

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391155 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.16

(22) Дата подачи заявки
2021.10.13

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДЕГРАДАЦИИ ЦЕЛЕВЫХ БЕЛКОВ

(31) PCT/CN2020/120927

(32) 2020.10.14

(33) CN

(86) PCT/CN2021/123660

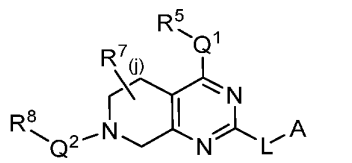
(87) WO 2022/078414 2022.04.21

(71) Заявитель:
РАНОК ТЕРАПЬЮТИКС
(ХАНЧЖОУ) КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Инг Вейвен, Фоли Кевин Пол (US),
Ванг Мингкай, Инг Чэнхао, Ие Лонг,
Инь Вэй, Чжанг Линцзе (CN)

(74) Представитель:
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Предложены соединения формулы I



и их фармацевтически приемлемые соли и композиции, которые можно применять для лечения рака и связанных с ним состояний.

A1

202391155

202391155

A1

СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДЕГРАДАЦИИ ЦЕЛЕВЫХ БЕЛКОВ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет по заявке РСТ/CN2020/120927, поданной 14 октября 2020 г., все содержание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Белковый гомеостаз или протеостаз относится к способности клеток регулировать синтез, укладку, транспортировку и деградацию белков. В частности, должным образом регулируемая деградация белков необходима для нормального функционирования клеток, включая их пролиферацию, дифференцировку и гибель, и часто нарушается при раке и других заболеваниях (Van Die, Chin J Cancer, 2011, 30:124-137).

Убиквитин-протеасомная система (UPS) является одним из основных путей в клетках, который обеспечивает удаление и метаболическую рециркуляцию белков (Yu and Matouschek, Annu Rev Biophys, 2017, 46:149-173; Navon and Ciechanover, J Biol Chem, 2009, 284:33713-33718). Убиквитин представляет собой белок из 76 аминокислотных остатков, который экспрессируется повсеместно. Что касается деградации белка с помощью UPS, процесс убиквитинирования происходит, когда убиквитин присоединяется к остатку аминокислоты лизин в белке-субстрате, что включает ряд ферментативных этапов. Во-первых, убиквитин переносится на убиквитин-активирующий фермент E1. Во-вторых, активированный убиквитин переносится с E1 на убиквитин-конъюгирующий фермент E2. И в-третьих, один из нескольких сотен различных ферментов убиквитинлигазы E3 связывает убиквитин с остатком лизина в белке-субстрате. Повторение этого ферментативного процесса приводит к мечению белков-субстратов полиубиквитиновыми цепями. Такие меченные убиквитином белки затем могут быть доставлены в протеасомы, большой многосубъединичный комплекс, который расщепляет белки. Способность некоторых клеточных шапероновых белков и шапероновых комплексов направлять белки в направлении UPS облегчается их прямым взаимодействием с убиквитинлигазами E3 (Amm et al., Biochim Biophys Acta, 2014, 1843:182-196; Taipale et al., Cell, 2012, 150:987-1001). Помимо деградации белков, убиквитинирование белков может также регулировать другие процессы, такие как субклеточная локализация, активность и белок-белковые взаимодействия.

Химически индуцированная направленная деградация белка (TPD) стала новым методом разработки низкомолекулярных лекарственных препаратов. Малую молекулу можно применять для стимулирования взаимодействия целевого белка или белков с

компонентом или компонентами различных путей деградации клеточного белка, тем самым индуцируя деградацию целевого белка или белков в качестве способа лечения заболевания.

5 В частности, химеры, нацеленные на протеолиз (PROTAC), являются примером таких малых молекул, которые целенаправленно вызывают деградацию определенных белков путем кооптации UPS (Burslem and Crews, Cell, 2020, 181:102-114; Pettersson and Crews, Drug Discov Today Technol, 2019, 31:15-27). Молекулы PROTAC представляют собой бифункциональные малые молекулы, которые одновременно связываются с целевым белком или белками и убиквитинлигазой E3, создавая тройные комплексы в клетках между целевым белком (белками), молекулой PROTAC и белком лигазы E3. Индуцированная близость целевого белка (белков) и лигазы E3 вызывает убиквитинирование целевого белка (белков) и последующую деградацию целевого белка (белков) протеасомой. Хотя PROTAC, которые включают в себя связующие целевые белки, которые беспорядочно связываются с множеством белков, часто могут разрушать множество белков, в некоторых случаях белок-белковые взаимодействия между отдельными мишенями и лигазой E3 могут увеличивать или уменьшать наблюдаемую эффективность и селективность деградации, например, путем ингибирования образования некоторых тройных комплексов из-за отталкивания заряда и стерического столкновения между парой «данный целевой белок и лигаза E3» (Pettersson and Crews, Drug Discov Today Technol, 2019, 31:15-27; Bondeson et al., Cell Chem Biol, 2018, 25:78-87; Gadd et al., Nat Chem Biol, 2017, 13:514-521; Zengerle et al., ACS Chem Biol, 2015, 10:1770-1777).

Также были описаны другие методы химического индуцирования TPD, такие как молекулярные клеи (Che et al., Bioorg Med Chem Lett, 2018, 28:2585-2592), AUTAC, ATTEC и LYTAC (Ding et al., Trends Pharmacol Sci, 2020, 41:464-474). Например, технология AUTAC следует аналогичному принципу индуцированной близости, но нацелена на деградацию белков посредством аутофагии (Daiki et al., Mol Cell, 2019, 76:797-810).

В своей совокупности, технологии TPD имеют ряд преимуществ по сравнению с обычными биохимическими ингибиторами (Pettersson and Crews, Drug Discov Today Technol, 2019, 31:15-27; Ding et al., Trends Pharmacol Sci, 2020, 41:464-474). Например, в отличие от обычных ингибиторов, агенты TPD функционируют субстехиометрически и обычно могут опосредовать последовательную деградацию множества молекул целевого белка (белков), что часто приводит к большей эффективности, чем выделенный целевой связывающий фрагмент, который они включают, и другие биохимические ингибиторы. Кроме того, поскольку ингибирование функции целевого белка (белков) агентами TPD в основном обусловлено деградацией, а не исключительно биохимическим ингибированием,

восстановление функции целевого белка (белков) обычно происходит медленнее, чем это наблюдается для биохимических ингибиторов. Агенты TPD также могут иметь улучшенную целевую селективность по сравнению с биохимическими ингибиторами.

Наконец, агенты TPD могут нацеливаться на белки, которые не поддаются

5 биохимическому ингибированию, взаимодействуя с карманами связывания, которые не влияют на биохимическую активность мишени, но все же допускают ее деградацию.

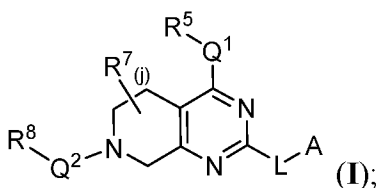
Однако современные технологии TPD связаны с некоторыми недостатками. К ним относятся беспорядочная деградация целевого белка (белков) во многих тканях и органах, а не только в ткани (тканях) и органе (органах), где целевой белок (белки) вовлечен в патологический процесс, что, как ожидается, приведет к нежелательным побочным эффектам лечения. Кроме того, устойчивость к этим технологиям может развиваться в результате мутаций или изменений в экспрессии компонентов UPS, таких как лигазы E3 (Ottis et al., ACS Chem Biol, 2019, 14:2215-2223; Zhang et al., Mol Cancer Ther, 2019, 18:1302-1311), что приводит к потере терапевтической эффективности. Таким образом, существует потребность в улучшенных/альтернативных способах и композициях для TPD.

Также желательно разработать улучшенные/альтернативные агенты TPD, которые опосредуют деградацию белков, участвующих в патогенезе рака и других заболеваний. Активирующие мутации в KRAS относятся к наиболее частым онкогенным изменениям, обнаруживаемым при раке человека (Simanshu et al., Cell, 2017, 170:17-33). В частности, мутантный KRAS(G12C) обнаруживается в ~15% аденокарцином легкого, ~8% колоректальных карцином и ~4% аденокарцином поджелудочной железы, а также при других видах рака (Jiao and Yang, Innovation (NY), 2020, 1:100035). Хотя мутантный KRAS исторически считался не поддающейся лечению мишенью для противоракового препарата, недавний прогресс привел к разработке ковалентно связывающихся фармакологических ингибиторов KRAS(G12C) (Ostrem et al., Nature, 2013, 503:548-551; Cannon et al., Nature, 2019, 575:217-223; O'Bryan, Pharmacol Res, 2019, 139:503-511; Hallin et al., Cancer Discov, 2020, 10:54-71). Хотя в клинике наблюдалась эффективность таких ингибиторов у пациентов с раком, также сообщалось о врожденной резистентности и рецидивах опухоли (Cannon et al., Nature, 2019, 575:217-223). Также начали выясняться механизмы, лежащие в основе врожденной и приобретенной резистентности к ковалентным ингибиторам KRAS(G12C), которые, например, опосредуются высокой передачей сигналов EGFR (Adachi et al., Clin Cancer Res, 2020, in press; Amodio et al., Cancer Discov, 2020; Hata and Shaw, Nat Med, 2020, 26:169-170; Jiao and Yang, Innovation (N Y), 2020, 1:100035; Koleilat and Kwong, Cancer Discov, 2020, 10:1094-1096; Ryan et al., Clin Cancer Res, 2020, 26:1633-1643; Xue et al., Nature, 2020, 577:421-425). Таким образом, KRAS(G12C) представляет

с собой привлекательную мишень для лекарственных средств, и желательно разработать агенты, которые индуцируют TPD KRAS(G12C). Также желательно разработать агенты, которые индуцируют деградацию как KRAS(G12C), так и одного или большего количества других белков, особенно тех, которые участвуют в опосредовании резистентности к ингибиторам KRAS(G12C).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагаются химеры деградационного белка, нацеленного на опухоль, называемые шаперон-опосредованными деградационными белками (ШАМР), содержащие первый фрагмент, который способен связываться с целевым белком (например, KRAS(G12C)) или белками, и второй фрагмент, который способен связывать шапероновый белок или белки или белковый компонент шапероновых комплексов (например, HSP90). Такие соединения ШАМР включают соединения, имеющие Формулу I:



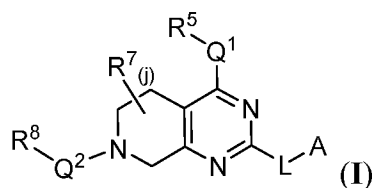
и их фармацевтически приемлемые соли, где L, A, Q¹, Q², R⁵, R⁷, R⁸ и j имеют значения, указанные в данном документе.

