижения pH=7-8, и затем добавляли 4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (250 мг, 551 мкмоль, Промежуточное соединение CW). Затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 42% - 72%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (90.0 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 6.74 (t, J = 5.4 Гц, 1H),

5.79 - 5.68 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 7H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 664.8 $(M+H)^+$.

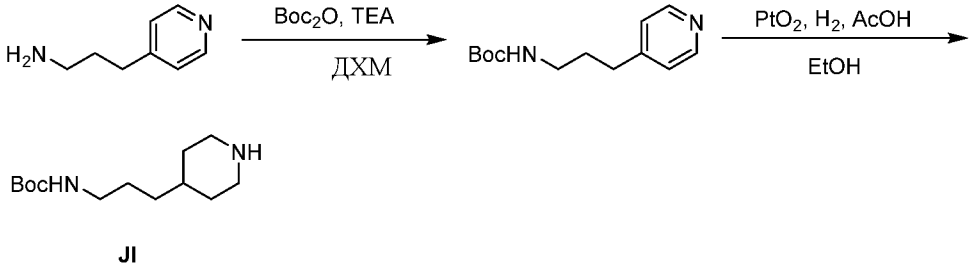
[001839] Стадия 2 - N-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил]-4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонамид

[001840] Приготовляли раствор *трет*-бутил N-[2-[2-[2-[[4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфониламино]этокси]этокси]этил]карбамата (70.0 мг, 105 мкмоль) в смеси HCl/диоксан (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (62.0 мг, выход 97%, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 565.0 $(M+H)^+$.

[001841] 4-Хлор-3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение JH)



[001842] *Трет*-бутил N-[3-(4-пиперидил)пропил]карбамат (Промежуточное соединение JI)



JI

[001843] Стадия - 1 - *Трет*-бутил N-[3-(4-пиридил)пропил]карбамат

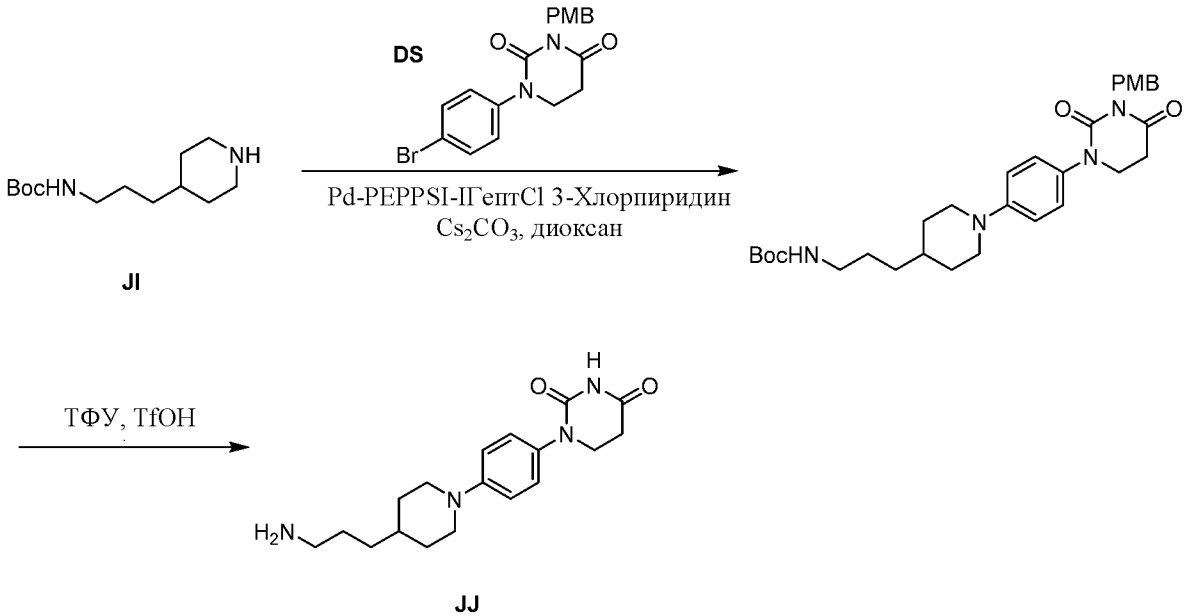
[001844] К раствору 3-(4-пиридил)пропан-1-амина (1.00 г, 7.34 ммоль, CAS# 30532-36-6) в ДХМ (10 мл) добавляли Boc_2O (1.92 г, 8.81 ммоль) и Et_3N (1.49 г, 14.6 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении остаток разбавляли посредством H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 6 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (1.50 г, выход 85%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J* = 6.0 Гц, 2 H) 7.12 (d, *J* = 5.6 Гц, 2 H) 4.63 (s, 1 H) 3.16 (d, *J* = 6.4 Гц, 2 H) 2.66 - 2.61 (m, 2 H) 1.86 - 1.78 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 237.1 $(M+H)^+$.

[001845] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[3-(4-пиперидил)пропил]карбамат

[001846] К раствору *трет*-бутил N-[3-(4-пиридил)пропил]карбамата (1.50 г, 6.35 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли PtO_2 (1.44 г, 6.35 ммоль) и AcOH (6.30 г, 104 ммоль) в атмосфере N_2. Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью H_2. Смесь перемешивали под H_2 при 40 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1.50 г, выход 98%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.37 (d, *J* = 12.8 Гц, 2 H) 3.09 (d, *J* = 5.2 Гц, 2 H) 2.81 (t, *J* = 12.4 Гц, 2 H) 1.82 (d, *J* = 11.6 Гц, 2 H) 1.69 - 1.56 (m, 1 H) 1.52 - 1.46 (m, 5 H) 1.43 (s, 9 H) 1.31 (d, *J* = 5.6 Гц, 2 H) 1.28 - 1.22 (m, 1 H).

[001847] 1-[4-[4-(3-Аминопропил)-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион (Промежуточное соединение JJ)



[001848] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[3-[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин-1-ил]фенил]-4-пиперидил]пропил]карбамат

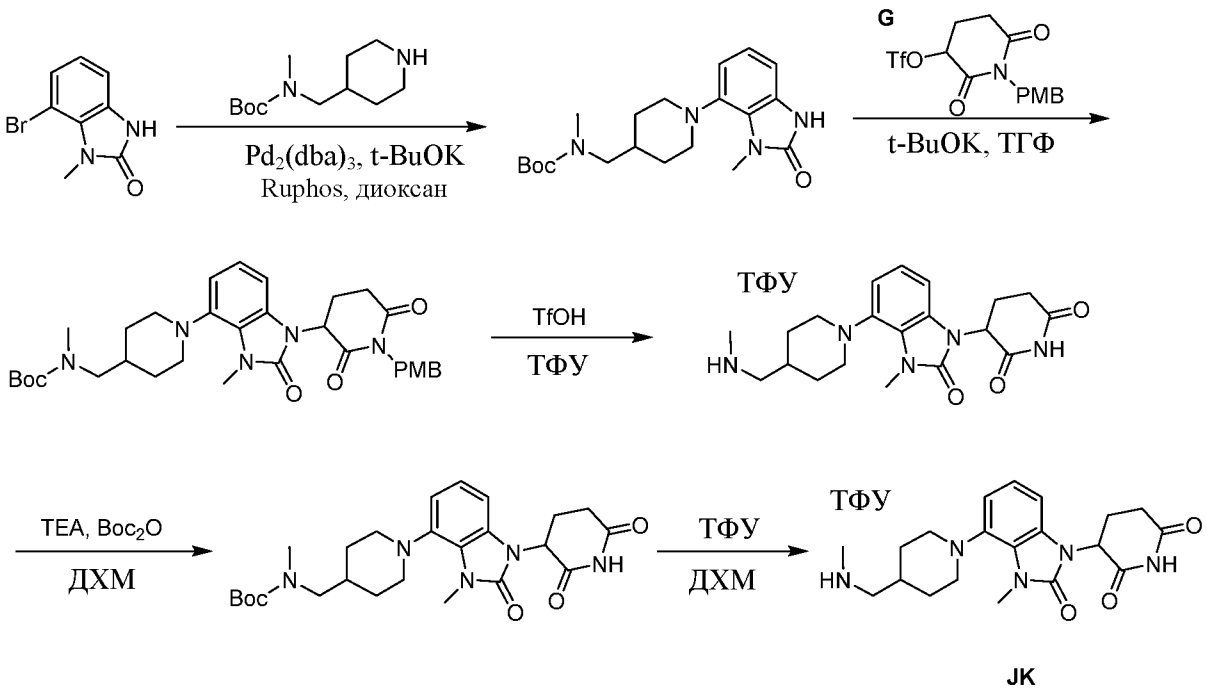
[001849] Смесь *трет*-бутил N-[3-(4-пиперидил)пропил]карбамата (233 мг, 963 мкмоль, Промежуточное соединение JI), 1-(4-бромфенил)-3-[(4-

метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-диона (150 мг, 385 мкмоль, Промежуточное соединение DS), 1,3-бис[2,6-бис(1-пропилбутил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладия (37.4 мг, 38.5 мкмоль) и Cs_2CO_3 (502 мг, 1.54 ммоль) в диоксане (3 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 46% - 76%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, *J* = 8.8 Гц, 2 H) 7.12 (d, *J* = 8.8 Гц, 2 H) 6.92 (d, *J* = 8.8 Гц, 2 H) 6.83 (d, *J* = 8.4 Гц, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.72 (t, *J* = 6.8 Гц, 2 H) 3.65 (d, *J* = 12.4 Гц, 2 H) 3.17 - 3.08 (m, 2 H) 2.85 (t, *J* = 6.8 Гц, 2 H) 2.74 - 2.64 (m, 2 H) 1.78 (d, *J* = 11.2 Гц, 2 H) 1.51 (d, *J* = 7.6 Гц, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 1.35 (d, *J* = 12.0 Гц, 2 H) 1.33 - 1.26 (m, 3 H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 551.0 $(M+H)^+$.

[001850] Стадия 2 - 1-[4-[4-(3-Аминопропил)-1-пиперидил]фенил]гексагидропиримидин-2,4-дион

[001851] К раствору *трет*-бутил N-[3-[1-[4-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксо-гексагидропиримидин -1-ил]фенил]-4-пиперидил]пропил]карбамата (70.0 мг, 127 мкмоль) в ТФУ (1 мл) добавляли TfOH (340 мг, 2.27 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (42.0 мг, выход 100%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 330.9 $(M+H)^+$.

[001852] 3-[3-Метил-4-[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JK)



[001853] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-метил-N-[[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-4-пиперидил]метил] карбамат

[001854] Смесь 4-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (0.85 г, 3.74 ммоль, синтезировали согласно Стадиям 1-3 получения Промежуточного соединения H), *трет*-бутил N-метил-N-(4-пиперидилметил)карбамата (940 мг, 4.12 ммоль, CAS# 138022-04-5), RuPhos (174 мг, 374 мкмоль), $Pd_2(dba)_3$ (342 мг, 374 мкмоль) и t-BuOK (1.26 г, 11.2 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 90 °C в течение 16 ч под N_2. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (100 мл). Органический слой промывали водой (70 мл X 3), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/этилацетат = от 0% до 35%) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 57%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 375.3 $(M+H)^+$.

[001855] Стадия 2 - *Трет*-бутил N-[[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]метил]-N-метилкарбамат

[001856] К раствору *трет*-бутил N-метил-N-[[1-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-4-пиперидил]метил]карбамата (460 мг, 1.23 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли t-BuOK (413 мг, 3.69 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь

перемешивали при 0°C в течение 0.5 ч. Затем к вышеуказанной смеси добавляли [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат (702 мг, 1.84 ммоль, Промежуточное соединение G) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1.5 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (100 мл). Органический слой промывали водой (100 мл X 2) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, ДХМ/этилацетат = от 100/0 до 50/50) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 53%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 606.4 $(M+H)^+$.

[001857] Стадия 3 - 3-[3-метил-4-[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001858] Смесь *трет*-бутил N-[[1-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]метил]-N-метилкарбамата (270 мг, 445 мкмоль) и TfOH (1.38 г, 9.18 ммоль) в ТФУ (1 мл) перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (222 мг, выход 99%, ТФУ) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 386.0 $(M+H)^+$.

[001859] Стадия 4 - *Трет*-бутил N-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил] метил]-N-метилкарбамат

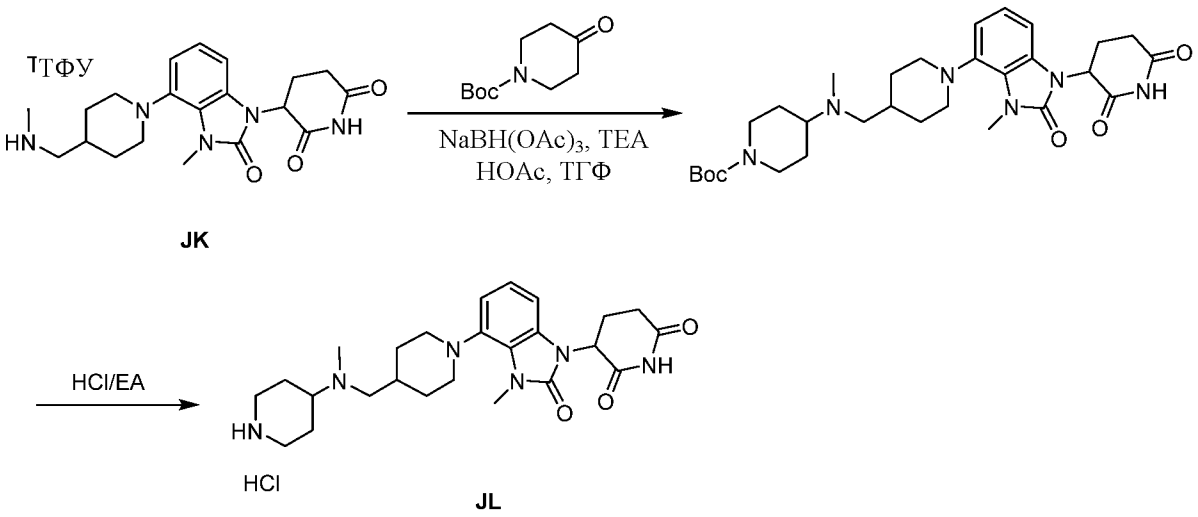
[001860] К смеси 3-[3-метил-4-[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (222 мг, 444 мкмоль, ТФУ) и TEA (134 мг, 1.33 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли Boc_2O (145 мг, 666 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (100 мл). Органический слой промывали водой (70 мл X 2), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт растирали с PE:EA=10:1(10 мл) при 25°C в течение 30 мин с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 92%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 486.4 $(M+H)^+$.

[001861] Стадия 5 - 3-[3-Метил-4-[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001862] Смесь *трет*-бутил N-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]метил]-N-метилкарбамата (200 мг, 411

мкмоль) и ТФУ (770 мг, 6.75 ммоль, 0.5 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (205 мг, выход 99%, ТФУ) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 386.1 $(M+H)^+$.

[001863] 3-[3-Метил-4-[4-[[метил(4-пиперидил)амино]метил]-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JL)



[001864] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]метилметиламино]пиперидин-1-карбоксилат

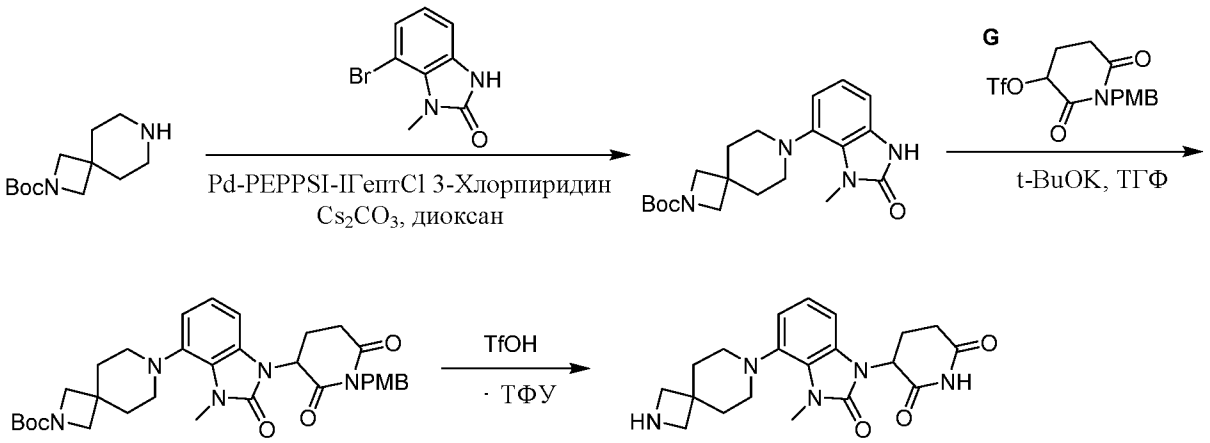
[001865] К раствору 3-[3-метил-4-[4-(метиламинометил)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (202 мг, 404 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение CL), TEA (40.9 мг, 404 мкмоль) и HOAc (48.5 мг, 808 мкмоль) в ДМФА (1 мл) и ТГФ (3 мл) добавляли *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (241 мг, 1.21 ммоль, CAS# 79099-07-3). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (128 мг, 606 мкмоль), и смесь перемешивали при 40 °C в течение 1.5 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (0.05 мл) и разбавляли посредством EA (70 мл). Органический слой промывали водой (70 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 12%-42%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 56%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 3.6 Гц, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 10.0 Гц,

2H), 2.94 (s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 4H), 1.72 - 1.62 (m, 5H), 1.41 (s, 9H), 1.30 - 1.16 (m, 5H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 569.3 (M+H)$^+$.

[001866] Стадия 2 - 3-[3-Метил-4-[4-[[метил(4-пиперидил)амино]метил]-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001867] Смесь *трет*-бутил 4-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]метилметиламино]пиперидин-1-карбоксилата (50.0 мг, 87.9 мкмоль) в смеси HCl/диоксан (4 М, 2 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении остаток концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, выход 99%, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 469.2 (M+H)$^+$.

[001868] 3-[4-(2,7-Биазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JM)



[001869] Стадия 1 - *Трет*-бутил 7-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

[001870] К раствору *трет*-бутил 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (2.00 г, 8.84 ммоль, CAS# 236406-55-6) и 4-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (2.21 г, 9.72 ммоль, синтезировали согласно Стадиям 1-3 получения Промежуточного соединения H) в диоксане (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (5.76 г, 17.6 ммоль), 4Å молекулярные сита и 1,3-бис[2,6-бис(1 -этилпропил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладий (380 мг, 441 мкмоль), и смесь три раза продували N_2. Затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм * 15

мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 55%-65%, 22 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1.4 г, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.62 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.95 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 2H), 1.83 (s, 6H), 1.37 (s, 9H).

[001871] Стадия 2 - *Трет*-бутил 7-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

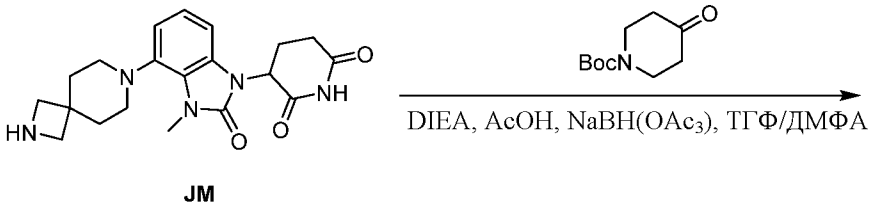
[001872] К раствору *трет*-бутил 7-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (900 мг, 2.42 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли t-BuOK (488 мг, 4.35 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при -10 °C. Затем [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат (921 мг, 2.42 ммоль, Промежуточное соединение G) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли к вышеуказанной смеси, которую затем перемешивали в течение 3 ч при -10 °C. По завершении реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (10 мл) при 25 °C, затем разбавляли посредством H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250*50 мм * 7 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 49% - 79%, 22 мин) с получением указанного в заголовке соединения (647 мг, выход 44%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.19 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.92 - 6.82 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.50 - 5.45 (m, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.81 - 2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.85 (s, 4H), 1.38 (s, 9H).

[001873] Стадия 3 - 3-[4-(2,7-Биазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

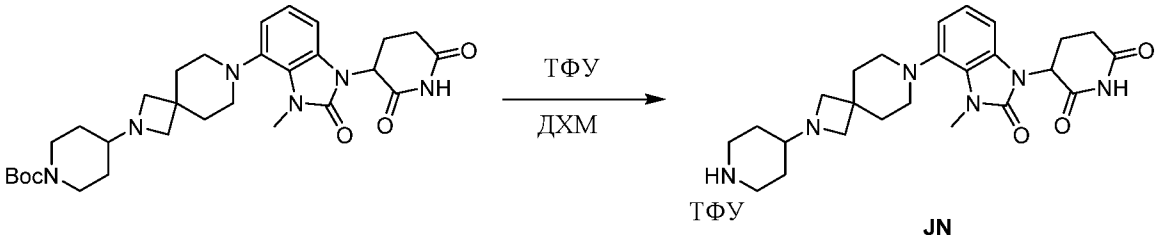
[001874] К раствору *трет*-бутил 7-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (200 мг, 331 мкмоль) в ТФУ (1.2 мл) добавляли TfOH (340 мг, 2.27 ммоль). Смесь затем перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали

в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 97%, ТФУ соль) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 384.1 $(M+H)^+$.

[001875] 3-[3-Метил-2-оксо-4-[2-(4-пиперидил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JN)



JM



JN

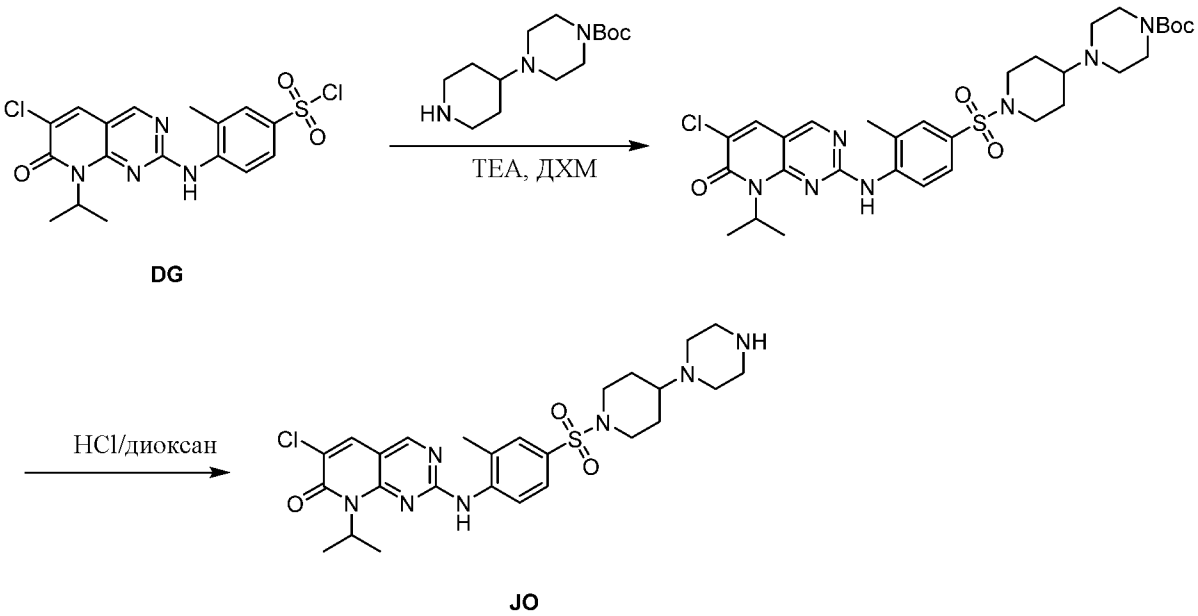
[001876] Стадия 1 - 5-Бром-N-циклопентил-2-метилсульфанилпиримидин-4-амин

[001877] К раствору 3-[4-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (160 мг, 321 мкмоль, ТФУ соль, Промежуточное соединение JM) в ТГФ (1 мл) и ДМФА (0.5 мл) добавляли AcOK (315 мг, 3.22 ммоль) и *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (76.9 мг, 385 мкмоль, CAS# 79099-07-3) при -10 °C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (136 мг, 643 мкмоль) при -10 °C. Смесь затем перемешивали при -10 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (1 мл) при 25 °C, и затем фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 5% - 35%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 2H), 5.36 - 5.32 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.4 Гц, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.49 (d, *J* = 2.8 Гц, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.03 - 1.74 (m, 8H), 1.43 (s, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.17 - 1.04 (m, 2H).

[001878] Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[2-(4-пиперидил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001879] К раствору *трет*-бутил 4-[7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (50.0 мг, 88.2 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 6.75 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 97%, ТФУ соль) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 467.2 $(M+1)^+$.

[001880] 6-Хлор-8-изопропил-2-[2-метил-4-[(4-пиперазин-1-ил-1-пиперидил)сульфонил]анилино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (Промежуточное соединение JO)



[001881] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[1-[4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфонил-4-пиперидил]пиперазин-1-карбоксилат

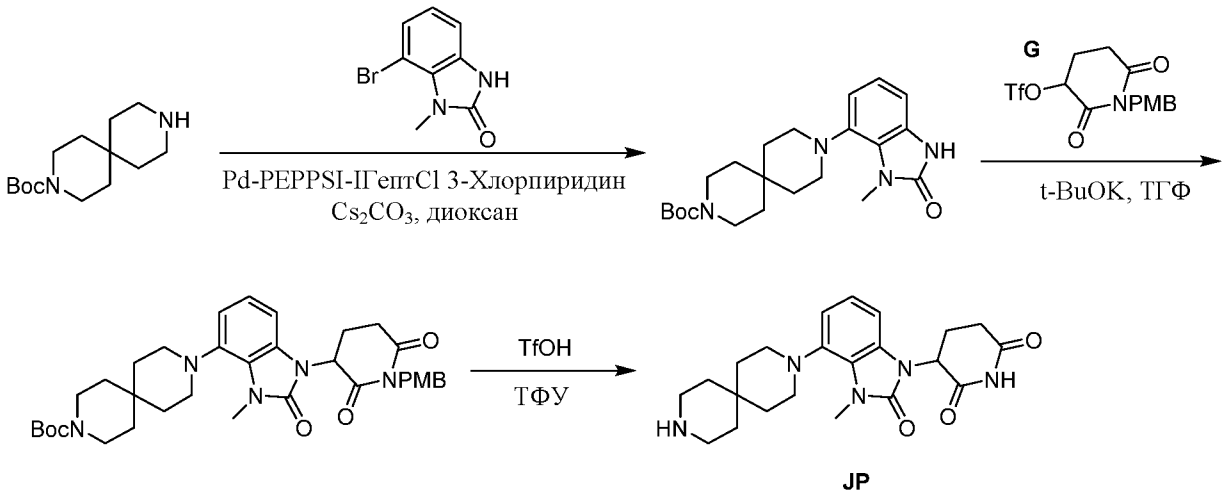
[001882] К раствору *трет*-бутил 4-(4-пиперидил)пиперазин-1-карбоксилата (69.3 мг, 257 мкмоль, CAS# 205059-24-1) и TEA (118 мг, 1.17 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли раствор 4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо [2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилбензолсульфонилхлорида (100 мг, 234 мкмоль, Промежуточное соединение DG) в ДХМ (1 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством ДХМ (20 мл) и промывали с помощью H_2O (10 мл X 3).

Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 5.61 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 3.68 (d, J = 11.6 Гц, 2H), 3.24 (s, 4H), 2.39 - 2.31 (m, 7H), 2.26 - 2.17 (m, 3H), 1.77 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 17H).

[001883] Стадия 2 - 6-Хлор-8-изопропил-2-[2-метил-4-[(4-пиперазин-1-ил-1-пиперидил)сульфонил]анилино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[001884] Раствор *трет*-бутил 4-[1-[4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]сульфонил-4-пиперидил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 151 мкмоль) в смеси HCl/диоксан (2 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 560.0 $(M+H)^+$.

[001885] 3-[4-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JP)



JP

[001886] Стадия 1 - *Трет*-бутил 9-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

[001887] Смесь *трет*-бутил 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (1.00 г, 3.93 ммоль, CAS# 173405-78-2), 4-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (892 мг, 3.93 ммоль, синтезировали согласно Стадиям 1-3 получения Промежуточного соединения H), Cs_2CO_3 (2.56 г, 7.86 ммоль) и 1,3-бис[2,6-бис(1-

пропилбутил)фенил]-4,5-дихлор-2H-имидазол-1-ий-2-ид;3-хлорпиридин;дихлорпалладия (382 мг, 393 мкмоль) в диоксане (20 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 60% - 70%, 25 мин) с получением указанного в заголовке соединения (1.17 г, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.86 (s, 1 H) 7.02 - 6.96 (m, 1 H) 6.93 - 6.84 (m, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.47 - 3.39 (m, 4 H) 2.96 (s, 4 H) 1.74 (s, 2 H) 1.65 (d, *J* = 10.0 Гц, 4 H) 1.48 (s, 9 H) 1.45 - 1.35 (m, 2 H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 401.1 $(M+H)^+$.

[001888] Стадия 2 - *Трет*-бутил 9-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

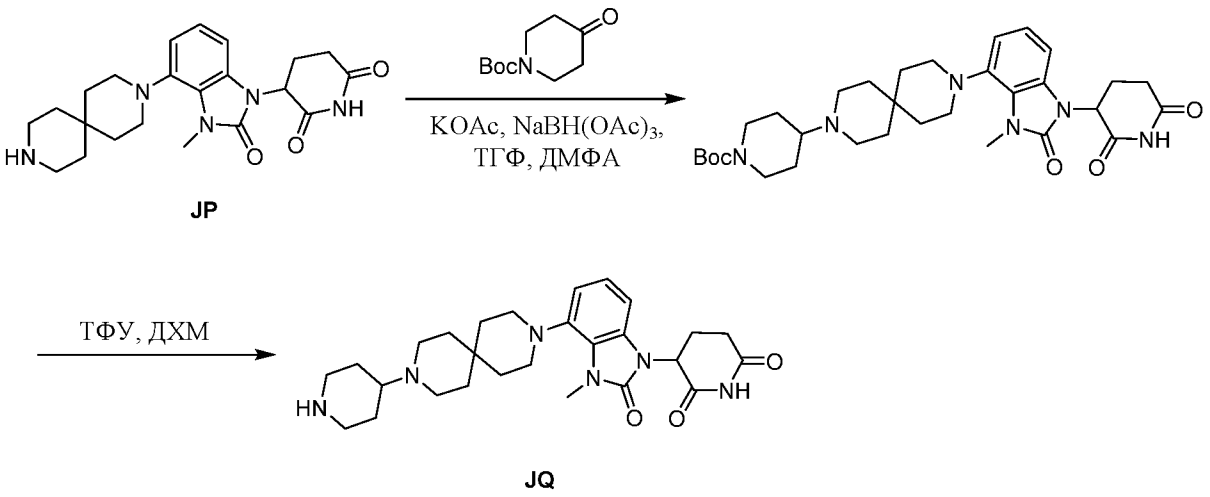
[001889] К раствору *трет*-бутил 9-(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-4-ил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (500 мг, 1.25 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли t-BuOK (252 мг, 2.25 ммоль) и [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфонат (714 мг, 1.87 ммоль, Промежуточное соединение G). Смесь перемешивали при -10 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl водн. (2 мл) при 25 °C, разбавляли посредством H_2O (5 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 5 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 65% - 95%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.35 (m, 2 H) 6.95 - 6.87 (m, 2 H) 6.85 - 6.81 (m, 2 H) 6.28 (d, *J* = 7.2 Гц, 1 H) 5.21 (d, *J* = 5.2 Гц, 1 H) 5.02 - 4.92 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 3.46 - 3.40 (m, 4 H) 3.04 - 2.98 (m, 1 H) 2.95 (s, 4 H) 2.87 - 2.77 (m, 1 H) 2.61 (d, *J* = 4.0 Гц, 1

H) 2.15 (d, *J* = 2.4 Гц, 1 H) 1.56 - 1.80 (m, 8 H) 1.48 (s, 9 H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 632.4 $(M+H)^+$.

[001890] Стадия 3 - 3-[4-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001891] К раствору *трет*-бутил 9-[1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (200 мг, 316 мкмоль) в TfOH (0.3 мл) добавляли ТФУ (3.08 г, 27.0 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, колич. выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 412.3 $(M+H)^+$.

[001892] 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JQ)



[001893] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[9-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,9-диазаспиро [5.5]ундекан-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат

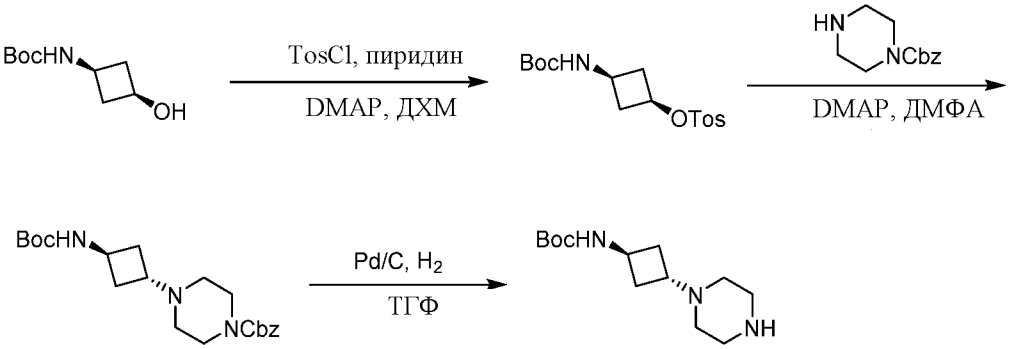
[001894] К раствору 3-[4-(3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (30.0 мг, 72.9 мкмоль, Промежуточное соединение JP) в ТГФ (0.5 мл) и ДМФА (0.5 мл) добавляли *трет*-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (217 мг, 1.09 ммоль) и KOAc (35.7 мг, 364 мкмоль). Спустя 0.5 ч, в смесь добавляли $NaBH(OAc)_3$ (30.9 мг, 145 мкмоль), затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex

C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (35.0 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 595.7 $(M+H)^+$.

[001895] Стадия 2 - 3-[3-Метил-2-оксо-4-[3-(4-пиперидил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил]бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001896] К раствору *трет*-бутил 4-[9-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (35.0 мг, 58.8 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (770 мг, 6.75 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (29.0 мг, колич. выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 495.4 $(M+H)^+$.

[001897] *Трет*-бутил N-(3-пиперазин-1-илциклобутил)карбамат (Промежуточное соединение JR)



JR

[001898] Стадия 1 - [3-(*Трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]4-метилбензолсульфонат

[001899] К раствору *трет*-бутил N-(3-гидроксициклобутил)карбамата (4.0 г, 21.4 ммоль, CAS# 389890-43-1), пиридина (10.1 г, 128 ммоль) и DMAP (2.61 г, 21.4 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли TosCl (7.74 г, 40.6 ммоль) при 0 °C, затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь промывали 20% раствором лимонной кислоты (45 мл X 3) и соляным раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE/EA = от 10/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (6.26 г, выход 85%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.81 - 7.73 (m,

2H), 7.47 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.36 (s, 2H), 1.33 (s, 9H), ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 242.0 $(M-100+H)^+$.

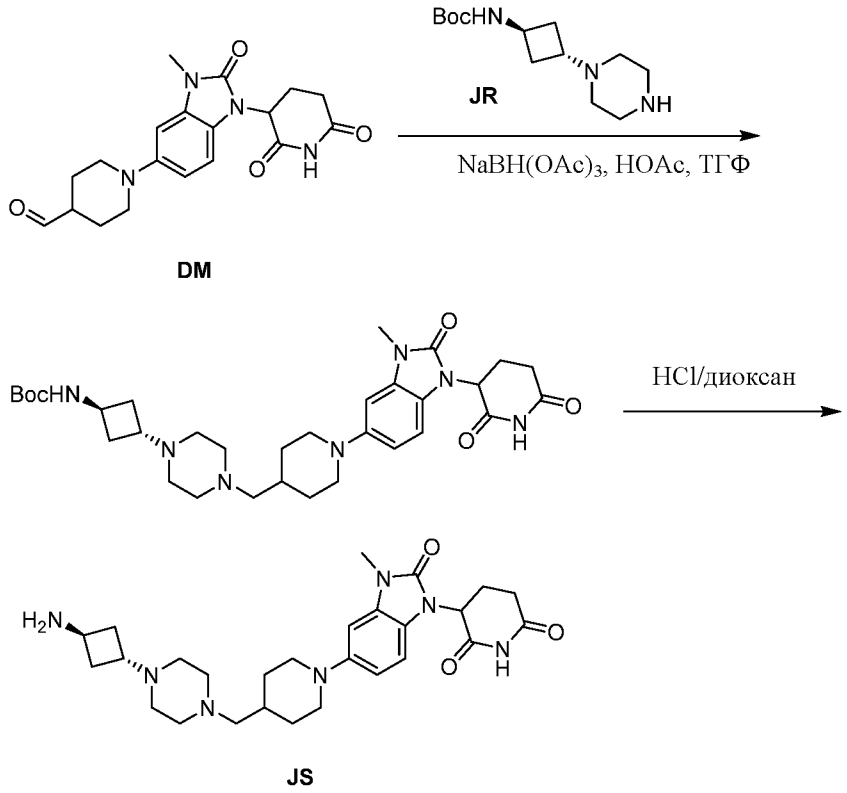
[001900] Стадия 2 - Бензил 4-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]пиперазин-1-карбоксилат

[001901] Раствор [3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил] 4-метилбензолсульфоната (3.0 г, 8.79 ммоль), бензил пиперазин-1-карбоксилата (4.84 г, 21.8 ммоль, CAS# 31166-44-6) и DMAP (107 мг, 879 мкмоль) в ДМФА (40 мл) три раза дегазировали и продували N_2. Затем смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (50 мл X 4). Органические слои объединяли, промывали соляным раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (970 мг, выход 25%, FA) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.43 - 7.21 (m, 5H), 5.12 - 5.05 (m, 2H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.07 - 3.80 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 4H), 2.15 - 1.85 (m, 6H), 1.36 (s, 9H), ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 390.2 $(M+H)^+$.

[001902] Стадия 3 - *Трет*-бутил N-(3-пиперазин-1-илциклобутил)карбамат

[001903] К раствору бензил 4-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 770 мкмоль, FA) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10 мас.%) под Ar. Суспензию три раза дегазировали в вакууме и продували с помощью H_2. Затем смесь перемешивали при 20 °C в течение 4 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении реакционную смесь фильтровали с получением фильтрата и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, выход 96%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.98 (s, 1H), 5.20 - 4.60 (m, 1H), 4.28 - 3.93 (m, 1H), 2.89 (t, J = 4.8 Гц, 2H), 2.42 - 2.17 (m, 5H), 2.00 - 1.95 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.32 - 1.21 (m, 3H), 0.89 (s, 1H).

[001904] 3-[5-[4-[[4-(3-Аминоциклобутил)пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JS)



[001905] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[3-[4-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]циклобутил]карбамат

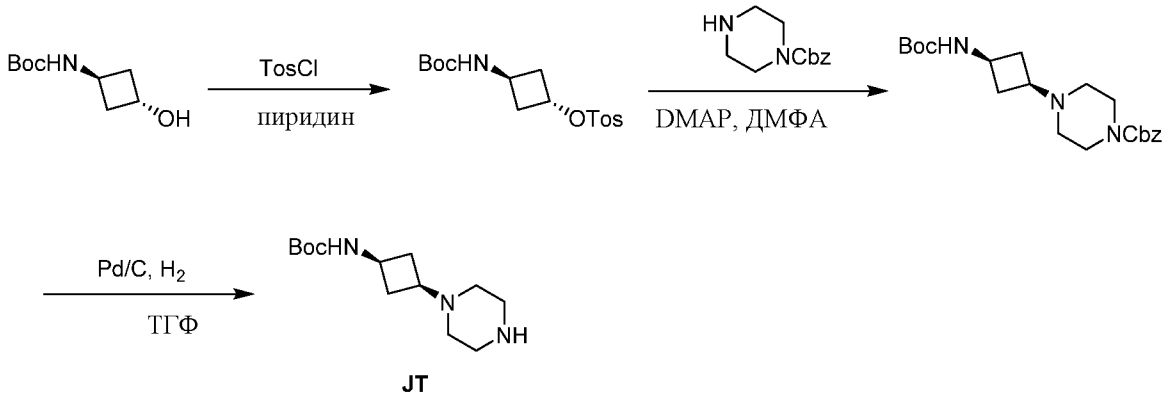
[001906] К раствору 1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (228 мг, 548 мкмоль, FA, Промежуточное соединение DM) в ТГФ (4 мл) добавляли TEA (55.5 мг, 548 мкмоль), и затем смесь перемешивали при -10 °C в течение 15 мин. Далее добавляли *трет*-бутил N-(3-пиперазин-1-илциклобутил)карбамат (140 мг, 548 мкмоль, Промежуточное соединение JR) и HOAc (32.9 мг, 548 мкмоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 15 мин. В заключение добавляли $NaBH(OAc)_3$ (151 мг, 713 мкмоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (0.3 мл) и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 22%, FA) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.35 (s,

1H), 6.72 - 6.62 (m, 3H), 6.44 - 5.67 (m, 3H), 5.19 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.54 (d, *J* = 10.8 Гц, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.97 - 2.45 (m, 16H), 2.29 - 2.07 (m, 3H), 1.89 (d, *J* = 12.4 Гц, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 610.2 $(M+H)^+$.

[001907] Стадия 2 - 3-[5-[4-[[4-(3-Аминоциклобутил)пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001908] Раствор *трет*-бутил N-[3-[4-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]циклобутил]карбамата (60 мг, 91.5 мкмоль, FA) в смеси HCl/диоксан (2.0 мл) перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, выход 96%, HCl) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 510.4 $(M+H)^+$.