Также предлагаются композиции, содержащие описанные соединения Формулы I, а также способы их изготовления. В одном аспекте описанные соединения индуцируют целевую деградацию онкогенного белка опухоль-селективным образом и применимы для лечения рака и родственных патологических состояний.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

1. Общее описание соединений

В настоящем изобретении предлагаются соединения ШАМР, имеющие Формулу I:



и их фармацевтически приемлемые соли, где

A представляет собой химический фрагмент, который связывает белок HSP90;

L представляет собой линкер;

Q¹ представляет собой азотсодержащее гетероарильное или гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1-3 группами, выбранными из R⁶;

R⁵ представляет собой -C(O)Y или -S(O)₂Y;

5 Y представляет собой (C₁-C₆)алкил, гало(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, гало(C₂-C₆)алкенил, NH₂, -NH(C₁-C₆)алкил, -N[(C₁-C₆)алкил]₂, NHNH₂ или NHOH, при этом указанный (C₂-C₆)алкенил сам по себе или как указано в гало(C₂-C₆)алкенил, необязательно замещен (C₁-C₆)алкилом, гало(C₁-C₆)алкилом, гетероалкилом, гидрокси(C₁-C₆)алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)алкилом, или -C(O)N[(C₁-C₆)алкил]₂;

10 R⁶ представляет собой (C₁-C₆)алкил, гало(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси, гидрокси(C₁-C₆)алкил, циано(C₁-C₆)алкил, оксо, циано, гетероалкил, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)алкил, или -C(O)N[(C₁-C₆)алкил]₂, при этом указанный (C₁-C₆)алкил необязательно замещен гетероарилом;

15 R⁷ представляет собой галоген, гидроксил, (C₁-C₆)алкил, гало(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси, циклоалкил, гетероалкил, гидрокси(C₁-C₆)алкил или S(C₁-C₆)алкил;

j равно 1 или 2;

Q² представляет собой связь, -C(O)- или (C₁-C₃)алкилен;

20 R⁸ представляет собой циклоалкил, гетероциклический, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R⁹;

R⁹ представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, гало(C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, оксо, циано, -(C₁-C₆)алкилOR^c, -(C₁-C₆)алкилN(R^d)₂, -(C₁-C₆)алкилC(O)OR^d, OH, -(C₁-C₆)алкилC(O)N(R^d)₂, -(C₁-C₆)алкилO(C₁-C₆)алкилN(R^d)₂, -(C₁-C₆)алкилSOR^d, -(C₁-C₆)алкилS(O)₂R^d, -(C₁-C₆)алкилSON(R^d)₂, -(C₁-C₆)алкилSO₂N(R^d)₂, -(C₁-C₆)алкилциклоалкил, -(C₁-C₆)алкилгетероциклический, -(C₁-C₆)алкилгетероарил, -(C₁-C₆)алкиларил, -(C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси, CN, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, N(R^d)₂, -C(O)NR^d(C₁-C₆)алкилN(R^d)₂, -NR^d(C₁-C₆)алкилN(R^d)₂, -NR^d(C₁-C₆)алкилOR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, или CN, при этом каждый арил, циклоалкил, гетероциклический и гетероарил, отдельно и в сочетании с -(C₁-C₆)алкилциклоалкилом, -(C₁-C₆)алкилгетероциклическим, -(C₁-C₆)алкилгетероарилом, -(C₁-C₆)алкилгетероарилом, необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R^e;

R^c и R^d каждый независимо выбран из водорода, C₁-C₆алкила и гало(C₁-C₆)алкила;

и

R^c выбран из галогена, оксо, CN, NO₂, -N(R^d)₂, -OR^d, -C(O)OR^d, (C₁-C₆)алкила, -(C₁-C₆)алкилOR^c, гало(C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси, -(C₁-C₆)алкилC(O)OR^d, -(C₁-C₆)алкилC(O)N(R^d)₂, (C₂-C₆)алкенила, гало(C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, -(C₁-C₆)алкилSR^d, -(C₁-C₆)алкилOR^c, -(C₁-C₆)алкилN(R^d)₂, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^dC₁₋₆алкилN(R^d)₂, -NR^dC₁₋₆алкилN(R^d)₂, -NR^dC₁₋₆алкилOR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила.

2. Определения

В контексте данного документа форма единственного числа используется для обозначения одного или большего количества чем одного (*например*, по меньшей мере одного) грамматического объекта. Использование слова в единственном числе при применении в сочетании с термином «содержащий» может означать «один», но оно также соответствует значению «один или большее количество», «по меньшей мере один» и «один или более одного».

Применяемые в данном документе термины «около» и «приблизительно» обычно означают приемлемую степень погрешности измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Типовые степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10 % и более типично в пределах 5 % от заданного диапазона значений. Термин «по существу» означает более 50%, предпочтительно более 80% и наиболее предпочтительно более 90% или 95%.

В контексте настоящего документа термин «содержащий» или «содержит» применяется в отношении композиций, способов и их соответствующих компонентов, которые присутствуют в данном варианте осуществления, но допускают включение неуказанных элементов.

В контексте данного документа термин «состоящий по существу из» относится к тем элементам, которые необходимы для данного варианта осуществления. Термин допускает наличие дополнительных элементов, которые существенно не влияют на основную и новую или функциональную характеристику (характеристики) этого варианта осуществления изобретения.

Термин «состоящий из» относится к композициям, способам и их соответствующим компонентам, как описано в данном документе, которые исключают любой элемент, не упомянутый в этом описании варианта осуществления.

В контексте данного документа термин «алкил» означает насыщенный нециклический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий, если не

указано иное, от 1 до 10 атомов углерода, например, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₄)алкил.

Типовые алкилы с прямой цепью включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил и н-децил; в то время как насыщенные разветвленные алкилы включают изопропил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил,

5 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилпентил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, 2-метил-4-этилпентил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2-метил-4-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил, 3,3-диэтилгексил и т.п.

В контексте данного документа термин «алкенил» означает насыщенный нециклический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий, если не
15 указано иное, от 2 до 10 атомов углерода (например, (C₂-C₆)алкенил или (C₂-C₄)алкенил) и имеющий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Типовые линейные и разветвленные (C₂-C₁₀)алкенилы включают винил, аллил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутиленил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-метил-1-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 1-октенил, 2-октенил, 3-октенил, 1-ноненил, 2-ноненил, 3-ноненил, 1-деценил, 2-деценил, 3-деценил и т.п.

В контексте данного документа термин «алкинил» означает насыщенный нециклический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий, если не
25 указано иное, от 2 до 10 атомов углерода (например, (C₂-C₆)алкинил или (C₂-C₄)алкинил) и имеющий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Типовые алкинилы с прямой и разветвленной цепью включают ацетиленил, пропилил, 1-бутинил, 2-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-метил-1-бутинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 5-гексинил, 1-гептинил, 2-гептинил, 6-гептинил, 1-октинил, 2-октинил, 7-октинил, 1-нонинил, 2-нонинил, 8-нонинил, 1-децинил, 2-децинил, 9-децинил и т.п.

30 В контексте данного документа термин «циклоалкил» означает насыщенный моноциклический алкильный радикал, содержащий, например, от 3 до 10 атомов углерода (например, от 4 до 6 атомов углерода). Типовые циклоалкилы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил и циклодеканил.

35 Термин «оксо» относится к группе =O.

В контексте данного документа термин «галогеналкил» означает алкильную группу, в которой один или большее количество (включая все) водородных радикалов заменены галогеновой группой, при этом каждая галогеновая группа независимо выбрана из -F, -Cl, -Br и -I. Типовые галоалкильные группы включают трифторметил, бромметил, 1,2-дихлорэтил, 4-йодобутил, 2-фторпентил и т.п.

В контексте данного документа термин «алкокси» представляет собой алкильную группу, которая присоединена к другому фрагменту через кислородный линкер.

В контексте данного документа термин «галогеналкокси» представляет собой галогеналкильную группу, которая присоединена к другому фрагменту через кислородный линкер.

В контексте данного документа термин «алкилен» относится к алкильной группе, имеющей две точки присоединения. Алкиленовые группы с прямой цепью являются предпочтительными. Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают метиленэтилен, n-пропилен, изопропилен и т.п. Алкиленовые группы могут быть необязательно замещены одним или большим количеством заместителей.

В контексте данного документа термин «гетероциклил» означает моноциклическую гетероциклическую кольцевую систему, которая представляет собой либо насыщенное кольцо, либо ненасыщенное неароматическое кольцо, содержащее, насколько позволяют размер и валентность, до 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероцикл может быть присоединен через любой гетероатом или атом углерода. Типовые гетероциклы включают морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиринил, тетрагидропиримидинил и т.п.

В контексте данного документа термин «гетероарил» означает, насколько позволяет определенный размер, моноциклическое или полициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее атом углерода в кольце и один или большее количество гетероатомов в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. Типовые гетероарильные группы включают пиридил, фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, хинолинил, пиразолил, изотиазолил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, триазолил, тиadiaзолил, изохинолинил, индазолил, бензоксазолил, индолизифурил, тетразолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиadiaзолил, бензоксадиазолил, индолил, тетрагидроиндолил, азаиндолил, имидазопиридил, хиназолинил, пуринил, бензотиенил и т.п. Точка присоединения гетероароматического или гетероарильного кольца к другой группе может находиться

либо у атома углерода, либо у гетероатома гетероароматического или гетероарильного кольца.

В контексте данного документа термин «галоген» или «гало» означает F, Cl, Br или I.

5 Когда гетероциклическая или гетероарильная группа содержит атом азота, она может быть замещена или незамещена в зависимости от валентности.

Термины «линкер» или «привязка», применяемые взаимозаменяемо, относятся к химическому фрагменту, который соединяет два других фрагмента (например, первый связывающий фрагмент и второй связывающий фрагмент). Линкер может ковалентно
10 соединять первый связывающий фрагмент и второй связывающий фрагмент. В одном аспекте линкер не расщепляется *in vivo*. В одном аспекте линкер содержит одну или большее количество систем циклических колец. В другом аспекте линкер содержит алкильную цепь, необязательно замещенную и/или прерванную одной или большим количеством химических групп. В одном аспекте линкер обладает оптимальными
15 пространственными и химическими свойствами для осуществления оптимальной терапевтической активности. В одном аспекте линкер не влияет на способность первого связывающего фрагмента и/или второго связывающего фрагмента связывать их соответствующие мишени (например, HSP90 и KRAS(G12C)). В одном аспекте линкер
20 изменяет способность первого связывающего фрагмента и/или второго связывающего фрагмента связывать их соответствующие мишени (например, HSP90 и KRAS(G12C)).

Термин KRAS относится к белковому продукту протоонкогена KRAS, гену GTPазы.

Термин «KRAS(G12C)» относится к белковому продукту гена KRAS, несущего мутацию, которая приводит к замене аминокислоты глицин в положении 12 KRAS на
25 цистеин.

Термин «HSP90» относится в совокупности, по отдельности или в различных комбинациях к белковым продуктам представителей семейства генов белка теплового шока 90 (90 кДа), включая: HSP90AA1 (HSP90-альфа или HSP90), α HSP90AB1 (HSP90-
30 бета или HSP90), HSP90B1 β (GRP94) и TRAP1.

При применении в связи с описанием химической группы, которая может иметь множество точек присоединения, дефис (-) обозначает точку присоединения этой группы к переменной, для которой она определена. Например, $-NR^aR^b$ и $-C(O)NR^a(C_{1-4}$ алкилен) NR^aR означают, что точка присоединения этих групп приходится на атом азота и атом углерода соответственно.

35 Хеш-связь, как в “”, представляет собой точку, в которой изображенная группа

присоединяется к определенной переменной.

Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер имеет чистоту по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по весу относительно всех других стереоизомеров. Процент чистого веса по отношению ко всем другим стереоизомерам представляет собой отношение веса одного стереоизомера к весу других стереоизомеров. Например, когда один энантиомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по весу. Процент оптической чистоты по весу представляет собой отношение веса энантиомера к весу энантиомера плюс вес его оптического изомера.

Для применения в лекарственных средствах фармацевтически приемлемые соли описанных соединений относятся к нетоксичным фармацевтически приемлемым солям. Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислые/анионные или основные/катионные соли. Пригодные фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли соединений, описанных в данном документе, включают, например, соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная, фосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая, бензойная, метансульфоновая и п-толуолсульфоновые кислоты). Соединения по настоящему изобретению с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(и) основанием(ями). Пригодные фармацевтически приемлемые основные соли включают, например, соли аммония, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия) и соли щелочноземельных металлов (такие как соли магния и кальция). Соединения с четвертичной аммониевой группой также содержат противоион, такой как хлорид, бромид, йодид, ацетат, перхлорат и т.п. Другие примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адьюванту или несущей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или несущие среды, которые можно применять в описанных в данном документе композициях, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота,

сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как протаминасульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

Любые композиции или способы, представленные в данном документе, могут быть объединены с одной или большим количеством из любых других композиций и способов, представленных в данном документе.

В контексте данного документа термин «субъект» относится к человеку и животным, отличным от человека, включая ветеринарных субъектов. Термин «животное, отличное от человека» включает всех позвоночных, например, млекопитающих и не являющихся млекопитающими, таких как приматы, мыши, кролики, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, куры, земноводные и рептилии. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения субъектом является человек, и его можно называть пациентом.

В контексте данного документа термины «лечить», «лечение» или «воздействие» предпочтительно относятся к действию, направленному на получение полезного или желаемого клинического результата, включая, помимо прочего, облегчение или улучшение одного или большего количества признаков или симптомов заболевания или патологического состояния, уменьшение степени заболевания, стабильность (т.е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, облегчение или ослабление тяжести патологического состояния заболевания, уменьшение скорости или времени до прогрессирования, а также ремиссию (частичную или полную), выявляемую или не выявляемую. «Лечение» может также означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. Лечение не обязательно должно быть излечивающим.

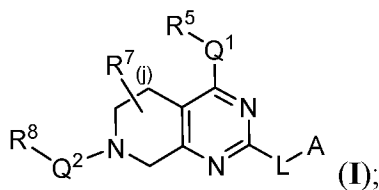
«Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для лечения заболевания у субъекта. Терапевтически эффективное количество можно вводить за один или большее количество приемов. В одном аспекте терапевтически эффективное количество относится к дозе от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела/день.

Термины «вводить», «введение» или «прием» включают любой способ доставки фармацевтической композиции или агента в организм субъекта или в конкретную область в организме или на субъекте. В некоторых вариантах осуществления настоящего

изобретения агент вводят внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутривожно, интраназально, перорально, чрескожно или через слизистую оболочку. В предпочтительном варианте настоящего изобретения агент вводят внутривенно. В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения агент вводят перорально. Введение агента может выполняться несколькими людьми, работающими согласованно. Введение агента включает, например, назначение агента для введения субъекту и/или предоставление инструкций, непосредственно или опосредованно, для приема конкретного агента, либо путем самостоятельного введения, например, перорально, подкожно, внутривенно через центральную линию и т.д.; либо для введения обученным специалистом, например, внутривенно, внутримышечно, интратуморально и т.д.

3. Соединения

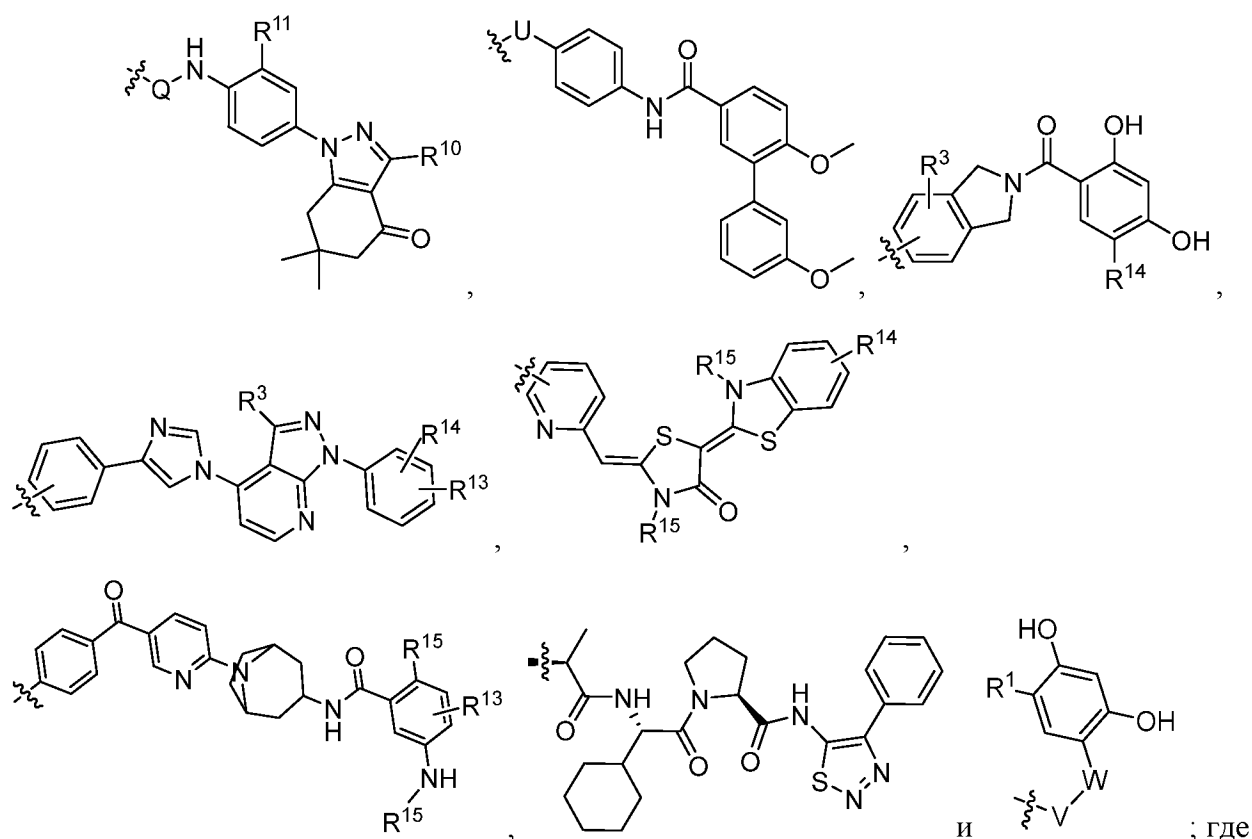
В первом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается соединение Формулы I :



или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как описано выше.