[001909] *Трет*-бутил N-(3-пиперазин-1-илциклобутил)карбамат (Промежуточное соединение JT)



JT

[001910] Стадия 1 - [3-(*Трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]4-метилбензолсульфонат

[001911] К раствору *трет*-бутил N-(3-гидроксициклобутил)карбамата (2 г, 10.68 ммоль, CAS# 98-59-9) в пиридине (15 мл) добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (3.05 г, 16.0 ммоль), и затем реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (2 X 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 X 20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA= от 50:1 до PE:EA=3:1, PE:EA=3:1, P1:Rf=0.32) с

получением указанного в заголовке соединения (3.3 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.76 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 5.03 - 4.76 (m, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

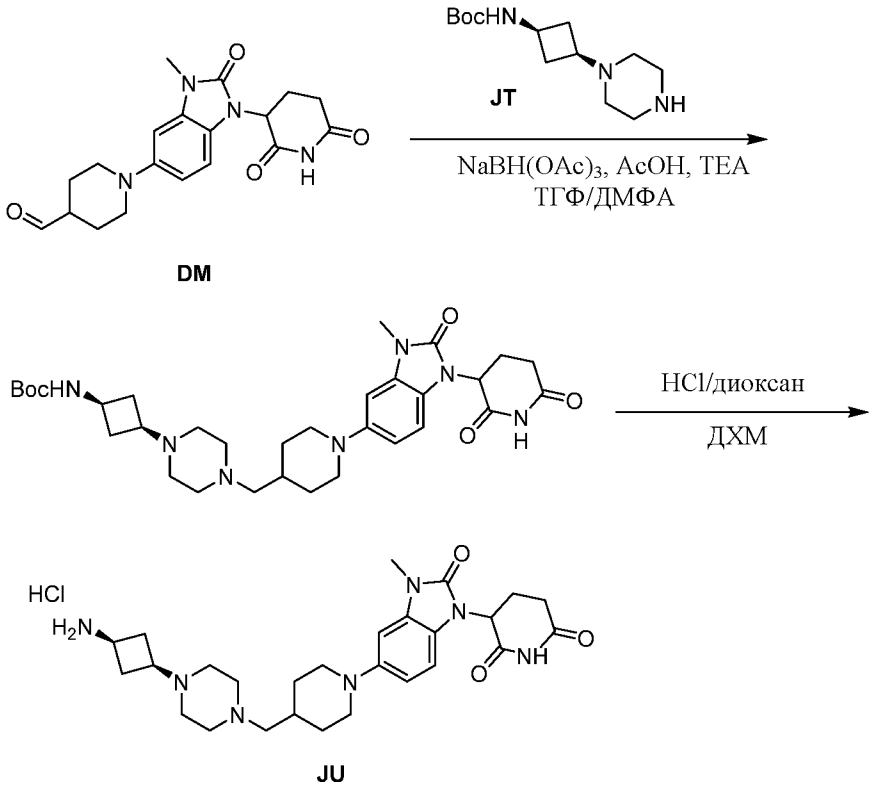
[001912] Стадия 2 - Бензил 4-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]пиперазин-1-карбоксилат

[001913] К раствору [3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил] 4-метилбензолсульфоната (2.80 г, 8.20 ммоль) и бензил пиперазин-1-карбоксилата (2.71 г, 12.3 ммоль, 2.38 мл) в ДМФА (15 мл) добавляли DMAP (50.1 мг, 410 мкмоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. По завершении остаток разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали с помощью EA (2 X 20 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1 % FA) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, выход 62%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.35 (s, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.82 - 4.67 (m, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 2.58 - 2.31 (m, 6H), 1.80 - 1.78 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 390.3 $(M + H)^+$.

[001914] Стадия 3 - *Трет*-бутил N-(3-пиперазин-1-илциклобутил)карбамат

[001915] К раствору бензил 4-[3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил]пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1.28 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли Pd/C (500 мг, 1.28 ммоль, 10 мас.%), и затем реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч под H_2. По завершении реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (327 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества, ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 255.8 $(M + H)^+$.

[001916] 3-[5-[4-[[4-(3-Аминоциклобутил)пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JU)



[001917] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[3-[4-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]циклобутил]карбамат

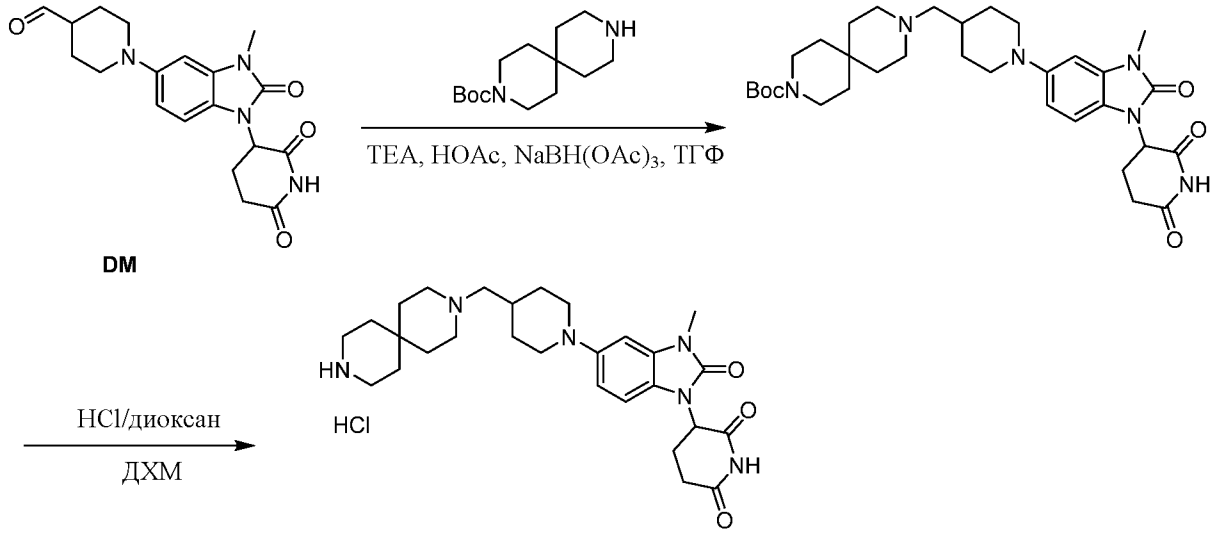
[001918] К раствору *трет*-бутил N-(3-пиперазин-1-илциклобутил)карбамата (293 мг, 1.15 ммоль, Промежуточное соединение JT) и 1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (425 мг, 1.15 ммоль, Промежуточное соединение DM) в ДМФА (2 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли TEA (116 мг, 1.15 ммоль, 159 мкл). Смесь перемешивали при -10 °C в течение 10 мин, затем к смеси добавляли AcOH (137 мг, 2.29 ммоль, 131 мкл), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 20 мин. Затем к смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (316 мг, 1.49 ммоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (0.5 мл) и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1 % FA) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, выход 64%) в виде фиолетового твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.92 (d,

J = 8.4 Гц, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 6.62 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Гц, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.57 - 3.54 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.43 - 2.20 (m, 9H), 2.18 - 2.16 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.30 - 1.15 (m, 2H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 610.4 $(M + H)^+$.

[001919] Стадия 2 - 3-[5-[4-[[4-(3-Аминоциклобутил)пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001920] К раствору *трет*-бутил N-[3-[4-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]циклобутил]карбамата (100 мг, 164 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl/диоксан (3 М, 2 мл). Смесь затем перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (89 мг, выход 99%, HCl) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 510.4 $(M + H)^+$.

[001921] 3-[5-[4-(3,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-3-илметил)-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JV)



[001922] Стадия 1- *Трет*-бутил 9-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]метил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат

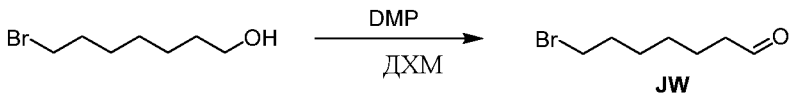
[001923] К раствору 1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (210 мг, 567 мкмоль, Промежуточное соединение DM) и *трет*-бутил 3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-

карбоксилата (158 мг, 623 мкмоль, CAS#173405-78-2) в ТГФ (2 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли HOAc (34.0 мг, 567 мкмоль) и TEA (57.3 мг, 567 мкмоль) при -10 °C, и смесь перемешивали при -10 °C в течение 20 мин. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (180 мг, 850 мкмоль) при -10 °C, и реакционную смесь перемешивали при -10 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (0.5 мл). Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 3%-33%, 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 72%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.62 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.57 (d, J = 12.0 Гц, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 4H), 2.55 - 2.51 (m, 3H), 2.38 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.78 (d, J = 12.8 Гц, 2H), 1.69 (dd, J = 3.6, 7.2 Гц, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 4H), 1.40 - 1.32 (m, 15H), 1.32 - 1.19 (m, 4H).

[001924] Стадия 2 - 3-[5-[4-(3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-илметил)-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001925] К раствору *трет*-бутил 9-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]метил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (100 мг, 164 мкмоль) в ДХМ (0.2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 1.00 мл), и затем реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (89 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 509.4 $(M+H)^+$.

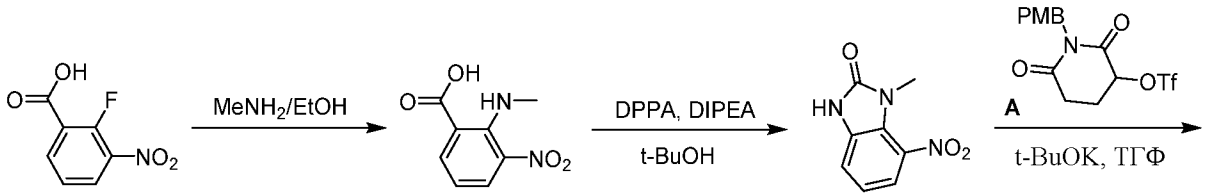
[001926] 7-Бромгептаналь (Промежуточное соединение JW)

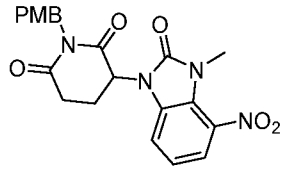


JW

[001927] К раствору 7-бромгептан-1-ола (100 мг, 512 мкмоль, CAS#10160-24-4) в ДХМ (3 мл) добавляли DMP (260 мг, 615 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь гасили $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 X 20 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества.

[001928] 3-(4-Амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JX)





JX

[001929] Стадия 1 - 2-(Метиламино)-3-нитробензойная кислота

[001930] К раствору $MeNH_2$/EtOH (54.0 ммоль, 200 мл, 30% раствор) порциями добавляли 2-фтор-3-нитробензойную кислоту (10.0 г, 54.0 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (100 мл), подкисляли лимонной кислотой до pH = 3-5, перемешивали и фильтровали. Остаток на фильтре сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (9.60 г, выход 91%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13.41 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 1.6, 8.0 Гц, 1H), 7.97 (dd, J = 1.6, 8.0 Гц, 1H), 6.72 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 2.70 (s, 3H).

[001931] Стадия 2 - 3-Метил-4-нитро-1H-бензимидазол-2-он

[001932] К раствору 2-(метиламино)-3-нитробензойной кислоты (8.60 г, 43.8 ммоль) и DIPEA (17.0 г, 132 ммоль) в t-BuOH (200 мл) по каплям добавляли DPPA (12.1 г, 43.8 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 12 часов. По завершении смесь разбавляли посредством MeOH (100 мл), охлаждали до 10-20 °C, фильтровали и остаток на фильтре сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6.80 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 0.8, 8.0 Гц, 1H), 7.30 (dd, J = 0.8, 8.0 Гц, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 3.34 (s, 3H).

[001933] Стадия 3 - 1-[(4-Метоксифенил)метил]-3-(3-метил-4-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[001934] К раствору 3-метил-4-нитро-1H-бензимидазол-2-она (7.20 г, 37.3 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли t-BuOK (8.37 г, 74.6 ммоль) при -10 - 0 °C. Один час спустя, в вышеуказанную смесь добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфоната (21.3 г, 55.9 ммоль, Промежуточное соединение H) в ТГФ (50 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0 - 20 °C в течение 12 ч. По завершении смесь подкисляли с помощью FA до pH = 3-5, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EA (2 X 300 мл). Органический слой промывали соляным раствором (200 мл), затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (5.80 г, выход 37%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7.69 (dd, J = 0.8, 8.0 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 6.93 - 6.78 (m, 2H), 5.67 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 4.94 - 4.62 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.89 - 2.70 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H).

[001935] Стадия 4 - 3-(3-Метил-4-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

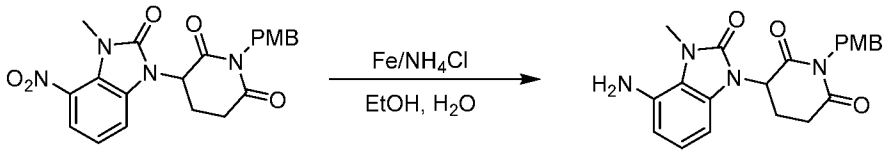
[001936] К раствору 1-[(4-метоксифенил)метил]-3-(3-метил-4-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2.00 г, 4.71 ммоль) в ТФУ (20 мл) добавляли TfOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 12 часов. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 0.8, 8.0 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 5.51 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 1H).

[001937] Стадия 5 - 3-(4-Амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[001938] К раствору 3-(3-метил-4-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (850 мг, 2.79 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10 мас.%). Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 12 ч в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении смесь фильтровали и

фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0.70 г, выход 91%) в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 275.1 $(M+H)^+$.

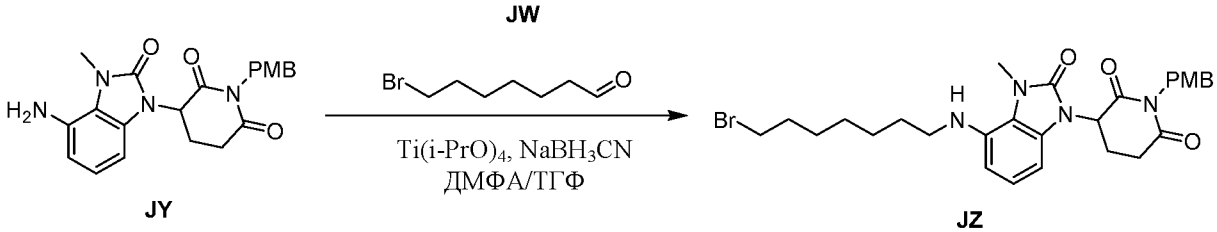
[001939] 3-(4-Амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JY)



JX JY

[001940] К раствору 1-[(4-метоксифенил)метил]-3-(3-метил-4-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (310 мг, 730 мкмоль, Промежуточное соединение JX) в смеси растворителей EtOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли Fe (203 мг, 3.65 ммоль) и NH_4Cl (390 мг, 7.30 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток распределяли между EA (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой собирали, и водный слой экстрагировали с помощью EA (2 X 8 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (285 мг, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 394.9 $(M+H)^+$.

[001941] 3-[4-(7-Бромгептиламино)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение JZ)

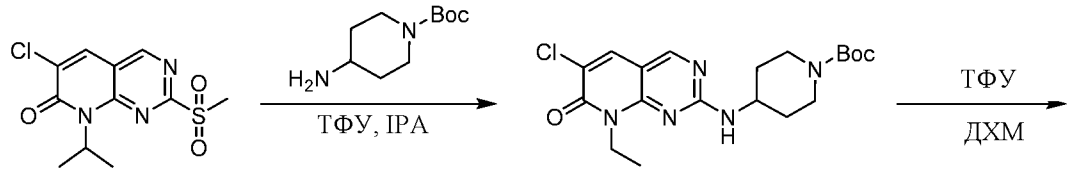


JY JZ

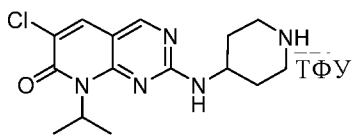
[001942] К раствору 3-(4-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (50.0 мг, 126 мкмоль, Промежуточное соединение JY) в смешанном растворителе - ТГФ (2 мл) и ДМФА (0.5 мл) добавляли 7-бромгептаналь (25.7 мг, 133 мкмоль, Промежуточное соединение JW) и тетраизопропоксититан (72.0 мг, 253 мкмоль) при 25 °C в течение 16 ч. Затем, к смеси добавляли $NaBH_3CN$ (15.9 мг, 253 мкмоль), и реакционную смесь

перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между H_2O (20 мл) и EA (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 573.1 $(M+H)^+$.

[001943] 6-Хлор-8-изопропил-2-(4-пиперидиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (Промежуточное соединение KA)



KP



KA

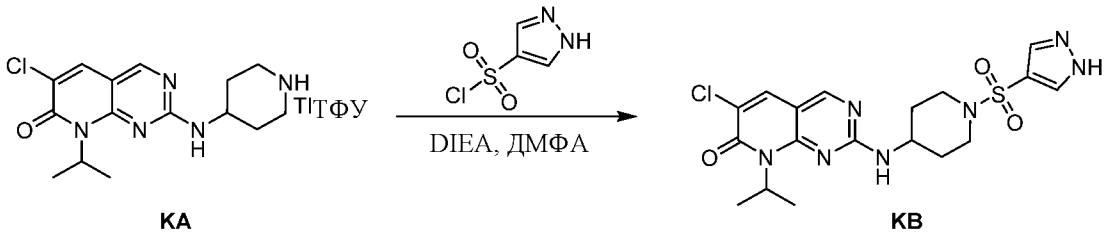
[001944] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]пиперидин-1- карбоксилат

[001945] К раствору 6-хлор-8-изопропил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (450 мг, 1.49 ммоль, Промежуточное соединение KP) в ДМСО (1 мл) добавляли DIEA (192 мг, 1.49 ммоль) и *трет*-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилат (358 мг, 1.79 ммоль, CAS# 502482-34-0). Смесь перемешивали при 90 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250*50 мм * 7 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%:65% - 75%, 22 мин) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.62 - 8.56 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.4 Гц, 1H), 5.86 - 5.61 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 12.4 Гц, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 6H), 1.40 (s, 12H). ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 422.0 $(M+H)^+$.

[001946] Стадия 2 - 6-Хлор-8-изопропил-2-(4-пиперидиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

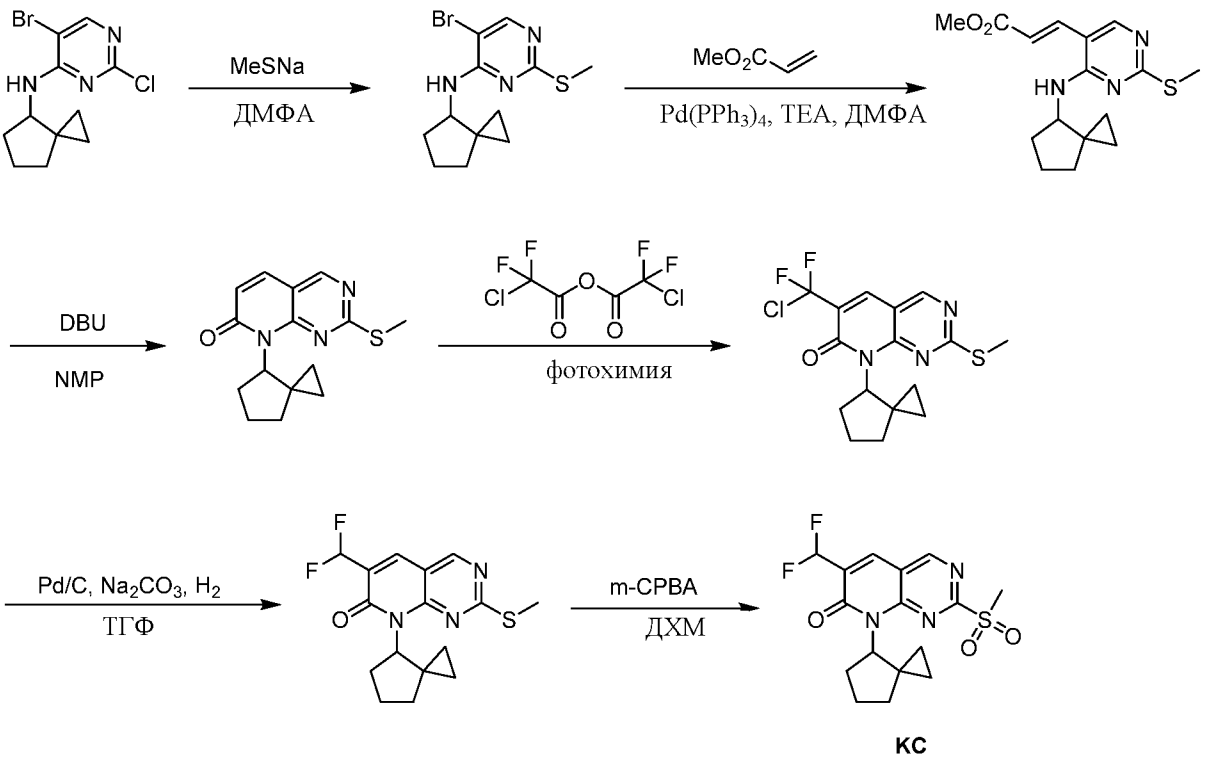
[001947] К раствору *трет*-бутил 4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (170 мг, 402 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1.54 г, 13.5 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (175 мг, выход 99%, ТФУ) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 321.9 (M+H)$^+$.

[001948] 6-Хлор-8-изопропил-2-[[1-(1H-пиразол-4-илсульфонил)-4-пиперидил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (Промежуточное соединение KB)



[001949] К раствору 6-хлор-8-изопропил-2-(4-пиперидиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (175 мг, 401 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение KA) в ДМФА (4 мл) добавляли DIEA (155 мг, 1.20 ммоль) и 1*H*-пиразол-4-сульфонилхлорид (93.6 мг, 562 мкмоль, CAS# 438630-64-9). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 28%-58%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13.76 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 - 8.10 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 5.86 - 5.51 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 15.2 Гц, 1H), 3.47 (d, *J* = 12.0 Гц, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Гц, 6H). ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 452.0 (M+H)$^+$.

[001950] 6-(Дифторметил)-2-метилсульфонил-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (Промежуточное соединение KC)



KC

[001951] Стадия 1 - 5-Бром-2-метилсульфанил-N-спиро[2.4]гептан-7-илпиримидин-4-амин

[001952] К раствору 5-бром-2-хлор-N-спиро[2.4]гептан-7-илпиримидин-4-амина (6.70 г, 22.1 ммоль, синтезировали согласно Стадии 1 получения Промежуточного соединения HX) в ДМФА (70 мл) добавляли NaSMe (2.54 г, 36.2 ммоль, 2.31 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (150 мл). Органический слой промывали водой (2 X 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6.2 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 315.8 $(M+1)^+$.

[001953] Стадия 2 - Метил (E)-3-[2-метилсульфанил-4-(спиро[2.4]гептан-7-иламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еноат

[001954] К раствору 5-бром-2-метилсульфанил-N-спиро[2.4]гептан-7-илпиримидин-4-амина (6.20 г, 19.7 ммоль), TEA (2.00 г, 19.7 ммоль, 2.75 мл) и $Pd(PPh_3)_4$ (2.28 г, 1.97 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли метил проп-2-еноат (13.0 г, 151 ммоль, 13.6 мл, CAS# 96-33-3). Реакционную смесь затем

перемешивали при 90 °C в течение 32 ч под N_2. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (200 мл). Органический слой промывали водой (2 X 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 1/4) с получением указанного в заголовке соединения (3.9 г, выход 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 320.3 $(M+1)^+$.

[001955] Стадия 3 - 2-Метилсульфанил-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[001956] К раствору метил (E)-3-[2-метилсульфанил-4-(спиро[2.4]гептан-7-иламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еноата (2.80 г, 8.77 ммоль) в NMP (30 мл) добавляли DBU (6.67 г, 43.8 ммоль, 6.61 мл). Реакционную смесь перемешивали при 150 °C в течение 2 ч под N_2. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EA (300 мл). Органический слой промывали водой (3 X 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (2.3 г, выход 91%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 288.0 $(M+1)^+$.

[001957] Стадия 4 - 6-[Хлор(дифтор)метил]-2-метилсульфанил-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[001958] В 15 мл сосуд, оснащенный якорем мешалки, добавляли 4-фенилпиридин N-оксид (2.38 г, 13.9 ммоль), 2-метилсульфанил-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (2.00 г, 6.96 ммоль) и $Ru(bpy)_3Cl_2.6H_2O$ (52.1 мг, 69.5 мкмоль) в сухом ACN (2 мл). Затем добавляли (2-хлор-2,2-дифторацетил) 2-хлор-2,2-дифторацетат (4.23 г, 17.40 ммоль, CAS# 2834-23-3). Сосуд закупоривали и обеспечивали атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали и облучали синей светодиодной лампой мощностью 34 Вт (на расстоянии 2 см)) при охлаждении водой для поддержания температуры реакции на уровне 25 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (2.59 г, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 372.0 $(M+1)^+$.

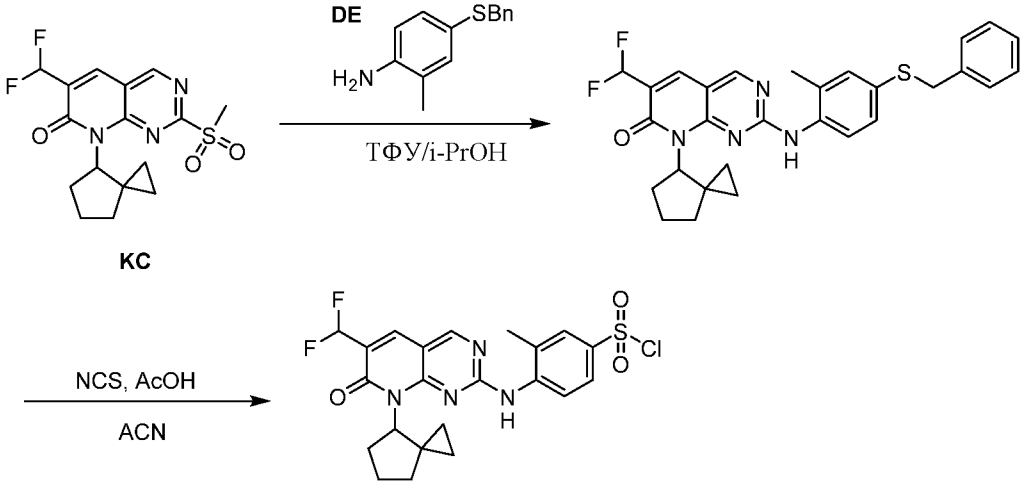
[001959] Стадия 5 - N-[5-изопропокси-6-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-2-ил]ацетамид

[001960] Смесь 6-[хлор(дифтор)метил]-2-метилсульфанил-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (1.00 г, 2.69 ммоль), Pd/C (318 мг, 268 мкмоль, 10 мас.%) и Na_2CO_3 (427 мг, 4.03 ммоль) в ТГФ (20 мл) три раза дегазировали и продували с помощью H_2. Затем смесь перемешивали под H_2 (30 фунтов на кв. дюйм) при 25 °C в течение 1 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250*50 мм * 7 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 60% - 70%, 20 мин) с получением указанного в заголовке соединения (107 мг, выход 11%). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 338.0 $(M+1)^+$.

[001961] Стадия 6 - 6-(Дифторметил)-2-метилсульфонил-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[001962] К раствору 6-(дифторметил)-2-метилсульфанил-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (100 мг, 296 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли m-CPBA (240 мг, 1.19 ммоль, 85% раствор). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (5 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 5 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 40%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.02 - 6.69 (m, 1H), 6.01 - 5.69 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 0.75 - 0.59 (m, 3H), 0.03 - 0.01 (m, 1H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 370.0 $(M+1)^+$.

[001963] 4-[[6-(Дифторметил)-7-оксо-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение KD)



[001964] Стадия 1 - 2-(4-Бензилсульфанил-2-метиланилино)-6-(дифторметил)-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо [2,3-d]пиримидин-7-он

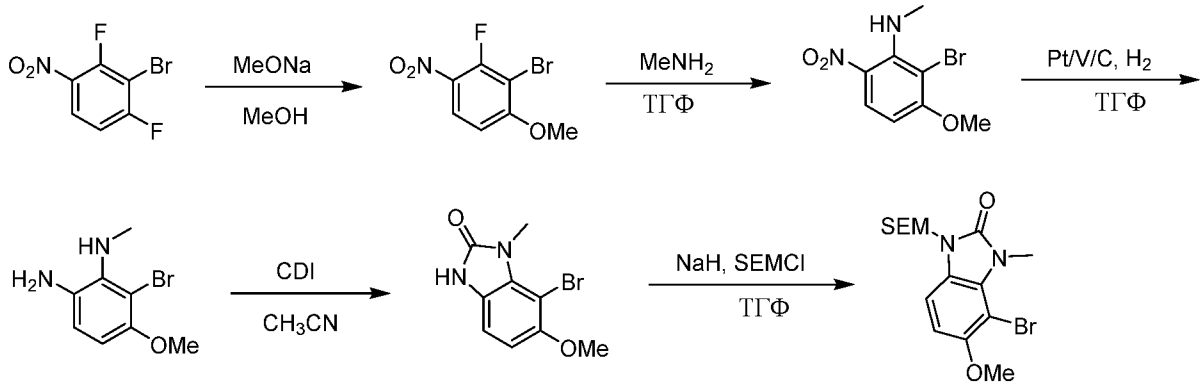
[001965] Смесь 6-(дифторметил)-2-метилсульфонил-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (45.0 мг, 121 мкмоль, Промежуточное соединение KC), 4-бензилсульфанил-2-метиланилина (83.8 мг, 365 мкмоль, Промежуточное соединение DE) и ТФУ (138 мг, 1.22 ммоль, 90.2 мкл) в IPA (2 мл) перемешивали при 90 °C в течение 32 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, PE:EA= 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 519.4 $(M+1)^+$.

[001966] Стадия 2 - 4-[[6-(Дифторметил)-7-оксо-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид

[001967] К раствору 2-(4-бензилсульфанил-2-метиланилино)-6-(дифторметил)-8-спиро[2.4]гептан-7-илпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (26.9 мг, 51.9 мкмоль) в H_2O (0.06 мл), ACN (1 мл) и AcOH (0.1 мл) добавляли NCS (17.3 мг, 129 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (10 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 10 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Затем остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, PE/EA=1/1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 495.1 $(M+1)^+$.

[001968] 4-Бром-5-метокси-3-метил-1H-бензимидазол-2-он (Промежуточное соединение KE)



KE

[001969] Стадия 1 - 2-Бром-3-фтор-1-метокси-4-нитробензол

[001970] К смеси 2-бром-1,3-дифтор-4-нитробензола (5.00 г, 21.01 ммоль, получали от CAS# 103977-78-2) в MeOH (50 мл) добавляли NaOMe (1.14 г, 21.0 ммоль) при 0 °C. Смесь нагревали до 20 °C и перемешивали в течение 2 часов. По завершении смесь выливали в воду (60 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 X 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 X 40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Сырой продукт растирали с PE:EA=20:1 (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1.80 г, выход 34%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.14 (dd, *J* = 8.4, 9.2 Гц, 1H), 6.81 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H).

[001971] Стадия 2 - 2-Бром-3-метокси-N-метил-6-нитроанилин

[001972] К смеси 2-бром-3-фтор-1-метокси-4-нитробензола (1.60 г, 6.40 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли $MeNH_2$ (2 M, 4.80 мл), и смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 50:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.40 г, выход 83%) в виде коричневого твердого

вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.44 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.09 (d, J = 5.2 Гц, 3H).

[001973] Стадия 3 - 3-Бром-4-метокси-N2-метилбензол-1,2-диамин

[001974] К смеси 2-бром-3-метокси-N-метил-6-нитроанилина (1.40 г, 5.36 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли платину (104 мг, 53.6 мкмоль, 10 мас.%) под H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) и перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. По завершении смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1.20 г, выход 96%) в виде желтого твердого вещества.

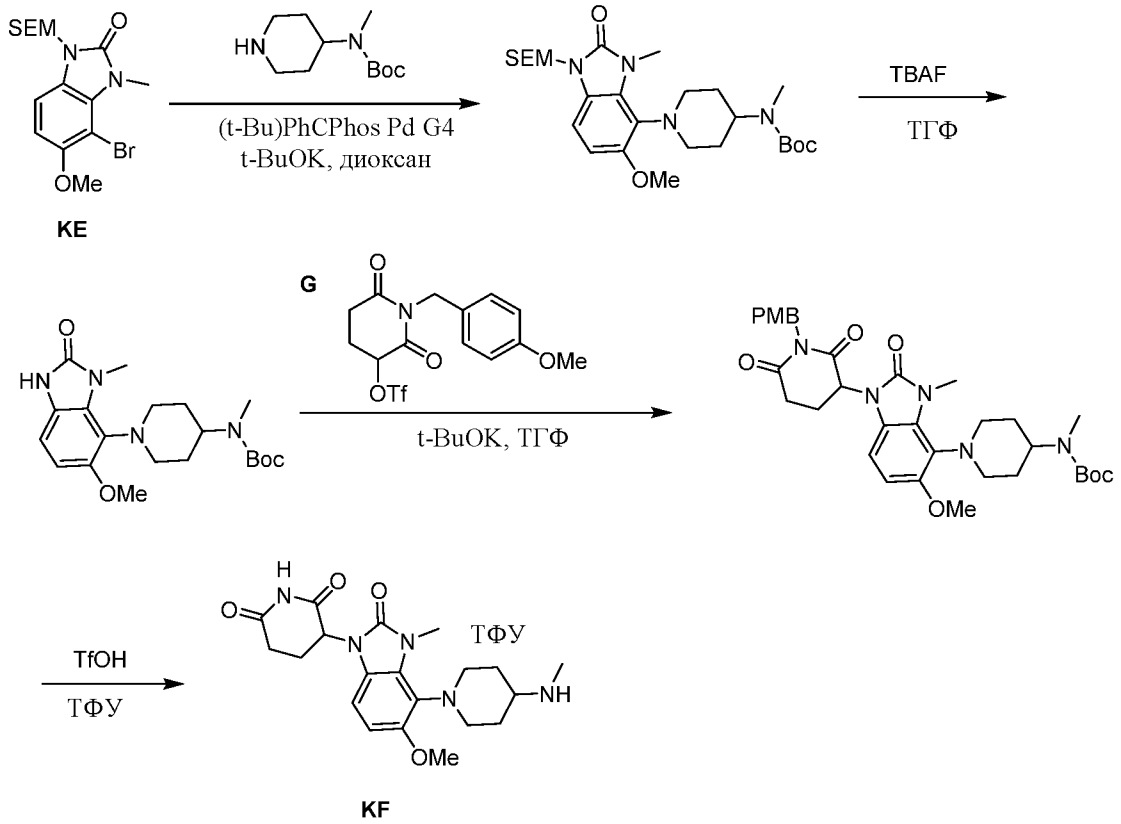
[001975] Стадия 4 - 4-Бром-5-метокси-3-метил-1H-бензимидазол-2-он

[001976] К смеси 3-бром-4-метокси-N2-метилбензол-1,2-диамина (1.1 г, 4.76 ммоль) в CH_3CN (20 мл) добавляли CDI (1.16 г, 7.14 ммоль), и смесь перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. По завершении смесь концентрировали для удаления CH_3CN, затем к смеси добавляли H_2O (10 мл). Смесь фильтровали с получением остатка на фильтре, который сушили с получением указанного в заголовке соединения (1.00 г, выход 81%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.72 (d, J = 2.4 Гц, 1H).

[001977] Стадия 5 - 4-Бром-5-метокси-3-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

[001978] К раствору 7-бром-6-метокси-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (1.00 г, 3.90 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaH (234 мг, 5.85 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C и смесь перемешивали при 0 °C в течение 0.5 ч. Затем к вышеуказанному раствору добавляли SEM-Cl (0.98 г, 5.85 ммоль), и смесь перемешивали при 65 °C в течение 10 ч. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (2 X 30 мл). Органические слои промывали соляным раствором (2 X 30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (PE:EA= 20: 1) с получением указанного в заголовке соединения (1.30 г, выход 86%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 387.0 $(M+H)^+$.

[001979] 3-(5-Метокси-3-метил-4-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение KF)



[001980] Стадия 1 - *Трет*-бутил N-[1-[5-метокси-3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамат

[001981] Раствор 4-бром-5-метокси-3-метил-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-2-она (250 мг, 645 мкмоль, Промежуточное соединение KE), *трет*-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (276 мг, 1.29 ммоль, CAS #108612-54-0), (t-Bu)PhCPhos Pd G4 (35 мг, 64.5 мкмоль) и t-BuOK (217 мг, 1.94 ммоль) в диоксане (8 мл) перемешивали при 85 °C под N_2 в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc (40 мл), и промывали соляным раствором (2 X 20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: FA) с получением указанного в заголовке соединения (35.0 мг, выход 10%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.04 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.67 - 3.53 (m,

4H), 3.39 (s, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.68 (d, J = 12 Гц, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.39 - 1.31 (m, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[001982] Стадия 2 - *Трет*-бутил (1-(5-метокси-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамат

[001983] К раствору *трет*-бутил N-[1-[5-метокси-3-метил-2-оксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (40.0 мг, 76.8 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (200 мг, 768 мкмоль) при 25 °C. Реакционную смесь нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc (60 мл), и промывали соляным раствором (4 X 30 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (29.0 мг, выход 96%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.78 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.38 - 3.20 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

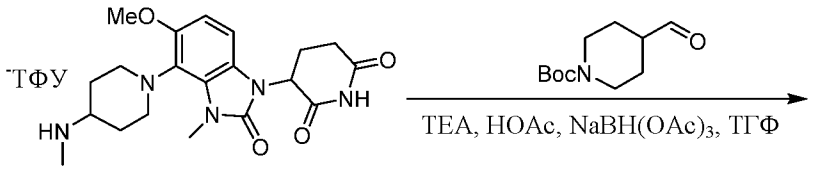
[001984] Стадия 3 - *Трет*-бутил (1-(5-метокси-1-(1-(4-метоксибензил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамат

[001985] К раствору *трет*-бутил N-[1-(5-метокси-3-метил-2-оксо-1Н-бензимидазол-4-ил)-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (24.0 мг, 61.4 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляли tBuOK (13.8 мг, 122 мкмоль) при 0 °C, и смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Затем к смеси медленно добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил] трифторметансульфоната (37.5 мг, 98.3 мкмоль, Промежуточное соединение G) в ТГФ (0.5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (1 мл), и разбавляли водой (10 мл). Смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 X 40 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ:EtOAc = 3:1, Rf=0.5) с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 622.2 $(M+H)^+$.

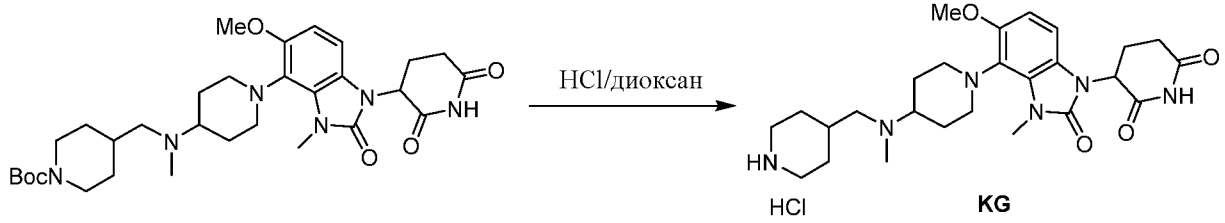
[001986] Стадия 4 - 3-(5-метокси-3-метил-4-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[001987] К раствору *трет*-бутил N-[1-[5-метокси-1-[1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (30.0 мг, 48.2 мкмоль) в ТФУ (0.4 мл) добавляли TfOH (0.08 мл) при 25 °C. Реакционную смесь нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 3%-33%, 11 мин) с получением указанного в заголовке соединения (11.0 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 402.1 $(M+H)^+$.

[001988] 3-[5-Метокси-3-метил-4-[4-[метил(4-пиперидилметил)амино]-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение KG)



KF



KG

[001989] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-[[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-метокси-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилат

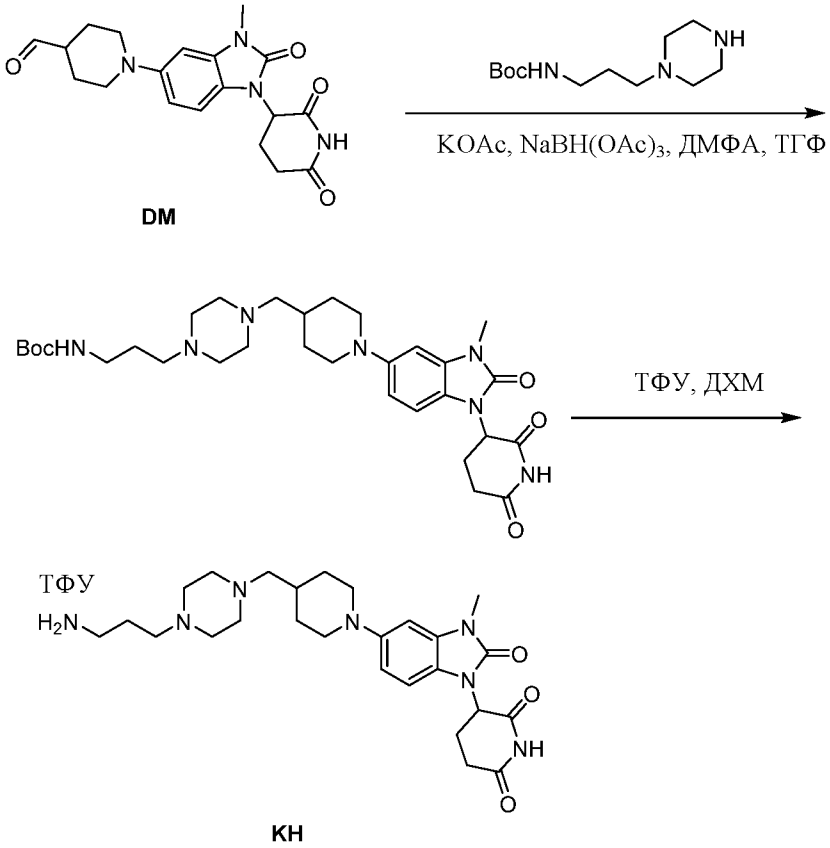
[001990] К раствору 3-[5-метокси-3-метил-4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (110 мг, 213 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение KF) в ТГФ (1 мл) добавляли TEA (59.4 мкл, 426 мкмоль). Затем добавляли *трет*-бутил 4-формилпиперидин-1-карбоксилат (40.9 мг, 192 мкмоль, CAS# 137076-22-3) и HOAc (12.2 мкл, 213 мкмоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 0.5 часа. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (67.8

мг, 320 мкмоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 1.5 ч. По завершении смесь гасили водой (1 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 10%-40%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (80.0 мг, выход 62%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 5.32 - 5.27 (m, 1H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.99 - 2.97 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.78 - 2.57 (m, 7H), 2.53 - 2.51 (m, 2H), 2.01 - 1.66 (m, 8H), 1.40 (s, 9H), 1.11 - 0.95 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 599.2 $(M+H)^+$.