Во втором варианте осуществления настоящего изобретения A в соединении Формулы I выбран из

20



Q и U каждый независимо выбран из фенила, гетероарила, гетероциклила и
 5 циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R²;

R¹³ и R¹⁴ каждый независимо выбран из водорода, галогена, -CN, (C₁-C₄)алкила, гало(C₁-C₄)алкила и -C(O)NR^aR^b;

R¹⁵ представляет собой водород, (C₁-C₄)алкил или гало(C₁-C₄)алкил;

10 W представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R²;

V представляет собой фенил или 5-9-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R³;

15 R¹ представляет собой гало, (C₁-C₄)алкил, галоген(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или гало(C₁-C₄)алкокси;

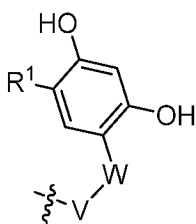
R² представляет собой (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, (C₂-C₆)алкенил, гало(C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, гало(C₂-C₆)алкинил, CN, -C₁₋₄алкилOR^a, -OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -C(O)NR^a(C₁₋₄алкилен)OR^a, -C(O)NR^a(C₁₋₄алкилен)NR^aR^b, -C(O)NR^a(C₁₋₄алкилен)OR, -NR^aR^b, -O(C₁₋₄алкилен)NR^aR^b, -SH, -S(C₁₋₄алкил), -C₁₋₄алкилNR^aR^b, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -SO₂NR^aR^b, -NR^a(C₁₋₄алкил)OR^a, -NR^a(C₁₋₄алкил)NR^aR^b, -C₁₋₆алкилC(O)NR^aR^b, фенил или 5-7-членный

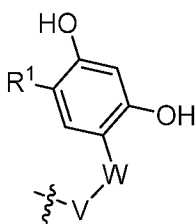
гетероарил, при этом указанный фенил и 5-7-членный гетероарил необязательно и независимо замещены 1-3 группами, выбранными из R⁴;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода и (C₁-C₄)алкила, при этом указанный (C₁-C₄)алкил необязательно замещен одним или большим количеством атомов галогена или 3-7-членным гетероциклилом, или обеими; и

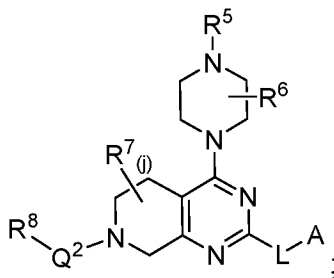
R³ и R⁴ каждый независимо представляют собой гало, -NR^aR^b, (C₁-C₄)алкил, гало(C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкокси или гало(C₁-C₄)алкокси, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I.

В третьем варианте осуществления настоящего изобретения, А в соединении



10 Формулы I представляет собой , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть третьего варианта осуществления настоящего изобретения, А в соединении Формулы I выбран из структуры, соответствующей положению А в приведенных в качестве примеров соединениях 187-351, 15 при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго варианта осуществления настоящего изобретения.

В четвертом варианте осуществления настоящего изобретения соединение Формулы I представляет собой Формулу:



20 или его фармацевтически приемлемую соль, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго или третьего варианта осуществления настоящего изобретения.

В пятом варианте осуществления настоящего изобретения R⁵ представляет собой – C(O)Y, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для 25 Формулы I или второго, третьего или четвертого варианта осуществления настоящего изобретения.

В шестом варианте осуществления настоящего изобретения Y представляет собой (C₁-C₆)алкил, гало(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, гало(C₂-C₆)алкенил или NH₂, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого или пятого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть шестого варианта осуществления настоящего изобретения, Y представляет собой C(O)CH₃, C(O)CHCH₂, C(O)CH₂CH₃, C(O)CF₃, C(O)CFCH₂, C(O)CCH₃ или C(O)NH₂, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого или пятого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть шестого варианта осуществления настоящего изобретения, Y представляет собой C(O)CHCH₂, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого или пятого варианта осуществления настоящего изобретения.

В седьмом варианте осуществления настоящего изобретения R⁶ представляет собой циано(C₁-C₆)алкил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого или шестого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть седьмого варианта осуществления настоящего изобретения, R⁶ представляет собой CH₂CN, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого или шестого варианта осуществления настоящего изобретения.

В восьмом варианте осуществления настоящего изобретения j равно 0, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого варианта осуществления настоящего изобретения.

В девятом варианте осуществления настоящего изобретения Q² представляет собой связь, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или восьмого варианта осуществления настоящего изобретения.

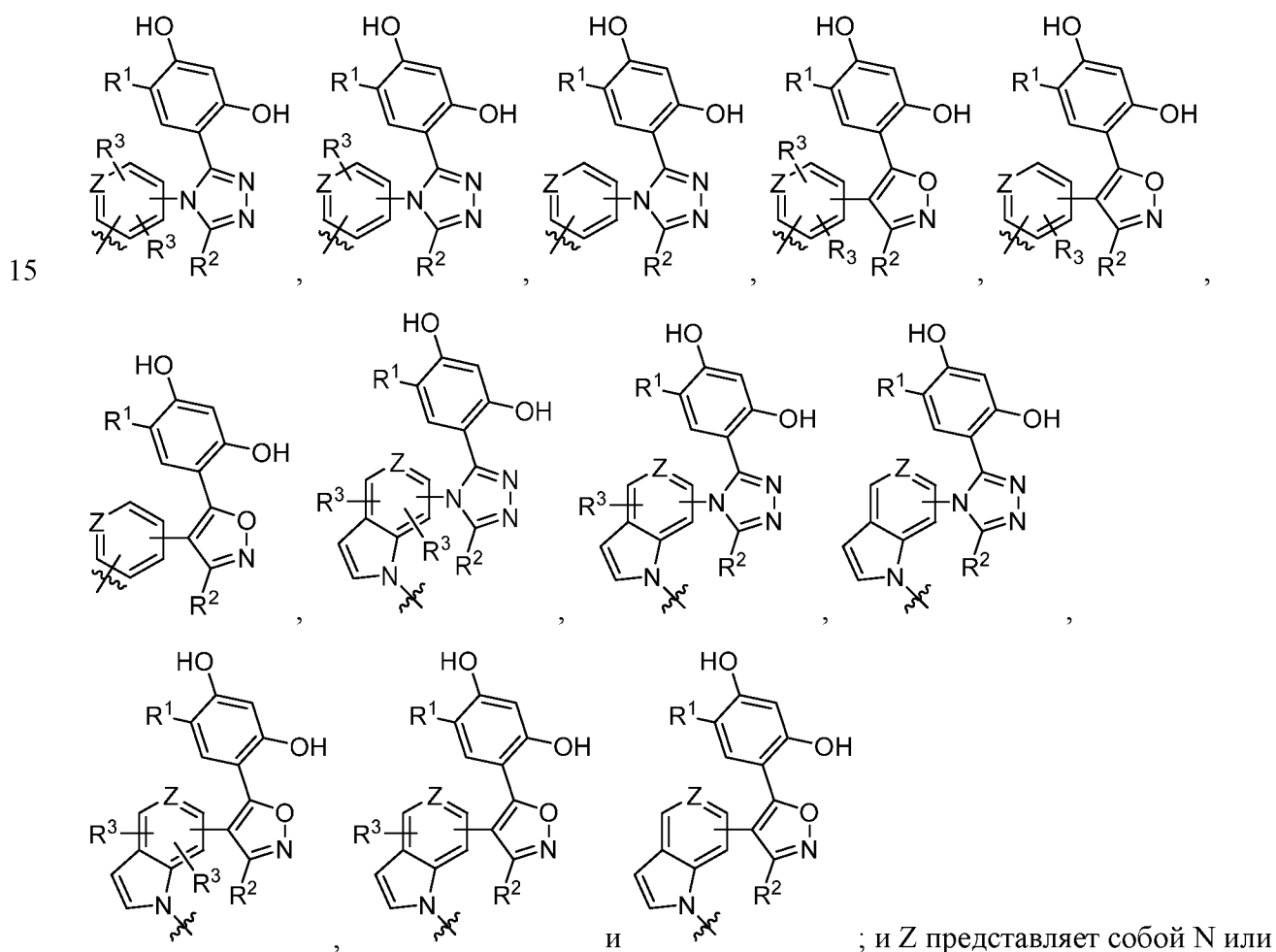
В десятом варианте осуществления настоящего изобретения R⁸ представляет собой арил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R⁹, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого или девятого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть десятого варианта осуществления настоящего изобретения, R⁸ представляет собой нафтил, необязательно

замещенный 1-3 группами, выбранными из R^9 , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для **Формулы I** или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого или девятого варианта осуществления настоящего изобретения.

5 В одиннадцатом варианте осуществления настоящего изобретения R^9 выбран из галогена, (C_1-C_6) алкила и OH, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для **Формулы I** или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого или десятого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть одиннадцатого варианта

10 осуществления настоящего изобретения, R^9 выбран из хлора и OH, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для **Формулы I** или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого или десятого варианта осуществления настоящего изобретения.