[001991] Стадия 2 - 3-[5-Метокси-3-метил-4-[4-[метил(4-пиперидилметил)амино]-1-пиперидил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001992] Раствор *трет*-бутил 4-[[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-5-метокси-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-метиламино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (50.0 мг, 83.4 мкмоль) в смеси HCl/диоксан (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (40.0 мг, выход 89%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 499.1 $(M+H)^+$.

[001993] 3-[5-[4-[[4-(3-Аминопропил)пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение KH)



[001994] Стадия 1 -*Трет*-бутил N-[3-[4-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пропил]карбамат

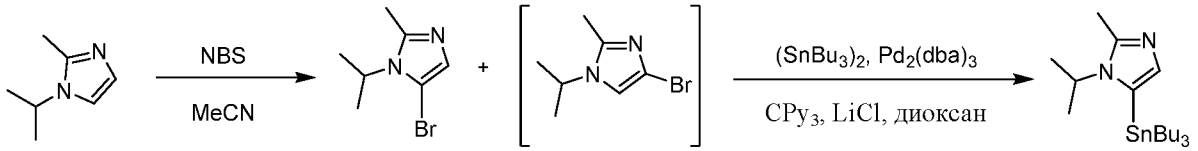
[001995] К раствору *трет*-бутил N-(3-пиперазин-1-илпропил)карбамата (50.0 мг, 205 мкмоль, CAS# 874831-60-4) и 1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (85.5 мг, 205 мкмоль, FA, Промежуточное соединение DM) в смешанном растворителе - ТГФ (1 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли KOAc (201 мг, 2.05 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 мин. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (87.0 мг, 410 мкмоль), и смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. По завершении смесь гасили с помощью H_2O (0.5 мл) и затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 0%-23%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (88 мг, выход 71%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.05 (s, 1H),

6.92 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.85 - 6.76 (m, 2H), 6.62 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Гц, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 2H), 3.57 (d, *J* = 11.6 Гц, 8H), 2.96 - 2.88 (m, 6H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.19 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 11.2 Гц, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.29 - 1.18 (m, 2H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 598.2 (M+H)$^+$.

[001996] Стадия 2 - 3-[5-[4-[[4-(3-Аминопропил)пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

[001997] К раствору *трет*-бутил N-[3-[4-[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]метил]пиперазин-1-ил]пропил]карбамата (60.0 мг, 100 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (45.0 мг, выход 90%) в виде бесцветной маслянистой жидкости. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 498.1 (M+H)$^+$.

[001998] Трибутил-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил)станнан (Промежуточное соединение KI)



KI

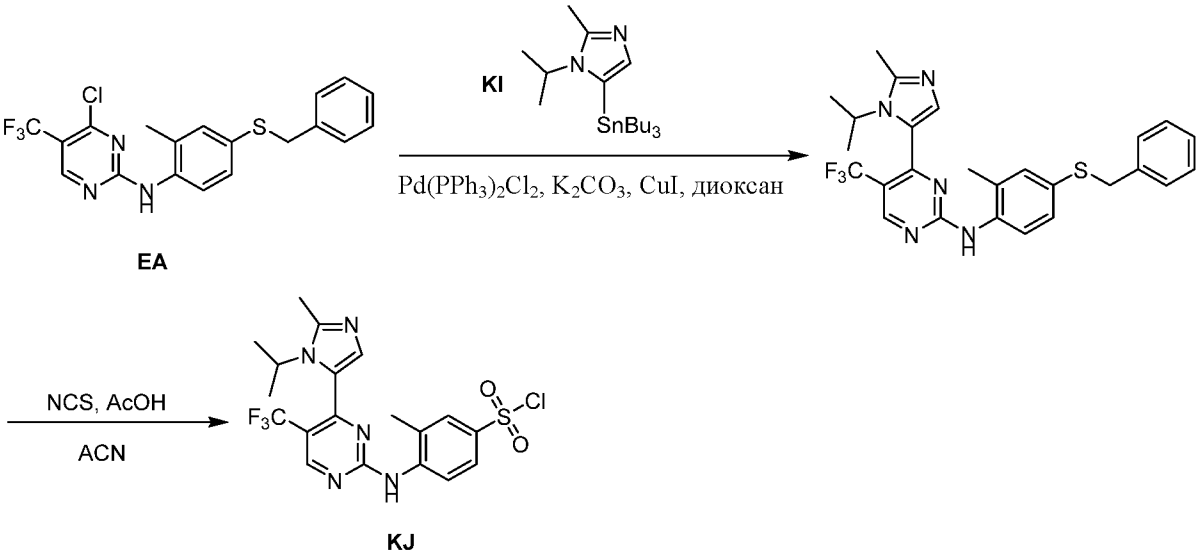
[001999] Стадия 1 - 5-Бром-1-изопропил-2-метилимидазол и 4-бром-1-изопропил-2-метилимидазол

[002000] К смеси 1-изопропил-2-метилимидазола (10.0 г, 80.5 ммоль, CAS# 87606-45-1) в ACN (100 мл) добавляли NBS (14.3 г, 80.5 ммоль) при 0 °C и затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. По завершении остаток разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-1-изопропил-2-метилимидазола (8.00 г, выход 49%, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.79 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 7.0, 14.0 Гц, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 7.2 Гц, 6H) в виде белого масла, и 4-бром-1-изопропил-2-метилимидазола (2.00 г, выход 12%, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 7.29 (s, 1H), 4.34 (td, *J* = 6.4, 13.2 Гц, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H) в виде белого масла.

[002001] Стадия 2 - Трибутил-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил)станнан

[002002] К смеси 5-бром-1-изопропил-2-метилимидазола (1.50 г, 7.39 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (676 мг, 738 мкмоль) и LiCl (939 мг, 22.1 ммоль), трициклогексилфосфан (2.07 г, 7.39 ммоль) и трибутил(трибутилстаннил)станнан (42.8 г, 73.8 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью CsF (водн.) (50 мл) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 98%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 412.6 $(M+H)^+$.

[002003] 4-[[4-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид (Промежуточное соединение KJ)



[002004] Стадия 1 - N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил)-5- (трифторметил)-пиримидин-2-амин

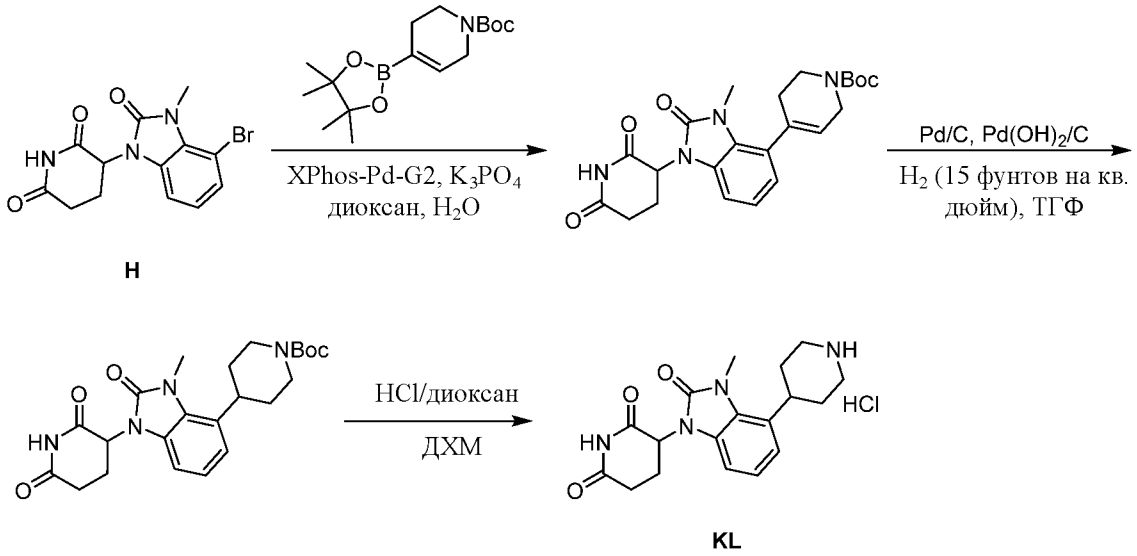
[002005] К смеси трибутил-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил)станнана (3.00 г, 7.26 ммоль, Промежуточное соединение KI) и N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (2.98 г, 7.26 ммоль, Промежуточное соединение EA) в диоксане (2 мл) добавляли K_2CO_3 (3.01 г, 21.7 ммоль), CuI (138 мг, 725 мкмоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (509 мг, 725 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 12 ч. По завершении остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 60 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA= от 50:1 до PE:EA = 1:1). Затем остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 27%-57%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 498.4 $(M+H)^+$.

[002006] Стадия 2 - 4-[[4-(3-Изопропил-2-метилимидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин -2-ил]амино]-3-метилбензолсульфонилхлорид

[002007] К смеси N-(4-бензилсульфанил-2-метилфенил)-4-(3-изопропил-2-метилимидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (65.0 мг, 130 мкмоль) в ACN (1 мл), HOAc (0.3 мл) и H_2O (0.1 мл) добавляли NCS (52.3 мг, 391 мкмоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 часа. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, выход 86.0%, HOAc) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 474.2 $(M+H)^+$.

[002008] 3-(3-Метил-2-оксо-4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (Промежуточное соединение KL)



H KL

[002009] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

[002010] К раствору 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (9.00 г, 26.6 ммоль, Промежуточное соединение H), *трет*-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (12.3 г, 39.9 ммоль, CAS# 286961-14-6) и XPhos-Pd-G2 (2.09 г, 2.66

ммоль) в диоксане (150 мл) и H_2O (15 мл) добавляли K_3PO_4 (11.3 г, 53.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 часов под N_2. По завершении реакционную смесь фильтровали. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали с насыщ. NH_4Cl (2 x 50 мл), водой (2 x 50 мл) и EA (2 x 50 мл) и фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8.00 г, выход 68%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 441.1 $(M+H)^+$

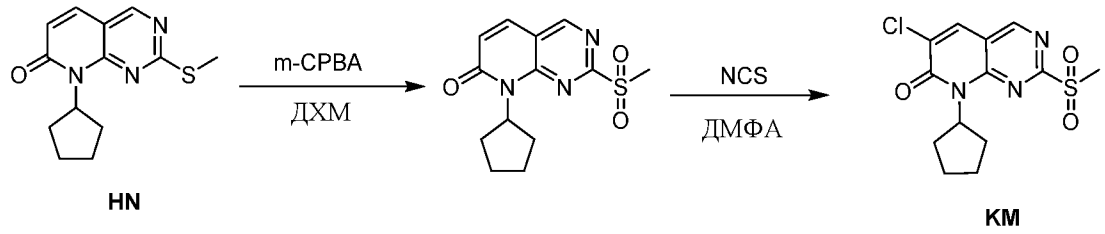
[002011] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат

[002012] К раствору *трет*-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (8.00 г, 18.2 ммоль) в ДМФА (20 мл) и ТГФ (60 мл) добавляли H_2, Pd/C (1.00 г, 10 мас.%) и $Pd(OH)_2$ (1.00 г, 3.56 ммоль, 50 мас.%). Смесь 3 раза дегазировали и продували азотом, затем 3 раза дегазировали и продували водородом. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм). По завершении реакционную смесь фильтровали и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5.60 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 3H), 5.38 (m, 1H), 4.18 - 3.96 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 287.4 $(387.3)^+$.

[002013] Стадия 3 - 3-(3-Метил-2-оксо-4-(пиперидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

[002014] К раствору *трет*-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3- метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 226 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl/диоксан (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (85.0 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 343.3 $(M+H)^+$.

[002015] 6-Хлор-8-циклопентил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (Промежуточное соединение KM)



HN KM

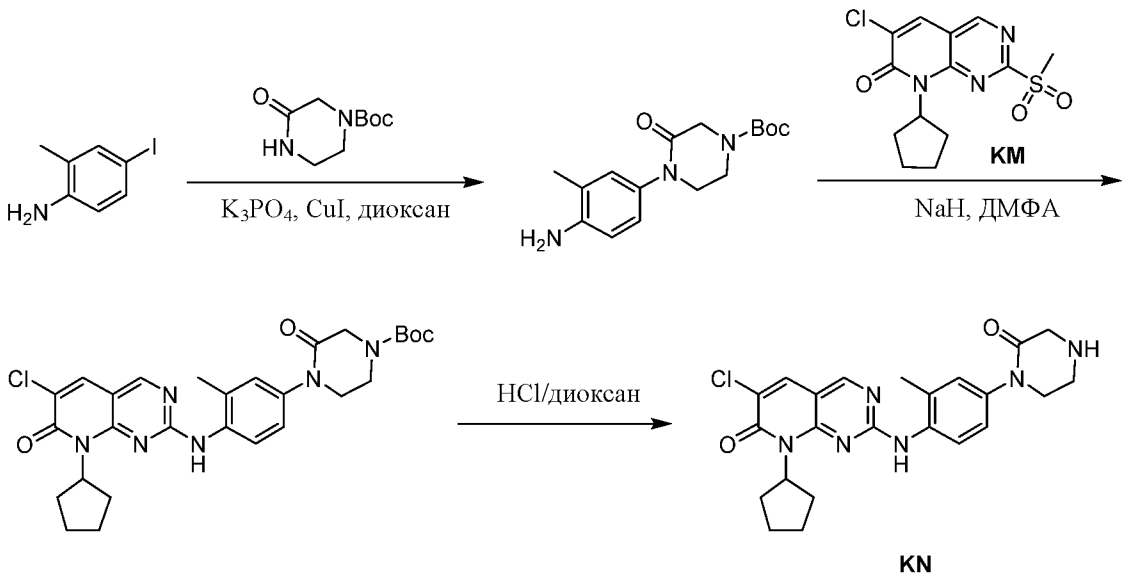
[002016] Стадия 1 - 8-Циклопентил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[002017] К раствору 8-циклопентил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (2.00 г, 7.65 ммоль, Промежуточное соединение HN) в ДХМ (20 мл) добавляли m-CPBA (6.21 г, 30.6 ммоль, 85% раствор). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь гасили водн. раствором Na_2CO_3 (10 мл) при 25°C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2.00 г, выход 89%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 293.9 $(M+1)^+$.

[002018] Стадия 2 - 6-Хлор-8-циклопентил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[002019] К раствору 8-циклопентил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (100 мг, 340.9 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли NCS (500 мг, 3.75 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. По завершении реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Затем сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, выход 24%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 327.9 $(M+1)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.08 - 5.92 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H).

[002020] 6-Хлор-8-циклопентил-2-[2-метил-4-(2-оксопиперазин-1-ил)анилино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (Промежуточное соединение KN)



KN

[002021] Стадия 1 - *Трет*-бутил 4-(4-амино-3-метилфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат

[002022] К раствору *трет*-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилата (2.00 г, 9.99 ммоль, CAS# 76003-29-7) и 4-йод-2-метиланилина (2.79 г, 11.9 ммоль, CAS# 13194-68-8) в диоксане (35 мл) добавляли CuI (1.90 г, 9.99 ммоль), K_3PO_4 (5.30 г, 24.9 ммоль) и N_1,N_2-диметилциклогексан-1,2-диамин (2.84 г, 19.9 ммоль). Затем смесь три раза продували N_2 и перемешивали при 110 °C в течение 10 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, PE:EA = от 10:1 до 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (2.50 г, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 6.83 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 2.4, 8.4 Гц, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 306.0 $(M+H)^+$.

[002023] Стадия 2 - *Трет*-бутил 4-[4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилат

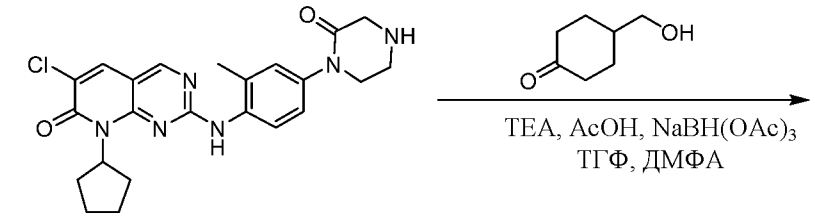
[002024] К раствору *трет*-бутил 4-(4-амино-3-метилфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 1.31 ммоль) и 6-хлор-8-циклопентил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (429 мг, 1.31 ммоль, Промежуточное соединение KM) в диоксане (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (853 мг,

2.62 ммоль) и Pd-PEPPSI-IHeptCl 3-хлорпиридин (127 мг, 130 мкмоль). Затем смесь три раза продували N_2 и перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. По завершении смесь фильтровали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 55%-85%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (85.0 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 553.3 $(M+H)^+$.

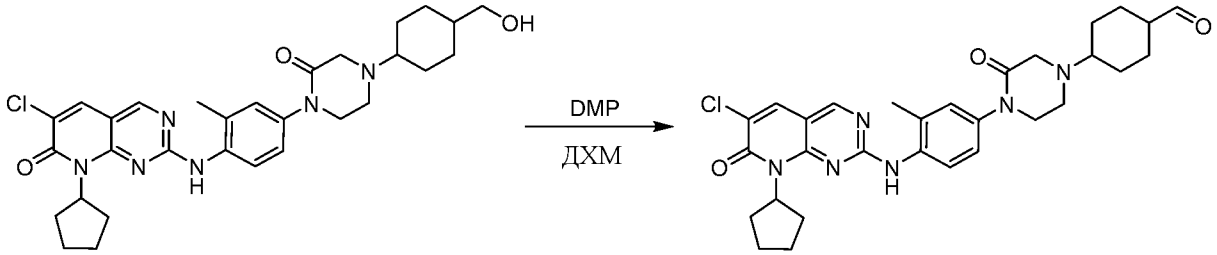
[002025] Стадия 3 - 6-Хлор-8-циклопентил-2-[2-метил-4-(2-оксопиперазин-1-ил)анилино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[002026] К раствору *трет*-бутил 4-[4-[(6-хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (80.0 мг, 144 мкмоль) добавляли HCl/диоксан (2 мл), и затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (70.0 мг, выход 98%, HCl) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 452.9 $(M+H)^+$.

[002027] 4-[4-[4-[(6-Хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]-3-оксопиперазин-1-ил]циклогексанкарбальдегид (Промежуточное соединение KO)



KN



KO

[002028] Стадия 1 - 6-Хлор-8-циклопентил-2-[4-[4-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-2-оксопиперазин-1-ил]-2-метиланилино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

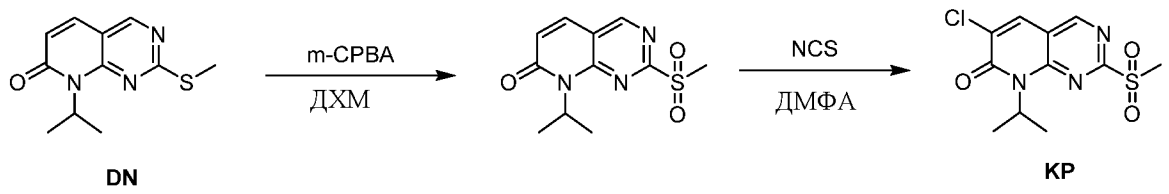
[002029] К раствору 6-хлор-8-циклопентил-2-[2-метил-4-(2-оксопиперазин-1-ил)анилино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (70.0 мг, 154 мкмоль, HCl,

Промежуточное соединение KN) в ДМФА (0.5 мл) и ТГФ (1 мл) добавляли TEA (718.45 мкмоль, 0.1 мл). Затем добавляли 4-(гидроксиметил)циклогексанон (29.7 мг, 231 мкмоль, CAS# 38580-68-6) и AcOH (1.75 ммоль, 0.1 мл), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.2 ч. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (65.5 мг, 309 мкмоль), и смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь фильтровали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 10%-40%, 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (55.0 мг, выход 62%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.10 (m, 2H), 5.81 - 5.62 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.15 (m, 12H), 0.97 - 0.84 (m, 1H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 565.2 $(M+H)^+$.

[002030] Стадия 2 - 4-[4-[4-[(6-Хлор-8-циклопентил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метилфенил]-3-оксопиперазин-1-ил]циклогексанкарбальдегид

[002031] К раствору 6-хлор-8-циклопентил-2-[4-[4-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-2-оксопиперазин-1-ил]-2-метиланилино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (50.0 мг, 88.4 мкмоль) в ДХМ (1.5 мл) добавляли DMP (56.2 мг, 132 мкмоль) при 0 °C, затем смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь разбавляли посредством ДХМ (2 мл), затем гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (3 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3 мл), и перемешивали при 25 °C в течение 10 мин. После этого смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 мл X 3). Затем объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (47.0 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 563.3 $(M+H)^+$.

[002032] 6-Хлор-8-изопропил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (Промежуточное соединение KP)



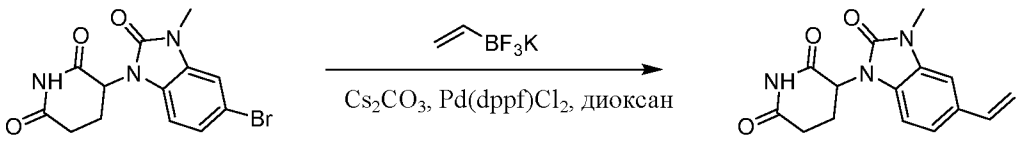
[002033] Стадия 1 - 8-Изопропил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[002034] К раствору 8-изопропил-2-метилсульфанилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (2.20 г, 9.35 ммоль, Промежуточное соединение DN) в ДХМ (20.0 мл) добавляли m-CPBA (7.59 г, 37.0 ммоль, 85% раствор). Смесь перемешивали при 40 °C в течение 3 ч. По завершении реакционную смесь гасили водн. раствором Na_2CO_3 (100 мл) при 25 °C, и затем экстрагировали с помощью EA (3 X 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 X 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2.10 г, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 6.87 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 5.65 (td, J = 6.8, 13.6 Гц, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.2 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 267.9$(M+H)^+$.

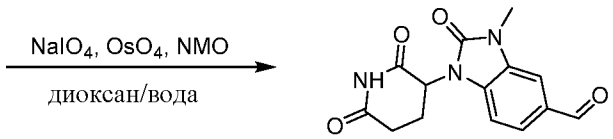
[002035] Стадия 2 - 6-Хлор-8-изопропил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-он

[002036] К раствору 8-изопропил-2-метилсульфонилпиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (100 мг, 374 мкмоль) в ДМФА (1.50 мл) добавляли NCS (149 мг, 1.12 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (74.0 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9.27 - 9.25 (m, 1H), 8.68 - 8.37 (m, 1H), 5.90 - 5.58 (m, 1H), 3.48 (d, J = 2.4 Гц, 3H), 1.58 (s, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 301.8$(M+H)^+$.

[002037] 1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегид (Промежуточное соединение KQ)



J



KQ

[002038] Стадия 1 - 3-(3-Метил-2-оксо-5-винилбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

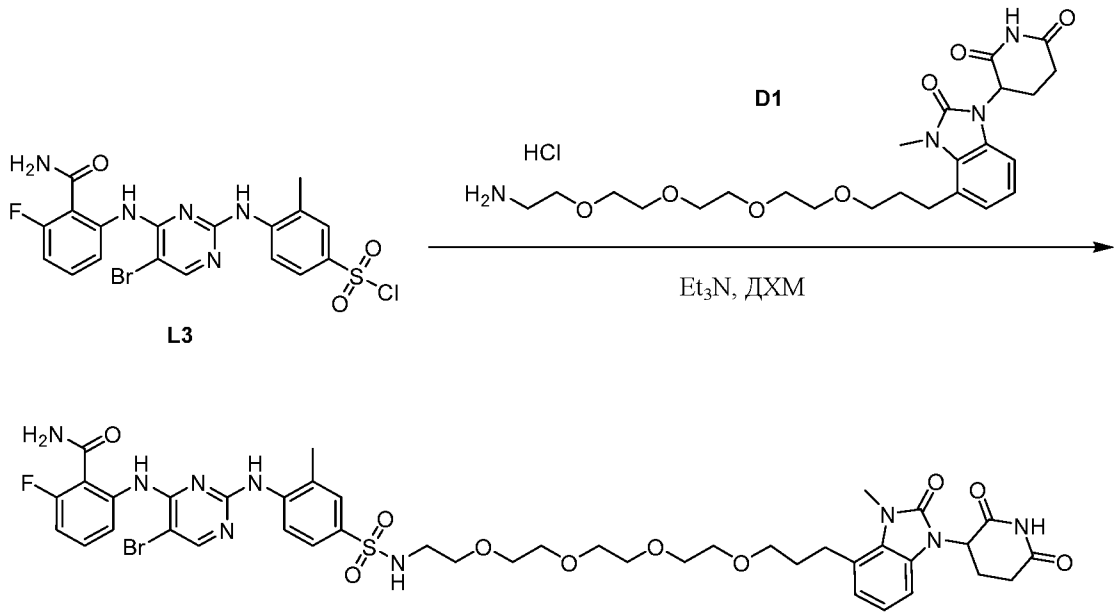
[002039] Смесь 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (3.00 г, 8.87 ммоль, Промежуточное соединение J), гидрида калия, трифтор(винил)бора (3.57 г, 26.6 ммоль), Cs_2CO_3 (2 М, 8.87 мл) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (724 мг, 887 мкмоль) в диоксане (30 мл) 3 раза дегазировали и продували N_2, и затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов в атмосфере N_2. По завершении реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (условия: ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (1.60 г, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 286.0 $(M+H)^+$.

[002040] Стадия 2 - 1-(2,6-Диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-карбальдегид

[002041] К раствору 3-(3-метил-2-оксо-5-винилбензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (0.30 г, 1.05 ммоль) в смешанном растворителе - диоксане (20 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $NaIO_4$ (449 мг, 2.10 ммоль), OsO_4 (267 мг, 1.00 ммоль) и NMO (61.0 мг, 525 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 0.5 ч. По завершении остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 X 20 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью

преп. ВЭЖХ (условия: ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (0.1 г, выход 32%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 288.0 $(M+H)^+$.

Пример 1 (Метод 1): Синтез 2-((5-бром-2-((4-(N-(15-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-3,6,9,12-тетраоксапентадецил)сульфамоил)-2-метилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-6-фторбензамид (I-37)



[002042] К раствору гидрохлорида 3-(4-(1-амино-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (51.3 мг, 0.097 ммоль, Промежуточное соединение D1) в ДХМ (5.0 мл) добавляли Et_3N (0.2 мл) и 4-((5-бром-4-((2-карбамоил-3-фторфенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилбензолсульфонилхлорид (50 мг, 0.097 ммоль, Промежуточное соединение L3), и смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (25.5 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС *m/z* = 970.4 & 972.4 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 - 8.03 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* =

12.4, 5.4 Гц, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.53 - 3.39 (m, 16H), 2.97 - 2.84 (m, 5H), 2.73 - 2.57 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 2H).

Таблица 4. Соединения, синтезированные согласно Методу 1, путем сочетания соответствующих аминов с бензолсульфонилхлоридами.

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
I-1[e,f]	CP	CO	831.3	9.51 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.87 - 7.46 (m, 5H), 7.07 - 6.89 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.33 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.72 - 5.62 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 8H), 3.39 (td, J = 6.4, 15.2 Гц, 4H), 3.00 - 2.84 (m, 3H), 2.73 - 2.57 (m, 5H), 2.32 (s, 5H), 2.21 - 1.91 (m, 4H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.64 (br s, 4H), 1.50 - 1.37 (m, 2H)
I-2[e,f]	E1	CO	875.4	11.07 (br d, J = 1.4 Гц, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.81 - 7.56 (m, 6H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.33 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.75 - 5.59 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 5.6, 12.8 Гц, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 16H), 2.95 - 2.82 (m, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 8H), 2.36 - 2.29 (m, 6H), 2.18 - 2.08 (m, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 4H), 1.47 - 1.38 (m, 3H), 1.23 (br s, 2H)
I-3[e]	E1	CH	889.4	11.07 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.84 (d, *J*=8.4 Гц, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 2 H), 6.95 - 7.05 (m, 2 H), 6.85 (d, *J*=8.4 Гц, 1 H), 5.33 (dd, *J*=12.8, 5.6 Гц, 1 H), 4.70 (t, *J*=8.4 Гц, 1 H), 3.44 - 3.53 (m, 11 H), 3.38 (d, *J*=5.2 Гц, 3 H), 2.87 (q, *J*=5.6 Гц, 3 H), 2.60 - 2.68 (m, 6 H), 2.33 (s, 3 H), 1.97 - 2.09 (m, 4 H), 1.72 - 1.83 (m, 6 H), 1.64 - 1.68 (m, 2 H), 1.48 - 1.55 (m, 4 H), 1.23 (s, 2 H)
I-4[e]	F1	CH	889.5	10.81 - 11.27 (m, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.85 (d, J=8.4 Гц, 1 H), 7.51 - 7.63 (m, 4 H), 7.13 (d, J=8.80 Гц, 1 H), 7.03 (d, J=7.2 Гц, 1 H), 6.59 (t, J=5.6 Гц, 1 H), 5.05 (dd, J=12.80, 5.60 Гц, 1 H), 4.70 (quin, J=8.40 Гц, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.41 - 3.53 (m, 14 H), 3.30 (s, 3 H), 2.82 - 2.91 (m, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.93 - 2.16 (m, 4 H), 1.73 - 1.83 (m, 4 H), 1.63 - 1.69 (m, 2 H), 1.48 - 1.54 (m, 4 H)
I-5	E4	L2	865.2[b]	10.8 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.04 - 6.71 (m, 4H), 5.75 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 5.30 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.60 - 3.36 (m, 8H), 3.31 (s, 3H), 2.98 - 2.83 (m, 3H), 2.74 - 2.60 (m, 4H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.64 (m, 6H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)
I-6	E3	L2	863.4	11.0 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 - 6.71 (m, 4H), 5.81 - 5.70 (m, 1H), 5.36 - 5.25 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.33 - 1.14 (m, 10H), 0.98 (s, 3H).
I-7	E1	L2	955.3	11.0 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.03 - 6.73 (m, 4H), 5.75 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 5.30 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Гц, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 12H), 3.44 - 3.38 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 3H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.66 (m, 6H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)
I-8	D4	L2	865.2[b]	11.0 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.03 - 6.72 (m, 4H), 5.75 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 5.33 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 8H), 2.99 - 2.84 (m, 5H), 2.80 - 2.58 (m, 2H), 2.46 -

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.66 (m, 6H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)
I-9	D3	L2	863.3	11.0 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.10 - 6.73 (m, 4H), 5.75 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 5.32 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.97 - 2.59 (m, 7H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 3H), 1.45 - 1.19 (m, 12H), 0.98 (s, 3H)
I-10	D2	L2	887.4[c]	11.0 (br s, 1H), 9.54 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 - 6.72 (m, 4H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 3H), 2.80 - 2.73 (m, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 3H), 1.44 - 1.15 (m, 18H), 0.98 (s, 3H)
I-11	D1	L2	977.3[d]	11.0 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.04 - 6.74 (m, 4H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 5.33 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Гц, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.59 - 3.38 (m, 19H), 3.02 - 2.83 (m, 5H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.67 (m, 5H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)
I-12[g]	G3	K	925.4	11.0 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Гц, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.0 Гц, 1H), 6.84 (t, *J* = 55.2 Гц, 1H), 6.45 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.85 (t, *J* = 8.2 Гц, 1H), 5.02 (dd, *J* = 12.8, 5.6 Гц, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.12 - 3.87 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 14.2 Гц, 2H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.06 - 2.81 (m, 5H), 2.68 - 2.45 (m, 2H), 2.25 - 1.79 (m, 7H), 1.72 - 1.54 (m, 6H), 1.44 - 1.19 (m, 22H), 0.99 (s, 3H)
I-13	F5	L2	875.4[b]	11.0 (br s, H), 9.51 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.33 (t, *J* = 5.2 Гц, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.01 (d, *J* = 6.7 Гц, 1H), 6.88 (t, *J* = 54.8 Гц, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 1H), 5.75 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 5.02 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 3H), 1.45 - 1.18 (m, 12H), 0.98 (s, 3H)
I-14	D5	L2	819.3[b]	11.0 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.36 (t, *J* = 5.4 Гц, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 6.89 (t, *J* = 55.2 Гц, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 5.75 (t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 5.32 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 4H), 0.98 (s, 3H)
I-15[g]	G2	K	869.4	11.0 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.0 Гц, 1H), 6.85 (t, *J* = 55.2 Гц, 1H), 6.46 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.86 (t, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.03 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 - 3.89 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 13.8 Гц, 2H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 3.06 - 2.83 (m, 6H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.08 - 1.81 (m, 6H), 1.72 - 1.56 (m, 7H), 1.44 - 1.23 (m, 11H), 0.99 (s, 3H)
I-16	F6	L2	821.4	11.1 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.3 Гц, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 5.0 Гц, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Гц, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.0 Гц, 1H), 6.90 (t, *J* = 54.8 Гц, 1H), 6.57 - 6.45 (m, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.9, 5.3 Гц, 1H), 4.40

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				(s, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.07 - 1.64 (m, 5H), 1.59 - 1.39 (m, 5H), 1.36 - 1.26 (m, 2H), 0.97 (s, 3H)
I-17	F1	L2	937.5[c]	11.0 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.0 Гц, 1H), 6.89 (t, *J* = 55.2 Гц, 1H), 6.56 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 12.8, 5.6 Гц, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.63 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.60 - 3.40 (m, 15H), 2.97 - 2.82 (m, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 0.98 (s, 3H)
I-18[g]	G1	K	813.4	11.0 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.84 (t, *J* = 55.2 Гц, 1H), 6.48 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 5.86 (t, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.03 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 13.8 Гц, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 1.83 (m, 5H), 1.74 - 1.56 (m, 6H), 1.52 - 1.35 (m, 5H), 1.27 - 1.22 (m, 2H), 1.00 (s, 3H)
I-31	F4	L3	878.3 & 880.3	10.9 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 2H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.93 (t, *J* = 9.2 Гц, 1H), 6.42 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.02 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 3.28 (q, *J* = 6.8 Гц, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 8H)
I-32	E4	L3	882.3 & 884.3	11.1 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 - 8.00 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.05 - 6.93 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.33 (dd, *J* = 12.8, 5.2 Гц, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 6H), 3.37 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 3H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H)
I-34	D4	L3	882.4 & 884.3	11.1 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 - 8.01 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 3H), 7.37 - 7.21 (m, 1H), 7.03 - 6.89 (m, 3H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 4H), 3.43 (t, *J* = 5.2 Гц, 4H), 3.01 - 2.83 (m, 5H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 2H)
I-35	E2	L3	920.4 & 922.40	11.1 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 3H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Гц, 1H), 5.33 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Гц, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.77 - 2.54 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 4H), 1.21 - 1.10 (m, 12H)
I-36	D2	L3	920.4 & 922.4	11.1 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 - 8.03 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 3H), 6.84 (dd, *J* = 5.6, 3.4 Гц, 1H), 5.35 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 3H), 2.77 - 2.66 (m, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 4H), 1.30 - 1.09 (m, 14H)
I-107	EH	CW	885.4	11.08 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 5.73 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 3.66 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.11 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 8H), 1.65 - 1.54

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				(m, 2H), 1.53 - 1.31 (m, 4H), 1.19 - 1.10 (m, 2H)
I-110[f]	GI	CW	841.4	11.07 (br s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.59 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 6.34 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.72 - 5.60 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 4H), 3.37 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.32 (br s, 3H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 3.02 - 2.83 (m, 2H), 2.78 - 2.56 (m, 4H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.58 (m, 6H), 1.50 - 1.34 (m, 2H), 1.29 - 1.00 (m, 4H)
I-114	EH	EF	851.4	11.09 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 4.8, 8.8 Гц, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6, 8.4 Гц, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 6.37 - 6.31 (m, 1H), 5.73 - 5.62 (m, 1H), 5.40 - 5.29 (m, 1H), 3.67 (d, J = 10.8 Гц, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.11 (d, J = 11.0 Гц, 4H), 2.96 - 2.80 (m, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.12 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.68 (d, J = 2.0 Гц, 4H), 1.48 - 1.41 (m, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 2H)
I-116[f]	GF	CW	824.2	11.08 (br s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.82 (dd, J = 1.2, 8.2 Гц, 1H), 6.34 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 5.70 (br t, J = 8.8 Гц, 1H), 5.32 (dd, J = 5.6, 12.8 Гц, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.48 (br dd, J = 5.2, 8.8 Гц, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.85 (br d, J = 11.2 Гц, 3H), 2.74 - 2.58 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 - 2.35 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 3H), 1.74 - 1.58 (m, 8H), 1.47 (br d, J = 4.4 Гц, 2H)
I-118	FW	FX	779.3	11.21 - 10.99 (m, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 2.4, 8.4 Гц, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.33 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.69 - 5.59 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 5.6, 12.8 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.66 (dt, J = 3.6, 6.8 Гц, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 6H), 1.48 - 1.35 (m, 2H)
I-120[f]	FW	CW	783.3	11.27 - 10.84 (m, 1H), 9.56 - 9.39 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 1.6, 7.2 Гц, 1H), 6.33 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.72 - 5.62 (m, 1H), 5.32 (br dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.42 - 3.39 (m, 3H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.86 (br dd, J = 6.4, 8.8 Гц, 4H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (dt, J = 8.2, 9.8 Гц, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.54 (m, 8H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 1.23 (br s, 1H)
I-121	FW	CW	813.3	11.17 - 11.03 (m, 1H), 9.68 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 5.38 (dd, J = 5.4, 12.8 Гц, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.66 (dt, J = 3.6, 7.2 Гц, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.13 (br t, J = 7.6 Гц, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 3H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.66 (br s, 6H), 1.44 (br s, 2H)
I-127[f]	FL	CW	783.3	11.07 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H),6.95-6.76 (m, 3H), 6.35-6.32 (d, J=9.2, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 6H), 3.21-3.08 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 5H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 5H), 1.57-1.43 (m, 8H)
I-128[f]	DD	CW	794.4	11.08 (br s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.85 (br d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.35 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.68 (br t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.99 (br s,

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				4H), 2.83 (br d, J = 3.6 Гц, 4H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.63 (br s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.76 (br d, J = 2.4 Гц, 2H), 1.67 (br s, 5H), 1.54 - 1.43 (m, 7H)
I-129[f]	FK	CW	838.4	11.09 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.78-7.54 (m, 4H), 6.95-6.87 (m, 3H), 6.35-6.33 (d, J=9.2, 1H), 5.69-5.65 (m, 1H), 5.38-5.34 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 4H), 2.90-2.89 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.47-2.45 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 6H), 1.98-1.44 (m, 10H)
I-130[f]	CA	CW	808.3	11.08 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 1.6, 8.4 Гц, 1H), 7.04 (br d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.92 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.34 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 5.76 - 5.53 (m, 1H), 5.35 (br dd, J = 5.6, 12.4 Гц, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (br d, J = 5.2 Гц, 1H), 2.92 (br s, 4H), 2.76 - 2.54 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.32 - 2.26 (m, 4H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.65 (br s, 4H), 1.50 (br s, 4H), 1.41 (br s, 2H), 1.28 (br s, 4H)
I-131[f]	CF	CW	840.5	11.08 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 4.8, 8.8 Гц, 2H), 7.63 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 1.2, 8.4 Гц, 1H), 6.34 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 5.65 (quin, J = 8.8 Гц, 1H), 5.33 (dd, J = 5.6, 12.4 Гц, 1H), 3.32 (br s, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.89 (br d, J = 3.2.0 Гц, 4H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.42 (br s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (br t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.66 (br d, J = 2.4 Гц, 4H), 1.43 (br d, J = 2.4 Гц, 6H)
I-132[f]	FJ	CW	851.4	11.07 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 1.9, 8.4 Гц, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.35 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 5.68 (quin, J = 8.6 Гц, 1H), 5.33 (dd, J = 5.3, 12.8 Гц, 1H), 3.67 (br d, J = 11.4 Гц, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.43 (br s, 5H), 2.37 - 2.33 (m, 5H), 2.28 - 2.20 (m, 5H), 2.12 (br d, J = 6.8 Гц, 3H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.79 (br d, J = 11.0 Гц, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 6H), 1.49 - 1.41 (m, 4H)
I-134[f]	FF	CW	864.5	11.09 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H), 8.78 (s, 1H), 8.89 - 8.86 (m, 1H), 8.78 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.35 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.73 - 5.71 (m, 1H), 5.35 - 5.31 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 5H), 3.30 - 3.29 (m, 2H), 2.94 -2.91 (m, 3H), 2.68 - 2.67 (m, 4H), 2.45 - 2.40 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20 - 2.00 (m, 7H), 1.96 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.69 (m, 9H), 1.50 - 1.47 (m, 2H)
I-135	EK	CW	865.2	9.51 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 4H), 7.01-6.84 (m, 3H), 5.75-5.70 (m, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 6H), 3.46 - 3.36 (m, 9H), 2.89-2.52 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 1.81-1.79 (m, 3H), 1.68-1.45 (m, 8H)
I-138[f]	EZ	EX	889.4	11.07 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.72 - 5.59 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.6 Гц, 1H), 3.50 (s, 6H), 3.48 - 3.44 (m, 6H), 3.39 (br d, J = 5.6 Гц, 4H), 3.31 (br s, 3H), 2.89 (q, J = 6.0 Гц, 3H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 3H), 2.60 (br d, J = 9.2 Гц, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.11 (br d, J = 2.4 Гц, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.63 (br s, 4H), 1.42 (br s, 2H)
I-139[f]	FC	CO	1046.5	9.51 (s, 1H), 9.00 - 8.95 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 1H), 7.76 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 4H), 6.33 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.73 - 5.60 (m, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.56 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 10H), 3.47 - 3.37 (m, 8H), 2.89 (br d, J = 5.6 Гц, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.64 (br s, 4H), 1.49 -