В двенадцатом варианте осуществления настоящего изобретения A выбран из



CH, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для **Формулы I** или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого,

20 десятого или одиннадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В

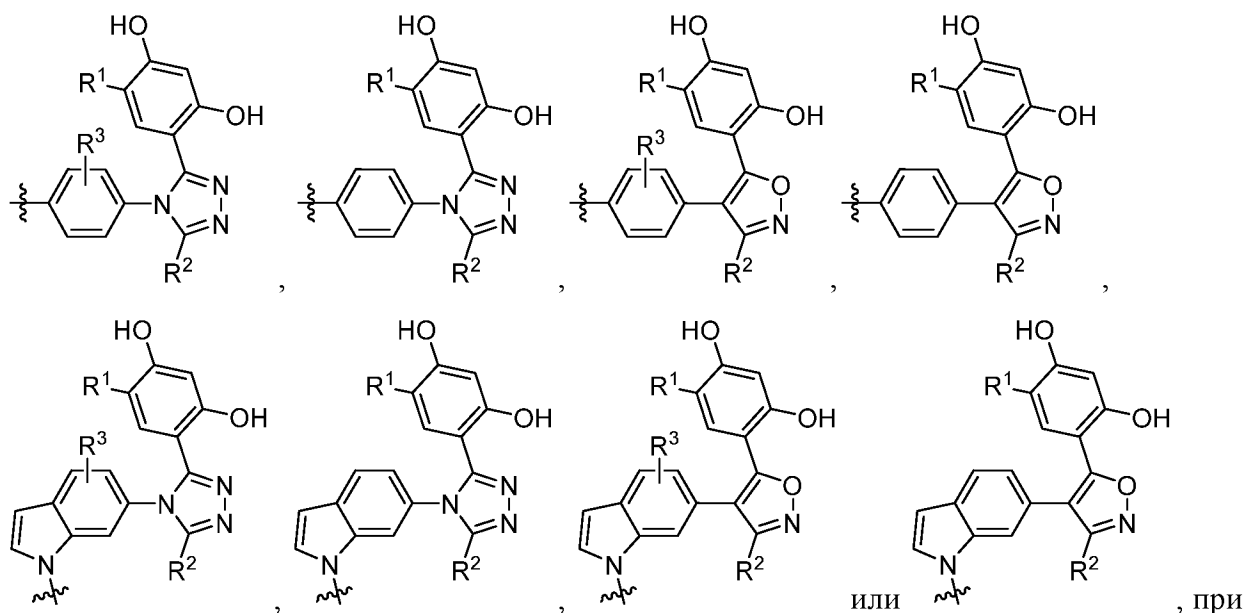
альтернативном варианте, как часть двенадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, А выбран из приведенной выше формулы; и Z представляет собой СН, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого или одиннадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.

5

В тринадцатом варианте осуществления настоящего изобретения R³ независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил или галоген, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого или двенадцатого

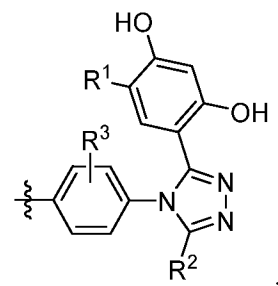
10

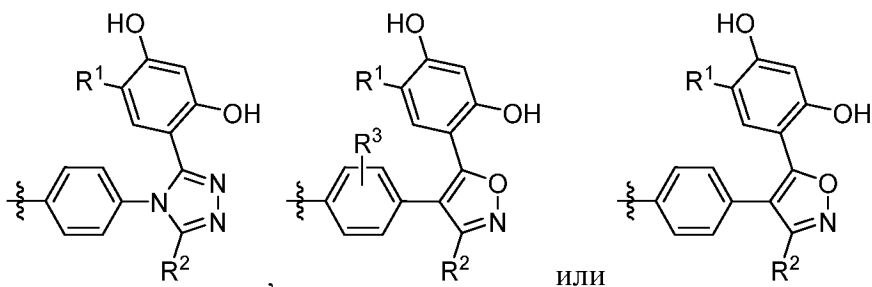
варианта осуществления настоящего изобретения. В четырнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения А представляет собой



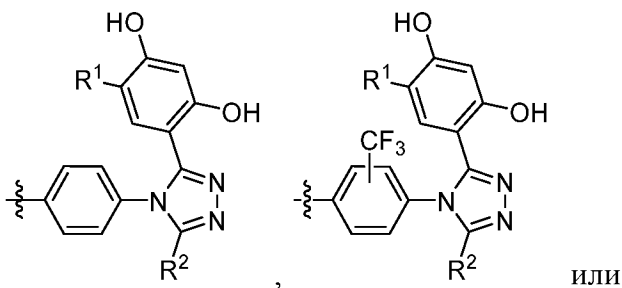
15 этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого или тринадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть четырнадцатого варианта

осуществления настоящего изобретения, А представляет собой

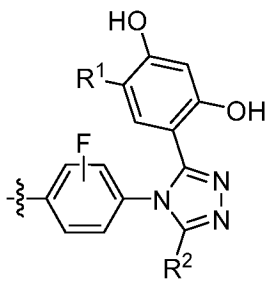




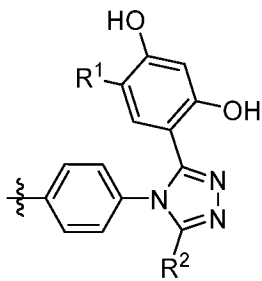
5 , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого или тринадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего



изобретения, А представляет собой



10 , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого или тринадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, А представляет собой



15 , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого или тринадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В другом альтернативном варианте, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, выбирают из структур, соответствующих положению А в приведенных в качестве примеров соединениях 187-351,

при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого или тринадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.

5 В пятнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой галоген или (C_1-C_4) алкил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого или четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном
10 варианте, как часть пятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, R^1 представляет собой хлор, изопропил, метил, пропил или этил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого или четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть пятнадцатого варианта осуществления
15 настоящего изобретения, R^1 представляет собой хлор, изопропил или этил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого или четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.
20

В шестнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ или $-C(O)NR^a(C_{1-4}\text{алкилен})NR^aR^b$, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого или пятнадцатого варианта осуществления
25 настоящего изобретения.

В семнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода и (C_1-C_4) алкила, при этом указанный (C_1-C_4) алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена или 6-членным гетероциклом, при этом
30 остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого или шестнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.

В восемнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения R^2
35 представляет собой OH , $-C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, -

$C(O)NH(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)NHCH(CH_3)CF_3$, $-C(O)NH$ циклопропил, $-C(O)NH$
 метилциклопропил, $C(O)NH_2$ или $-C(O)NH(CH_2)_2$ пиперидинил, при этом остальные
 переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего,
 четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого,
 5 двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого или
 семнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном
 варианте, как часть восемнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, R^2
 представляет собой $-C(O)NHCH_2CF_3$ или OH , при этом остальные переменные являются
 такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого,
 10 шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого,
 тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого или семнадцатого варианта
 осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть
 восемнадцатого варианта осуществления, R^2 представляет собой OH , при этом остальные
 переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего,
 15 четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого,
 двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого или
 семнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.

В девятнадцатом варианте L выбран из $-Het^1-X^1-$, $-Het^1-$, $-Het^1-Het^2-X^1-$, $-Het^1-Het^2-$,
 $-NR^d-(CH_2)_m-X^3-NR^c-(CH_2)_m-Het^1-X^1-Het^2-X^2-$, $-NR^c-(CH_2)_m-Het^1-X^1-Het^2-X^2-$, $-Het^1-X^1-Het^2-$
 20 X^2- , $O-(CH_2)_m-NR^c-X^1-(CH_2)_m-NR^d-$, $-X^1-NR^c-X^2-O-(CH_2)_m-NR^d-$, $-X^1-Het^1-X^2-Het^2-(CH_2)_mO-$,
 $O-Het^1-$, $O-Het^1-X^1-$, $-X^1(OCH_2CH_2)_n-NR^c-$, $-(CH_2)_mNR^c-$, $-(CH_2)_m-$, $-O-$, X^1NR^c- , $-NR^c-$
 $(CH_2)_m-X^1-Het^1-X^2-$, $-NR^d-(CH_2)_m-X^3-NR^c-(CH_2)_m-Het^1-X^1-Het^2-X^2-$, $O-Het^1-X^1-(CH_2)_m-NR^d-$,
 $-X^1-NR^c-X^2-(CH_2)_m-NR^d$, $X^1-Het^1-X^2-NR^c-X^3-Het^2-(OCH_2CH_2)_n-(CH_2)_m-NR^d-(CH_2)_m-$, $-NR^d-$
 $(CH_2)_m-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-$, $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-NR^c-(CH_2)_p$, $X^1-Het^1-X^2-NR^c-X^3-Het^2-$
 25 $(OCH_2CH_2)_n-NR^d-(CH_2)_m-$, $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-Het^1-X^2-Het^2-X^3-$, $O-X^1-Het^1-$, $-O(CH_2)_m-X^1-Het^1-$
 $X^2-Het^2-X^3-$, $-O(CH_2)_m-X^1-NR^c-(CH_2)_p-Het^1-X^2-Het^2-X^3-$, $O-(CH_2)_m-NR^c$, $O-X^1-Het^1-X^2-$, $-X^1-$
 $NR^c-(CH_2)_m-Het^1-X^2-Het^2-X^3-(CH_2)_p-NR^d-(CH_2)_p-$, $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-(CH)CH_3-Het^1-X^2-Het^3-$
 X^3- , $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_p-Het^1-X^2-Het^2-X^3-$, $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-NR^d-(CH_2)_p-Het^1-X^2-Het^2-X^3-$,
 $-NR^c-(CH_2)_m-NR^d-X^1-Het^1-X^2-$, $Het^1-X^1-Het^2-X^2-$, $-Het^1-X^1-Het^2-X^2-O-$, $-O(CH_2)_m-Het^1-(CH_2)_p-$
 30 $O(CH_2)_m-NR^c-X^2-$, $-O(CH_2)_m-Het^1-(CH_2)_p-O(CH_2)_m-NR^c-X^2-$, $-Het^1-O-(CH_2)_m-X^1-Het^2-X^2-$, $-$
 $Het^1-O-(CH_2)_m-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_m-Het^2-X^2-$, $-Het^1-X^1-NR^c-(CH_2)_m-$, $-Het^1-X^1-Het^2-$
 Het^3-X^2- , $-Het^1-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_m-$, $-Het^1-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_nHet^2-(CH_2)_m-X^2-$, $-$
 $Het^1-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-$, $-Het^1-X^1-NR^c-(CH_2)_m-Het^2-X^2-Het^3-(CH_2)_m-$, $-Het^1-X^1-Het^2-$
 $(CH_2)_m-Het^3-X^2-$, $-Het^1-X^1-Het^2-$, $-Het^1-X^1-NR^c-$, $-Het^1-X^1-NR^c-(CH_2)_m-Phe-X^2-Het^2-(CH_2)_m-$, $-$
 35 $Het^1-X^1-Het^2-Het^3-$, $-Het^1-X^1-Het^2-(CH_2)_m-Het^3-X^2-(CH_2)_p-NR^c-(CH_2)_m-$, $-Het^1-X^1-Het^2-(CH_2)_m-$

$\text{Het}^3-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^3\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$
 $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$
 $(\text{CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Phe-X}^2\text{-NR}^c\text{-X}^3\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Phe-X}^2\text{-}$
 $\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-Phe-X}^1\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-Phe-}$
5 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-}$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$
 $(\text{CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-}$, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Phe-NH-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-}$, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Phe-}$
 $\text{NH-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Phe-X}^1\text{-NR}^c\text{-}$
10 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-}$
 $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-}$
 $\text{C(O)-NR}^d\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-}$, или $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-}$
 $\text{Het}^2\text{-X}^2\text{-}$, $\text{C(O)O- X}^1\text{-Het}^1\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^2\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-}$
 $(\text{CH}_2)_p\text{-O-(CH}_2)_m\text{-}$, $\text{O(CH}_2)_m\text{C(O)}$, $-\text{OC(O)-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^d\text{-}$, $-\text{OC(O)-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-O-(CH}_2)_m\text{-}$
15 $\text{NR}^d\text{-}$, $\text{OC(O)Het}^1\text{-}$, $-\text{OC(O)-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-NR}^d\text{-}$, $\text{OC(O)Het}^1\text{-Het}^2\text{-}$, $-\text{OC(O)-NR}^c\text{-}$
 $(\text{CH}_2)_m\text{C(O)-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-}$, $\text{O-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-}$ и $\text{O-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-}$;

Het^1 , Het^2 и Het^3 каждый независимо представляет собой фенил, 4-6-членный гетероциклил, 5-7-членный гетероарил или 4-6-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкилом;

X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой C(O) или $(\text{CH}_2)_r$; и
 m , n , o , p , q и r каждый независимо представляют собой целые числа, выбранные из
0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше
для **Формулы I** или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого,
девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого,
25 пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого или восемнадцатого варианта осуществления
настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть девятнадцатого варианта
осуществления настоящего изобретения, L выбран из $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-Het}^2\text{-X}^1\text{-}$, $-\text{X}^1\text{-Het}^1\text{-}$
 $\text{X}^2\text{-Het}^2\text{-(CH}_2)_m\text{O-}$, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-}$, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$, $-\text{NR}^c\text{-}$
 $(\text{CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_p\text{-}$, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-}$, $-\text{O(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-}$, $-\text{O(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-}$, $-\text{X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^d\text{-}$
30 $(\text{CH}_2)_p\text{-}$, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-(CH)CH}_3\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^3\text{-X}^3\text{-}$, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-(CH}_2)_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-}$
 $\text{X}^3\text{-}$, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-NR}^d\text{-(CH}_2)_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-}$, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^d\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-}$, $\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-}$
 $\text{Het}^2\text{-X}^2\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-O-}$, $-\text{O(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-(CH}_2)_p\text{-O(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-X}^2\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-O-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-}$
 $\text{Het}^2\text{-X}^2\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-O-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{(CH}_2)_m\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-}$
35 $\text{X}^1\text{-Het}^2\text{-Het}^3\text{-X}^2\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{(CH}_2)_m\text{-}$, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{Het}^2\text{-(CH}_2)_m\text{-}$

X^2 -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-Het}^3\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^3\text{-X}^2$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Phe-X}^2\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-Het}^3$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^3\text{-X}^2\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-O}$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^3\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^2\text{-X}^2$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2$ -, $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Phe-X}^2\text{-NR}^c\text{-X}^3$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Phe-X}^2\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^c\text{-Phe-X}^1$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-Phe-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o$ -, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Phe-NH-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2$ -, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Phe-NH-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Phe-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^1$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p$ -, и $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2$ -, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого или восемнадцатого вариантов осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, L представляет собой $-\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-*}$ -, $-\text{Het}^1\text{-Het}^2\text{-X}^1\text{-*}$ -, $*\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{O}$ -, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-*}$ -, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-*}$ -, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-*}$ -, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-*}$ -, $-\text{O(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-*}$ -, $-\text{O(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-*}$ -, $*\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^d\text{-(CH}_2\text{)}_p$ -, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-(CH)}\text{CH}_3\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^3\text{-X}^3\text{-*}$ -, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-*}$ -, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-NR}^d\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-*}$ -, $-\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^d\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-*}$ -, $*\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-O}$ -, $*\text{-O(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-O(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^c\text{-X}^2$ -, $-\text{O(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-O(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^c\text{-X}^2\text{-*Het}^1\text{-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2$ -, $*\text{-Het}^1\text{-O-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^2\text{-X}^2$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-Het}^3\text{-X}^2$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{(CH}_2\text{)}_m$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^2$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-Het}^3\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^3\text{-X}^2$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Phe-X}^2\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-Het}^3$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^3\text{-X}^2\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-O}$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^3\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^2\text{-X}^2$ -, $*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$

$(\text{CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2$, $^*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Phe-X}^2\text{-NR}^c\text{-X}^3$ -, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Phe-X}^2\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^c\text{-Phe-X}^1$ -, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-Phe-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m$ -, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p$ -, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-}$

5 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2$ -, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o$ -, $^*\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Phe-NH-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2$ -, $^*\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Phe-NH-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o$ -, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Phe-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p$ -, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^1$ -, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2\text{)}_p$ или $^*\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2$ -; где * указывает точку присоединения к А и при этом остальные переменные являются такими же, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого,

15 четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого или восемнадцатого вариантов осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, L представляет собой -
 $\text{Het}^1\text{-X}^1$ -, $\text{-Het}^1\text{-Het}^2\text{-X}^1$ -, $^*\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{O-}$ -, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2$ -, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n$ -, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_p$ -, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3$ -, $\text{-O(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3$ -, $\text{-O(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3$ -, $^*\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NR}^d$ -, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-(CH)}\text{CH}_3\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3$ -, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3$ -, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-NR}^d\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3$ -, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^d\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2$ -, $^*\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2$ -, $^*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-O-}$ -, $^*\text{-O(CH}_2\text{)}_m\text{-Het}^1\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-O(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^c\text{-X}^2$ -, или $^*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2$ -, при этом остальные переменные являются

25 такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого или восемнадцатого вариантов осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, L

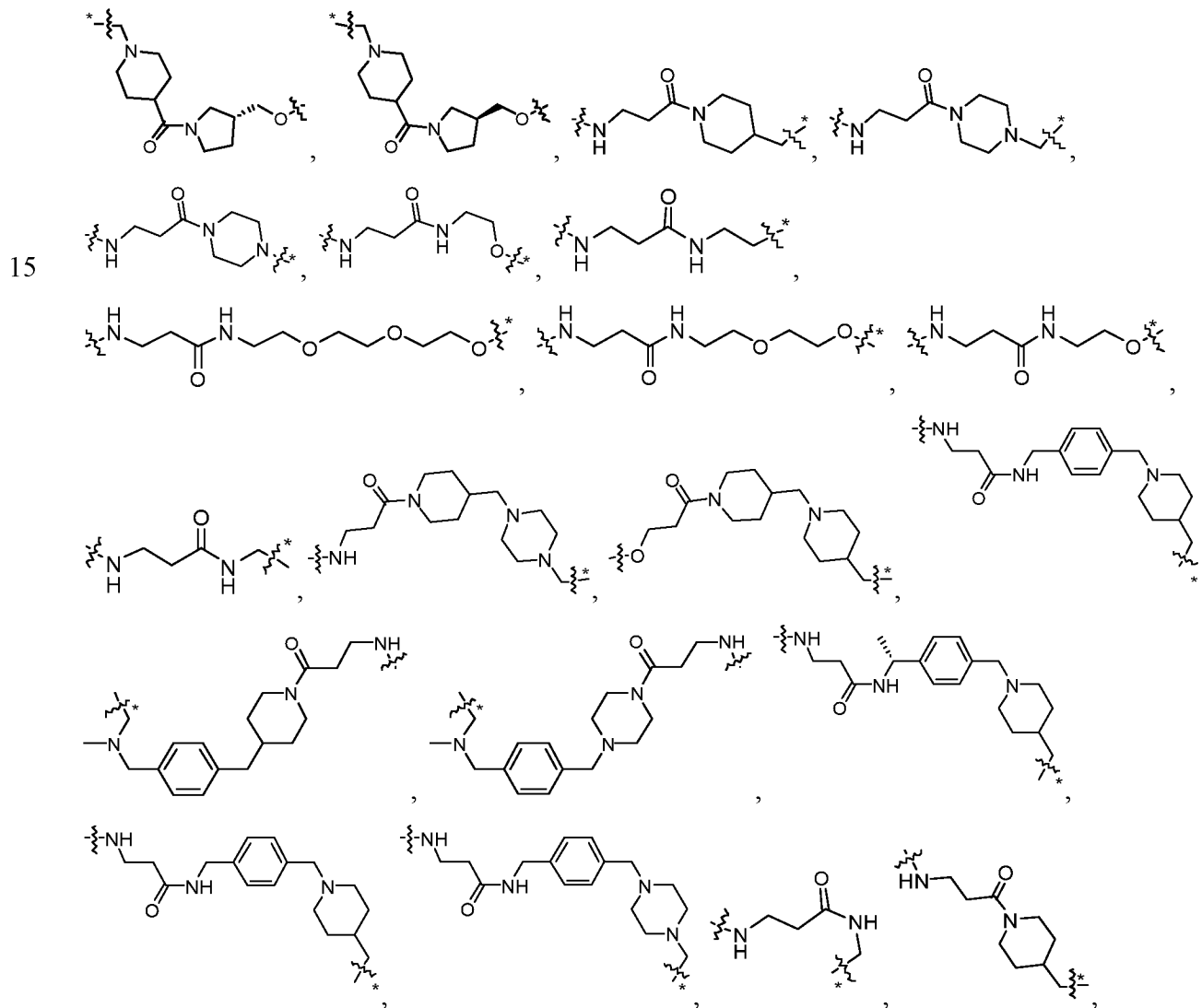
30 представляет собой $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_p$ или $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3$ -, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого или восемнадцатого вариантов осуществления настоящего