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				1.37 (m, 2H), 1.00 - 0.86 (m, 9H)
I-140[f]	FB	CO	1002.4	9.51 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59-8.57 (s, 1H), 7.77-7.69 (m, 5H), 7.63-7.39 (m, 5H), 6.34-6.32 (d, J=9.2Hz, 2H), 5.69-5.65 (m, 1H), 5.15(s, 1H), 4.57-4.35 (m, 5H), 3.95 (s, 2H), 3.59-3.51 (m, 6H), 3.47-3.30 (m, 8H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.33-3.32 (m, 3H), 2.33-2.07(m, 2H), 1.90-1.43 (m, 7H), 0.93 (m, 9H)
I-143	EZ	EX	969.2	11.07 (br s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 2H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 5.76 (br t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.32 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.50 (s, 6H), 3.48 - 3.43 (m, 6H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 3H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.63 (br t, J = 7.6 Гц, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.68 (br s, 4H), 1.44 (br s, 2H)
I-144[f]	EN	EX	801.4	11.07 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.74 - 5.58 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 6H), 3.37 (br t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.30 (d, J = 3.6 Гц, 6H), 2.91 (q, J = 6.0 Гц, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.63 (br d, J = 6.8 Гц, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.20 - 1.92 (m, 4H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.63 (br s, 4H), 1.43 (br d, J = 5.6 Гц, 2H)
I-146[f]	EN	CW	787.1	11.07 (br d, J = 5.5 Гц, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 6.33 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 5.66 (quin, J = 8.7 Гц, 1H), 5.32 (dd, J = 5.3, 12.8 Гц, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 8H), 3.31 (br s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 3H), 2.76 - 2.57 (m, 4H), 2.35 - 2.30 (m, 3H), 2.12 (br s, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.64 (br s, 4H), 1.42 (br d, J = 4.3 Гц, 2H)
I-150	EN	CH	801.4	11.07 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 1H), 3.50 - 3.32 (m, 11H), 2.90 - 2.88 (m, 3H), 2.70 - 2.50 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.20 - 2.00 (m, 3H), 1.79 - 1.50 (m, 12H)
I-159	DQ	KJ	935.6	11.08 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 5.33 (d, J = 5.4, 12.8 Гц, 1H), 4.50 (d, J = 7.2, 14.0 Гц, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 3H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 6H), 2.71 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 2.63 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 4H), 1.78 - 1.67 (m, 6H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Гц, 6H), 1.10 - 0.99 (m, 2H), 0.86 - 0.75 (m, 2H)
I-160	EH	KJ	906.3	11.08 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.95 (t, J = 3.8 Гц, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 5.42 - 5.26 (m, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 1H), 3.65 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.69 (s, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 2H)
I-161	KH	DO	904.2	11.05 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.05 - 6.78 (m, 3H), 6.65 - 6.56 (m, 1H), 5.65 - 5.49 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 3H), 2.70 - 2.64 (m, 3H), 2.36 - 2.31 (m, 6H), 2.30 - 2.18 (m, 8H), 2.11 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.74 (d, J = 11.6 Гц, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.0 Гц, 6H), 1.28 - 1.14 (m, 3H)
I-162	HS	KD	927.3	11.09 (s, 1H), 9.81 - 9.80 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H),

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.04 - 6.82 (m, 4H), 5.71 - 5.45 (m, 1H), 5.41 - 5.28 (m, 1H), 3.68 (d, J = 10.8 Гц, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 4H), 2.63 - 2.62 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 - 2.10 (m, 4H), 2.07 - 1.82 (m, 6H), 1.77 - 1.66 (m, 4H), 1.53 - 1.40 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 0.54 - 0.37 (m, 2H), 0.35 - 0.25 (m, 1H), 0.17 - 0.06 (m, 1H)
I-163	EH	DG	859.6	11.08 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 5.69 - 5.52 (m, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.0 Гц, 6H), 1.25 - 1.10 (m, 3H)
I-164	KG	DG	889.5	11.07 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 5.67 - 5.52 (m, 1H), 5.31 - 5.26 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.89 - 2.87 (m, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 - 2.20 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.98 - 1.95 (m, 1H), 1.79 - 1.76 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 7H), 1.18 - 1.06 (m, 2H)
I-166	GL	CW	857.2	11.09 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.85 - 5.73 (m, 1H), 5.37 - 5.29 (m, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.84 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.44 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 2.97 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.20 - 2.16 (m, 1H), 2.15 (d, J = 7.6 Гц, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 4H), 1.59 - 1.50 (m, 4H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 1.07 - 1.04 (m, 2H)
I-167	GN	CW	845.3	11.08 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.84 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.10 (d, J = 11.6 Гц, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.84 - 2.79 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.59 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 2.41 (t, J = 6.4 Гц, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.64 - 1.49 (m, 5H), 1.49 - 1.42 (m, 2H)
I-168	GP	CW	867.4	10.52 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.56 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.78 - 5.69 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 3H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 7H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.81 - 1.79 (m, 6H), 1.72 (s, 4H), 1.50 - 1.39 (m, 3H), 1.25 - 1.13 (m, 3H)
I-169	GR	CW	856.1	10.63 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 1H), 6.48 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.77 - 5.67 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (d, J = 11.6 Гц, 2H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 4H), 2.16 - 2.08 (m, 5H), 1.81 - 1.66 (m, 9H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 3H), 1.19 - 1.08 (m, 2H)
I-170	GT	CW	871.6	11.08 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 1.6, 8.4 Гц, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 5.73 (m, J = 8.8 Гц, 1H), 5.34 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 11.6 Гц, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.01 - 2.81 (m, 6H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.61 (d, J = 17.6 Гц, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (t, J = 11.2 Гц, 2H), 2.12 (dd, J = 7.6, 11.2 Гц, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 6H), 1.50 - 1.37 (m, 4H), 1.28 -

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				1.17 (m, 3H)
I-171	GW	CW	915.4	11.06 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.82 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 3.39 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 5H), 2.89 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (d, J = 6.8 Гц, 5H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.90 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 7H), 1.46 (d, J = 4.0 Гц, 3H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 0.88 - 0.77 (m, 2H)
I-172	GY	CW	886.2	11.09 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 3H), 3.39 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 3H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 7H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.91 - 0.79 (m, 3H)
I-173	HA	CW	857.6	11.07 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.81 - 5.66 (m, 1H), 5.69 - 5.28 (m, 1H), 3.87 (d, J = 4.0 Гц, 2H), 3.65 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.20 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (t, J = 11.2 Гц, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 6H), 1.44 (s, 4H), 1.19 - 1.02 (m, 3H)
I-174	DQ	DG	888.6	11.09 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.63 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 7.59 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.70 - 5.53 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 5.6, 12.8 Гц, 1H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 3.40 - 3.38 (m, 3H), 3.14 - 2.98 (m, 4H), 2.95 - 2.84 (m, 4H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.57 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 4H), 1.79 - 1.73 (m, 5H), 1.41 (d, J = 6.8 Гц, 6H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 0.91 - 0.79 (m, 2H)
I-175	EH	HC	865.4	11.08 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 5.41 - 5.29 (m, 1H), 4.71 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 - 1.92 (m, 4H), 1.84 - 1.65 (m, 11H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.52 - 1.51 (m, 4H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.17 - 1.06 (m, 2H)
I-176	HE	CW	900.6	11.08 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 5.86 - 5.60 (m, 1H), 5.45 - 5.26 (m, 1H), 3.47 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.99 - 2.84 (m, 5H), 2.73 - 2.60 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 4H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 10H), 1.44 (s, 2H), 1.29 - 1.03 (m, 6H)
I-177	HG	CW	896.1	10.56 - 10.49 (m, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.70 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 5.81 - 5.67 (m, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.38 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.99 - 2.86 (m, 5H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.84 - 1.65 (m, 11H), 1.49 - 1.40 (m, 3H), 1.11 - 1.01 (m, 2H), 0.88 - 0.78 (m, 2H)
I-178	HI	CW	885.5	10.63 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.74 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 3.78 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 2H), 3.13 - 3.00

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				(m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 4H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 2.05 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 4H), 1.80 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.60 (m, 5H), 1.50 - 1.39 (m, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.11 - 1.00 (m, 2H), 0.86 - 0.76 (m, 2H)
I-179	HK	CW	912.2	11.08 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.07 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 5.76 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.69 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 3H), 3.24 - 3.19 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.20 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 6H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H)
I-180	HM	CW	915.4	11.05 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 4H), 6.91 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.74 (t, J = 8.8 Гц, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 3.54 (d, J = 11.6 Гц, 2H), 3.38 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.90 (d, J = 5.6 Гц, 3H), 2.68 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 2.65 (s, 4H), 2.57 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (d, J = 5.6 Гц, 4H), 2.01 - 1.96 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 8H), 1.55 (s, 1H), 1.46 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 2H)
I-181	EH	HO	901.4	11.08 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.05 - 6.89 (m, 2H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 5.72 - 5.62 (m, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.11 (d, J = 10.8 Гц, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 6H), 1.69 - 1.53 (m, 6H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 2H)
I-182	HQ	CW	886.5	11.07 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.89 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.33 - 2.31 (m, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 2.03 - 1.85 (m, 6H), 1.71 - 1.66 (m, 6H), 1.49 - 1.39 (m, 4H)
I-183	HS	CW	885.7	11.08 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 8.0 Гц, 1H), 6.99 - 6.84 (m, 3H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 3.67 (d, J = 12.0 Гц, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 5H), 2.19 (d, J = 11.2 Гц, 3H), 2.13 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 8H), 1.45 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 1.13 - 1.04 (m, 2H)
I-184	HU	CW	899.1	11.06 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.82 - 5.70 (m, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 5H), 3.28 (s, 3H), 2.96 - 2.83 (m, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 5H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 3H), 1.78 - 1.61 (m, 9H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)
I-185	HV	CW	733.5	10.24 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 2.81 (m, J = 6.4 Гц, 2H), 2.67 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 6H), 1.50 - 1.40 (m, 3H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 2H)
I-186	DQ	HC	894.2	11.15 - 10.97 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 -7.55 (m, 1H), 7.50 (s, 1H),

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				7.08 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 5.37- -5.29 (m, 1H), 4.75 -4.67 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 4H), 2.88 - 2.85 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 2.04 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 2.00 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 1.92 -1.85 (m, 4H), 1.78 - 1.72 (m, 5H), 1.71 - 1.65 (m, 6H), 1.53 - 1.49 (m, 3H), 1.23 (s, 2H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H)
I-187	DQ	HO	930.5	11.08 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.07 - 6.76 (m, 4H), 5.72 - 5.60 (m, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 3.42 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.87 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.52 (m, 6H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.15 - 1.04 (m, 2H), 0.97 - 0.84 (m, 2H)
I-188	DQ	HX	940.2	11.07 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.79 - 5.58 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 2H), 2.89 (s, 4H), 2.71 (d, J = 2.8 Гц, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 8H), 1.80 - 1.77 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 5H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 1H), 1.11 - 1.03 (m, 2H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), 0.56 - 0.27 (m, 4H)
I-189	HZ	CW	872.1	11.08 (br s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (br d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (br d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 1H), 3.68 (br d, J = 10.0 Гц, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.02 (br s, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 8H), 1.61 - 1.35 (m, 6H), 1.29 - 1.21 (m, 2H)
I-190	EH	HX	911.5	11.07 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 5.75 - 5.52 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.67 (d, J = 11.1 Гц, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.10 (d, J = 10.8 Гц, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.54 (m, 8H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 4H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.60 (d, J = 10.4 Гц, 3H), 1.46 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 2H), 0.56 - 0.25 (m, 3H), 0.04 (d, J = 2.0 Гц, 1H)
I-191	IB	CW	929.8	11.08 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.15 - 3.12 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.59 - 2.58 (m, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 4H), 2.03 - 1.90 (m, 5H), 1.80 - 1.66 (m, 10H), 1.51 - 1.40 (m, 3H), 1.11 - 1.00 (m, 2H), 0.91 - 0.76 (m, 2H)
I-192	ID	CW	764.4	10.89 - 10.63 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 5.80 - 5.63 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.10 - 3.05 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 4H), 1.72 - 1.64 (m, 4H), 1.41 - 1.36 (m, 4H), 1.25 - 1.19 (m, 2H)
I-193	IG	CW	766.1	10.78 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.45 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 5.73 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (m, J = 4.8, 11.6 Гц, 1H), 3.39 (m, J = 5.6 Гц, 4H), 3.27 (d, J = 5.6 Гц, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.62 (m, J = 5.2, 11.6 Гц, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m,

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				3H), 1.97 (s, 1H), 1.68 (s, 4H), 1.51 - 1.41 (m, 2H)
I-194	IK	CW	915.1	11.05 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.55 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.65 - 6.53 (m, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 6H), 1.56 - 1.44 (m, 6H), 1.39 - 1.30 (m, 2H)
I-195	IM	CW	851.1	10.24 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 5.77 - 5.70 (m, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.49 - 3.47 (m, 4H), 3.46 - 3.45 (m, 2H), 3.41 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.26 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 2.91 (q, J = 5.6 Гц, 2H), 2.67 (t, J = 6.8 Гц, 4H), 2.60 (d, J = 11.6 Гц, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10 - 2.08 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 7H), 1.45 (s, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 2H)
I-196	IO	CW	736.2	10.78 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.07 (d, J = 5.6 Гц, 1 H) 7.72 - 7.69 (m, 1 H) 7.63 - 7.59 (m, 1 H) 7.55 (d, J = 5.2 Гц, 1 H) 7.13 (d, J = 8.8 Гц, 2 H) 6.89 (d, J = 8.8 Гц, 2 H) 5.73 (d, J = 8 Гц, 1 H) 4.43 (s, 2 H) 3.77 (d, J = 4.8 Гц, 1 H) 3.14 (d, J = 6.8 Гц, 2 H) 2.75 (d, J = 6.8 Гц, 2 H) 2.67 (d, J = 2 Гц, 1 H) 2.62 (d, J = 5.2 Гц, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.17 - 2.07 (m, 4 H) 1.99 (d, J = 4.4 Гц, 1 H) 1.68 (s, 4 H) 1.61 - 1.56 (m, 2 H) 1.45 (s, 2 H)
I-197	IQ	CW	792.0	10.79 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.61 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.49 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 6.90 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 5.77 - 5.66 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.78 (dd, J = 4.8, 11.2 Гц, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.68 (s, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 6H), 1.19 (s, 6H)
I-198	II	CW	809.8	10.79 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 5.80 - 5.66 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 4H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.46 - 2.45 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.69 - 1.68 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 2H)
I-199	IT	CW	872.6	11.05 (s, 1H), 9.93 - 9.37 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 2H), 6.71 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.80 - 5.64 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 4.8, 12.8 Гц, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.20 (d, J = 4.4 Гц, 2H), 3.02 - 2.84 (m, 7H), 2.77 - 2.57 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.12 (d, J = 4.0 Гц, 2H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.61 (d, J = 6.0 Гц, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.24 (s, 2H)
I-200	IV	CW	763.4	10.24 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 7.74 - 7.69 (m, 2 H) 7.63 (d, J = 6.8 Гц, 2 H) 7.11 (d, J = 8.0 Гц, 2 H) 6.88 (d, J = 8.0 Гц, 2 H) 5.73 (d, J = 8.4 Гц, 1 H) 3.70 - 3.62 (m, 4 H) 3.37 (d, J = 5.6 Гц, 2 H) 3.21 (d, J = 5.6 Гц, 2 H) 2.93 (d, J = 5.6 Гц, 2 H) 2.67 (d, J = 6.0 Гц, 2 H) 2.64 - 2.59 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.18 - 2.04 (m, 3 H) 1.70 (d, J = 6.0 Гц, 6 H) 1.46 (s, 2 H) 1.22 (d, J = 12.0 Гц, 2 H)
I-201	IX	CW	807.3	10.25 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.63 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 5.73 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 4H), 3.45 - 3.44 (m, 2H), 3.42 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.25 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.90 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 2.67 (t, J = 6.8 Гц, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 8H), 1.45 (s, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 2H)

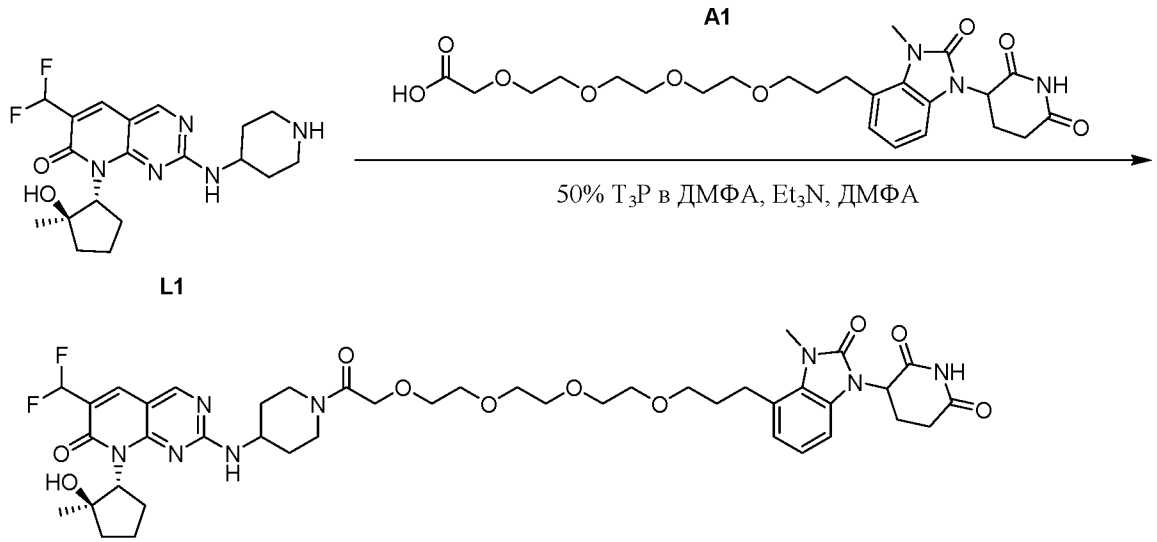
I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
I-202	DQ	IY	883.6	12.75 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.32 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 3.35 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 5H), 2.75 - 2.61 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 5H), 1.92 - 1.83 (m, 4H), 1.81 - 1.73 (m, 3H), 1.71 - 1.65 (m, 4H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.42 - 1.26 (m, 4H), 1.10 - 0.94 (m, 2H), 0.85 - 0.67 (m, 2H)
I-203	EH	IZ	864.2	11.08 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 2H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.11 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 2H)
I-204	EH	IY	854.4	12.77 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 5.25 - 5.16 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 4H), 3.10 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 4H), 2.37 (s, 4H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.22 (d, J = 7.6 Гц, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 6H), 1.63 - 1.48 (m, 5H), 1.44 - 1.22 (m, 5H), 1.19 - 1.06 (m, 2H)
I-205	DQ	JA	895.6	11.07 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.34 - 2.32 (m, 5H), 2.16 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 2.04 -2.01 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 4H), 1.77 - 1.75 (m, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 8H), 1.58 - 1.56 (m, 3H), 1.37 -1.35 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.20 -1.18 (m, 1H), 1.10 - 0.97 (m, 2H), 0.87 - 0.77 (m, 2H)
I-206	EH	JA	866.6	11.07 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 5.34 - 5.32 (m, 1H), 3.66 - 3.64 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.11 - 3.29 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.59 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.65 (m, 11H), 1.64 - 1.53 (m, 4H), 1.32 - 1.30 (m, 4H), 1.24 - 1.05 (m, 4H)
I-207	JC	DG	846.5	11.06 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 5.63 - 5.50 (m, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.05 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.73 - 2.59 (m, 5H), 2.45 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.37 (s, 11H)
I-208	JJ	CW	747.0	8.75 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.74 - 7.67 (m, 2 H) 7.62 (d, J = 8.0 Гц, 1 H) 7.42 - 7.34 (m, 1 H) 7.10 (d, J = 8.8 Гц, 2 H) 6.87 (d, J = 9.2 Гц, 2 H) 5.79 - 5.67 (m, 1 H) 3.68 (t, J = 6.8 Гц, 2 H) 3.61 (d, J = 12.4 Гц, 2 H) 2.75 (t, J = 7.2 Гц, 2 H) 2.61 - 2.56 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.13 - 2.08 (m, 2 H) 1.72 - 1.60 (m, 7 H) 1.43 (d, J = 6.8 Гц, 5 H) 1.23 (s, 1 H) 1.21 - 1.13 (m, 4 H)
I-209	EH	DZ	838.2	11.07 (s, 1H), 9.05 - 8.98 (m, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 5.53 - 5.44 (m, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.17 - 3.06 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 - 2.32 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.23 (d, J = 4.4 Гц, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 4H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.48 - 1.34 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7.2 Гц, 6H), 1.13 (d, J = 11.2 Гц, 2H)

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
I-210	DQ	IZ	893.2	11.07 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 5H), 2.71 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.88 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 6H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 6H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.87 - 0.81 (m, 2H)
I-211	JL	DG	859.1	11.08 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.85 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 5.67 - 5.55 (m, 1H), 5.38 - 5.29 (m, 1H), 3.68 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.11 - 2.99 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.65 (d, J = 14.4 Гц, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.33 - 2.27 (m, 4H), 2.24 - 2.18 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.29 - 1.16 (m, 2H)
I-212	JN	DG	857.0	11.07 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 5.60 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.99 - 2.83 (m, 8H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.78 (s, 4H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.0 Гц, 6H), 1.31 - 1.18 (m, 3H)
I-213	JQ	DG	885.1	11.06 (s, 1 H) 9.68 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.80 (d, J = 8.0 Гц, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.58 (d, J = 8.4 Гц, 1 H) 6.98 - 6.90 (m, 2 H) 6.85 (d, J = 6.0 Гц, 1 H) 5.72 - 5.47 (m, 1 H) 5.33 (m, 1 H) 3.70 - 3.66 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 2.84 (s, 4 H) 2.68 - 2.61 (m, 4 H) 2.42 (s, 4 H) 2.35 (s, 3 H) 2.28 - 2.15 (m, 4 H) 1.99 (m, 1 H) 1.79 (d, J = 11.6 Гц, 2 H) 1.66 - 1.56 (m, 4 H) 1.52 - 1.46 (m, 4 H) 1.40 (d, J = 6.8 Гц, 6 H)
I-214	EH	DO	875.3	11.08 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.17 (d, J = 14.4 Гц, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 5.64 - 5.47 (m, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.38 (d, J = 5.2 Гц, 6H), 1.19 - 1.08 (m, 2H)
I-215	JS	DG	900.5	11.05 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 5.66 - 5.50 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 5.6, 13.2 Гц, 1H), 3.67 - 3.46 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.27 - 2.06 (m, 6H), 2.05 - 1.93 (m, 3H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.4 Гц, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Гц, 6H), 1.27 - 1.15 (m, 2H)
I-216	JU	DG	900.1	11.05 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 5.67 - 5.49 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 5.6, 12.6 Гц, 1H), 3.54 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 5H), 2.18 - 2.00 (m, 7H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Гц, 6H), 1.26 - 1.14 (m, 2H)
I-217	JV	CW	925.4	11.05 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 6.60 (dd, J = 2.0, 8.8 Гц, 1H), 5.73 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.27 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.53 (d, J = 11.6 Гц, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 5H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.54 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 4H), 2.16 - 2.07 (m, 4H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 6H), 1.60 - 1.54

I-#[a]	Амин	Сульфонилхлорид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				(m, 1H), 1.49 (s, 4H), 1.45 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 1.31 (s, 4H), 1.24 - 1.15 (m, 2H)

[a]Реакцию проводили в каждом случае в течение 1-24 ч при к.т. Очистку продукта реакции сочетания выполняли с помощью стандартных методик, включая преп. ВЭЖХ и хроматографию с обращенной фазой. Данные [b]ЖХМС *m/z* приведены в виде $[M-H]^-$. [c]ЖХМС *m/z* приведены в виде $[M-H_2O+H]^+$. [d]ЖХМС *m/z* приведены в виде $[M+Na]^+$. [e]DIEA использовали в качестве основания в ACN, и реакцию проводили в течение 10 мин - 2 ч при к.т. [f]Продукт сочетания затем гидрировали над Pd/C с использованием DIEA или TEA в ТГФ в атмосфере водорода в течение 0.5-40 ч при к.т. [g]2-Me-ТГФ использовали в качестве растворителя, реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи.

Пример 2 (Метод 2): Синтез 3-(4-(1-(4-((6-(Дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)-1-оксо-3,6,9,12-тетраоксапентадекан-15-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (I-21)



[002043] К раствору 6-(дифторметил)-8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-(пиперидин-4-иламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (55.8 мг, 0.142 ммоль, Промежуточное соединение L1) и 15-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-3,6,9,12-тетраоксапентадекановой кислоты (60 мг, 0.118 ммоль, Промежуточное

соединение A1) в ДМФА (5 мл) добавляли Et_3N (119.4 мг, 1.18 ммоль), и смесь охлаждали до -20 °C. Далее добавляли 50% раствор T_3P в ДМФА (90.1 мг, 0.142 ммоль), и смесь перемешивали при -20 °C в течение 2 ч, затем давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение ночи. По завершении смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Модель: Система для препаративной ВЭЖХ SHIMADZU, включающая насос LC-20AP, детектор SPD-20A и программное обеспечение Labsolutions (версия 5.90); Колонка: Agilent 10, Prep-C18, 250x21.2 мм. Растворитель/градиент: 5-80% ацетонитрил в воде, содержащей 0.1% HCOOH. Скорость потока: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (21.4 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: *m/z* = 883.5 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.05 - 6.68 (m, 4H), 5.69 (s, 1H), 5.32 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 4.49 - 3.83 (m, 5H), 3.60 - 3.49 (m, 16H), 3.46 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 3.01 - 2.78 (m, 4H), 2.75 - 2.59 (m, 3H), 2.07 - 1.42 (m, 12H), 1.26 (s, 3H).

Таблица 5. Соединения, синтезированные согласно Методу 2, путем сочетания соответствующих аминов с кислотами.

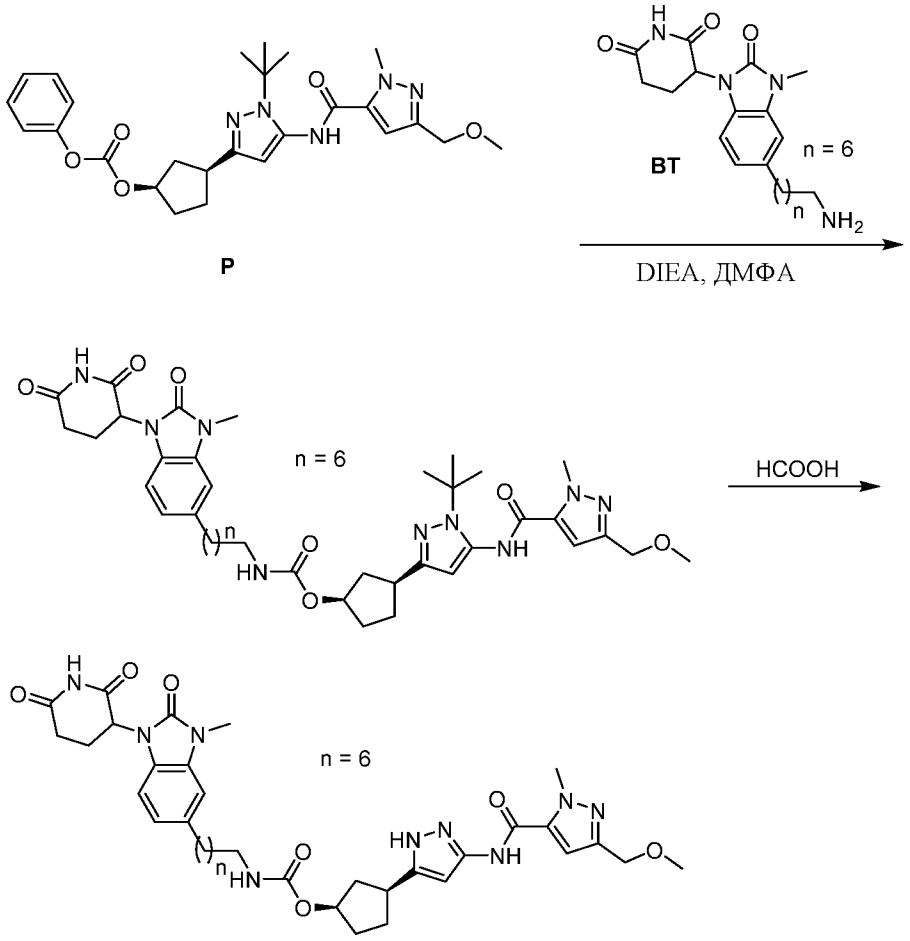
I-#[a]	**Амин**	**Кислота**	**ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$**	**^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ**
I-19	L1	B4	795.5	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.06 - 6.70 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 5.30 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Гц, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.48 - 3.71 (m, 5H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.25 - 3.05 (m, 5H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 5H), 2.07 - 1.88 (m, 5H), 1.87 - 1.77 (m, 3H), 1.72 - 1.37 (m, 4H), 1.25 (s, 3H)
I-20	L1	B1	883.6	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.11 - 6.70 (m, 4H), 5.69 (s, 1H), 5.30 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.34 - 3.83 (m, 5H), 3.60 - 3.51 (m, 10H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.95 - 2.68 (m, 4H), 2.67 - 2.58 (m, 3H), 2.05 - 1.77 (m, 8H), 1.75 - 1.33 (m, 4H), 1.26 (s, 3H)
I-22	L1	B3	791.5	10.8 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.01 - 6.73 (m, 4H), 5.69 (s, 1H), 5.30 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Гц, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.12 - 3.80 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 6H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.07 - 1.84 (m, 6H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 3H), 1.54 - 1.45 (m, 3H), 1.34 - 1.24 (m, 12H)
I-23	L1	A3	791.5	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.06 - 6.73 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 5.40 - 5.25 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.08 - 4.82 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.08 - 1.82 (m, 6H),

I-#[a]	Амин	Кислота	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				1.74 (s, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 3H), 1.55 - 1.46 (m, 3H), 1.43 - 1.23 (m, 12H)
I-24	L1	C1	883.5	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Гц, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.0 Гц, 1H), 6.87 (t, *J* = 55.2 Гц, 1H), 6.56 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.03 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Гц, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.34 - 3.80 (m, 5H), 3.63 (t, *J* = 5.4 Гц, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 13H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.08 - 1.38 (m, 10H), 1.25 (s, 4H)
I-25	L1	B2	833.6	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.04 - 6.71 (m, 4H), 5.69 (s, 1H), 5.30 (dd, *J* = 12.8, 5.6 Гц, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.14 - 3.77 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.96 - 2.57 (m, 7H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.09 - 1.82 (m, 6H), 1.74 (q, *J* = 7.2 Гц, 1H), 1.61 (q, *J* = 7.8, 7.3 Гц, 3H), 1.49 (q, *J* = 7.2 Гц, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 18H)
I-26	L1	A2	833.6	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.09 - 6.70 (m, 4H), 5.69 (s, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.09 - 4.82 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.79 - 2.59 (m, 4H), 2.31 (t, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.08 - 1.83 (m, 6H), 1.75 (d, *J* = 11.4 Гц, 1H), 1.62 (q, *J* = 7.6 Гц, 3H), 1.55 - 1.45 (m, 3H), 1.40 - 1.21 (m, 18H)
I-27	L1	C4	795.4	10.8 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.88 (t, *J* = 55.2 Гц, 1H), 6.57 (t, *J* = 5.9 Гц, 1H), 5.83 - 5.54 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.40 - 3.75 (m, 5H), 3.66 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.64- 3.56 (m, 4H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 2.94 - 2.65 (m, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.11 - 1.38 (m, 11H), 1.25 (s, 3H)
I-28	L1	C3	791.5	10.9 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.58 (t, *J* = 8.4, 7.1 Гц, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.8 Гц, 1H), 6.88 (t, *J* = 55.2 Гц, 1H), 6.46 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.03 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Гц, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.22 - 3.77 (m, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.51 (m, 4H), 2.31 (t, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.07 - 1.80 (m, 6H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.30 (m, 13H), 1.28 - 1.23 (m, 3H)
I-29	L1	A4	795.3	10.9 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 - 7.74 (m, 2H), 7.06 - 6.69 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 5.32 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Гц, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.38 - 3.82 (m, 5H), 3.63 - 3.54 (m, 7H), 3.49 (t, *J* = 6.2 Гц, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.01 - 2.82 (m, 4H), 2.76 - 2.59 (m, 3H), 2.07 - 1.82 (m, 8H), 1.74 - 1.41 (m, 4H), 1.25 (s, 3H)
I-30	L1	C2	847.7	10.9 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.01 (d, *J* = 6.8 Гц, 1H), 6.87 (t, *J* = 55.1 Гц, 1H), 6.45 (t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.03 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Гц, 1H), 4.80 - 4.56 (m, 1H), 4.48 - 4.26 (m, 1H), 4.22 - 3.77 (m, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.53 (m, 3H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.11 - 1.38 (m, 14H), 1.40 - 1.11 (m, 18H)
I-218[b]	JD	JE	781.5	10.30 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 5.80 - 5.65 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 3.30 - 3.24 (m, 3H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 3H), 1.70 - 1.66 (m, 4H), 1.50 - 1.40 (m, 2H)
I-219[b]	JD	JF	772.6	10.50 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.16 (s,

I-#[a]	Амин	Кислота	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				1H), 7.95 (d, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 5H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 6H), 2.96 - 2.92 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 4H), 1.48 - 1.40 (m, 2H)
I-220[b]	JG	JE	825.4	10.34 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 6.84 - 6.81 (m, 1H), 5.80 - 5.65 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 9H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (s, 5H), 1.68 (s, 4H), 1.45 (s, 2H)
I-221[b]	JG	JH	814.9	10.52 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 5.77 - 5.70 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 4H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 4H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.52 - 1.38 (m, 2H)

[a]Сочетание проводили в стандартных условиях, очистку продукта реакции сочетания выполняли с помощью стандартных методик, включая преп. ВЭЖХ и хроматографию с обращенной фазой. Для сочетания использовали [b]CMPI, DIEA в ДМФА при к.т. в течение 1.5 ч.

Пример 3 (Метод 3): Синтез [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[5-(метоксиметил)-2-метилпиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-[7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гептил]карбамата (I-81)



[002044] Стадия 1 - [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[5-(метоксиметил)-2-метилпиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-[9-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]нонил]карбамат. Раствор (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил фенил карбоната (50 мг, 101 мкмоль, Промежуточное соединение P), 3-[5-(7-аминогептил)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (56.4 мг, 151 мкмоль, Промежуточное соединение BT) и DIEA (65.2 мг, 504 мкмоль) в ДМФА (0.5 мл) перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. По завершении смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл x 2). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (10 мл x 2), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (0.04 г, выход 21%, чистота 40%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС: tR=0.680 мин., ($ЭР^+$) m/z $(M+H)^+$ = 774.4.

[002045] Стадия 2 - [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[5-(метоксиметил)-2-метилпиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-[7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гептил]карбамат. Раствор [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[5-(метоксиметил)-2-метилпиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-[7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]гептил]карбамата (0.03 г, 38.8 мкмоль, чистота 40%) в HCOOH (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (условия: FA, колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 20.3 мкмоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: tR=0.620 мин., ($ЭР^+$) m/z $(M+H)^+$ = 718.3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12.41 - 12.09 (br, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.90 - 10.56 (br, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (br d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.32 (br dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.31 (br s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 3H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 4H), 2.54 (br s, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.89 (br dd, J = 3.6, 6.4 Гц, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.57 (br s, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 2H), 1.25 (br d, J = 13.2 Гц, 6H).

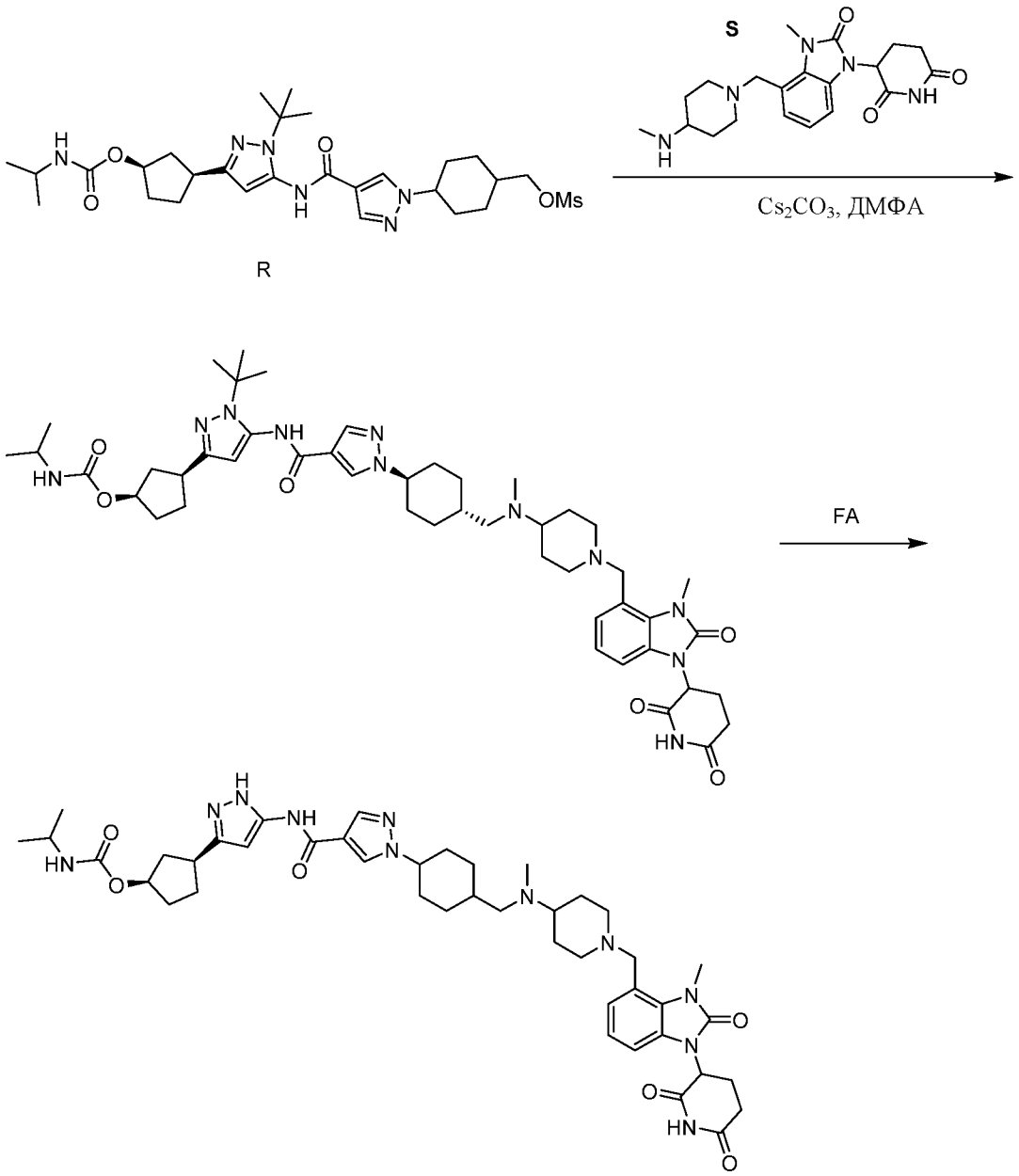
Таблица 6. Соединения, синтезированные согласно Методу 3, путем сочетания соответствующих аминов с карбаматами на Стадии 1.

I-#	Амин	Карбамат	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
I-60	F1	P	838.4	12.26 - 12.15 (m, 1H), 10.71 (br s, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 6.8 Гц, 2H), 6.59 (br t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 5.09 - 4.93 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.61 (br t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 6H), 3.50 - 3.47 (m, 7H), 3.26 (s, 3H), 3.14 - 3.03 (m, 4H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.07 (s, 2H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.54 (m, 4H)
I-69	CG	P	778.4	12.22 (br s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (br t, J = 4.4 Гц, 1H), 6.95 (br d, J = 4.4 Гц, 2H), 6.87 - 6.83 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.35 (br dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.43 (br s, 1H), 3.42 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.90 (m, 6H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m,

I-#	Амин	Карбамат	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				2H), 1.75 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.54 (m, 4H)
I-70	CF	P	803.4	11.07 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.22 (br d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.85 (br d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.33 (br dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.36 - 3.35 (m, 1H), 3.34 (br s, 4H), 3.32 (br s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.25 (br d, J = 5.2 Гц, 4H), 2.23 - 2.20 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 6H), 1.49 - 1.40 (m, 4H)
I-71	D3	P	746.2	12.25 - 12.15 (m, 1H), 11.09 (br s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (br t, *J* = 5.8 Гц, 1H), 6.95 (br d, *J* = 4.8 Гц, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.4, 12.4 Гц, 1H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 3.00 - 2.78 (m, 6H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 3H), 1.37 (br s, 4H), 1.33 - 1.28 (m, 2H), 1.25 (br s, 6H)
I-79	E3	P	746.3	12.22 (br s, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.71 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (br d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.32 (br dd, J = 5.3, 12.7 Гц, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.31 (br s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 4H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.56 (br d, J = 6.1 Гц, 2H), 1.36 (br s, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 10H)
I-94	D3	P	746.2	12.23 (br d, *J* = 6.4 Гц, 1H), 11.20 - 10.98 (m, 1H), 10.82 - 10.65 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (br t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.40 (br d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 5.35 (br dd, *J* = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 5.07 - 4.93 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 5H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 3H), 1.43 - 1.15 (m, 13H)
I-95	AN	P	718.3	12.23 (br s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 - 6.81 (m, 4H), 6.41 (br s, 1H), 5.35 (br dd, *J* = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 5.00 (br d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 5H), 2.75 - 2.56 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 3H), 1.43 - 1.21 (m, 9H)

[a]Стадию 1 в каждом случае проводили при температуре от 60 до 80 °C в течение 12-27 ч. Стадию 2 в каждом случае проводили при температуре от 70 до 80 °C в течение 2-24 ч.

Пример 4 (Метод 4): Синтез (1R,3S)-3-(5-(1-(4-(((1-((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (I-84)



[002046] Стадия 1 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-((1r,4S)-4-(((1-((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору [4-[4-[[2-*трет*-бутил-5-[(1S,3R)-3-(изопропилкарбамоилокси)циклопентил]пиразол-3-ил]карбамоил]пиразол-1-ил]циклогексил]метил метансульфоната (40.0 мг, 67.5 мкмоль, Промежуточное

соединение R) и 3-[3-метил-4-[[4-(метиламино)-1-пиперидил]метил]-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (78.0 мг, 202.44 мкмоль, Промежуточное соединение S) в ДМФА (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (110 мг, 337 мкмоль) при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 20-60 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь фильтровали, получая фильтрат. Фильтрат очищали с помощью преп. ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 17%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 882.5 $(M+H)^+$.