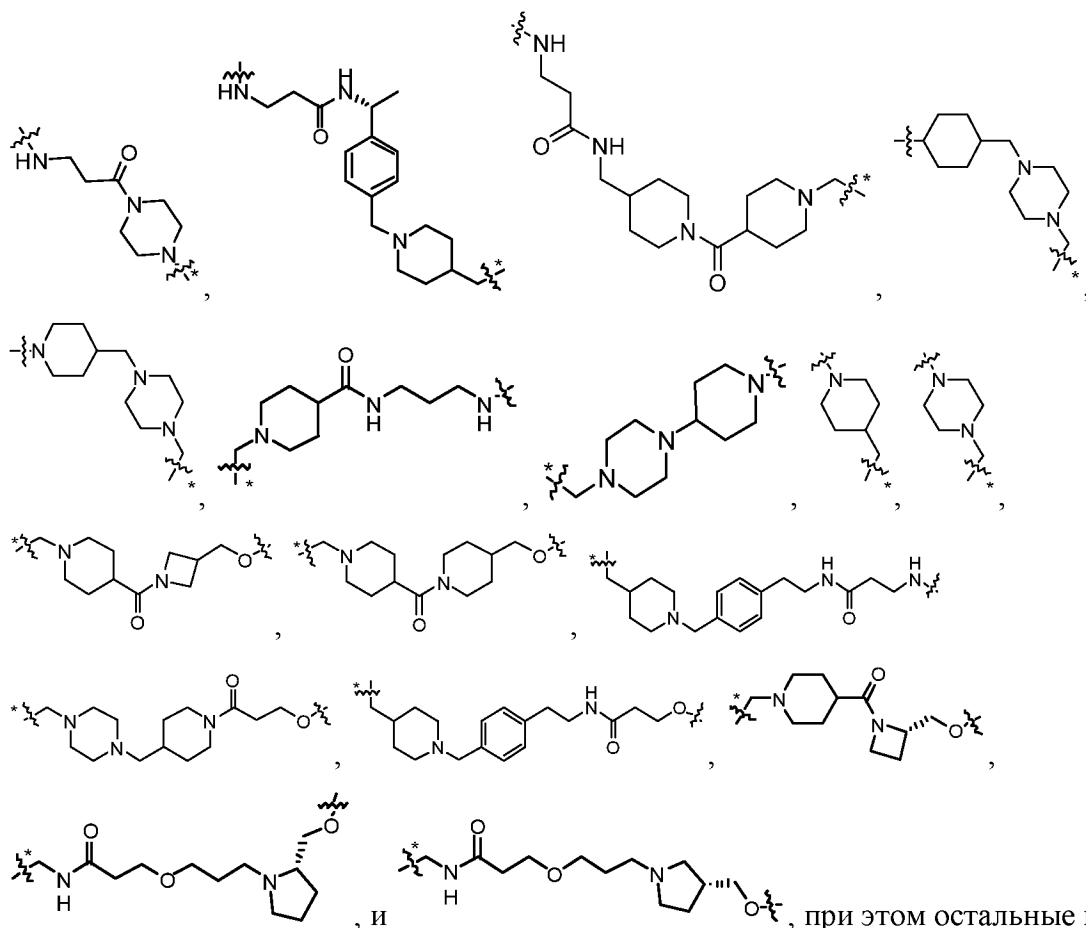
35 изобретения.

В двадцатом варианте настоящего изобретения Het¹ и Het² каждый независимо представляет собой фенил или 4-6-членный гетероцикл, где остальные переменные являются такими, как описано выше для девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть двадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, Het¹ и Het² каждый независимо представляет собой пиперидинил, фенил, азетидинил, пиперазинил или пирролидинил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.

В двадцать первом варианте осуществления настоящего изобретения каждый из m, n, o, p, q и r независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для девятнадцатого или двадцатого вариантов осуществления настоящего изобретения.

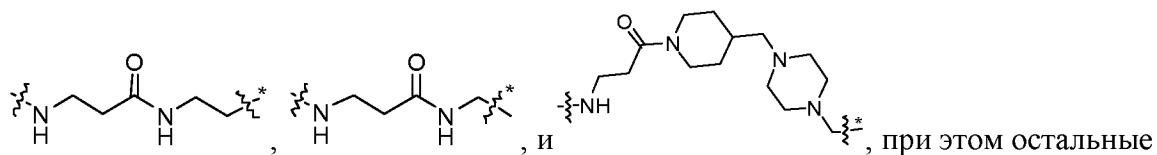
В двадцать втором варианте осуществления настоящего изобретения L выбран из





являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого, восемнадцатого, девятнадцатого, двадцатого или двадцать первого вариантов

10 осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть двадцать второго варианта осуществления настоящего изобретения, L выбран из



15 переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого, восемнадцатого, девятнадцатого, двадцатого или двадцать первого вариантов

20 осуществления настоящего изобретения. В другом альтернативном варианте, как часть двенадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, выбирают из структур, соответствующих положению L в приведенных в качестве примеров соединениях 187-351, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или

второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого или одиннадцатого вариантов осуществления настоящего изобретения.

Примеры конкретных соединений приведены ниже и включены как часть настоящего изобретения. Также включены свободные основания и солевые формы этих соединений.

4. Применение, состав и введение

Соединения и композиции, описанные в данном документе, обычно применимы в качестве противоопухолевой терапии. В одном аспекте описанные соединения и композиции функционируют как шаперон-опосредованные деградиционные белки (CHAMP), в которых одна часть соединений отвечает за связывание KRAS(G12C), а другая часть отвечает за связывание с HSP90 или другими шапероновыми белками или белковыми компонентами шапероновых комплексов (например, члены семейства HSP70). Механизмы их действия включают, помимо прочего, деградацию KRAS(G12C) и тем самым препятствуют последующим сигналам, которые могут привести к ингибированию роста раковых клеток и/или индукции гибели раковых клеток или других функций KRAS или KRAS(G12C). В одном аспекте описанные соединения вызывают деградацию KRAS(G12C).

В одном аспекте описанные соединения и композиции включают шапероны или шапероновые комплексные связующие вещества, которые имеют различный диапазон аффинности связывания. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения желательно применять связующие вещества с высокой аффинностью, связующие вещества со средней аффинностью или связующие вещества с низкой аффинностью. Поскольку HSP90-связывающий фрагмент, который взаимодействует с N-концевым АТФ-связывающим карманом HSP90, может ингибировать активность HSP90 и индуцировать деградацию белков-клиентов HSP90 (Schopf et al., Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18:345-360), некоторые молекулы CHAMP могут не только индуцировать деградацию желаемого белка или белков-мишеней (которые могут быть или не быть белками-клиентами HSP90), но также одновременно индуцировать деградацию белков-клиентов HSP90. EGFR и ERBB2 (HER2) являются двумя такими белками-клиентами HSP90 (Xu et al., J Biol Chem, 2001, 276:3702-3708). Такие комбинации активностей деградации могут повышать биологическую активность молекул CHAMP по сравнению с другими технологиями TPD, направленными на ту же мишень (мишени), и могут обходить механизмы устойчивости к ингибиторам и деструкторам KRAS (G12C), такие как опосредованные путем EGFR.

В одном аспекте описанные соединения и композиции функционируют как СНАМР, нацеленные на опухоль, в которых одна часть соединений отвечает за связывание KRAS(G12C), а другая часть отвечает за связывание с HSP90 или другими шапероновыми белками или белковыми компонентами шапероновых комплексов (например, члены семейства HSP70). В одном аспекте описанные соединения и композиции имеют пролонгированное фармакокинетическое воздействие на раковые клетки и опухоли по сравнению с нормальными клетками, тканями и органами (Kamal et al., Nature, 2003, 425:407-410; Vilenchik et al., Chem Biol, 2004, 11:787-797). В одном аспекте описанные соединения обладают повышенным терапевтическим индексом по сравнению с другими деструкторами и ингибиторами KRAS(G12C).

Таким образом, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения состояний, которые отвечают на деградацию KRAS(G12C), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений или композиций, описанных в данном документе. Также предлагается применение одного или нескольких соединений или композиций, описанных в данном документе, в изготовлении лекарственного средства для лечения состояний, которые отвечают на деградацию KRAS(G12C). Кроме того, предусмотрено применение соединения или композиции, описанных в данном документе, для лечения состояний, которые реагируют на деградацию KRAS(G12C).