[002047] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(5-(1-(4-(((1-((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)метил)циклогексил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. Раствор [(1R,3S)-3-[2-*трет*-бутил-5-[[1-[4-[[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]-метиламино]метил]циклогексил]пиразол-4-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамата (10.0 мг, 11.3 мкмоль) в муравьиной кислоте (0.2 мл) выдерживали при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (условия: 0.1% FA) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, выход 50%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 10.43 - 10.26 (br s, 1H), 8.37 (br d, *J* = 5.2 Гц, 2H), 8.12 - 7.96 (m, 1H), 7.09 - 6.85 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 5.63 - 5.43 (m, 1H), 5.00 (br d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 4.29 - 3.98 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 8H), 3.11 - 2.93 (m, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 3H), 2.17 - 1.54 (m, 18H), 1.38 - 1.22 (m, 2H), 1.20 - 1.09 (m, 2H), 1.03 (br d, *J* = 6.4 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 826.3 $(M+H)^+$.

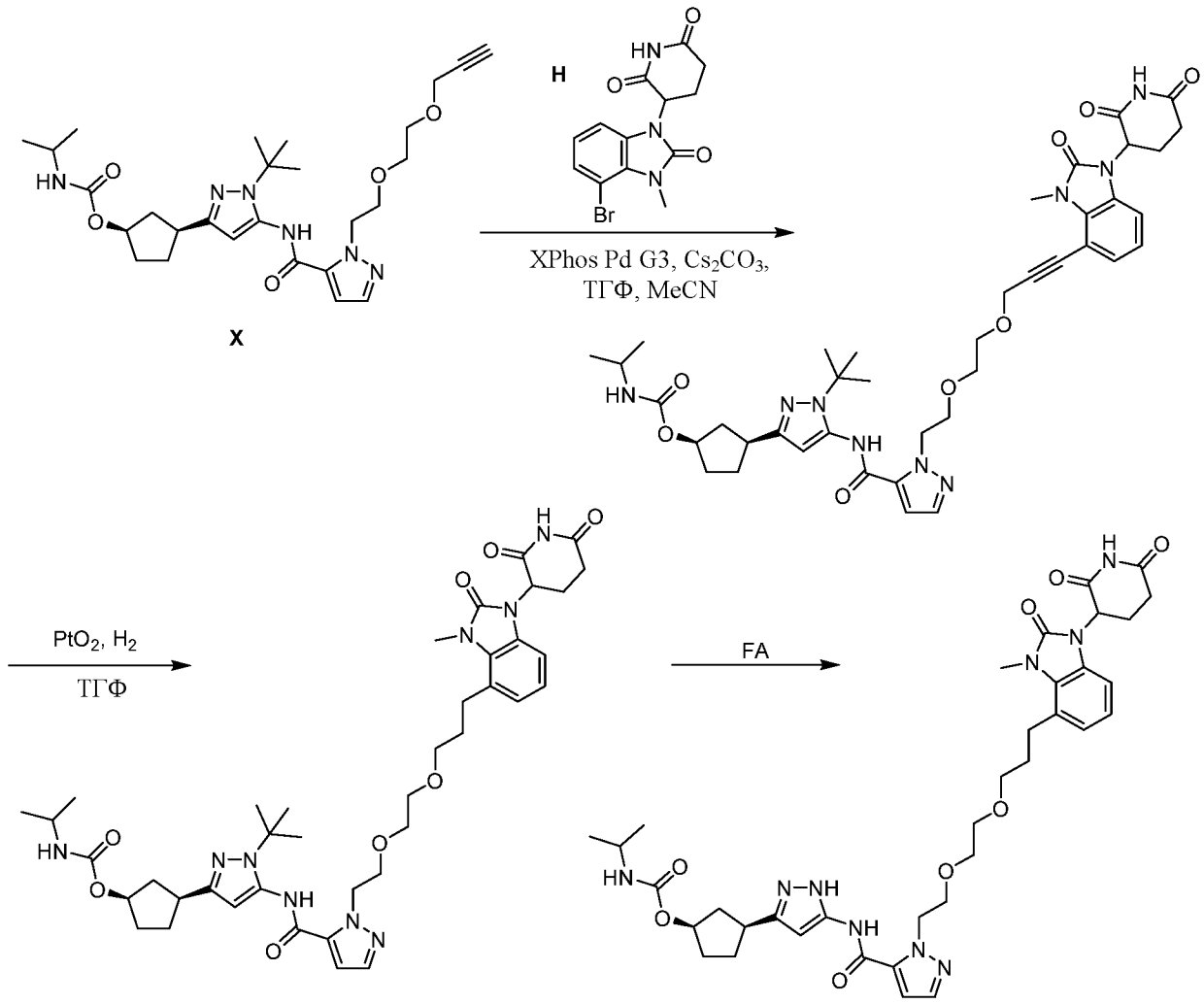
Таблица 7. Соединения, синтезированные согласно Методу 4, путем сочетания соответствующих аминов с мезилатами на Стадии 1.

I-#	Амин	Мезилат	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
I-50[a]	BS	BR	797.3	11.11 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.37 (br dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 4.99 (br d, *J* = 3.2 Гц, 1H), 4.27 (br t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.74 (br t, *J* = 5.2 Гц, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.49 (br s, 3H), 3.03 (br d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 2.92 - 2.74 (m, 4H), 2.73 - 2.58 (m, 3H), 2.39 (br d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 4H), 1.88 (dt, *J* = 3.2, 6.8 Гц, 1H), 1.70 (br d, *J* = 9.2

I-#	Амин	Мезилат	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				Гц, 4H), 1.63 - 1.46 (m, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.02 (br d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-62[a]	BP	BR	805.7	10.37 (br s, 1H), 8.35 - 8.23 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.36 (br d, J = 6.0 Гц, 1H), 5.49 - 5.29 (m, 1H), 4.99 (br d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.90 - 3.69 (m, 4H), 3.55 (br d, J = 8.0 Гц, 5H), 3.46 - 3.43 (m, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 3H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 3H), 2.11 (s, 2H), 2.05 - 1.56 (m, 11H), 1.02 (br d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-93[b]	S	V	840.4	12.0 (br s, 1H), 10.43 - 10.26 (br s, 1H), 8.37 (br d, *J* = 5.2 Гц, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (S, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 5.52 - 5.48 (m, 1H), 5.00 (br d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 4.08 - 3.55 (m, 8H), 3.38 (s, 3H), 3.11 - 2.93 (m, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.00 - 1.60 (m, 17H), 1.12 - 1.00 (m, 11H)

[a]K_2CO_3 использовали в качестве основания на Стадии 1, которую проводили в MeCN при 40 °C в течение 12 ч. [b]Стадию 1 проводили при 60 °C в течение 12 ч, Стадию 2 проводили при 75 °C в течение 12 ч.

Пример 5 (Метод 5): [(1R,3S)-3-[5-[[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этил]празол-3-карбонил]амино]-1H-пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамат (I-78)



[002048] Стадия 1 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(2-((3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-[2-(2-проп-2-иноксиэтокси)этил]пиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамата (200 мг, 378 мкмоль, Промежуточное соединение X) и 3-(4-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (153 мг, 454 мкмоль, Промежуточное соединение H) в ТГФ (1 мл) и ACN (1 мл) добавляли XPhos Pd G3 (96.1 мг, 113 мкмоль) и Cs_2CO_3 (616 мг, 1.89 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 ч в атмосфере азота. По

завершении реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ. водн., 5 мл) при 0 °C и затем экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (5 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 38%-68%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: tR= 0.642 мин., (ЭР+) m/z (M+H)+ = 786.3.

[002049] Стадия 2 - [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этил]пиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил]N-изопропилкарбамат. Раствор (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(2-((3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)этокси)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (100 мг, 127 мкмоль) и PtO_2 (14.0 мг, 61.7 мкмоль) в ТГФ (2 мл) помещали в атмосферу H_2 и перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. По завершении смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (100 мг) в виде коричневого твердого вещества.

[002050] Стадия 3 - [(1R,3S)-3-[5-[[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этил]пиразол-3-карбонил]амино]-1H-пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамат. Раствор [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-[2-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]пропокси]этокси]этил]пиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил]N-изопропилкарбамата (70 мг, 88.6 мкмоль) в HCOOH (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (условия: FA, колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 28%-58%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12.20 (br s, 1H), 11.08 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 6.95 (br d, *J* = 5.2 Гц, 3H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.35 (br dd, *J* = 5.2, 12.5 Гц, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 1H), 4.70

(t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 3.38 (br t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.85 (br d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 4H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 734.3 $(M+H)^+$.

Таблица 8. Соединения, синтезированные согласно Методу 5, путем сочетания соответствующих алкинов с бромидами на Стадии 1.

I-#[a]	Алкин	Бромид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
I-47	CN	J	822.4	12.22 (br s, 1H), 11.11 - 11.02 (m, 1H), 10.71 (br s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.94 (br d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.33 (dd, J = 5.6, 12.8 Гц, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 4.64 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.45 (br d, J = 2.0 Гц, 2H), 3.43 (d, J = 4.0 Гц, 4H), 3.42 - 3.41 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 4H), 3.31 (br s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-48[b]	CD	H	818.4	12.01 (br s, 1H), 11.09 (s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 7.05 - 6.78 (m, 5H), 6.29 (br s, 1H), 5.36 (br dd, *J* = 5.6, 12.4 Гц, 1H), 4.97 (br d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.06 (br t, *J* = 4.4 Гц, 2H), 3.72 (br t, *J* = 4.4 Гц, 2H), 3.65 - 3.39 (m, 15H), 3.13 - 2.81 (m, 5H), 2.78 - 2.63 (m, 3H), 2.06 - 1.46 (m, 9H), 1.01 (br d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-49	CQ	J	778.4	12.25 - 12.20 (m, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.02 - 4.97 (m, 1H), 4.68 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.73 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.49 - 3.46 (m, 1H), 3.45 (br s, 3H), 3.44 (br d, J = 3.6 Гц, 4H), 3.43 - 3.40 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 3.30 (br s, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 4H), 2.00 (br dd, J = 4.8, 10.3 Гц, 2H), 1.78 (br d, J = 7.2 Гц, 2H), 1.74 (br s, 2H), 1.02 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-51	CL	J	790.4	12.44 - 11.99 (m, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 1.2, 8.4 Гц, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.33 (dd, J = 5.6, 12.8 Гц, 1H), 5.08 - 4.98 (m, 1H), 4.68 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 7H), 3.36 (s, 2H), 3.31 (s, 4H), 3.26 - 3.20 (m, 4H), 3.12 (br t, J = 8.4 Гц, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 3H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.88 (ddd, J = 3.6, 6.4, 12.8 Гц, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 10H)
I-52	AS	CE	788.5	12.41 - 12.02 (m, 1H), 10.73 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 6.83 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.39 (dd, J = 5.2, 12.9 Гц, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.57 (qd, J = 6.8, 13.6 Гц, 1H), 3.42 - 3.40 (m, 2H), 3.32 (br s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.82 - 2.69 (m, 2H), 2.58 (br t, J = 7.6 Гц, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.26 (br d, J = 9 Гц, 12H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-55	CJ	H	822.4	12.23 (br s, 1H), 11.07 (br s, 1H), 10.71 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 6.95 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.36 (dd, J = 5.2, 12.6 Гц, 1H), 5.00 (br d, J = 3.6 Гц, 1H), 4.67 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.72 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51 - 3.48 (m, 4H), 3.48 (br s, 1H), 3.45 (br d, J = 4.8 Гц, 4H), 3.44 (br s, 4H), 3.43 (br s, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.96 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.52 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-57[b]	BH	H	758.4	11.09 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 6.95 (br d, *J* = 4.8 Гц, 2H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.36 (br dd, *J* = 5.6, 12.6 Гц, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.63 (br t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 6H), 3.15 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 3H), 2.77 - 2.55 (m, 5H), 2.44 - 2.24 (m, 8H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.55 (m, 5H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)

I-#[a]	Алкин	Бромид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
I-58[b]	BH	J	758.4	11.08 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.95 (br d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.7 Гц, 1H), 5.00 (br d, *J* = 3.2 Гц, 1H), 4.63 (br t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.58 (br dd, *J* = 7.2, 13.7 Гц, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 3H), 2.59 (br t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.47 - 2.26 (m, 8H), 2.23 (br t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.55 (m, 5H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-59	CJ	J	822.4	12.26 - 12.18 (m, 1H), 11.07 (br s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.32 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.00 (br dd, J = 1.6, 3.5 Гц, 1H), 4.67 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.72 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.57 (dd, J = 6.8, 13.6 Гц, 1H), 3.50 - 3.48 (m, 2H), 3.47 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.46 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.45 - 3.43 (m, 5H), 3.40 - 3.35 (m, 4H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 4H), 2.52 (br d, J = 2.0 Гц, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-61	Z	CE	772.4	12.09 (br d, J = 1.6 Гц, 1H), 10.33 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.38 (br s, 1H), 5.40 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.00 (br d, J = 4.4 Гц, 1H), 4.11 (br t, J = 6.8 Гц, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 4H), 3.18 - 2.99 (m, 8H), 2.79 (br d, J = 2.8 Гц, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 8H), 2.62 - 2.56 (m, 9H), 2.06 - 1.95 (m, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 6H), 1.59 (br dd, J = 4.8, 7.2 Гц, 4H), 1.33 - 1.18 (m, 18H), 1.03 (br d, J = 6.4 Гц, 7H)
I-63[b]	Z	BO	740.7	12.34 - 11.82 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.72 (dd, J = 7.2, 8.4 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 6.95 (br d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.37 (br d, J = 1.2 Гц, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.10 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.91 (qd, J = 4.8, 12.4 Гц, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.75 (td, J = 5.6, 16.4 Гц, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.05 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.64 (m, 7H), 1.35 - 1.16 (m, 14H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-64[b]	Z	BN	729.8	10.65 (s, 1H), 10.34 (br s, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 1H), 8.14 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.09 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.88 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 6.38 (br s, 1H), 5.08 - 4.92 (m, 1H), 4.11 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.79 (br t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.95 - 2.76 (m, 5H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 7H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.43 - 1.13 (m, 18H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-65[b,c]	BJ	BO	760.4	12.19 - 12.00 (m, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 1H), 6.40 (br d, J = 0.8 Гц, 1H), 5.06 - 4.93 (m, 1H), 4.27 (t, J = 5.1 Гц, 2H), 3.92 (ddd, J = 5.2, 9.6, 12.0 Гц, 1H), 3.79 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.71 (td, J = 5.6, 12.0 Гц, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 9H), 3.46 (t, J = 6.4 Гц, 3H), 3.23 (br dd, J = 5.6, 8.4 Гц, 3H), 3.09 - 2.92 (m, 3H), 2.76 (td, J = 5.2, 16.8 Гц, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.03 (br d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-66[b]	BJ	BN	749.3	12.22 - 11.85 (m, 1H), 10.64 (br s, 1H), 10.36 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.08 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.95 (br d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.87 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.37 (br s, 1H), 4.99 (br d, J = 4.0 Гц, 1H), 4.27 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.78 (br t, J = 5.2 Гц, 4H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.51 (br d, J = 1.2 Гц, 4H), 3.49 (br s, 1H), 3.48 (br d, J = 1.2 Гц, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.92 (br t, J = 7.6 Гц, 2H), 2.82 (br s, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.93 (m, 2H), 1.72 (br d, J = 8.4 Гц, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.02 (br d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-67[c,d]	Z	BO	736.3	10.57 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 3.2, 6.4 Гц, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 6.95 (br d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.37 (br s, 1H), 4.99 (br d, J = 3.2 Гц, 1H), 4.09 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.94 (ddd, J = 5.2, 10.0, 12.4 Гц, 1H), 3.71 (td, J = 6.0, 12.4 Гц, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.62 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.56 (m, 8H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 6H), 1.23 (br s, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-68[d]	Z	BN	725.4	12.25 - 11.96 (m, 1H), 10.67 (s, 1H), 10.32 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 7.02 - 6.86 (m, 2H), 6.46 - 6.29 (m, 1H), 5.10 - 4.89 (m, 1H), 4.10 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.79 (br t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 4H),

I-#[a]	Алкин	Бромид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				1.65 - 1.40 (m, 6H), 1.36 - 1.11 (m, 10H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-72	BJ	H	778.2	11.09 (br s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.03 - 6.89 (m, 3H), 6.85 (dd, *J* = 3.2, 5.6 Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 5.6, 12.4 Гц, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.27 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.78 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 8H), 3.44 - 3.42 (m, 3H), 3.15 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.88 (br d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.02 (br d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-73[b,c]	BJ	BM	760.5	12.30 - 11.85 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.36 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.95 (br d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.38 (br s, 1H), 4.99 (br d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 4.27 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.92 (ddd, *J* = 5.2, 9.9, 12.1 Гц, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 3H), 3.62 - 3.44 (m, 9H), 3.39 (br d, *J* = 6.4 Гц, 3H), 3.08 - 2.90 (m, 2H), 2.82 (br t, *J* = 7.6 Гц, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.08 - 1.54 (m, 7H), 1.02 (br d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-74[b]	BJ	AZ	749.5	10.67 - 10.56 (m, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.83 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Гц, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.00 (br d, *J* = 3.2 Гц, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 4H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 9H), 3.39 (br t, *J* = 6.4 Гц, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.82 (br t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.66 (br t, *J* = 7.6 Гц, 2H), 2.46 (br d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 2.06 - 1.55 (m, 7H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-75	BJ	J	778.3	12.10 (br s, 1H), 11.08 (s, 1H), 10.36 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.38 (br s, 1H), 5.34 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.00 (br d, J = 3.6 Гц, 1H), 4.28 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.79 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 4H), 3.50 - 3.46 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 3.33 (br s, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.64 (br d, J = 6.8 Гц, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 4H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.03 (br d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-76[d]	AD	H	768.2	12.49 - 11.87 (m, 1H), 11.55 - 10.60 (m, 1H), 9.87 - 9.42 (m, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.17 - 6.89 (m, 4H), 6.77 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 4.16 (br t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.67 - 3.50 (m, 4H), 3.05 (br d, J = 6.8 Гц, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 2H), 2.45 (br s, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.48 (m, 9H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.26 (br s, 11H), 1.03 (d, J = 6.6 Гц, 6H)
I-77	BL	J	822.7	12.11 (br s, 1H), 11.09 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.08 - 6.91 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 1.2, 8.0 Гц, 1H), 6.38 (br s, 1H), 5.34 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.00 (br d, J = 3.2 Гц, 1H), 4.27 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.77 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.57 - 3.43 (m, 13H), 3.38 (br t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 4H), 2.09 - 1.58 (m, 8H), 1.03 (br d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-82	X	J	734.4	12.22 (br s, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 - 6.88 (m, 3H), 6.84 (br d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.32 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 4.98 (br d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.69 (br t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 5H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.77 - 2.58 (m, 5H), 2.04 - 1.82 (m, 5H), 1.77 - 1.57 (m, 6H), 1.02 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-83	BF	J	778.4	12.23 (br s, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.57 (br dd, *J* = 6.8, 13.2 Гц, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 8H), 3.31 - 3.26 (m, 6H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 4H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.88 (ddd, *J* = 4.0, 6.4, 12.8 Гц, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-85	AF	J	734.4	12.10 (br d, *J* = 2.6 Гц, 1H), 11.14 - 10.99 (m, 1H), 10.35 (br s, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.39 (br s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.9 Гц, 1H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.32 Гц, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.07 - 1.53 (m, 10H), 1.03 (br d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-87	AB	J	730.5	12.23 (br d, J = 2.1 Гц, 1H), 11.15 - 11.01 (m, 1H), 10.70 (br s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 3H), 6.84 (br dd, J = 3.6, 5.2 Гц, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.35 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 4.99 (br d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.50 (br t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 1H),

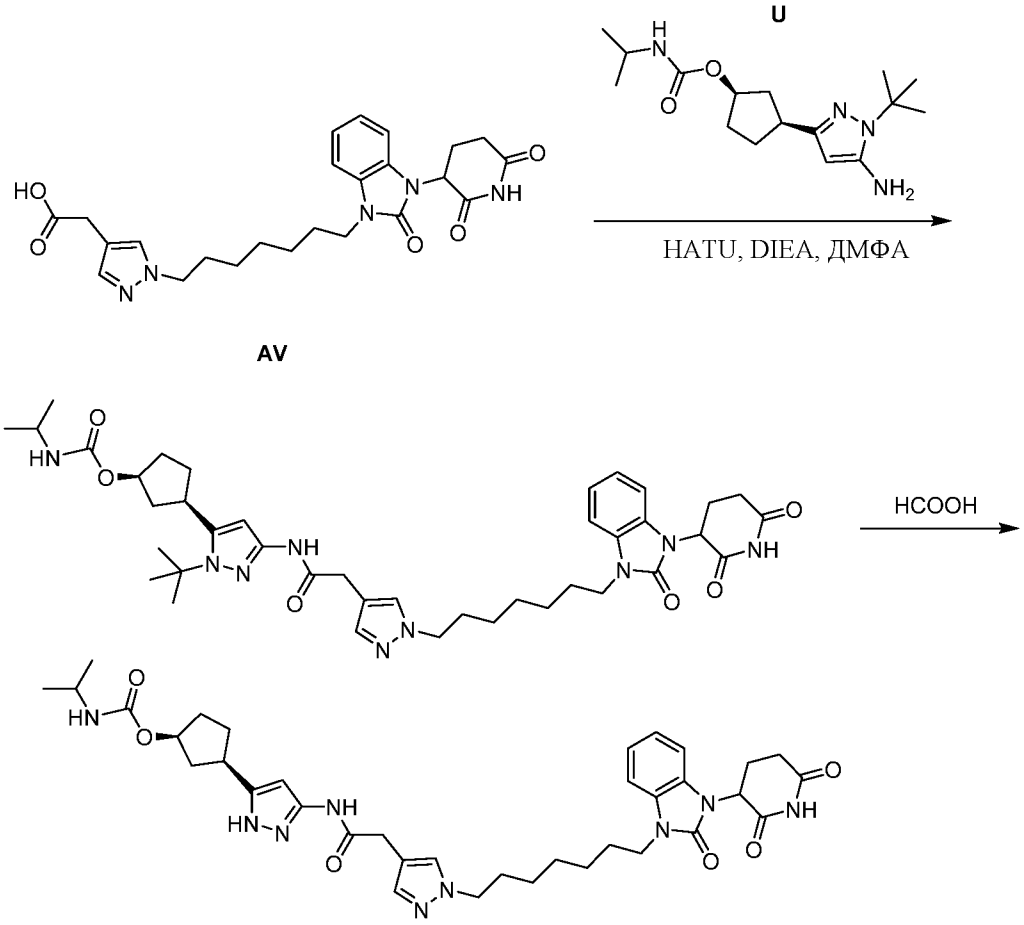
I-#[a]	Алкин	Бромид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				3.53 (s, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 3H), 1.75 - 1.51 (m, 7H), 1.37 - 1.18 (m, 10H), 1.03 (d, J = 6.5 Гц, 6H)
I-89	AM	H	772.8	12.39 - 12.07 (m, 1H), 11.25 - 10.95 (m, 1H), 10.71 (br s, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 6.94 (br d, J = 5.2 Гц, 3H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.35 (br dd, J = 5.2, 12.5 Гц, 1H), 5.09 - 4.93 (m, 1H), 4.50 (br t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 3H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.52 (m, 7H), 1.41 - 1.14 (m, 17H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-90	BF	H	778.4	12.29 - 12.15 (m, 1H), 11.15 - 11.01 (m, 1H), 10.76 - 10.65 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (br d, *J* = 5.2 Гц, 3H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.2, 12.6 Гц, 1H), 5.07 - 4.92 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 10H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 3H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.69 (m, 5H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-91[b,e]	BD	J	730.6	12.22-11.95 (m, 1H), 11.07 (br s, 1H), 10.44-10.23 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.02-6.94 (m, 3H), 6.84 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.37 (br s, 1H), 5.32 (dd, J1 = 12.8 Гц, J2 = 5.6 Гц, 1H), 5.00 (br d, J = 4.4 Гц, 1H), 4.10 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.05 (br dd, J1 = 8.8 Гц, J2 = 7.6 Гц, 1H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.00 (br dd, J1 = 10.8 Гц, J2 = 5.6 Гц, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 4H), 1.58 (br d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.25 (br d, J = 5.2 Гц, 11H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-92[b]	BD	H	730.7	12.09 (br s, 1H), 11.08 (s, 1H), 10.32 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 5.35 (br dd, J_1 = 12.4 Гц, J_2 = 5.6 Гц, 1H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.10 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.64-3.46 (m, 4H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 3H), 1.41-1.18 (m, 12H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-96[b]	Z	J	758.4	12.17 - 12.00 (m, 1H), 11.07 (br s, 1H), 10.40 - 10.26 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.44 - 6.32 (m, 1H), 5.41 - 5.23 (m, 1H), 5.09 - 4.92 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 3.29 (br s, 3H), 3.14 - 2.80 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.58 (br t, *J* = 7.6 Гц, 2H), 2.10 - 1.82 (m, 4H), 1.82 - 1.50 (m, 8H), 1.30 - 1.18 (m, 14H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-97[b]	Z	H	758.4	12.17 - 12.00 (m, 1H), 11.18 - 11.01 (m, 1H), 10.41 - 10.25 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.44 - 6.32 (m, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 4H), 3.15 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.07 - 1.82 (m, 4H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.64 - 1.54 (m, 3H), 1.42 - 1.17 (m, 15H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-99	AS	J	774.3	CD3Cl) δ 10.04 - 9.67 (m, 1H), 7.08 - 6.57 (m, 5H), 5.61 - 5.42 (m, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 2H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 3H), 3.95 - 3.72 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 3H), 3.40 - 3.18 (m, 1H), 2.98 - 2.70 (m, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.54 - 2.38 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 4H), 1.64 - 1.52 (m, 4H), 1.38 - 1.21 (m, 11H), 1.15 (br d, J = 6.8 Гц, 6H), 0.93 - 0.75 (m, 1H)
I-100	AS	H	774.3	$CDCl_3$) δ = 10.61 (s, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 3H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 5.69 - 5.52 (m, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.77 (br d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 2.4 Гц, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 16.0 Гц, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.22 (m, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 5H), 1.67 - 1.31 (m, 14H), 1.15 (br d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-101	AP	H	746.2	12.22 (br s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 10.71 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 3H), 6.85 (dd, *J* = 3.6, 5.6 Гц, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.07 - 4.95 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.41 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 3H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.52 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 5H), 1.41 - 1.29 (m, 6H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-102	AX	J	744.1	12.22 - 11.82 (m, 1H), 11.08 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.93 (br d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.85 (br d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.33 (br dd, *J* = 5.2, 12.5 Гц, 1H), 4.98 (br d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 4.01 (br t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.67 - 3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.02 (td, *J* = 8.0, 15.3 Гц, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.56 (m, 4H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.49

I-#[a]	Алкин	Бромид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				(m, 6H), 1.25 (br d, *J* = 9.2 Гц, 10H), 1.02 (br d, *J* = 6.0 Гц, 6H)
I-104	AX	H	744.4	12.23 - 11.75 (m, 1H), 11.09 (br s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 3H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 5.2, 12.6 Гц, 1H), 4.98 (br d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.49 (m, 7H), 1.45 - 1.13 (m, 10H), 1.02 (br d, *J* = 6.2 Гц, 6H)
I-106	AP	J	774.3 (M-H)	12.22 (br s, 1H), 11.07 (br s, 1H), 10.71 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 6.84 (br d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.32 (br dd, *J* = 5.2, 12.6 Гц, 1H), 5.00 (br d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.31 (br s, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 4H), 2.08 - 1.83 (m, 3H), 1.83 - 1.43 (m, 8H), 1.29 (br s, 6H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-122	FV	J	834.4	12.23 (br s, 1H), 11.07 (br s, 1H), 10.80 - 10.61 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.37 - 5.26 (m, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 12H), 3.31 (br s, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 5H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 5H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 8H)
I-137	AS	AZ	745.4	12.35 - 12.05 (m, 1H), 10.71 - 10.67 (m, 1H), 10.80 - 10.50 (m, 2H), 8.18 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (br d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.83 (dd, J = 1.6, 7.1 Гц, 1H), 6.47 - 6.39 (m, 1H), 5.00 (br d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.77 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.57 (qd, J = 6.8, 13.7 Гц, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 2.81 (br t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.62 (br t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.02 (qd, J = 7.2, 15.2 Гц, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.60 (br s, 3H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.27 (br d, J = 12.8 Гц, 10H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-141	FA	AZ	729.5	12.57 - 11.46 (m, 1H), 10.63 (s, 1H), 10.34 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.95 (br d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.37 (br s, 1H), 5.00 (br d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 4.10 (br t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.77 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.56 (td, *J* = 6.4, 13.2 Гц, 1H), 3.36 (br s, 19H), 3.05 (td, *J* = 8.0, 16.0 Гц, 1H), 2.81 (br t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.62 (br t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 4H), 1.60 (br s, 3H), 1.33 - 1.14 (m, 14H), 1.03 (br d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-142	Z	AZ	729.4	12.48 - 11.67 (m, 1H), 10.63 (br s, 1H), 10.38 - 10.26 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.94 (br d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.92 - 6.91 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 1.2, 7.2 Гц, 1H), 6.40 - 6.35 (m, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 1H), 4.10 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.77 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.81 (br t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.62 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 5H), 1.60 (br s, 3H), 1.33 - 1.16 (m, 16H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-145	EW	AZ	745.4	12.44 - 12.01 (m, 1H), 10.84 - 10.33 (m, 2H), 8.32 - 8.12 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 6.8 Гц, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.00 (br d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.77 (br t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.66 - 3.52 (m, 1H), 3.40 (br t, *J* = 6.4 Гц, 3H), 3.15 - 3.00 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 2.62 (br t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.60 (br s, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 3H), 1.27 (br d, *J* = 12.4 Гц, 9H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-147	EV	J	818.3	12.19 - 11.80 (m, 1H), 11.08 (br s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.05 - 6.82 (m, 6H), 6.27 (br s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.3, 12.8 Гц, 1H), 4.97 (br d, *J* = 2.1 Гц, 1H), 4.06 (t, *J* = 4.7 Гц, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 5H), 3.51 - 3.44 (m, 6H), 3.40 - 3.36 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.01 (br d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-149	EQ	J	822.5	12.23 (s, 1 H), 11.07 (s, 1 H), 10.71 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.68 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 3.73 (t, *J* = 6.0 Гц, 1H), 3.70 - 3.32 (m, 19H), 3.32 - 3.31 (m, 1H), 3.30 - 2.90 (m, 1H), 3.50 - 3.60 (m, 4H), 2.02 - 2.02 (m, 2H), 1.90 - 1.50 (m, 6H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)

I-#[a]	Алкин	Бромид	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
I-151	EJ	J	802.4	11.07 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50-6.84 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 6H), 3.36-3.33(m, 5H), 3.12-2.85(m, 2H), 2.62-2.60 (m, 4H), 2.41-2.37 (m, 8H), 2.01-1.77 (m, 9H), 1.03 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
I-152	EL	J	830.5	11.07 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.50-6.84 (m, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.62 - 4.00 (d, J = 6.8 Гц , 2H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.41-3.31(m, 9H), 2.63-2.61(m, 5H), 2.38-2.20 (m, 10H), 1.80-1.44 (m, 9H), 1.02 (d, J = 6.4 Гц ,6H)

[a]Стадию 1 проводили при 60 °C в течение 4-12 ч. Стадию 3 проводили при 70-80 °C в течение 2-12 ч. Очистку выполняли стандартными методиками, включая преп. ВЭЖХ в различных условиях. [b]Стадию 2 проводили с использованием Pd/C, выполняя гидрирование (15 фунтов на кв. дюйм) при к.т. в ТГФ в течение 10 мин - 12 ч. [c]На Стадии 1 использовали хлорид, а не бромид. [d]Стадию 2 - гидрирование пропускали. [e]На стадии 1 для сочетания использовали CuI, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ и TEA, и смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов.

Пример 6 (Метод 6): Синтез (1R,3S)-3-(3-(2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)ацетамидо)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил изопропилкарбамата (I-247)

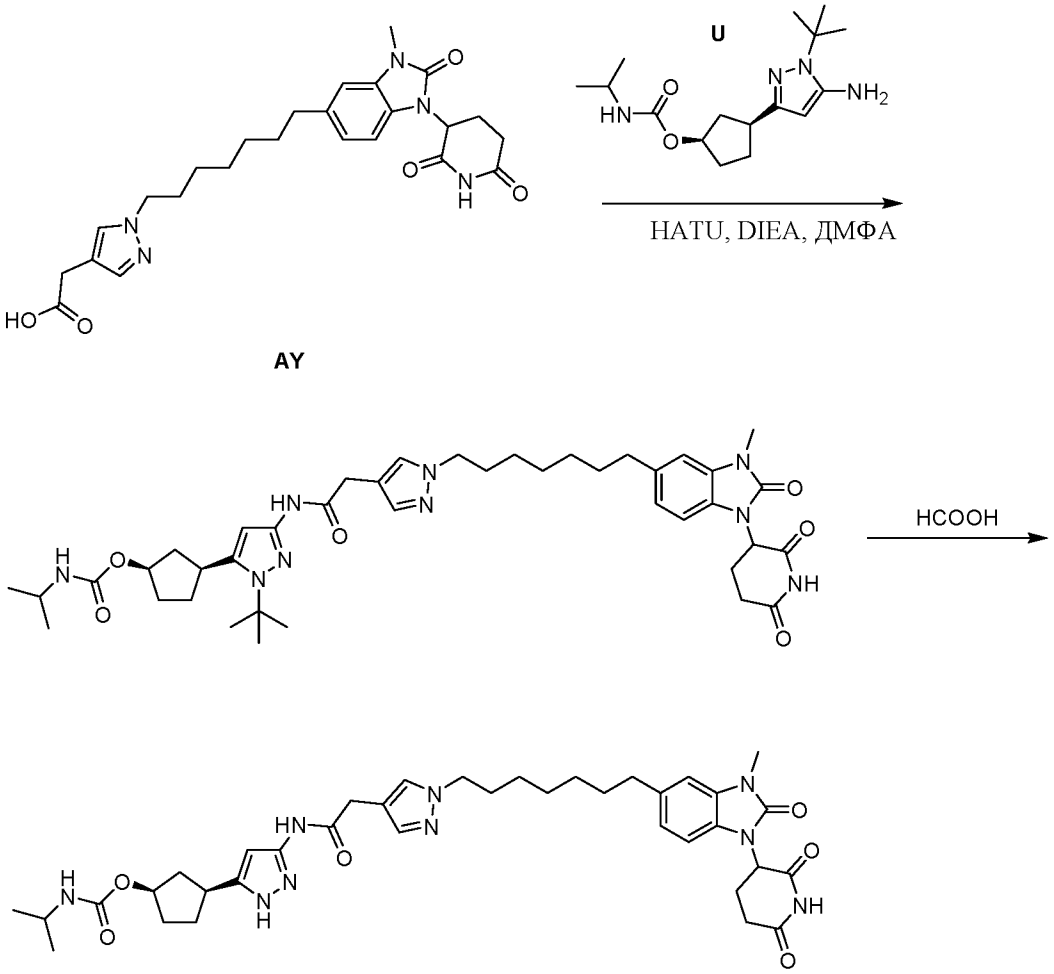


[002051] Стадия 1 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-3-(2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)ацетамидо)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору 2-[1-[7-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-4-ил]гептил]пиразол-4-ил]уксусной кислоты (34 мг, 0.07 ммоль, Промежуточное соединение AV) и (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (26 мг, 0.08 ммоль, Промежуточное соединение U) в ДМФА (1 мл) одной порцией добавляли HATU (40 мг, 0.11 ммоль) с последующим добавлением DIEA (27 мг, 0.21 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 5 ч. По завершении к смеси добавляли HCOOH (0.2 мл), и смесь перемешивали при 20 °C в течение 0.5 часа. Раствор очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм *

10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 38%-68%, 11.5 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 772.7 $(M+H)^+$.

[002052] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(3-(2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)ацетамидо)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил изопропилкарбамат. Раствор (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)ацетамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (25 мг, 0.03 ммоль) в HCOOH (2.00 г, 41.63 ммоль) перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. По завершении смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 30%-60%, 11.5 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, выход 11 %) в виде желтой смолы. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 716.6 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12.11-11.95 (m, 1H), 11.09 (br s, 1H), 10.34 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.99-6.90 (m, 3H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.37-6.21 (m, 1H), 5.36 (dd, J_1 = 12.4 Гц, J_2 = 4.8 Гц, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.03 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 3H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 4H), 1.64-1.51 (m, 4H), 1.41-1.29 (m, 5H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.4 Гц, 6H).

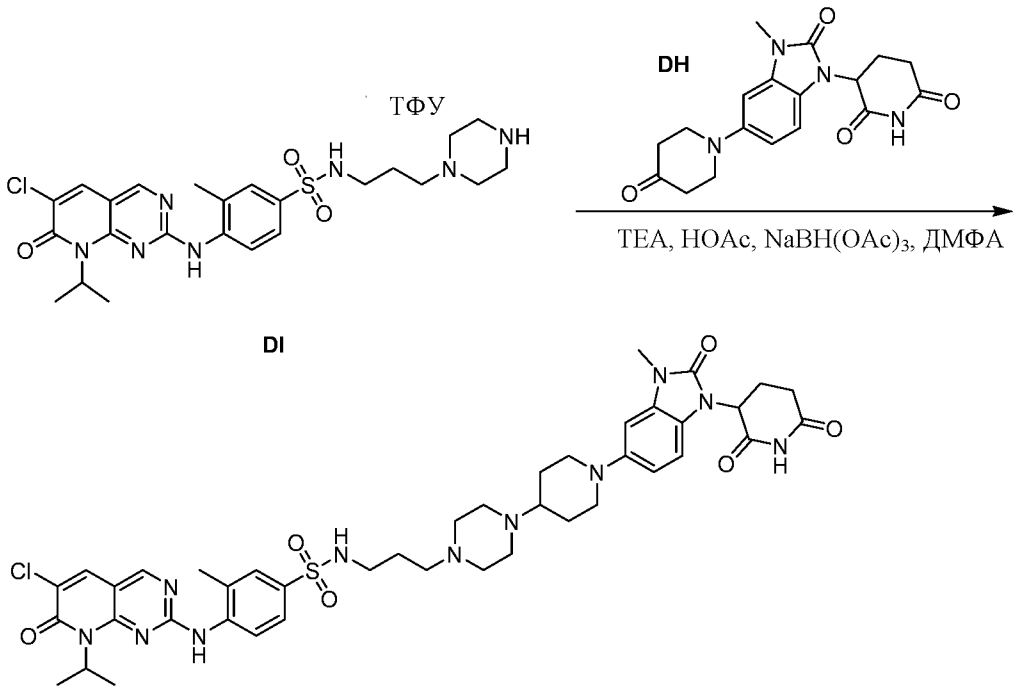
Пример 7. Синтез (1R,3S)-3-(3-(2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)ацетамидо)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил изопропилкарбамата (I-103)



[002053] (1R,3S)-3-(3-(2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)ацетамидо)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил изопропилкарбамат синтезировали, как описано в Методе 6, сочетая 2-(1-(7-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)гептил)-1H-пиразол-4-ил)уксусную кислоту (Промежуточное соединение AY) и (1R,3S)-3-(5-амино-1-(*трет*-бутил)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (Промежуточное соединение U) на Стадии 1. Конечное соединение очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 30%-60%, 11.5 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, выход 34%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 716.6 (M+H)$^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12.17-11.89 (m, 1H), 11.08 (s, 1H), 10.34 (s, 1H),

7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.85 (dd, J_1 = 8.0 Гц, J_2 = 1.2 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.33 (dd, J_1 = 12.8 Гц, J_2 = 5.2 Гц, 1H), 4.98 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.02 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.56 (td, J_1 = 13.6 Гц, J_2 = 6.8 Гц, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 3H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 3H), 1.36-1.15 (m, 7H), 1.02 (d, J = 6.4 Гц, 6H).

Пример 8 (Метод 7): Синтез 4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метил-N-(3-пиперазин-1-илпропил)бензолсульфонамида (I-157)



[002054] К раствору 4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-3-метил-N-(3-пиперазин-1-илпропил)бензолсульфонамида (50 мг, 77.1 мкмоль, ТФУ, Промежуточное соединение DI) в ДМФА (2 мл) добавляли TEA (7.81 мг, 77.1 мкмоль) при -10 °C. Затем добавляли 3-[3-метил-2-оксо-5-(4-оксо-1-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (27.4 мг, 77.1 мкмоль, Промежуточное соединение DH) и HOAc (4.63 мг, 77.1 мкмоль) при -10 °C, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Далее добавляли $NaBH(OAc)_3$ (32.7 мг, 154 мкмоль), и смесь перемешивали при -10 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили водой (0.05 мл) и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 27%-

57%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3.9 мг, выход 6%) в виде светло-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.69 - 5.56 (m, 1H), 5.28 (dd, J = 4.4, 13.2 Гц, 1H), 3.59 (td, J = 4.0, 6.4 Гц, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 4H), 2.71 - 2.64 (m, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.29 - 2.13 (m, 5H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Гц, 6H), ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) m/z 874.3 $(M+H)^+$.

Таблица 9. Соединения, синтезированные согласно Методу 7, по реакции восстановительного аминирования соответствующих аминов и кетонов/альдегидов.

I-#	Амин	Альдегид/ Кетон	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
I-108	DB	GK	914.3	11.10 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.78 - 8.74 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.08 (br d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.92 (br d, J = 8.1 Гц, 1H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 5.42 - 5.29 (m, 1H), 3.59 (br d, J = 10.5 Гц, 2H), 3.44 (br d, J = 5.0 Гц, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 3.08 - 2.79 (m, 8H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.34 (br s, 3H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 1.99 (br s, 7H), 1.87 - 1.77 (m, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.23 - 1.11 (m, 2H), 1.07 - 0.90 (m, 2H)
I-109[b]	DB	GK	880.4	11.09 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 6.91 (br d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.34 (br d, J = 8.9 Гц, 1H), 5.74 - 5.61 (m, 1H), 5.44 - 5.26 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 4H), 3.34 (br s, 3H), 3.16 (br d, J = 1.3 Гц, 1H), 3.08 - 2.82 (m, 8H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.33 (br s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.98 (br s, 7H), 1.80 (br d, J = 12.0 Гц, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 4H), 1.50 - 1.35 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 2H), 1.06 - 0.94 (m, 2H)
I-111	FN	KQ	810.3	11.08 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.04 - 7.02 (m, 2H), 7.00 - 6.90 (s, 1H), 6.33 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.65 (br t, J = 8.8 Гц, 1H), 5.36 - 5.34 (m, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.25 - 3.22 (m, 4H), 3.11 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.87 - 2.85 (m, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.33 - 2.31 (m, 4H), 2.30 - 2.29 (s, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.87 - 1.86 (m, 2H), 1.65 (br s, 4H), 1.44 (br s, 2H)
I-112	DB	FZ	822.3	11.07 (br s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.88 (br d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.38 - 6.24 (m, 1H), 5.79 - 5.57 (m, 1H), 5.32 (dd, J = 5.6, 12.8 Гц, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 3H), 2.88 (br d, J = 10.8 Гц, 3H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 4H), 2.23 (br d, J = 12.8 Гц, 1H), 2.12 (br d, J = 6.8 Гц, 5H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.78 (br d, J = 10.8 Гц, 2H), 1.67 (br s, 9H), 1.53 - 1.38 (m, 4H), 1.23 - 1.09 (m, 2H)
I-113	S	FZ	865.3	11.10 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.63 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 7.08 (br d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.35 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 5.68 (br t, J = 8.8 Гц, 1H), 5.37 (br dd, J = 5.6, 12.4 Гц, 1H), 3.65 (s, 6H), 2.92 - 2.84 (m, 3H), 2.73 - 2.57 (m, 4H), 2.38 - 2.31 (m, 5H), 2.25 - 2.07 (m, 5H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.82 - 1.60 (m, 9H), 1.55 - 1.38 (m, 5H), 1.25 - 1.14 (m, 2H)
I-115	GA	FZ	837.5	11.09 (br s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H),

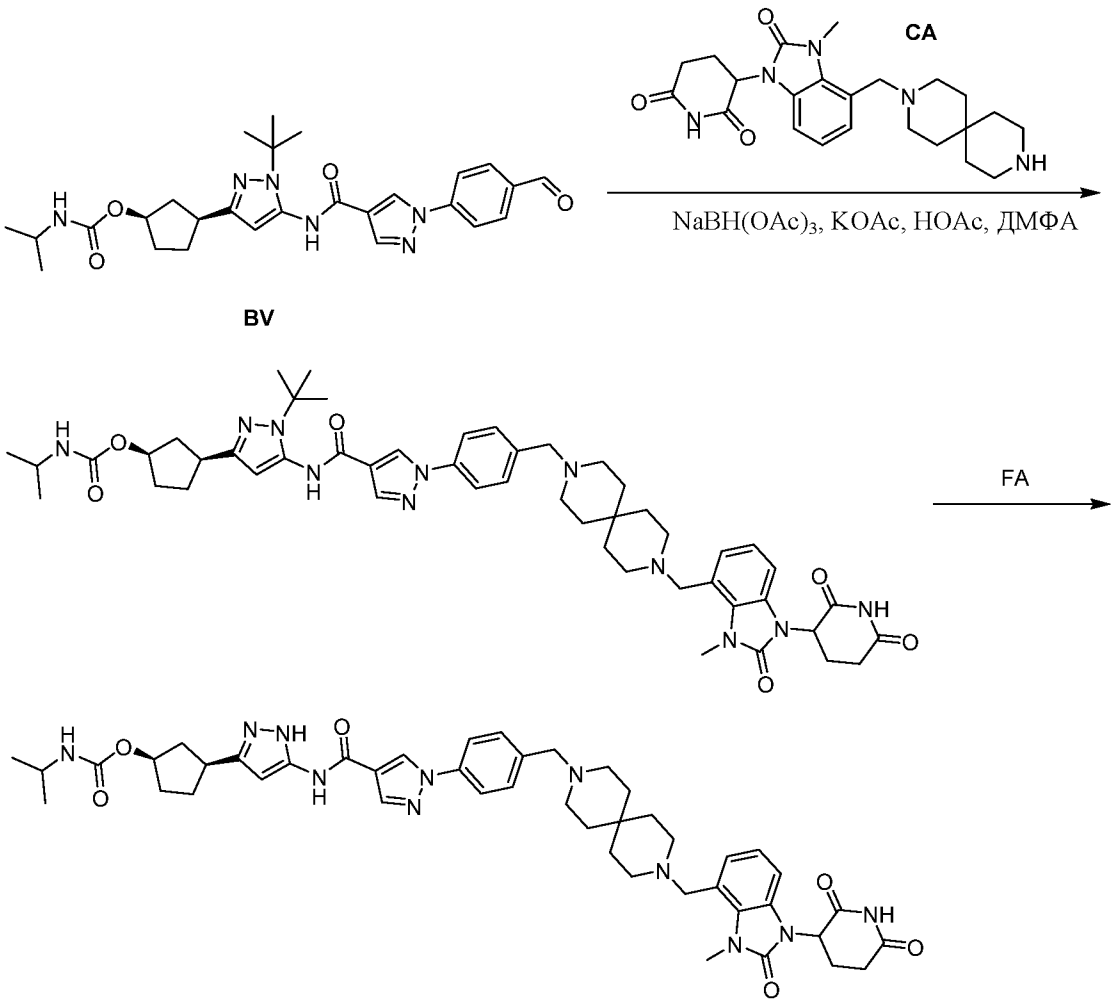
I-#	Амин	Альдегид/ Кетон	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
				7.62 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.55 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 7.06 (br d, J = 7.8 Гц, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.35 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 5.72 - 5.61 (m, 1H), 5.37 (br dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 7H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.77 - 2.58 (m, 5H), 2.36 - 2.33 (m, 5H), 2.23 - 2.10 (m, 6H), 2.06 (br d, J = 7.2 Гц, 2H), 2.00 (br d, J = 5.2 Гц, 1H), 1.78 - 1.63 (m, 7H), 1.42 (br d, J = 2.4 Гц, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 2H)
I-117	GD	DM	909.2	11.05 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 6.61 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 6.33 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 5.68 (t, *J* = 8.8 Гц, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.54 (d, *J* = 12.0 Гц, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.13 (s, 5H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 10.4 Гц, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H), 1.22 - 1.00 (m, 7H)
I-119	FY	FZ	823.4	11.21 - 10.97 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 7.63 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.34 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.67 (quin, J = 8.4 Гц, 1H), 5.34 (dd, J = 5.6, 12.8 Гц, 1H), 3.67 (br d, J = 11.2 Гц, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.97 - 2.78 (m, 6H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 8H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.79 (br d, J = 11.2 Гц, 2H), 1.67 (br s, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 3H), 1.21 - 1.12 (m, 2H)
I-123	FT	FU	806.4	11.17 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.89 - 8.75 (m, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.39 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.70 (br t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.42 (dd, J = 5.4, 12.8 Гц, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.03 - 2.86 (m, 5H), 2.82 - 2.60 (m, 3H), 2.50 (br s, 3H), 2.46 - 2.41 (m, 5H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.71 (br s, 4H), 1.61 - 1.45 (m, 6H)
I-124	FR	FS	894.2	11.08 (br s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.33 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.68 (br t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.33 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.35 (br t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 2.89 (br d, J = 5.2 Гц, 2H), 2.77 - 2.55 (m, 5H), 2.35 - 2.27 (m, 10H), 2.12 (br d, J = 8.4 Гц, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.66 (br s, 5H), 1.51 - 1.38 (m, 6H), 1.34 - 1.17 (m, 5H), 1.06 - 0.99 (m, 2H)
I-125	FR	FO	890.3	11.11 (br s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 - 7.55 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.33 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.67 (br t, J = 8.4 Гц, 1H), 5.38 (dd, J = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.43 (br s, 3H), 3.36 (br s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.18 - 3.15 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 3H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.44 (br d, J = 4.8 Гц, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.20 - 1.96 (m, 4H), 1.64 (br d, J = 8.4 Гц, 5H), 1.46 - 1.38 (m, 4H), 1.35 - 1.23 (m, 4H), 1.06 (br t, J = 10.4 Гц, 2H)
I-126	FN	FO	834.2	11.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.33 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 5.68 (br t, *J* = 8.8 Гц, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.26 (br t, *J* = 6.0 Гц, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.53 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.65 (br s, 4H), 1.44 (br s, 2H)
I-133	FN	FS	838.4	11.08 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 3H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.33 (d, *J* = 9.3 Гц, 1H), 5.67 (br t, *J* = 8.6 Гц, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.4, 12.9 Гц, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.24 (br t, *J* = 5.9 Гц, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 3H), 2.42 - 2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (br d, *J* = 7.1 Гц, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.65 (br s, 4H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.43 (br d, *J* = 4.0 Гц, 2H)

I-#	Амин	Альдегид/ Кетон	ЖХМС (ЭРИ+) m/z $(M+H)^+$	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ
I-222	GU	DM	914.3	11.05 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.53 (t, *J* = 5.6 Гц, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 6.62 - 6.58 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 1H), 3.54 (d, *J* = 11.6 Гц, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 6.8 Гц, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 2.0 Гц, 4H), 2.23 - 2.19 (m, 3H), 2.10 (d, *J* = 6.4 Гц, 4H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 7H), 1.57 - 1.44 (m, 6H), 1.25 - 1.13 (m, 3H)
I-223	DI	DM	888.3	11.05 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 - 7.50 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.81 - 5.49 (m, 1H), 5.42 - 5.13 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.84 - 2.77 (m, 4H), 2.71 - 2.62 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.33 - 2.30 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 4H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.79-1.78 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H), 1.30 - 1.18 (m, 2H)
I-224	IR	DM	874.0	11.05 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 (br d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (br d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 6.91 (br d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.69 - 5.55 (m, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 3.57 - 3.54 (m, 4H), 3.02 - 3.01 (m, 2H), 2.87 - 2.85 (m, 4H), 2.68 - 2.67 (m, 2H), 2.62 (br s, 2H), 2.58 (br s, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 2.41 - 2.39 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.76 - 1.73 (m, 2H), 1.42 - 1.40 (m, 6H), 1.29 - 1.18 (m, 2H)
I-225	JO	DM	914.3	11.14 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 - 7.75 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.74 - 5.57 (m, 1H), 5.44 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.82 (d, *J* = 9.2 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 4.4 Гц, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.62 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (d, *J* = 10.4 Гц, 8H), 2.07 - 1.95 (m, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H)
I-226	KL	KO	889.8	11.10 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.61 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 - 1.95 (m, 10H), 1.88 - 1.39 (m, 12H), 1.18 - 1.05 (m, 1H)
I-227	DB	KO	889.6	11.10 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 5.83 - 5.65 (m, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.27 - 3.13 (m, 2H), 3.11 - 2.98 (m, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.26 - 2.21 (m, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 10H), 1.91 - 1.37 (m, 12H), 1.18 - 1.02 (m, 1H)

[a]Восстановительное аминирование проводили в стандартных условиях, включая использование KOAc в качестве основания, а также добавление 4Å молекулярных сит. Реакцию в каждом случае проводили при температуре от -10 до к.т., и конечные продукты очищали с помощью стандартных методик, включая преп. ВЭЖХ и хроматографию с силикагелем. [b]Продукт восстановительного аминирования дополнительно гидрировали над Pd/C, в присутствии DIEA, в ТГФ под H_2 (15 фунтов на квадратный дюйм) в течение 12 ч при к.т.

Пример 9. Синтез (1R,3S)-3-(5-(1-(4-((9-((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-3,9-

диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (I-53)

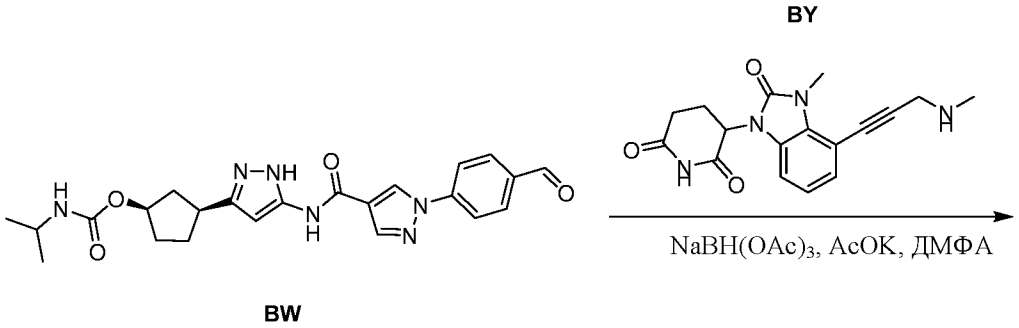


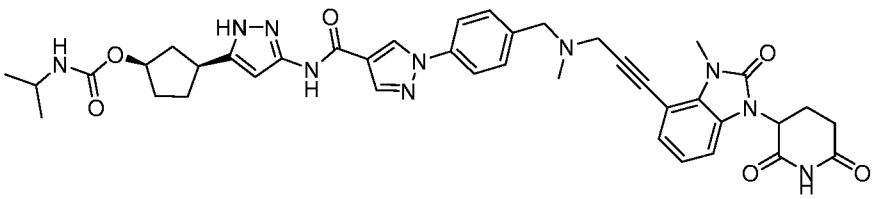
[002055] Стадия 1 - (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(4-((9-((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору 3-(4-(3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-илметил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (37.8 мг, 88.8 мкмоль, Промежуточное соединение CA) и (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(4-формилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (45 мг, 88.8 мкмоль, Промежуточное соединение BV) в ДМФА (1 мл) и ТГФ (1 мл) одной порцией добавляли AcOH (16.0 мг, 266 мкмоль), $NaBH(OAc)_3$ (37.6 мг, 177 мкмоль) и AcOK (26.1 мг, 266 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 10 ч. По завершении полученную смесь выливали в ледяную воду (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 3 мл).

Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 3 мл) и сушили над сульфатом натрия. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 9%-39%, 10 мин] с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 10.9 мкмоль, выход 12%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 458.9 $(M+H)^+$.

[002056] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(5-(1-(4-((9-((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. Раствор (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(4-((9-((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (10 мг, 10.9 мкмоль) в HCOOH (1 мл) перемешивали при 20-80 °C в течение 1 ч. По завершении смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 29%-59%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (0.59 мг, выход 6%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 11.24 - 10.94 (m, 1H), 10.52 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 3.6 Гц, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Гц, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.06 (br d, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 6.46 - 6.37 (m, 1H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 4H), 2.37 - 2.32 (m, 8H), 2.08 - 1.84 (m, 4H), 1.80 - 1.56 (m, 4H), 1.41 (br d, *J* = 15.5 Гц, 6H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 860.5 $(M+H)^+$.

Пример 10. Синтез (1R,3S)-3-(3-(1-(4-(((3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)(метил)амино)метил)фенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-5-ил)циклопентил изопропилкарбамата (I-54)

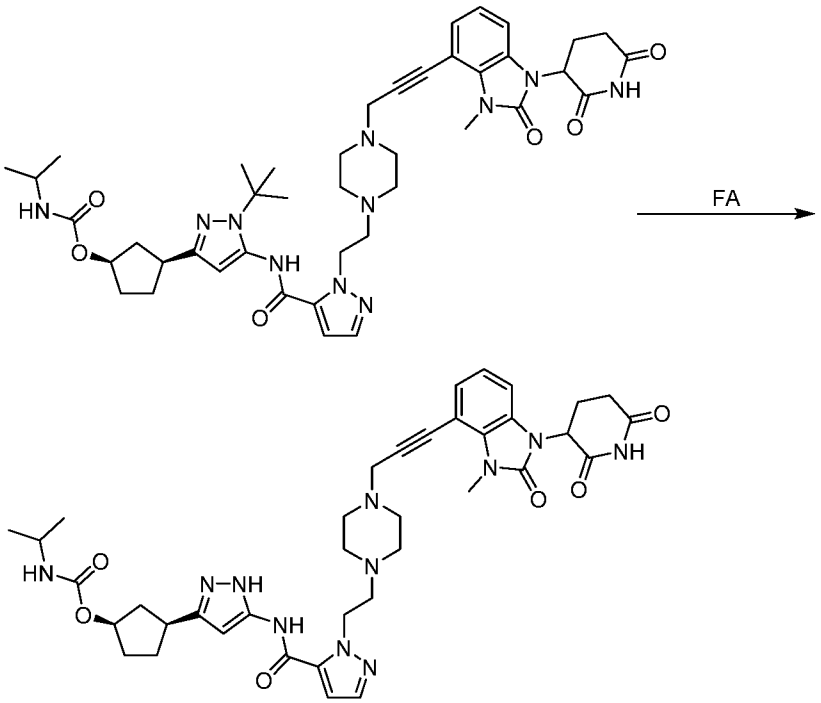




[002057] К раствору 3-(3-метил-4-(3-(метиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (38.0 мг, 116 мкмоль, Промежуточное соединение BY) в ДМФА (0.3 мл) и ТГФ (0.3 мл) одной порцией добавляли KOAc (30.5 мг, 310 мкмоль), (1R,3S)-3-(5-(1-(4-формилфенил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат (35 мг, 77.7 мкмоль, Промежуточное соединение BW) и $NaBH(OAc)_3$ (32.9 мг, 155 мкмоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0-25 °C в течение 10 ч. Смесь выливали в ледяную воду (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 3 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (2 × 3 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (8.17 мг, 10.7 мкмоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12.21 - 12.11 (m, 1H), 11.12 - 11.08 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.11 - 9.07 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 2H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.17 - 6.95(m, 4H), 6.42 (s, 1H), 5.42 - 5.36 (m, 1H), 5.01 - 4.99 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 -3.60 (m, 4H), 3.20-2.65 (m, 6H),

2.33 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.04-1.72 (m, 6H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 761.4 $(M+H)^+$.

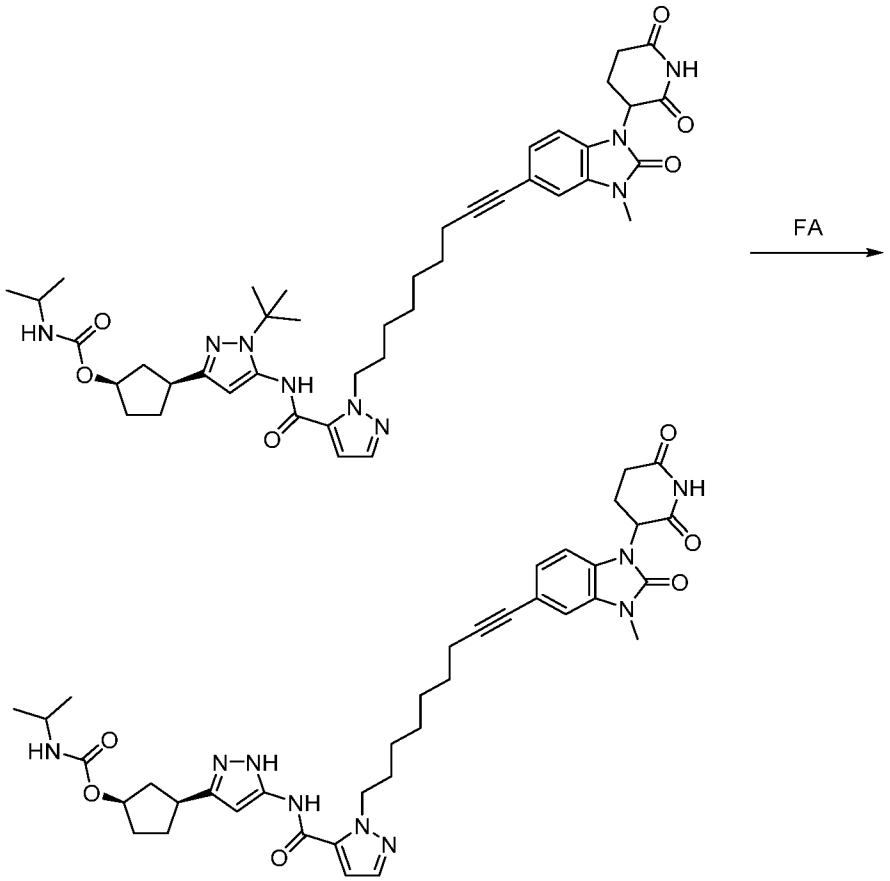
Пример 11. Синтез (1R,3S)-3-(5-(1-(2-(4-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (I-56)



[002058] Раствор (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(2-(4-(3-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)проп-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (25 мг, 30.8 мкмоль, синтезировали согласно Стадии 1 Метода 5) в муравьиной кислоте (0.5 мл) перемешивали при 70 °C в течение 10 ч в атмосфере азота. По завершении реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 11%-41%, 10 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (1.56 мг, выход 7%) в виде желтой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ = 12.36 - 12.15 (m, 1H), 11.11 (br d, *J* = 4.8 Гц, 1H), 10.75 (br s, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.94 (br d, *J* = 6.8 Гц,

1H), 6.44 - 6.36 (m, 1H), 5.38 (dd, *J* = 5.2, 12.5 Гц, 1H), 4.99 (br d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 4.62 (br t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.17 - 2.83 (m, 6H), 2.77 - 2.56 (m, 6H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.89 (br d, *J* = 6.8 Гц, 5H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ$^+$) *m/z* 754.4 (M+H)$^+$.

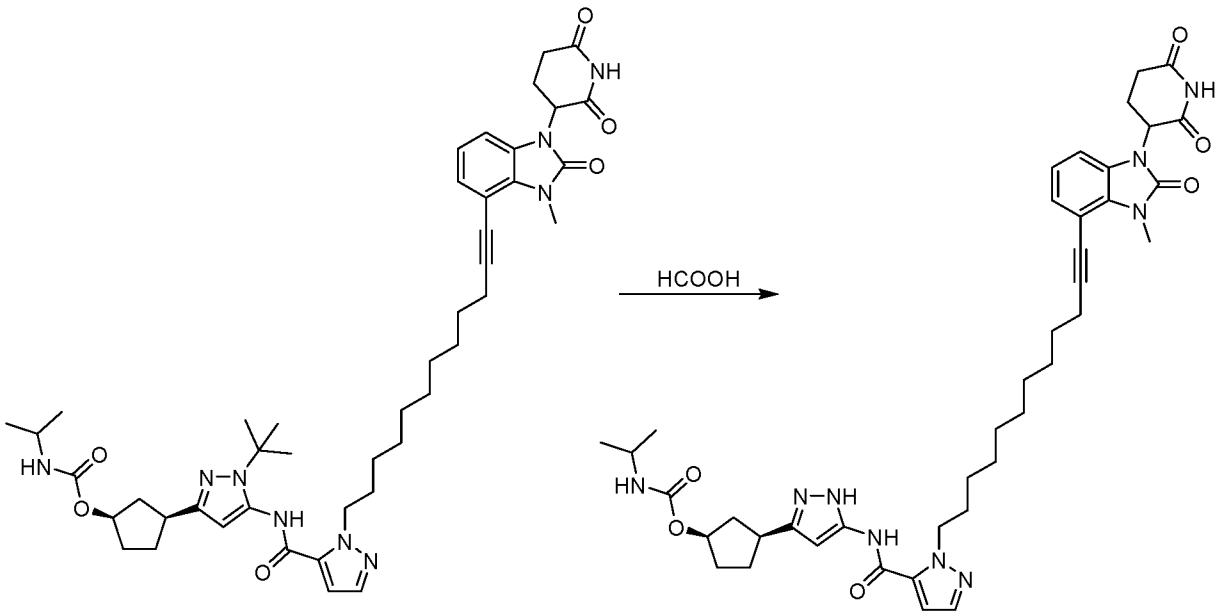
Пример 12. Синтез (1R,3S)-3-(5-(1-(9-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)нон-8-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (I-86)



[002059] Раствор [(1R,3S)-3-[1-*трет*-бутил-5-[[2-[9-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]нон-8-инил]пиразол-3-карбонил]амино]пиразол-3-ил]циклопентил] N-изопропилкарбамата (0.07 г, 89.5 мкмоль, синтезировали согласно Стадии 1 Метода 5) в HCOOH (0.5 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (условия: FA, колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75*30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 42% - 72%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-

d6) δ = 7.50 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.39 (dd, J = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 5.03 - 4.97 (m, 1H), 4.52 (br t, J = 7.2 Гц, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (br dd, J = 6.4, 14.0 Гц, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.89 (dt, J = 2.8, 6.8 Гц, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 4H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 2H), 1.41 - 1.23 (m, 7H), 1.03 (d, J = 6.5 Гц, 6H).

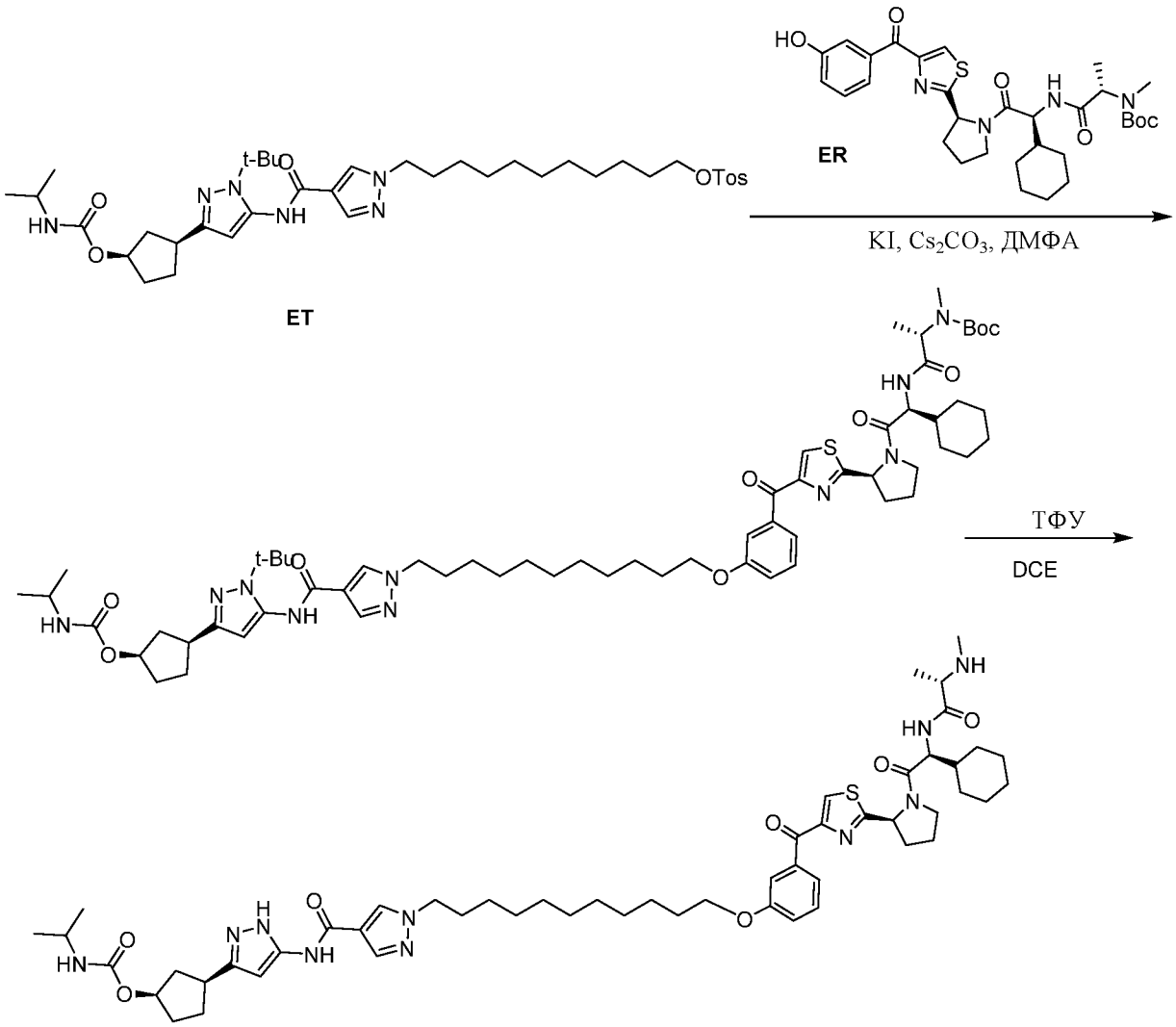
Пример 13. Синтез (1R,3S)-3-(5-(1-(12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (I-88)



Раствор (1R,3S)-3-(1-(*трет*-бутил)-5-(1-(12-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)додец-11-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (50 мг, 60.7 мкмоль, синтезировали согласно Стадии 1 Метода 5) в HCOOH (2 мл) перемешивали при 70 °C в течение 12 ч. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 62%-92%, 11.5 мин) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (12.7 мг, выход 25%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12.23 (br s,

1H), 11.10 (br s, 1H), 10.69 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 - 6.81 (m, 5H), 6.41 (br s, 1H), 5.38 (br dd, J = 5.2, 12.6 Гц, 1H), 5.00 (br d, J = 3.6 Гц, 1H), 4.49 (br t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.72 - 3.49 (m, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 4H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.34 - 1.17 (m, 10H), 1.03 (br d, J = 6.4 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 768.4 $(M+H)^+$.

Пример 14. Синтез (1R,3S)-3-(5-(1-(11-(3-(2-((S)-1-((S)-2-циклогексил-2-((S)-2-(метиламино)пропанамидо)ацетил)пирролидин-2-ил)тиазол-4-карбонил)фенокси)ундецил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамата (I-148)



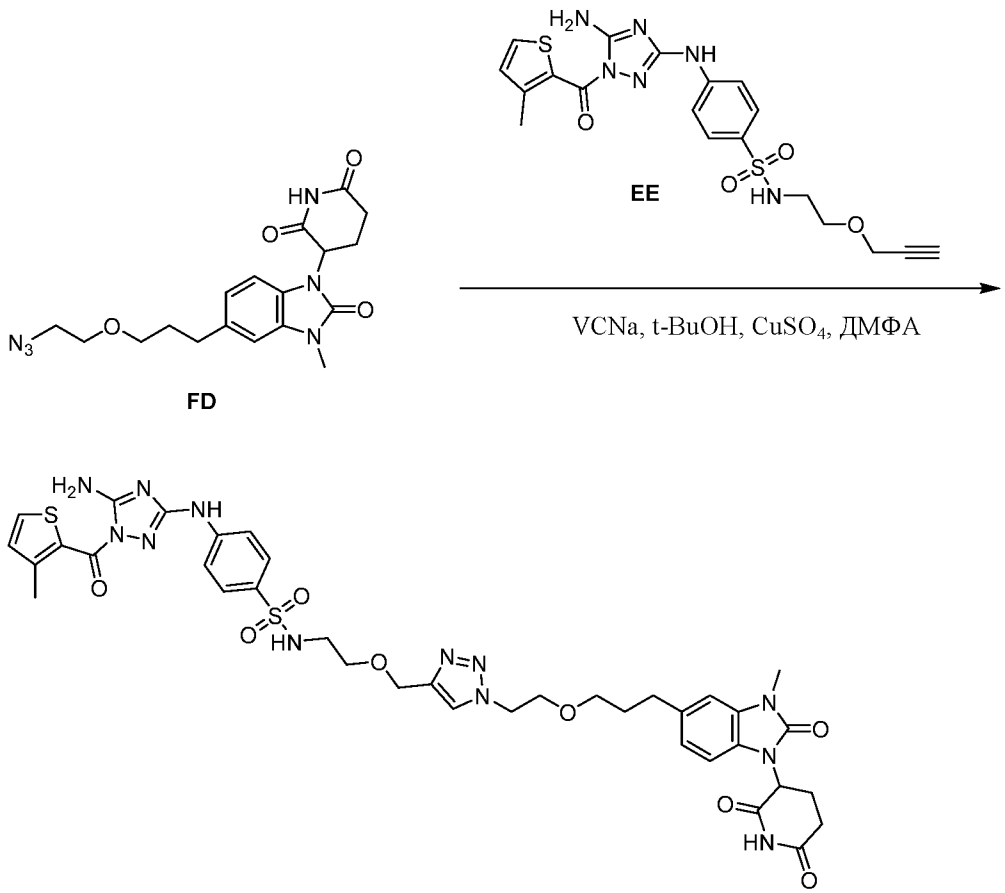
[002060] Стадия 1 - *Трет*-бутил ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(3-((11-(4-((1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)ундецил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-

1-ил)-1-циклогексил-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат. К раствору 11-(4-((1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)ундецил 4-метилбензолсульфоната (100 мг, 68.7 мкмоль, Промежуточное соединение ET) и *трет*-бутил((S)-1-(((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(3-гидроксибензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (49.4 мг, 82.5 мкмоль, Промежуточное соединение ER) в ДМФА (2 мл) добавляли KI (1.14 мг, 6.88 мкмоль) и Cs_2CO_3 (67.2 мг, 206 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) при 20 °C, затем разбавляли 1 мл EtOAc и экстрагировали с помощью EtOAc (2 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (SiO_2, петролейный эфир : этилацетат = 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 25%) в виде коричневого твердого вещества.

[002061] Стадия 2 - (1R,3S)-3-(5-(1-(11-(3-(2-((S)-1-((S)-2-циклогексил-2-((S)-2-(метиламино)пропанамидо)ацетил)пирролидин-2-ил)тиазол-4-карбонил)фенокси)ундецил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-1H-пиразол-3-ил)циклопентил изопропилкарбамат. К раствору *трет*-бутил ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(3-((11-(4-((1-(*трет*-бутил)-3-((1S,3R)-3-((изопропилкарбамоил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)ундецил)окси)бензоил)тиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)-1-циклогексил-2-оксоэтил)амино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамата (20 мг, 17.3 мкмоль) в DCE (0.5 мл) добавляли ТФУ (154 мг, 1.35 ммоль, 0.1 мл), затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. По завершении смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, и остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 34%-64%, 10 мин) с получением указанного в заголовке соединения (3.89 мг, выход 23%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 12.32 - 11.83 (m, 1H), 10.33 (br s, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.95 (br d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 4.99 (br d, J =

2.8 Гц, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.10 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 4.01 (br t, J = 6.4 Гц, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.55 (br dd, J = 7.6, 14.0 Гц, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.73 (br dd, J = 6.4, 13.1 Гц, 8H), 1.60 (br s, 4H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.24 (br s, 10H), 1.20 - 1.12 (m, 3H), 1.11 - 1.05 (m, 4H), 1.02 (br d, J = 6.4 Гц, 6H), 0.96 - 0.89 (m, 1H). ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 997.6 $(M+H)^+$.

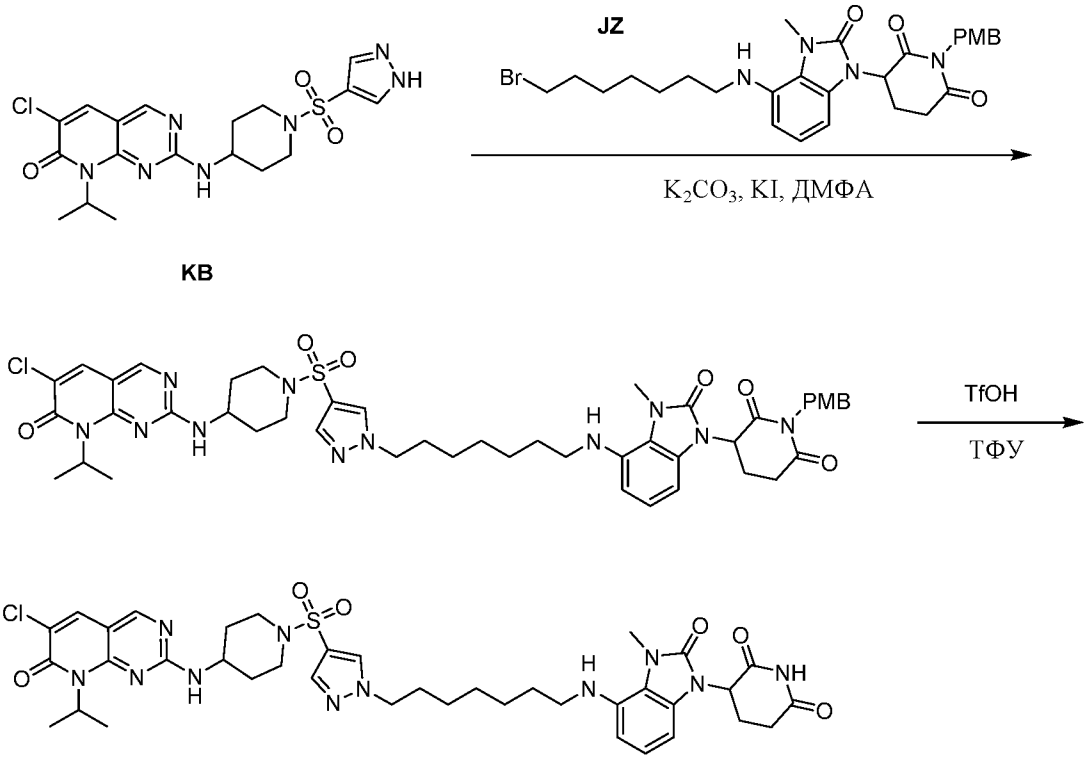
Пример 15. Синтез 4-[[5-амино-1-(3-метилтиофен-2-карбонил)-1,2,4-триазол-3-ил]амино]-N-[2-[[1-[2-[3-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]пропокси]этил]триазол-4-ил]метокси]этил]бензолсульфонамида (I-136)



[002062] К раствору 3-[5-[3-(2-азидоэтокси)пропил]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (70 мг, 200 мкмоль, Промежуточное соединение FD) и 4-[[5-амино-1-(3-метилтиофен-2-карбонил)-1,2,4-триазол-3-ил]амино]-N-(2-проп-2-иноксиэтил)бензолсульфонамида (83.4 мг, 181 мкмоль, Промежуточное соединение EE) в ДМФА (1 мл) добавляли

$CuSO_4$ (14.5 мг, 90.6 мкмоль), (2R)-2-[(2R)-3,4-дигидрокси-5-оксо-2H-фуран-2-ил]-2-гидроксиэтанолат натрия (108 мг, 543 мкмоль, VCNa), t-BuOH (0.9 мл) и H_2O (0.1 мл) при 20 °C в токе азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч в атмосфере азота. По завершении смесь фильтровали и отфильтрованную жидкость концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0.225% FA)-ACN]; B%: 30%-60%, 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ = 11.08 (br s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 2H), 7.91 - 7.79 (m, 4H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.2 Гц, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Гц, 1H), 5.33 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Гц, 1H), 4.54 - 4.49 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 3.38 (br s, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 2H); ЖХ-МС (ЭРИ+) m/z 847.4 $(M+H)^+$.

Пример 16. Синтез 3-[4-[7-[4-[[4-[(6-Хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-1-пиперидил]сульфонил]пиразол-1-ил]гептиламино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (I-165)



[002063] Стадия 1 - 3-[4-(7-Бромгептиламино)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион. К раствору 3-[4-(7-бромгептиламино)-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (24.0 мг, 41.9 мкмоль, Промежуточное соединение JZ) и 6-хлор-8-изопропил-2-[[1-(1H-пиразол-4-илсульфонил)-4-пиперидил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (18.9 мг, 41.9 мкмоль, Промежуточное соединение KB) в ДМФА (2 мл) добавляли K_2CO_3 (29.0 мг, 209 мкмоль) и KI (6.97 мг, 41.9 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. По завершении реакционную смесь гасили с помощью H_2O (1 мл) при 25 °C. Затем смесь фильтровали и распределяли между EA (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой собирали, и водный слой экстрагировали с помощью EA (2 X 8 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 942.5 $(M+H)^+$.

[002064] Стадия 2 - 3-[4-[7-[4-[[4-[(6-Хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-1-пиперидил]сульфонил]пиразол-1-ил]гептиламино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион. К раствору 3-[4-[7-[4-[[4-[(6-хлор-8-изопропил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]-1-пиперидил]сульфонил]пиразол-1-ил]гептиламино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (30.0 мг, 31.8 мкмоль) в ТФУ (1.6 мл) добавляли TfOH (0.2 мл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. По завершении смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. К остатку добавляли ACN (1 мл) и TEA при 25 °C до достижения pH = 6. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (FA)-ACN]; B%: 45% - 75%, 9 мин) с получением указанного в заголовке соединения (19.2 мг, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 - 8.36 (m, 1H), 8.11 - 7.74 (m, 3H), 6.84 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.83 - 5.58 (m, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Гц, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.89 - 3.67 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.40 (d, *J* = 12.4 Гц, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 5H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Гц, 6H), 1.35 (d, *J* = 2.4 Гц, 4H), 1.25 - 1.19 (m, 2H). ЖХМС (ЭРИ$^+$) *m/z* 822.4 (M+H)$^+$.

Пример 17. Анализы деструкции

Исследование деструкции CDK2 и CDK1 с помощью иммуноблоттинга

[002065] Линию клеток рака яичника OVCAR-8 культивировали в 12-луночных планшетах в полной питательной среде. Серийное разведение каждого соединения из 2X исходного раствора добавляли в отдельные лунки, и клетки культивировали в течение 24 часов. Клетки собирали центрифугированием, и клеточный осадок лизировали путем добавления охлажденного буфера RIPA, дополненного ингибиторами протеазы/фосфатазы, с последующим инкубированием в течение 20 минут на льду. Лизаты осветляли путем центрифугирования и к супернатанту добавляли 5X SDS загрузочный буфер с последующим нагреванием до 100 °C в течение 10 мин. Аликвоту образцов отделяли с помощью SDS-PAGE и переносили на нитроцеллюлозную мембрану. Иммуноблоттинг выполняли соответствии со стандартными методиками с

использованием первичного антитела к CDK2 (Abcam ab32147) при разведении 1:1000 и вторичного козьего анти-кроличьего антитела IRDye 800CW (LICOR), и выполняли визуализацию с использованием прибора LICOR Odyssey. Блоты окрашивали первичным антителом к бета-актину (Cell Signaling Technology mAb #4970) для нормализации. Нормализованные значения CDK2/актин рассчитывали в процентах от обработанных ДМСО клеток и наносили на график для определения концентрации, при которой 50% сигнал CDK2 снижается на 50% (DC_{50}). Деструкцию CDK1 определяли аналогичным образом с использованием первичного антитела к CDK1 (Abcam ab131450).

Деструкция CCNE1 в клетках MKN-1

[002066] Линию клеток рака желудка MKN-1 культивировали в 6-луночных планшетах в полной питательной среде. Серийное разведение каждого соединения из 2X исходного раствора добавляли в отдельные лунки, и клетки культивировали в течение 24 часов. После инкубирования в течение 24 часов, клетки лизировали путем добавления охлажденного буфера RIPA, дополненного ингибиторами протеазы/фосфатазы, с последующим инкубированием в течение 20 минут на льду. Лизаты осветляли путем центрифугирования и к супернатанту добавляли 5X SDS загрузочный буфер с последующим нагреванием до 100 ℃ в течение 10 мин. Аликвоту образцов отделяли с помощью SDS-PAGE и переносили на нитроцеллюлозную мембрану. Иммуноблоттинг выполняли соответствии со стандартными методиками с использованием первичного антитела к CCNE1 (Abcam #ab33911) при разведении 1:1000 и вторичного козьего анти-кроличьего антитела IRDye 800CW (LICOR), и выполняли визуализацию с использованием прибора LICOR Odyssey. Блоты окрашивали первичным антителом к бета-актину (Cell Signaling Technology mAb #3700) для нормализации. Нормализованные значения CCNE1/актин рассчитывали в процентах от обработанных ДМСО клеток и наносили на график для определения концентрации, при которой сигнал CCNE1 снижается на 50%.

[002067] Итоговые значения CDK2, CDK1 и CCNE1 DC_{50} для соединений изобретения приведены в **Таблице 10**. Буквенные коды для DC_{50} и IC_{50} включают: A (<0.01 мкМ), B (0.01 - 0.1 мкМ), C (>0.1 - 1.0 мкМ), D (>1.0 - 5.0 мкМ) и E (>5.0 мкМ).

Таблица 10.

I-#	CDK2 DC_{50}, (OVCAR-8, 24 ч)	CDK1 $DC5_0$, (OVCAR-8, 24 ч)	Циклин E1 DC_{50}, (MKN-1 с помощью WB)
I-5	A	E	-
I-7	A	E	-
I-8	B	E	-
I-11	B	E	-
I-15	B	C	-
I-17	B	E	-
I-19	неактивное	-	-
I-20	неактивное	-	-
I-21	неактивное	-	-
I-22	неактивное	-	-
I-23	неактивное	-	-
I-24	неактивное	-	-
I-25	неактивное	-	-
I-26	неактивное	-	-
I-27	неактивное	-	-
I-28	неактивное	-	-
I-29	неактивное	-	-
I-30	неактивное	-	-
I-37	B	D	-
I-55	B	E	-
I-59	B	E	-
I-64	B	D	-
I-67	C	D	-
I-68	B	E	-
I-72	B	E	-
I-73	C	E	-
I-74	C	E	-
I-75	B	E	-
I-77	C	E	-
I-83	B	E	-
I-84	D	-	-
I-85	неактивное	-	-
I-87	неактивное	-	-

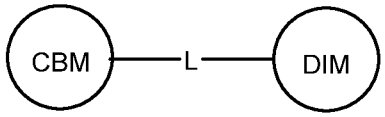
I-#	CDK2 DC_{50}, (OVCAR-8, 24 ч)	CDK1 $DC5_0$, (OVCAR-8, 24 ч)	Циклин E1 DC_{50}, (MKN-1 с помощью WB)
I-89	неактивное	-	-
I-91	B	E	-
I-92	B	D	-
I-93	неактивное	-	-
I-96	B	E	-
I-97	B	D	-
I-99	A	E	-
I-100	A	C	-
I-101	A	C	-
I-102	B	C	-
I-103	B	E	-
I-104	B	D	-
I-106	B	D	-
I-108	A	C	A
I-109	A	C	A
I-110	A	D	-
I-111	B	D	-
I-114	A	D	-
I-117	A	C	A
I-124	A	D	-
I-126	A	D	-
I-138	E	E	-
I-139	E	E	-
I-142	B	E	-
I-145	A	C	-
I-146	A	D	-
I-148	D	D	-
I-149	B	E	-
I-150	E	E	-
I-151	D	E	-
I-152	-	E	-

******

[002068] Хотя мы описали ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для обеспечения других вариантов осуществления, в которых применяются соединения и способы настоящего изобретения. Ввиду этого следует понимать, что объем настоящего изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

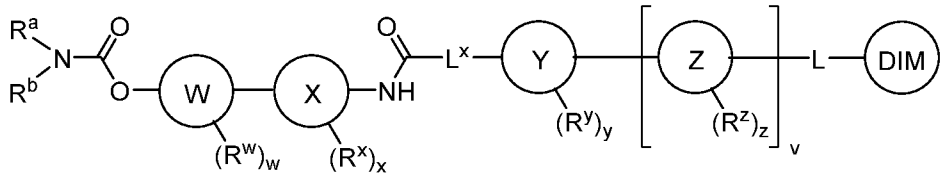
1. Соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

CBM означает CDK-связывающий фрагмент, способный связываться с белком CDK2, причем указанное соединение формулы **I** представляет собой соединение формулы **I-a**:



I-a

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^a и R^b независимо означают водород или R^A, или

R^a и R^b взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^A независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо W, Кольцо X и Кольцо Y независимо означают кольцо, выбранное из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Z означает 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^w, R^x, R^y и R^z независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ и $-NRS(O)_2R$;

каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^x означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CF_2$-, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$- или -CR=CR-;

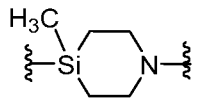
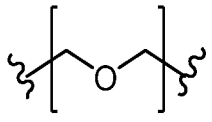
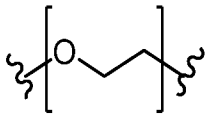
v означает 0 или 1;

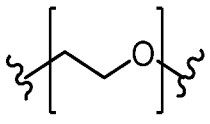
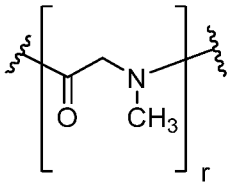
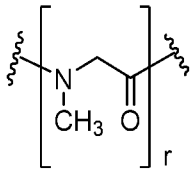
w, x, y и x независимо означают 0, 1, 2, 3 или 4;

L означает ковалентную связь или двухвалентную, насыщенную или частично ненасыщенную, прямую или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев данной L независимо заменены на -Cy-, -O-, -

NR-,

$-SiR_2-$, $-Si(OH)R-$, $-Si(OH)_2-$, -P(O)OR-, -P(O)R-, $-P(O)NR_2-$, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-,

-OC(O)NR-, -NRC(O)O-,  ,  ,  ,

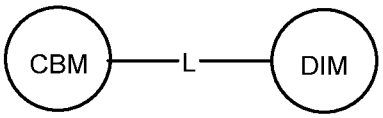
 ,  ,  , где:

каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10 членного бициклического ариленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6 членного гетероариленила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10 членного бициклического гетероариленила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,

r означает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

DIM означает вызывающий деструкцию фрагмент, где DIM представляет собой фрагмент, связывающий лигазу (LBM), имитатор лизина или атом водорода.

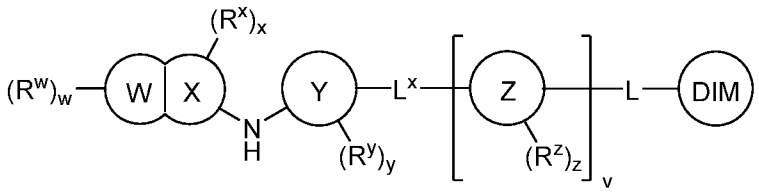
2. Соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

CBM означает CDK-связывающий фрагмент, способный связываться с белком CDK2, причем указанное соединение формулы **I** представляет собой соединение формулы **I-b**:



I-b

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Кольцо W и Кольцо X независимо означают конденсированные кольца, выбранные из бензо, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Y означает кольцо, выбранное из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Z означает 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^w, R^x, R^y и R^z независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$,

$-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ и $-NRS(O)_2R$; или

две группы R^w, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взяты вместе с образованием спироконденсированного кольца, выбранного из 3-5 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила и 3-5 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^A независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

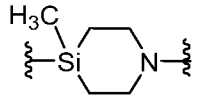
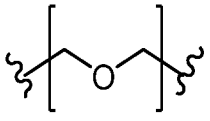
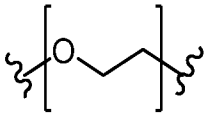
L^x означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CF_2$-, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$- или -CR=CR-;

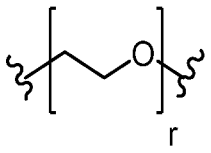
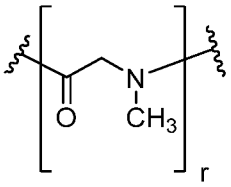
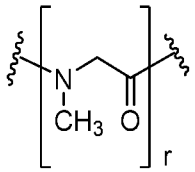
v означает 0 или 1;

w, x, y и x независимо означают 0, 1, 2, 3 или 4;

L означает ковалентную связь или двухвалентную, насыщенную или частично ненасыщенную, прямую или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев данной L независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-,

$-SiR_2-$, $-Si(OH)R-$, $-Si(OH)_2-$, -P(O)OR-, -P(O)R-, $-P(O)NR_2-$, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-,

-OC(O)NR-, -NRC(O)O-,  ,  ,  ,

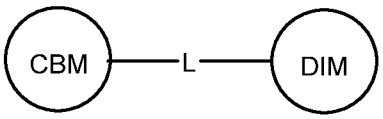
 ,  или  , где:

каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10 членного бициклического ариленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6 членного гетероариленила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10 членного бициклического гетероариленила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,

r означает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

DIM означает вызывающий деструкцию фрагмент, где DIM представляет собой фрагмент, связывающий лигазу (LBM), имитатор лизина или атом водорода.

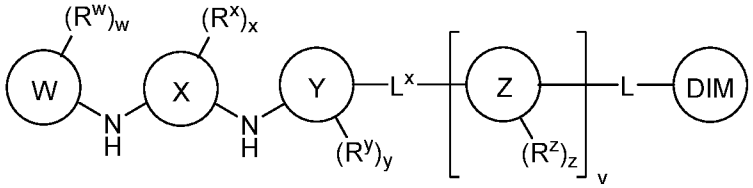
3. Соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

CBM означает CDK-связывающий фрагмент, способный связываться с белком CDK2, причем указанное соединение формулы **I** представляет собой соединение формулы **I-c**:



I-c

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Кольцо W, Кольцо X и Кольцо Y независимо означают кольцо, выбранное из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Z означает фенил или 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^w, R^x, R^y и R^z независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, -

$CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ и $-NRS(O)_2R$;

каждый R^A независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

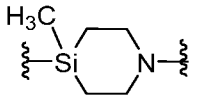
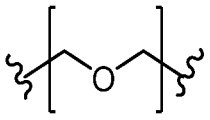
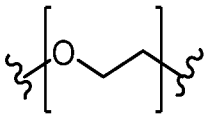
L^x означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CF_2$-, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$- или -CR=CR-;

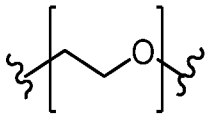
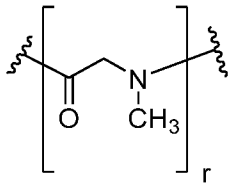
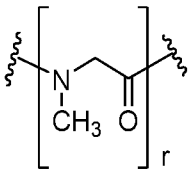
v означает 0 или 1;

w, x, y и x независимо означают 0, 1, 2, 3 или 4;

L означает ковалентную связь или двухвалентную, насыщенную или частично ненасыщенную, прямую или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев данной L независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-,

-SiR_2-, -Si(OH)R-, -$Si(OH)_2$-, -P(O)OR-, -P(O)R-, -$P(O)NR_2$-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$NRS(O)_2$-, -$S(O)_2NR$-, -NRC(O)-, -C(O)NR-,

-OC(O)NR-, -NRC(O)O-,  ,  ,  ,

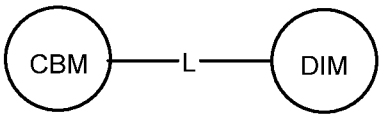
 ,  , или  , где:

каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10 членного бициклического ариленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6 членного гетероариленила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10 членного бициклического гетероариленила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,

r означает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

DIM означает вызывающий деструкцию фрагмент, где DIM представляет собой фрагмент, связывающий лигазу (LBM), имитатор лизина или атом водорода.

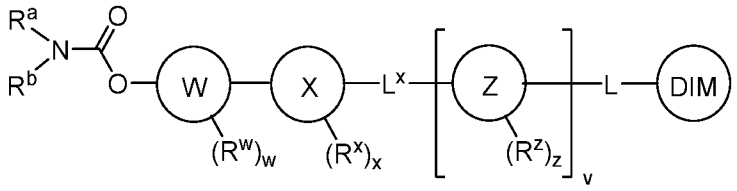
4. Соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

CBM означает CDK-связывающий фрагмент, способный связываться с белком CDK2, причем указанное соединение формулы **I** представляет собой соединение формулы **I-d**:



I-d

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^a и R^b независимо означают водород или R^A, или

R^a и R^b взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^A независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо W означает кольцо, выбранное из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо X означает бициклическое кольцо, выбранное из нафтила, 9-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или

гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 9-10-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Z означает фенил или 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^W, R^X и R^Z независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ и $-NRS(O)_2R$;

каждый R независимо означает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или:

две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

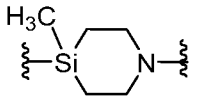
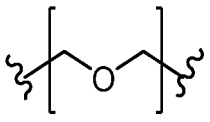
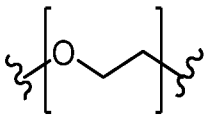
L^x означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CF_2$-, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$- или -CR=CR-;

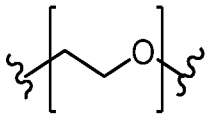
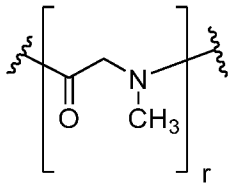
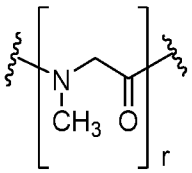
v означает 0 или 1;

w, x и z независимо означают 0, 1, 2, 3 или 4;

L означает ковалентную связь или двухвалентную, насыщенную или частично ненасыщенную, прямую или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев данной L независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-,

$-SiR_2-$, $-Si(OH)R-$, $-Si(OH)_2-$, -P(O)OR-, -P(O)R-, $-P(O)NR_2-$, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-,

-OC(O)NR-, -NRC(O)O-,  ,  ,  ,

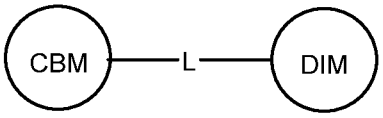
 ,  , или  , где:

каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10 членного бициклического ариленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6 членного гетероариленила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10 членного бициклического гетероариленила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,

r означает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

DIM означает вызывающий деструкцию фрагмент, где DIM представляет собой фрагмент, связывающий лигазу (LBM), имитатор лизина или атом водорода.

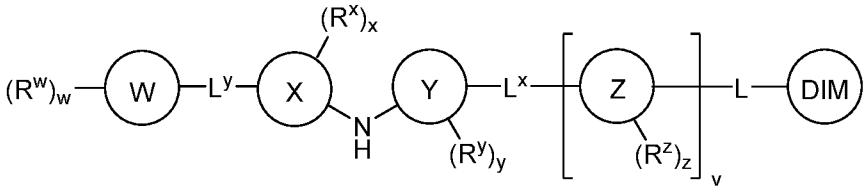
5. Соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

CBM означает CDK-связывающий фрагмент, способный связываться с белком CDK2, причем указанное соединение формулы **I** представляет собой соединение формулы **I-e**:



I-e

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Кольцо W и Кольцо X независимо означают кольца, выбранные из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Y означает кольцо, выбранное из фенила, 4-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила или гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

Кольцо Z означает фенил или 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический, бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический карбоциклил или гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^w, R^x, R^y и R^z независимо выбраны из водорода, R^A, галогена, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-NRP(O)(OR)_2$, $-NRP(O)(OR)NR_2$, $-NRP(O)(NR_2)_2$ и $-NRS(O)_2R$; или

две группы R^w, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взяты вместе с образованием спироконденсированного кольца, выбранного из 3-5 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила и 3-5 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^A независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

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

две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, к которому они присоединены, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

L^x и L^y независимо означают ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь,

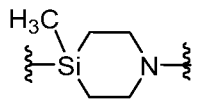
где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CF_2-$, -CRF-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ или -CR=CR-;

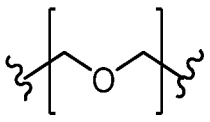
v означает 0 или 1;

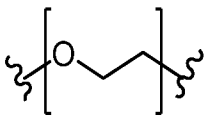
w, x, y и x независимо означают 0, 1, 2, 3 или 4;

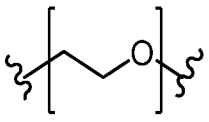
L означает ковалентную связь или двухвалентную, насыщенную или частично ненасыщенную, прямую или разветвленную C_{1-50} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев данной L независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-,

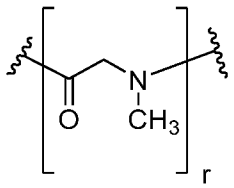
$-SiR_2-$, -Si(OH)R-, $-Si(OH)_2-$, -P(O)OR-, -P(O)R-, $-P(O)NR_2-$, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-NRS(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -NRC(O)-, -C(O)NR-,

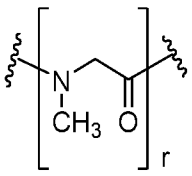
-OC(O)NR-, -NRC(O)O-, 

, 

, 

, 

, 

или 

, где:

каждый -Cy- независимо означает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из фениленила, 8-10 членного бициклического ариленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирокарбоциклиленила, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклиленила, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-11 членного насыщенного или частично ненасыщенного спирогетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклиленила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6 членного гетероариленила, имеющего 1-4 гетероатома,

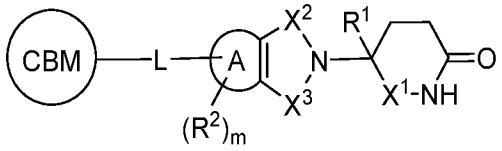
независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10 членного бициклического гетероариленила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы,

r означает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; и

DIM означает вызывающий деструкцию фрагмент, где DIM представляет собой фрагмент, связывающий лигазу (LBM), имитатор лизина или атом водорода.

6. Соединение по любому из пунктов 1-5, где LBM означает фрагмент, связывающий цереблон E3 убиквитинлигазу, фрагмент, связывающий VHL E3 убиквитинлигазу, фрагмент, связывающий IAP E3 убиквитинлигазу, или фрагмент, связывающий MDM2 E3 убиквитинлигазу.

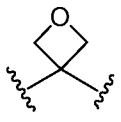
7. Соединение по пункту 6, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий цереблон E3 убиквитинлигазу, и указанное соединение имеет формулу **I-nn-1**:



I-nn-1,

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из X^1, X^2 и X^3 независимо означает двухвалентный фрагмент,

выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

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

каждый из R^2 независимо означает водород, $-R^6$, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR,

$-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

Кольцо A означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, содержащего 0-2 атома азота, 5-7-членного частично насыщенного

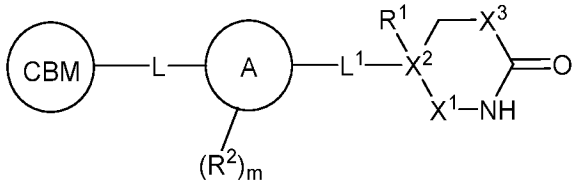
карбоциклила, 5-7-членного частично насыщенного гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

m означает 0, 1, 2, 3 или 4;

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

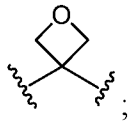
две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

8. Соединение по пункту 6, где LBM означает фрагмент, связывающий цереблон E3 убиквитинлигазу, и указанное соединение имеет формулу **I-aa**:



I-aa,

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^1 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O)-, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

X^2 означает атом углерода или атом кремния;

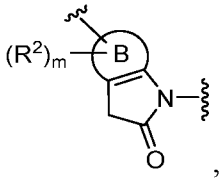
X^3 означает двухвалентный фрагмент, выбранный из $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-SiR_2-$;

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

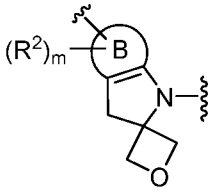
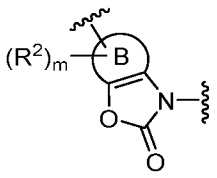
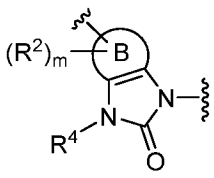
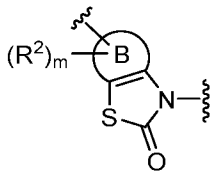
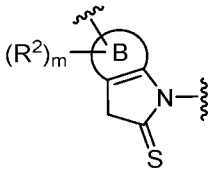
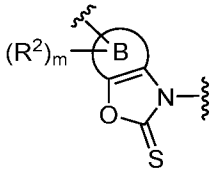
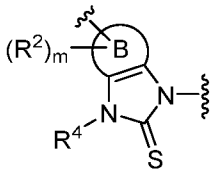
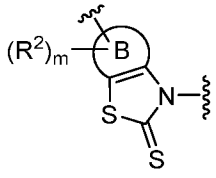
две группы R на одном и том же атоме азота необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

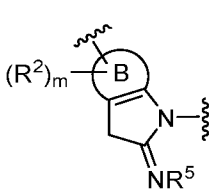
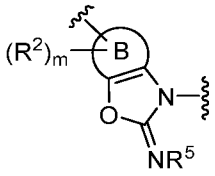
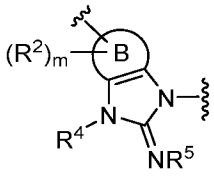
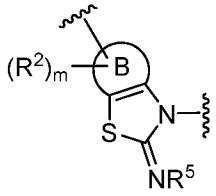
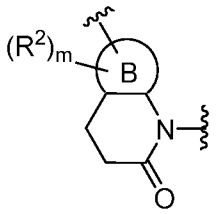
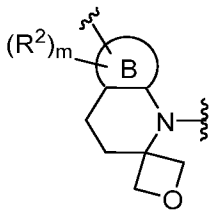
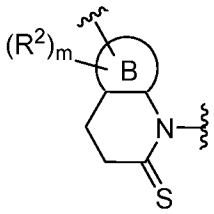
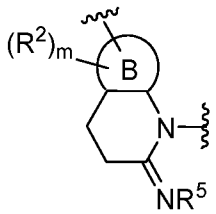
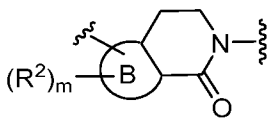
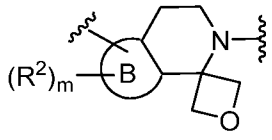
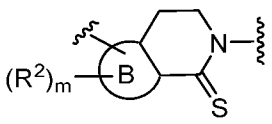
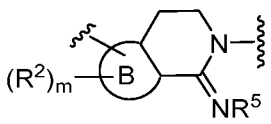
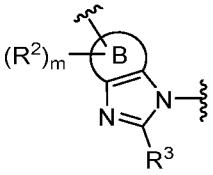
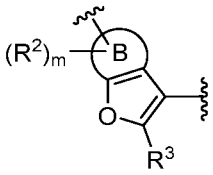
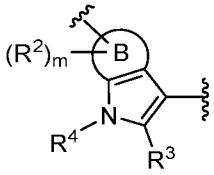
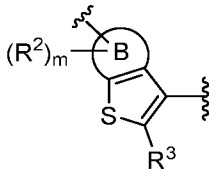
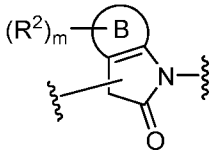
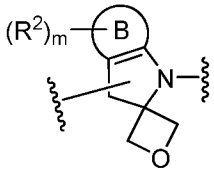
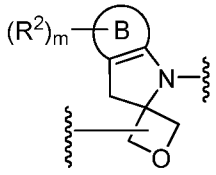
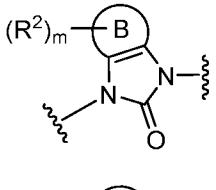
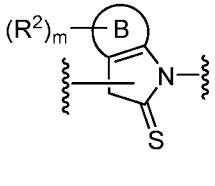
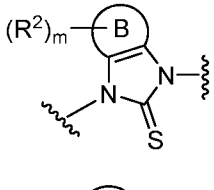
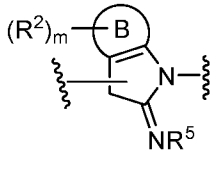
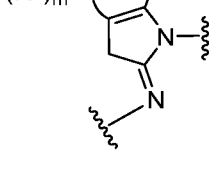
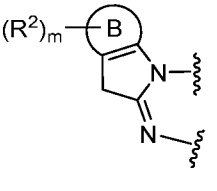
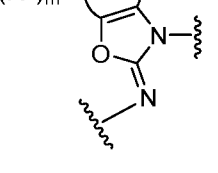
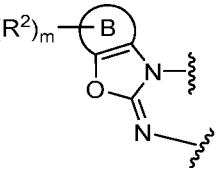
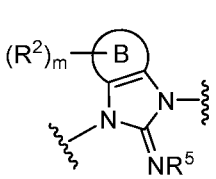
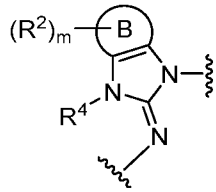
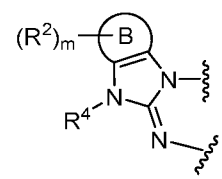
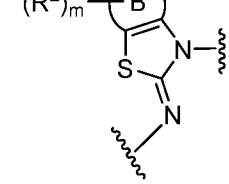
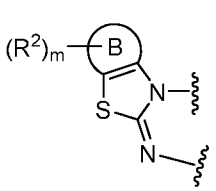
R^1 означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)R_2$, $-SiR_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R^2 независимо означает водород, R^6, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;



Кольцо A означает би- или трициклическое кольцо, выбранное из

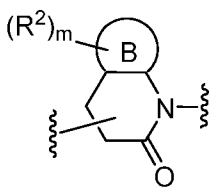
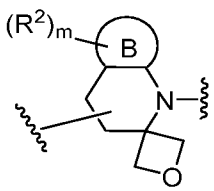
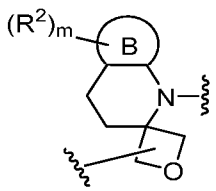

,

,

,

,

,

,

,

,

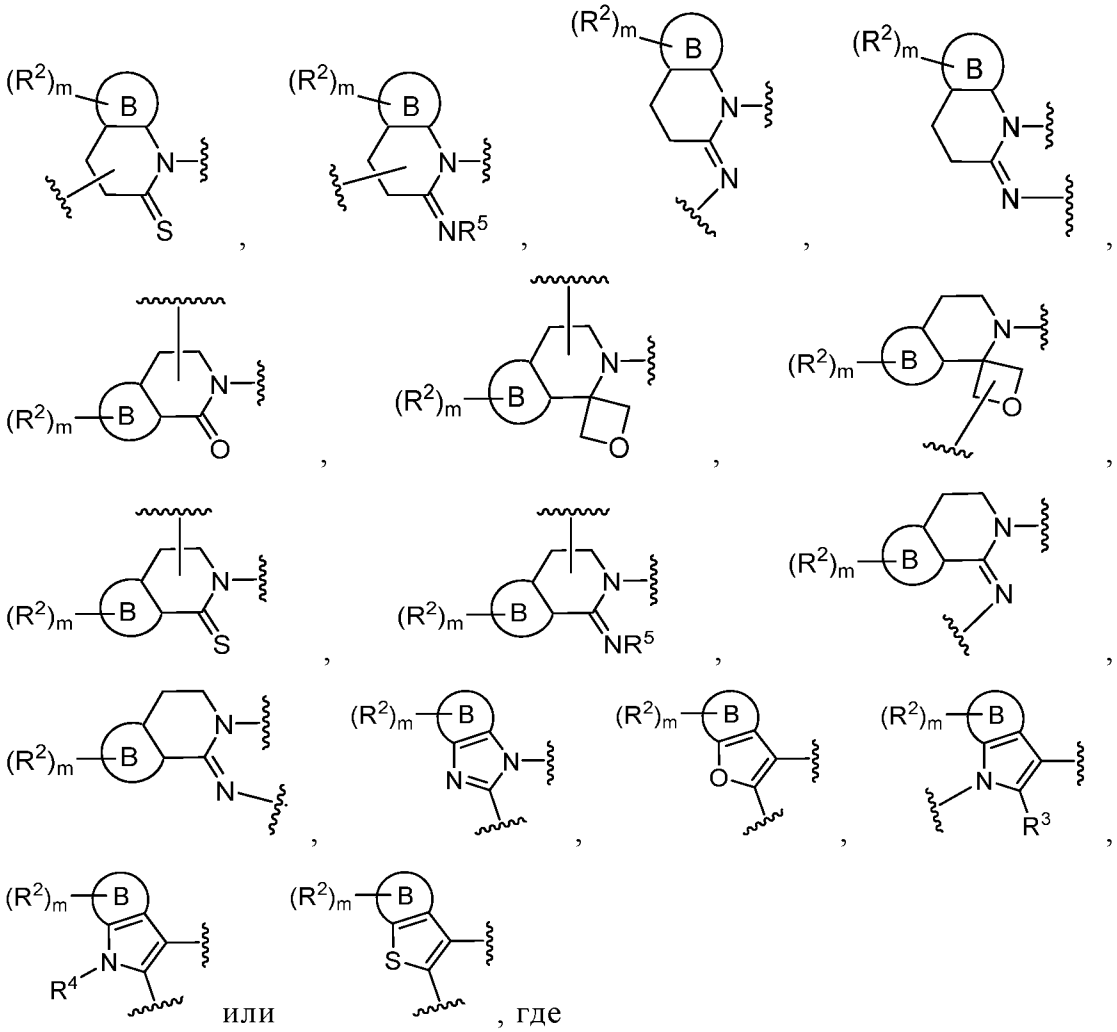

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



или , где

Кольцо B означает конденсированное кольцо, выбранное из 6-членного арила, 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклильного кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

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

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

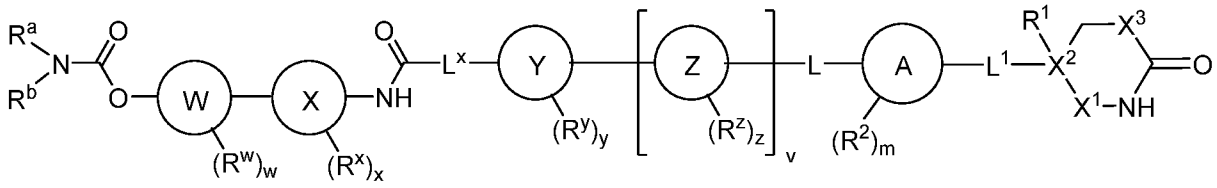
R^5 означает водород, C_{1-4} алифатическую группу или -CN;

каждый R^6 независимо означает необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического или гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

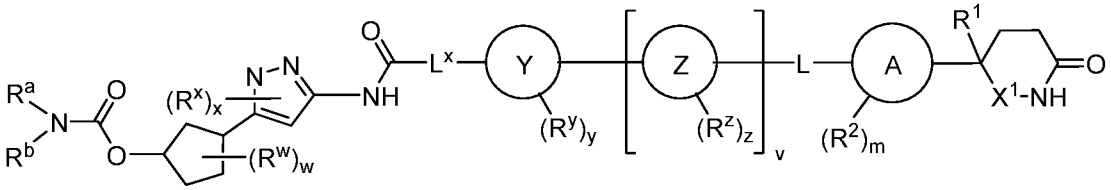
L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-; и

m означает 0, 1, 2, 3 или 4.

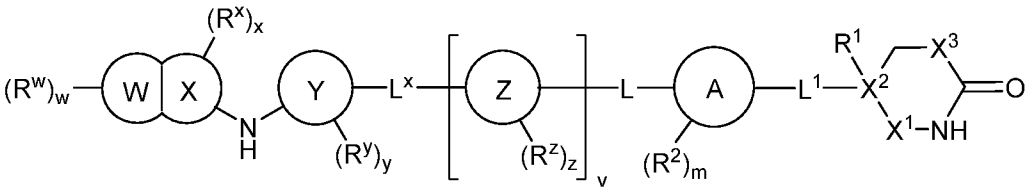
9. Соединение по пункту 8, где указанное соединение представляет собой соединение любой из следующих формул:



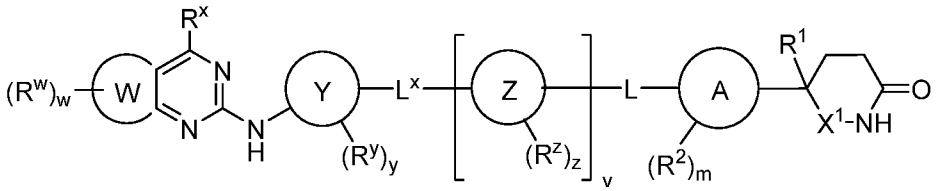
I-a-1



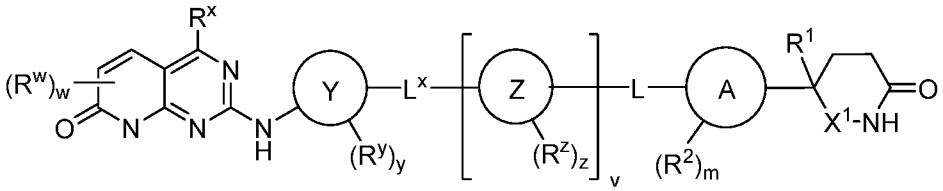
I-a-2



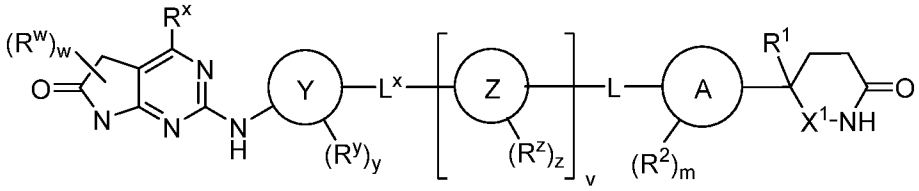
I-b-1



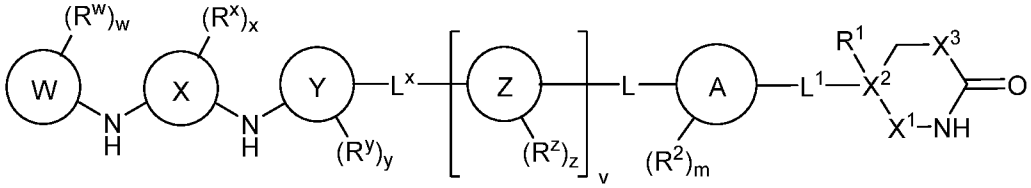
I-b-2



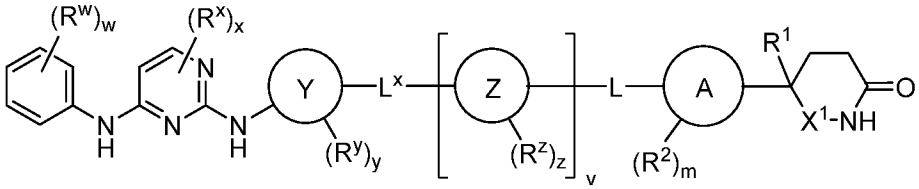
I-b-3



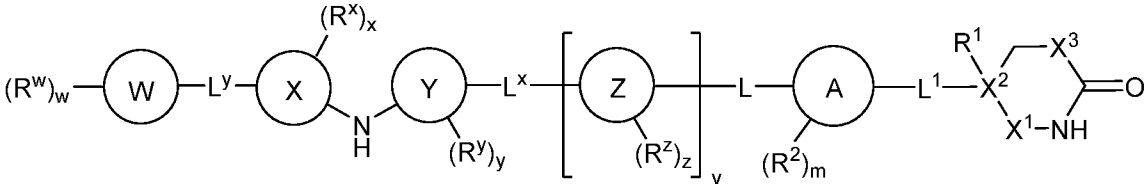
I-b-4



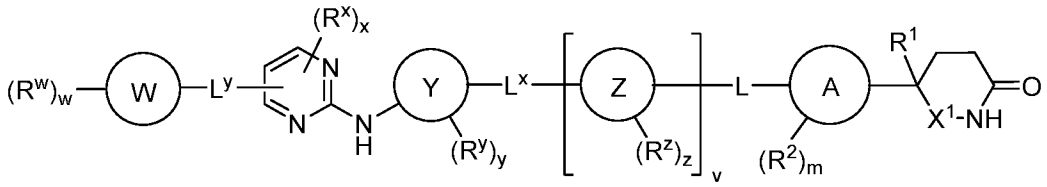
I-c-1



I-c-2



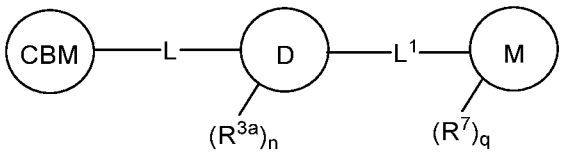
I-e-1



I-e-2

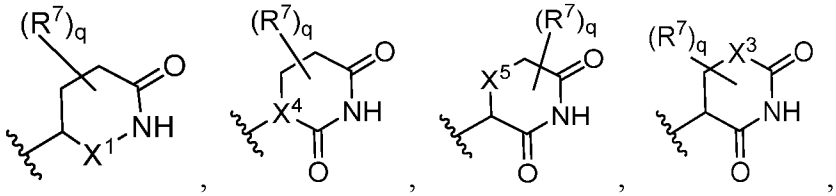
или его фармацевтически приемлемая соль.

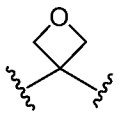
10. Соединение по пункту 6, где LBM означает фрагмент, связывающий цереблон E3 убиквитинлигазу, и указанное соединение имеет формулу **I-nn**:



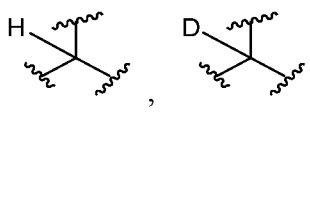
I-nn,

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо M выбрано из  ;

каждый из X^1, X^6 и X^7 независимо означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CH_2-$, $-CHCF_3-$, $-SO_2-$, -S(O) -, -P(O)R-, -P(O)OR-, $-P(O)NR_2-$, -C(O)-, -C(S)- или  ;

каждый из X^3 и X^5 независимо означает двухвалентный фрагмент, выбранный из ковалентной связи, $-CR_2-$, -NR-, -O-, -S- или $-SiR_2-$;

X^4 означает трехвалентный фрагмент, выбранный из  ;

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

две группы R на одном и том же атоме азота взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 4-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, имеющего, в дополнение к атому азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{3a} независимо означает водород, R^6, галоген, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$;

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

каждый R^7 независимо означает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)R_2$, $-Si(OH)_2R$, $-SiR_3$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу; или

R^7 и X^1 или X^3 взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 5-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного, карбоциклического кольца или гетероциклического кольца, имеющего

1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

две группы R^7 на одном и том же атоме углерода необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 3-6 членного спироконденсированного кольца или 4-7 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

две группы R^7 на соседних атомах углерода необязательно взяты вместе с атомами, находящимися между ними, с образованием 3-7 членного насыщенного, частично ненасыщенного, карбоциклического кольца или гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы, или 7-13 членного насыщенного, частично ненасыщенного, мостикового гетероциклического кольца, или спирогетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния или серы;

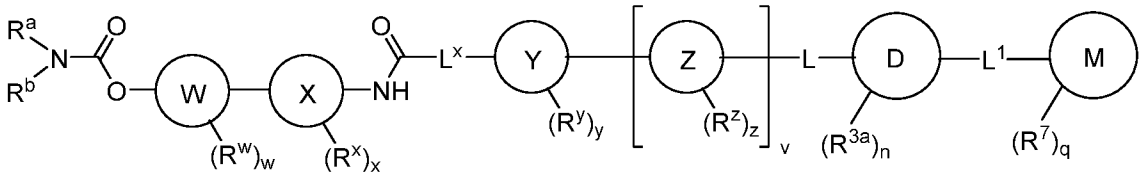
Кольцо D выбрано из 6-10-членного арила или гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из бора, азота, кислорода, кремния и серы, или 5-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

L^1 означает ковалентную связь или C_{1-3} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена данной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CH(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ или -(C)=CH-;

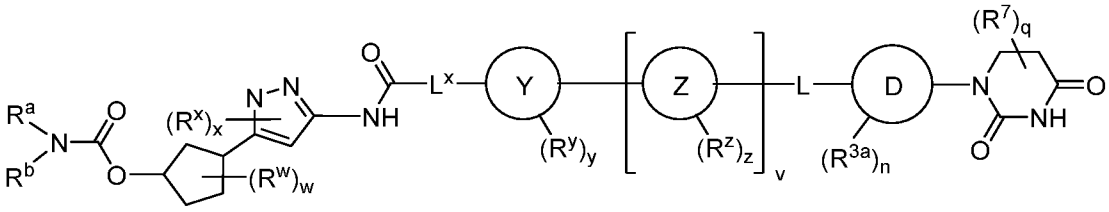
n означает 0, 1, 2, 3 или 4; и

q означает 0, 1, 2, 3 или 4.

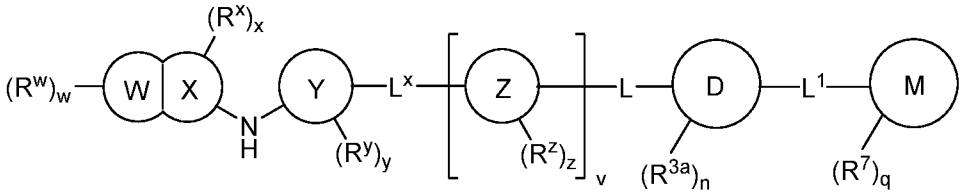
11. Соединение по пункту 10, где указанное соединение представляет собой соединение любой из следующих формул:



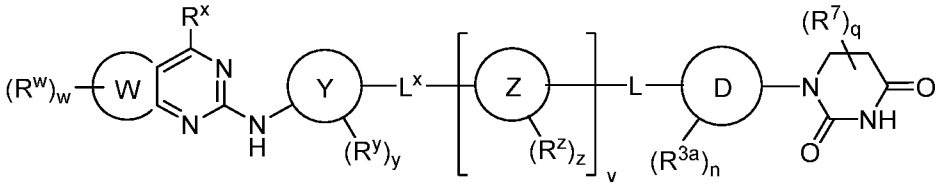
I-a-3



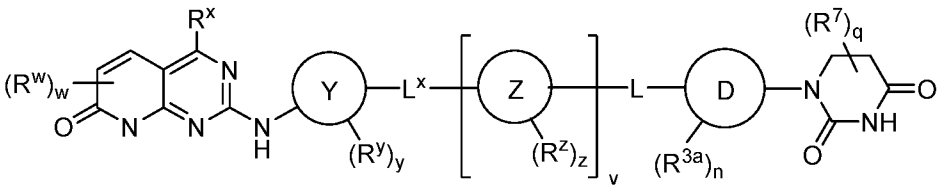
I-a-4



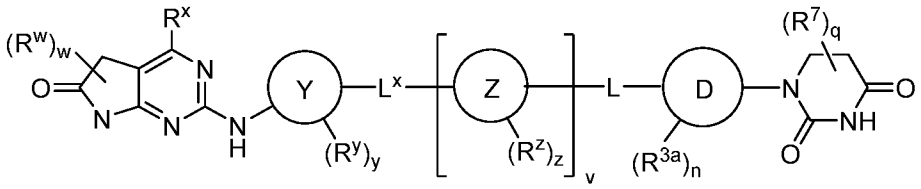
I-b-5



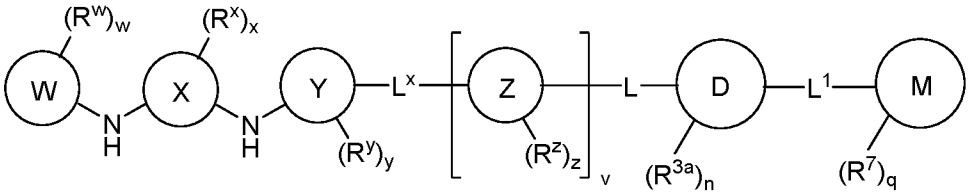
I-b-6



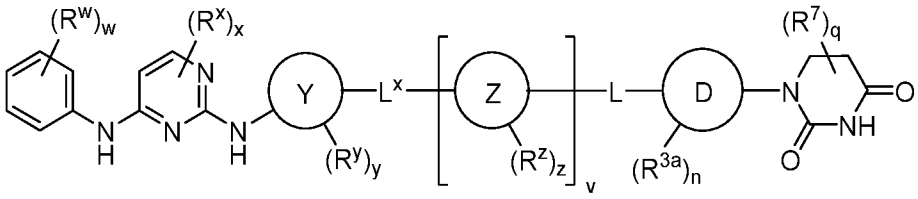
I-b-7



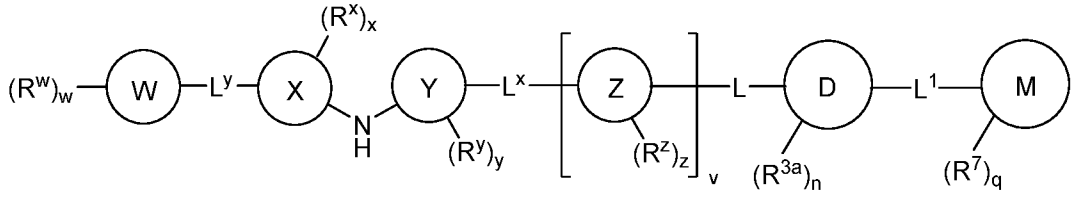
I-b-8



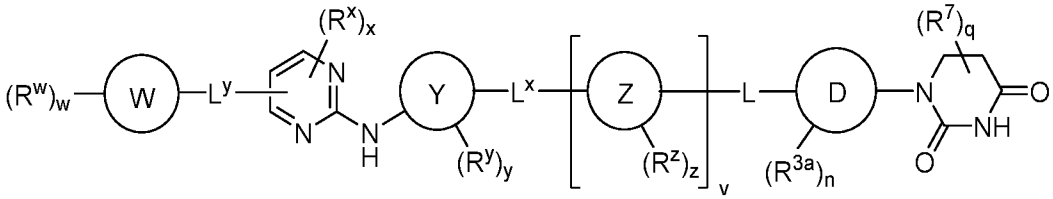
I-c-3



I-c-4



I-e-3

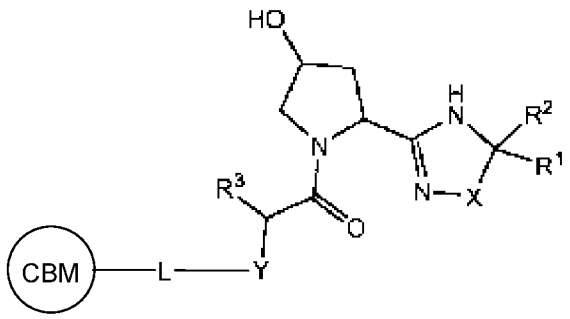


I-e-4,

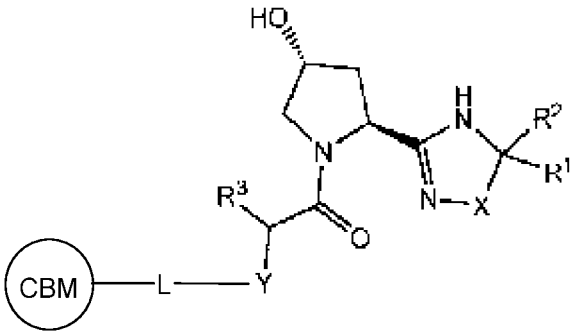
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по пункту 6, где LBM означает фрагмент, связывающий VHL E3 убиквитинлигазу, и указанное соединение выбрано из любой из следующих формул:

(i)



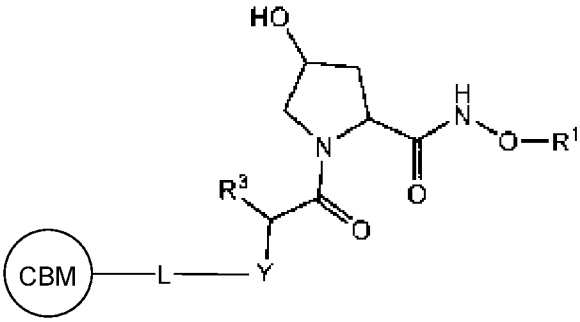
I-nnn-1



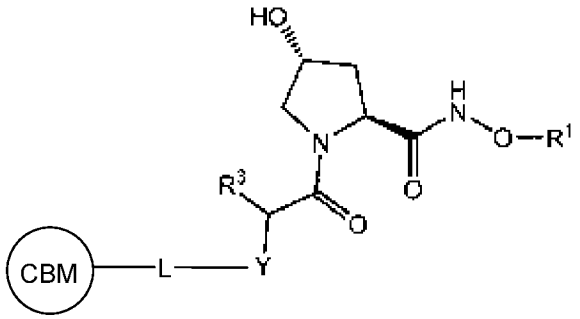
I-nnn-2,

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая из переменных R^1, R^2, R^3, X и Y является такой, как определено и описано в WO 2019/084026;

(ii)



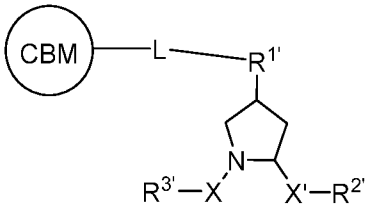
I-ooo-1



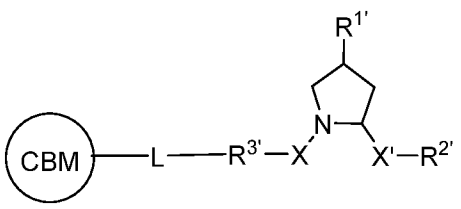
I-ooo-2,

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая из переменных R^1, R^3 и Y является такой, как определено и описано в WO 2019/084030;

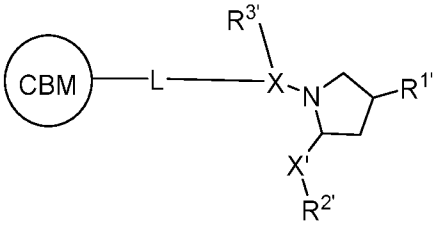
(iii)



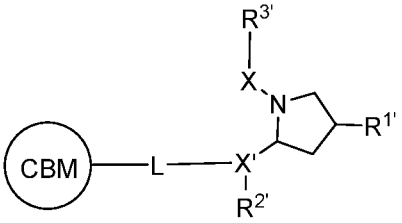
I-ww-1



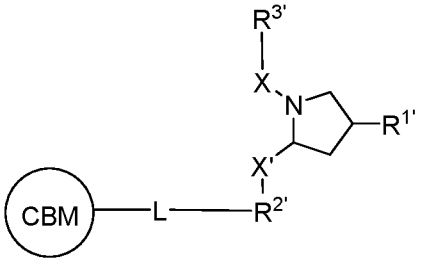
I-ww-2



I-ww-3



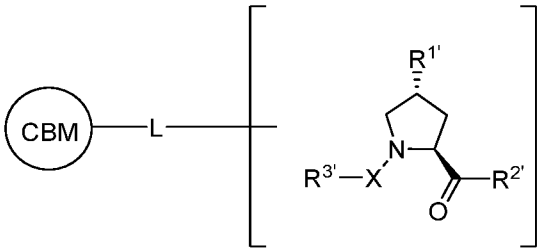
I-ww-4



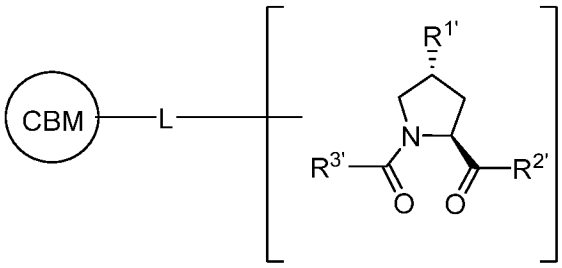
I-ww-5,

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая из переменных $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X и X' является такой, как определено и описано в WO 2013/106643 и US 2014/0356322;

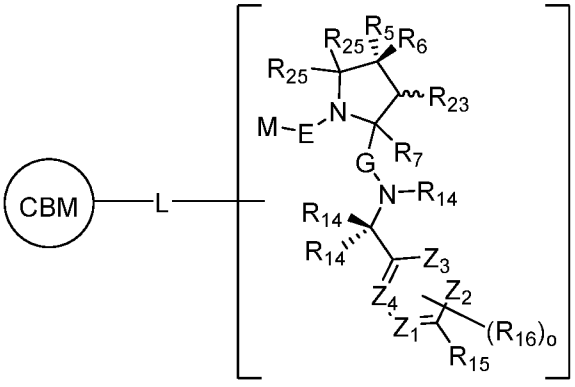
(iv)



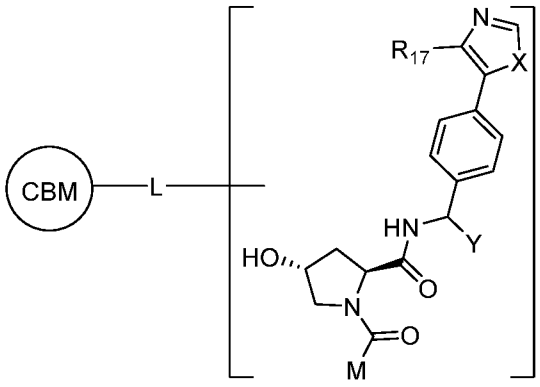
I-xx-1



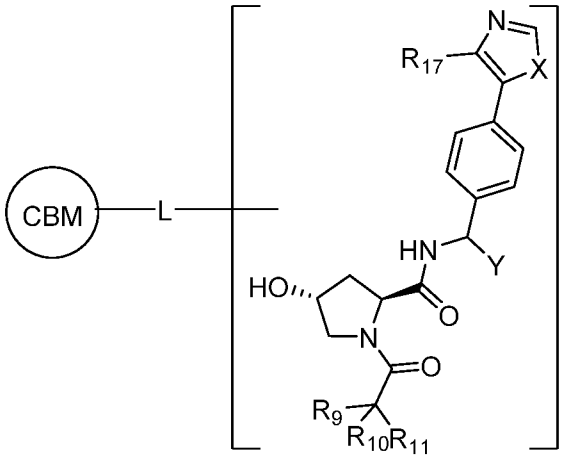
I-xx-2



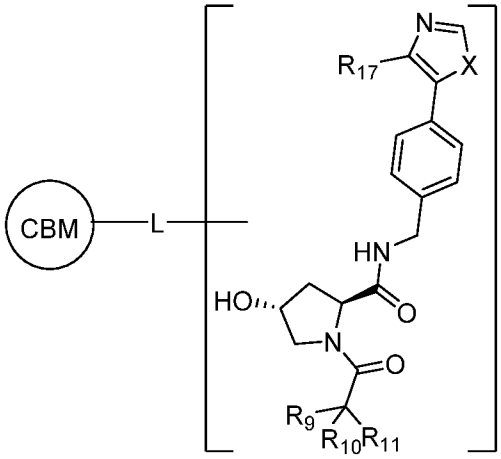
I-xx-3



I-xx-4



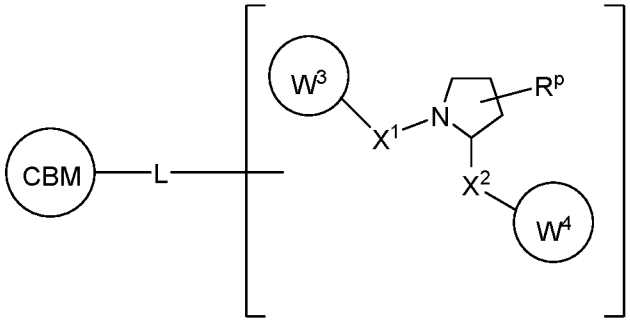
I-xx-5



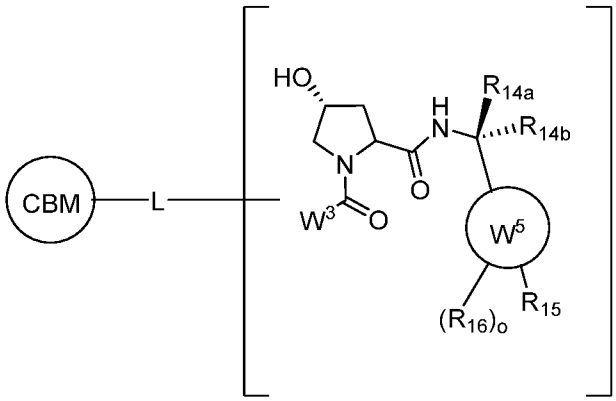
I-xx-6,

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая из переменных $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{23}, R_{25}, E, G, M, X, X', Y, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 и o является такой, как определено и описано в WO 2016/149668 и US 2016/0272639; и

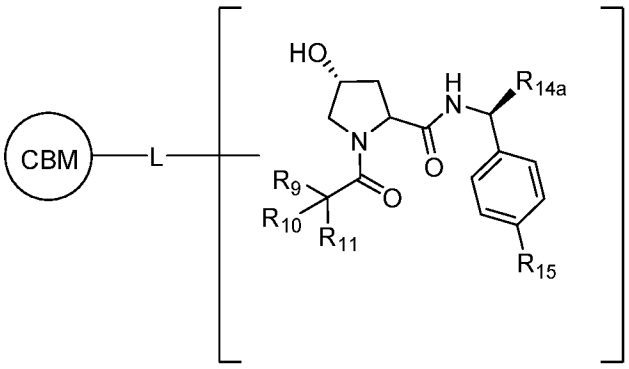
(v)



I-yy-1



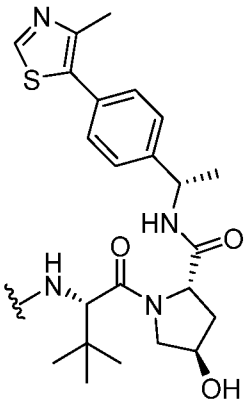
I-yy-2



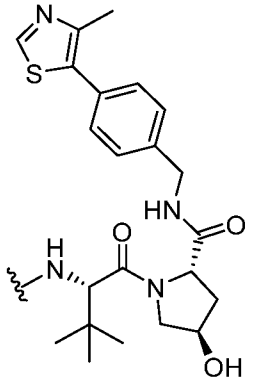
I-yy-3,

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая из переменных R^p, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a}, R_{14b}, R_{15}, R_{16}, W^3, W^4, W^5, X^1, X^2 и o является такой, как определено и описано в WO 2016/118666 и US 2016/0214972.

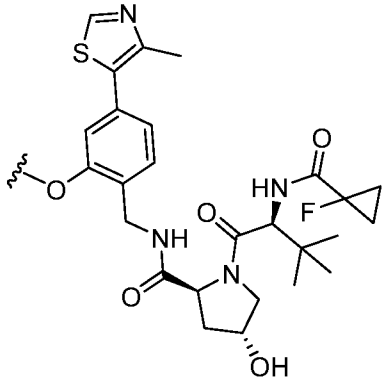
13. Соединение по пункту 6 или пункту 12, где фрагмент, связывающий VHL E3 убиквитинлигазу, выбран из



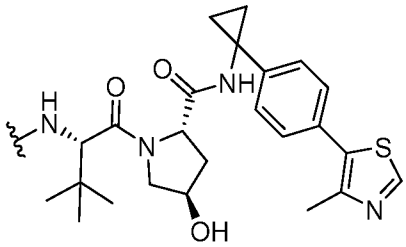
,



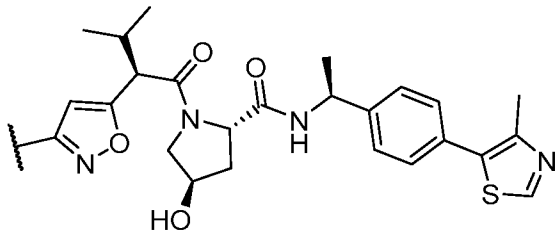
,



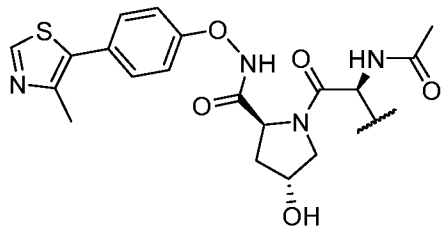
,



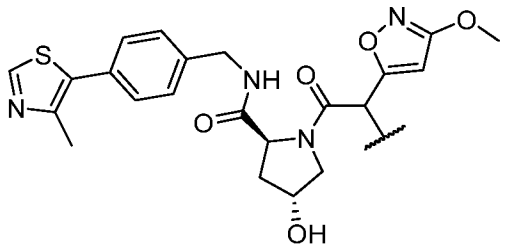
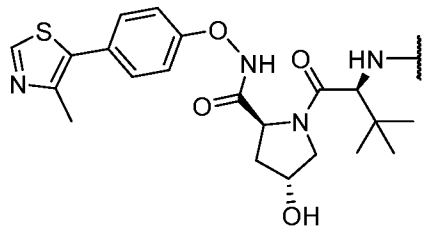
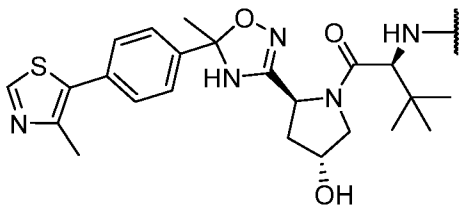
,



,

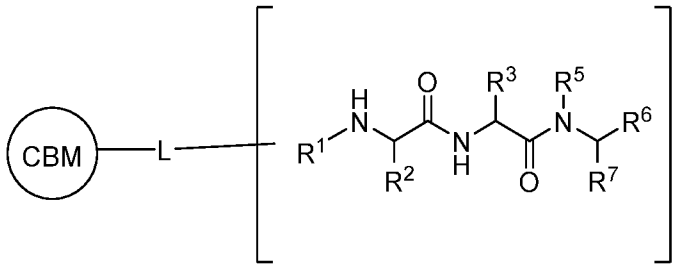


,

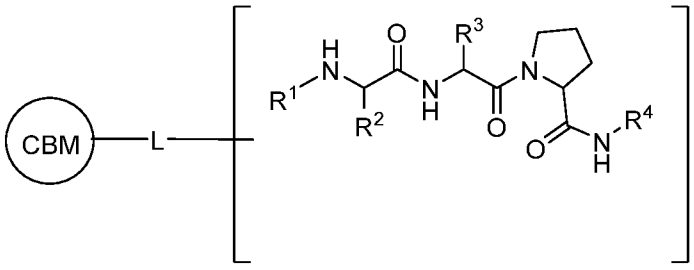




14. Соединение по пункту 6, где LBM представляет собой фрагмент, связывающий IAP E3 убиквитинлигазу, и указанное соединение выбрано из любой из следующих формул:

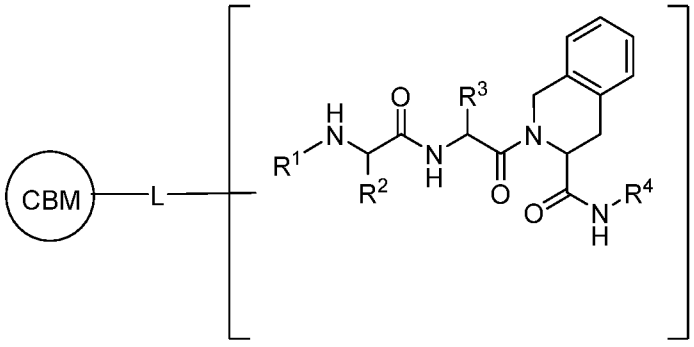
(*i*)



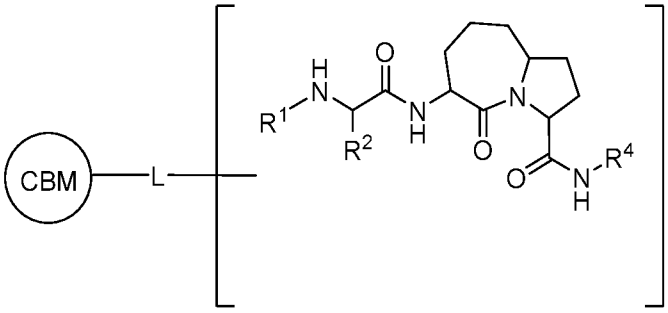
I-bbb-1



I-bbb-2



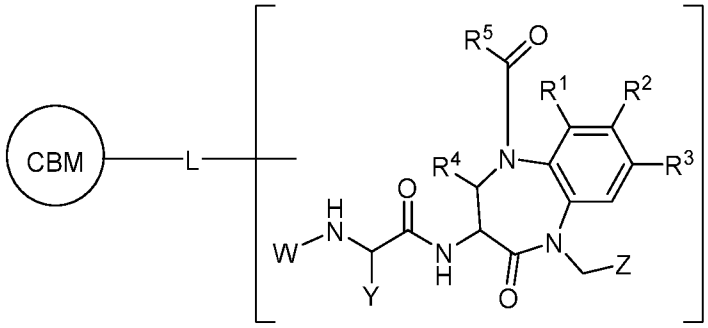
I-bbb-3



I-bbb-4,

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая из переменных R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 и R^7 является такой, как определено и описано в WO 2017/011590 и US 2007/037004; и

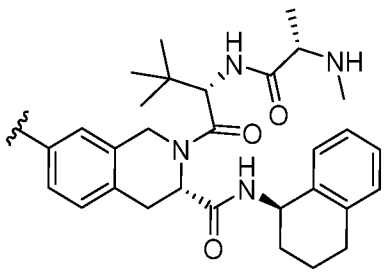
(*ii*)



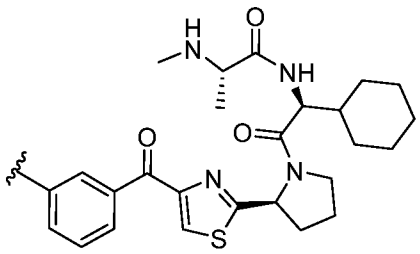
I-fff,

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая из переменных W, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 является такой, как описано и определено в WO 2014/044622, US 2015/0225449, WO 2015/071393 и US 2016/0272596.

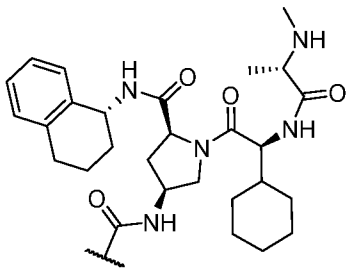
15. Соединение по пункту 6 или пункту 14, где фрагмент, связывающий IAP E3 убиквитинлигазу, выбран из



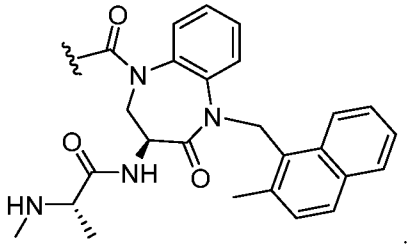
,



,



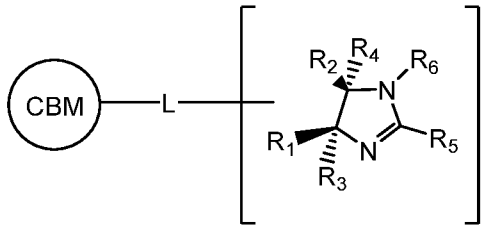
и



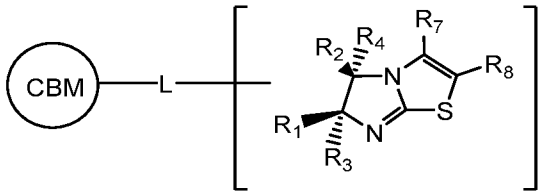
.

16. Соединение по пункту 6, где LBM означает фрагмент, связывающий MDM2 E3 убиквитинлигазу, и указанное соединение выбрано из любой из следующих формул:

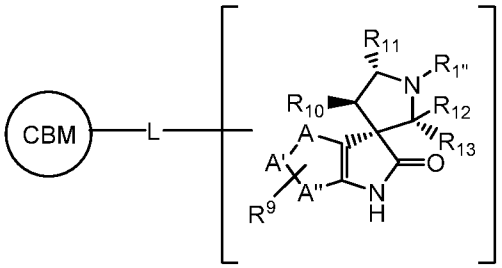
(*i*)



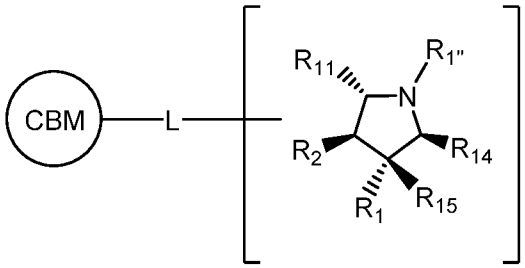
I-aaa-1



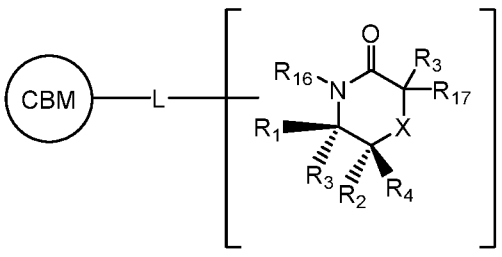
I-aaa-2



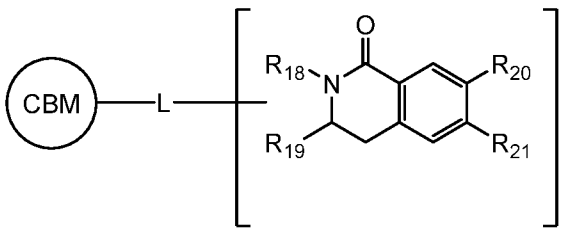
I-aaa-3



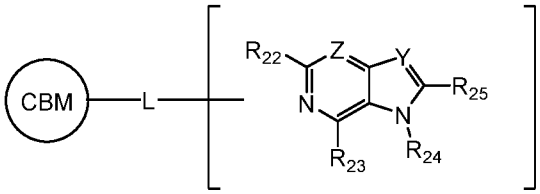
I-aaa-4



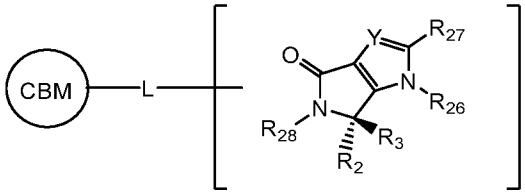
I-aaa-5



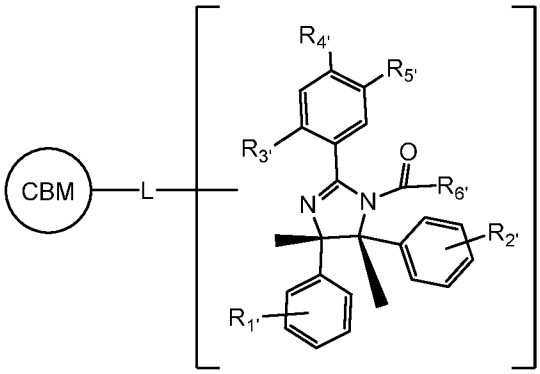
I-aaa-6



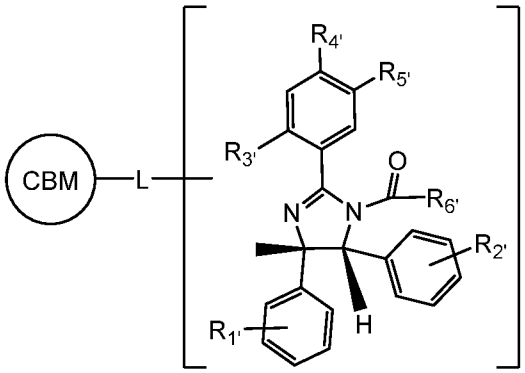
I-aaa-7



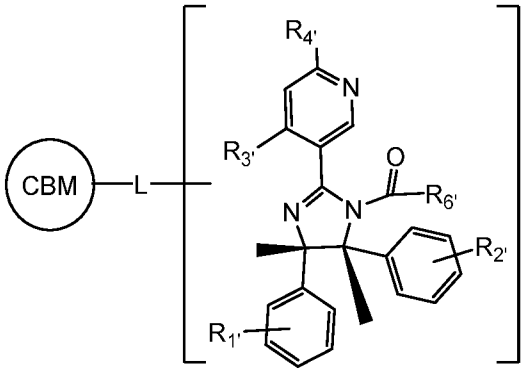
I-aaa-8



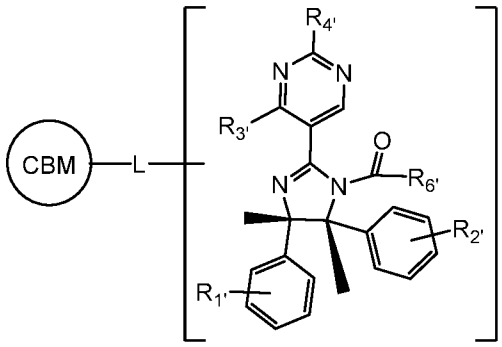
I-aaa-9



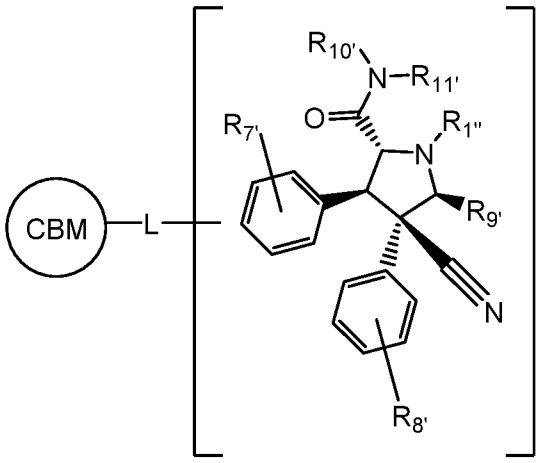
I-aaa-10



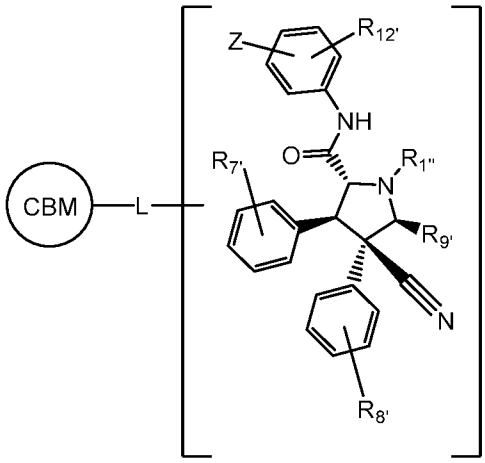
I-aaa-11



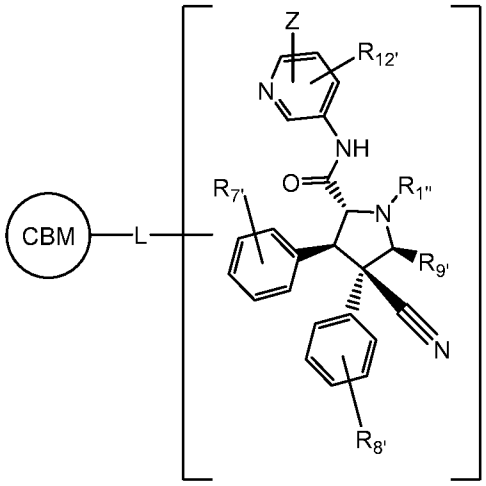
I-aaa-12



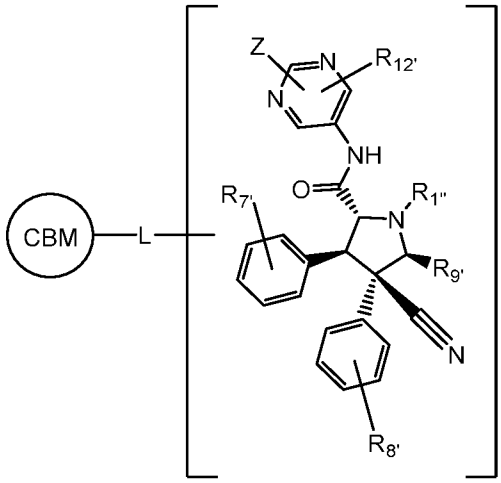
I-aaa-13



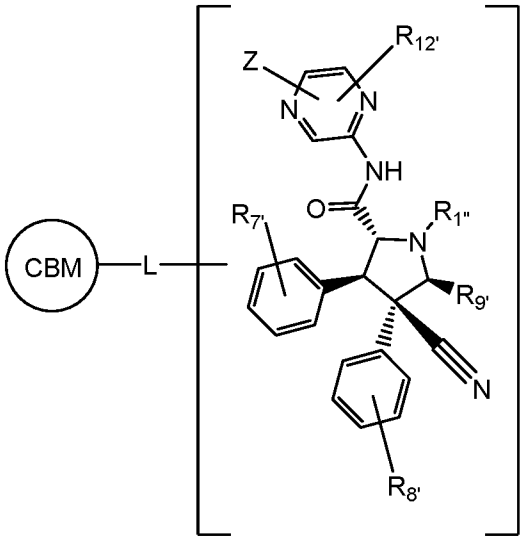
I-aaa-14



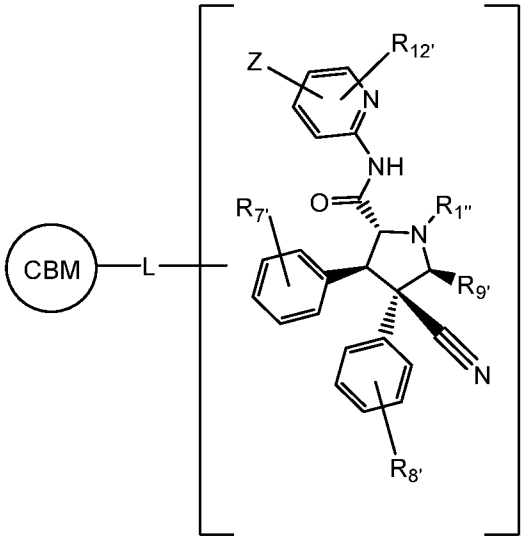
I-aaa-15



I-aaa-16



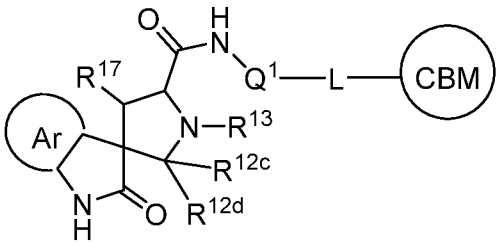
I-aaa-17

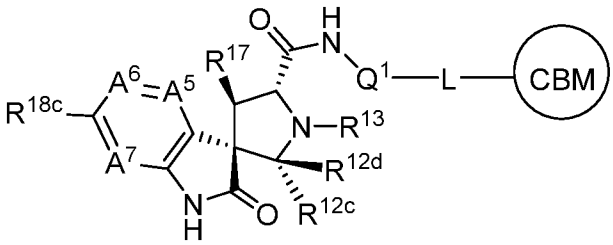


I-aaa-18,

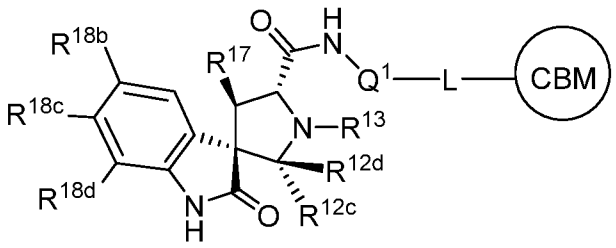
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая из переменных R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, $R_{4'}$, $R_{5'}$, $R_{6'}$, $R_{7'}$, $R_{8'}$, $R_{9'}$, $R_{10'}$, $R_{11'}$, $R_{12'}$, $R_{1''}$, A, A', A'', X, Y и Z является такой, как определено и описано в WO 2017/011371 и US 2017/008904; и

(*ii*)





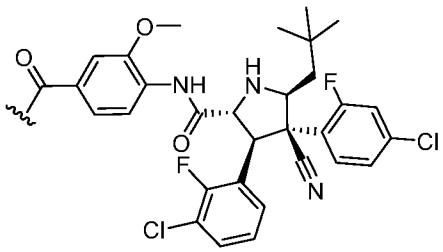
I-aaa-19 **I-aaa-20**



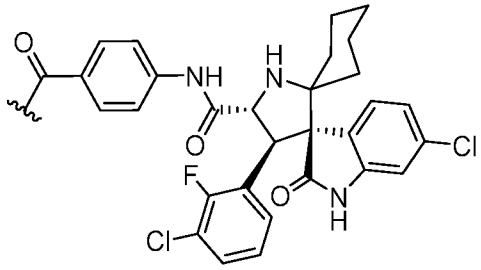
I-aaa-21,

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая из переменных R^{12c}, R^{12d}, R^{13}, R^{17}, R^{18b}, R^{18c}, R^{18d}, A^5, A^6, A^7, Q^1 и Ar является такой, как определено и описано в WO 2017/176957 и US2019/127387.

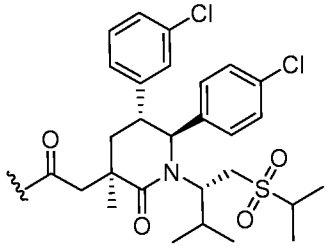
17. Соединение по пункту 6 или пункту 16, где фрагмент, связывающий MDM2 E3 убиквитинлигазу, выбран из



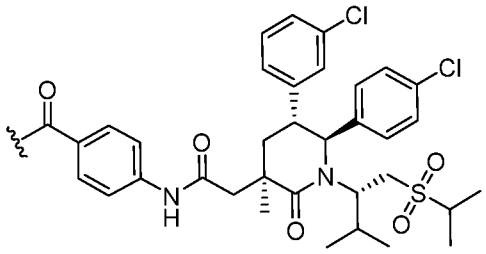
,



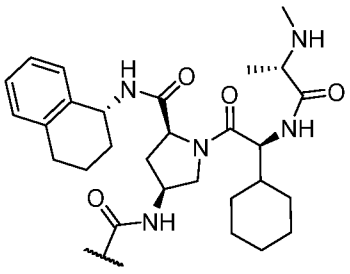
,



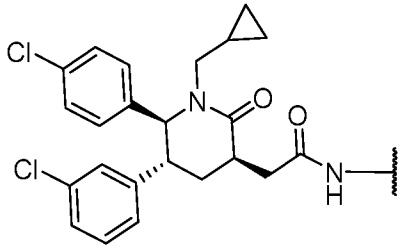
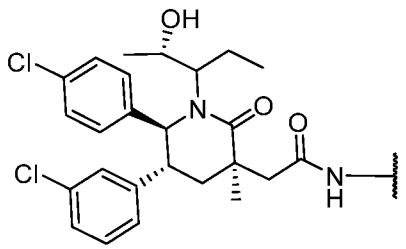
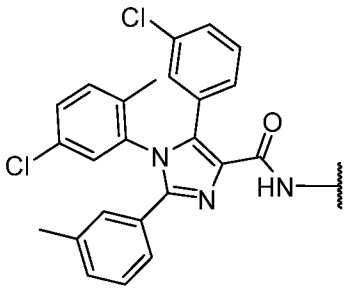
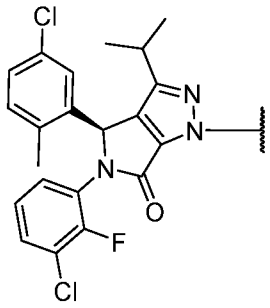
,



,



,

и .

18. Соединение по любому из пунктов 1-17, где L означает ковалентную связь или двухвалентную, насыщенную или частично ненасыщенную, прямую или разветвленную C_{1-20} углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев данной L независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, -N(R)C(O)O-.

19. Соединение по любому из пунктов 1-18, где указанное соединение выбрано из любого из соединений, представленных в **Таблице 1**, или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-19 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

21. Фармацевтическая композиция по пункту 20, также содержащая дополнительное терапевтическое средство.

22. Способ ингибирования или деструкции CDK2 у пациента или в биологическом образце, включающий введение указанному пациенту или

приведение в контакт указанного биологического образца с соединением по любому из пунктов 1-19 или его фармацевтической композицией.

23. Способ лечения CDK2-опосредованного нарушения, заболевания или состояния у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пунктов 1-19 или его фармацевтической композиции.

24. Способ по пункту 23, где CDK2-опосредованное нарушение, заболевание или состояние представляет собой злокачественное новообразование.

25. Способ по пункту 24, где злокачественное новообразование характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1.

26. Применение соединения по любому из пунктов 1-19 или его фармацевтической композиции для приготовления лекарственного средства в способе лечения CDK2-опосредованного нарушения, заболевания или состояния у пациента, который включает введение указанному пациенту данного соединения или композиции.

27. Применение по пункту 26, где CDK2-опосредованное нарушение, заболевание или состояние представляет собой злокачественное новообразование.

28. Применение по пункту 27, где злокачественное новообразование характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1.