В одном аспекте состояние, которое лечат соединениями и композициями по настоящему изобретению, представляет собой рак. Термины «рак» или «опухоль» хорошо известны в данной области техники и означают присутствие, например, в субъекте, клеток, обладающих характеристиками, типичными для клеток, вызывающих рак, такими как неконтролируемая пролиферация, бессмертие, метастатический потенциал, быстрый рост, скорость пролиферации, снижение гибели/апоптоза клеток и некоторые характерные морфологические признаки. Раковые клетки часто имеют форму солидной опухоли. Однако рак также включает несолідные опухоли, например опухоли крови, например лейкоз, при этом раковые клетки происходят из костного мозга. В контексте данного документа термин «рак» включает как предраковые, так и злокачественные новообразования. Рак включает, помимо прочего, акустическую неврому, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз (моноцитарный, миелобластный, аденокарциному, ангиосаркому, астроцитому, миеломоноцитарный и промиелоцитарный), острый Т-клеточный лейкоз, базально-клеточную карциному, карциному желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы, бронхогенную карциному, рак шейки матки, хондросаркому, хордому,

хориокарциному, хронический лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, цистаденокарциному, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, диспролиферативные изменения (дисплазии и метаплазии), эмбриональную карциному, рак эндометрия, эндотелиосаркому, эпендимому, эпителиальную карциному, эритролейкемию, рак пищевода, эстроген-рецептор положительный рак молочной железы, эссенциальную тромбоцитемию, опухоль Юинга, фибросаркому, фолликулярную лимфому, герминогенный рак яичка, глиому, болезнь тяжелых цепей, гемангиобластому, гепатому, гепатоцеллюлярный рак, гормононечувствительный рак предстательной железы, лейомиосаркому, липосаркому, рак легких, лимфогиоэндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфобластный лейкоз, лимфому (ходжкинская и неходжкинская), злокачественные новообразования и гиперпролиферативные заболевания мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидные злокачественные новообразования Т- или В-клеточного происхождения, лейкоз, лимфому, медуллярную карциному, медуллобластому, меланому, менингиому, мезотелиому, множественную миелому, миелолейкоз, миелому, миксосаркому, нейробластому, немелкоклеточный рак легкого, олигодендроглиому, рак полости рта, остеогенную саркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папиллярную аденокарциному, папиллярную карциному, пинеалому, истинную полицитемию, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, ретинобластому, рабдомиосаркому, саркому, рак сальных желез, семиному, рак кожи, мелкоклеточную карциному легкого, солидные опухоли (карциномы и саркомы), мелкоклеточный рак легкого, рак желудка, плоскоклеточный рак, синовиому, карциному потовой железы, рак щитовидной железы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоли яичек, рак матки и опухоль Вильмса. Другие виды рака включают первичный рак, метастатический рак, рак ротоглотки, рак гортаноглотки, рак печени, рак желчного пузыря, рак желчных протоков, рак тонкой кишки, рак мочевыводящих путей, рак почки, рак уротелия, рак женских половых путей, рак матки, гестационную трофобластическую болезнь, рак мужских половых путей, рак семенных пузырьков, рак яичка, герминогенные опухоли, опухоли эндокринных желез, рак щитовидной железы, рак надпочечников, рак гипофиза, гемангиому, саркому, возникающую из костей и мягких тканей, саркому Капоши, рак нерва, рак глаза, менингеальный рак, глиобластомы, невромы, нейробластомы, шванномы, солидные опухоли, возникающие в результате злокачественных новообразований кроветворной

системы, такие как лейкемии, метастатическая меланома, рецидивирующий или персистирующий эпителиальный рак яичников, рак фаллопиевой трубы, первичный рак брюшины, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак, рак желудка, меланому, мультиформную глиобластому, неплоскоклеточный

5 немелкоклеточный рак легкого, злокачественную глиому, эпителиальный рак яичников, первичный серозный рак брюшины, метастатический рак печени, нейроэндокринную карциному, рефрактерную злокачественную опухоль, тройной негативный рак молочной железы, HER2-амплифицированный рак молочной железы, рак носоглотки, рак полости рта, желчных путей, гепатоцеллюлярную карциному, плоскоклеточную карциному головы

10 и шеи (SCCHN), немедулярный рак щитовидной железы, рецидивирующую мультиформную глиобластому, нейрофиброматоз 1 типа, рак ЦНС, липосаркому, лейомиосаркому, рак слюнных желез, меланому слизистой оболочки, акральную/лентигинозную меланому, параганглиому, феохромоцитому, распространенный метастатический рак, солидную опухоль, трижды негативный рак

15 молочной железы, колоректальный рак, саркому, меланому, карциному почки, рак эндометрия, рак щитовидной железы, рабдомисаркому, множественную миелому, рак яичников, глиобластому, гастроинтестинальную стромальную опухоль, мантийно-клеточную лимфому и рефрактерное злокачественное новообразование.

«Солидная опухоль», в контексте данного документа, понимается как любая

20 патогенная опухоль, которую можно пропальпировать или обнаружить с помощью методов визуализации как аномальный рост, имеющий три измерения. Солидную опухоль дифференцируют от опухоли крови, такой как лейкоз. Однако клетки опухоли крови происходят из костного мозга; следовательно, ткань, продуцирующая раковые клетки, представляет собой твердую ткань, которая может быть гипоксичной.

25 Под «тканью опухоли» или «опухолевой тканью» понимают клетки, внеклеточный матрикс и другие встречающиеся в природе компоненты, связанные с солидной опухолью.

Конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость

30 выведения, комбинацию лекарственных средств, а также заключение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, которое подлежит лечению. Количество описанного в данном документе соединения в композиции будет также зависеть от конкретного соединения в композиции.

Промежуточное соединение 3:

метил 1-(4-аминобензил)пиперидин-4-карбоксилат

К смеси метил-1-(4-нитробензил)пиперидин-4-карбоксилата (5,0 г, 17,97 ммоль) и NH₄Cl (4,81 г, 89,83 ммоль) в MeOH/H₂O (25 мл/25 мл) добавляли порошок железа (5,02 г, 89,83 ммоль). Смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Его экстрагировали EA (50 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали H₂O и соляным раствором. Ее сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением **промежуточного соединения 3** в виде коричневого масла (3,8 г).

Промежуточное соединение 4:

Метил 1-(4-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенилтиоамидо)бензил)пиперидин-4-карбоксилат

К раствору соединения 3а (20,69 г, 90,61 ммоль), ClCH₂COONa (10,55 г, 90,61 ммоль) и NaHCO₃ (15,22 г, 181,22 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали при 40°C в течение 3 часов. К смеси добавляли **промежуточное соединение 3** (15,0 г, 60,41 ммоль) в DMF (50 мл). После этого полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и твердый осадок собирали фильтрованием. Маточный раствор экстрагировали EA (200 мл*2). Объединенную органическую фазу промывали H₂O и соляным раствором. Его сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Его объединяли с твердым веществом, отфильтровывали и очищали с помощью SGC с получением **промежуточного соединения 4** (22,1 г) в виде твердого вещества желтого цвета.

Промежуточное соединение 5:

метил 1-(4-(7-гидрокси-6-изопропил-2-оксо-4-тиоксо-2H-бензо[e][1,3]оксазин-3(4H)-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилат

Раствор **промежуточного соединения 4** (8,0 г, 18,08 ммоль) и CDI (11,72 г, 72,3 ммоль) в THF (80 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор выливали в солевой раствор (1 л) и экстрагировали EtOAc (200 мл*3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением **промежуточного соединения 5** (неочищенное), которое применяли для дальнейшей реакции без очистки.

Промежуточное соединение 6:

Метил

1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксилат

К раствору **промежуточного соединения 5** (8,0 г, 17,07 ммоль) в EtOH (80 мл) добавляли NH₂NH₂H₂O (1,11 г, 22,2 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением **промежуточного соединения 6** (4 г) в виде белого твердого вещества.

10

Промежуточное соединение 7:

1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

К раствору **промежуточного соединения 6** (4,0 г, 8,57 ммоль) в MeOH/THF (1:1, 30 мл) добавляли раствор (15 мл) LiOH H₂O (1,8 г, 42,87 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. pH доводили до 5-6 с помощью 2N HCl. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением **промежуточного соединения 7** (2,5 г) в виде белого твердого вещества.

15

Промежуточное соединение 9:

(S)-трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8Н)-карбоксилат (2)

К смеси трет-бутил 2,4-дихлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8Н)-карбоксилата **8** (28 г, 92,4 ммоль) и (S)-бензил 2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат **8a** (23,2 г, 89,5 ммоль) в диоксане (300 мл) добавляли DIPEA (36,8 мл, 223 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере N₂ при 50°C. Смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc = от 5/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 9** (45 г, выход 90,7%) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ 7,39-7,33 (m, 5H), 5,17-5,11 (m, 2H), 4,58-4,26 (m, 3H), 4,05-3,92 (m, 3H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,31-2,90 (m, 6H), 2,69-2,68 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); LC-MS: m/z 527,3 [M+H]⁺.

25

30

Промежуточное соединение 10:

(S)-бензил 4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат (3)

К раствору (S)-трет-бутил 4-(4-((бензилокси)карбонил)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-5,6-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(8H)-карбоксилат **9** (45 г, 85,5 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли TFA (50 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (500 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (500 мл). Органическую фазу отделяли и промывали соляным раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая указанное в заголовке **промежуточное соединение 10** (33 г, выход 90,6%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z 427.2[M+H]⁺.

Промежуточное соединение 11:

(S)-бензил 4-(2-хлор-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат

К раствору (S)-бензил 4-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата **10** (25 г, 58,6 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли 1-бром-8-хлорнафталин (14,1 г, 58,6 ммоль), Cs₂CO₃ (57,3 г, 176 ммоль) и Ruphos Pd G3 (9,8 г, 11,7 ммоль). Смесь трижды дегазировали N₂. Затем смесь нагревали в течение 16 ч при 75°C. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE: EtOAc = 5: 1 к 2: 1) с получением **промежуточного соединения 11** (5 г, выход 14,5%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 6H), 7,22-7,17 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,21-3,84 (m, 4H), 3,60-3,42 (m, 2H), 3,34-3,04 (m, 4H), 2,94-2,56 (m, 3H). LC-MS: m/z 587.2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 12:

(S)-бензил-4-(2-(((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7, 8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь **промежуточного соединения 11** (3,0 г, 5,11 ммоль), Cs₂CO₃ (5,0 г, 15,3 ммоль), (R)-трет-бутил-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (3,1 г, 15,3 ммоль) и XPhos Pd G2 (600 мг, 0,77 ммоль) в толуоле (150 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с

получением остатка, который очищали на хроматографической колонке с силикагелем (PE:EtOAc = от 4:1 до 2:1) с получением **промежуточного соединения 12** (5,0 г, сырой продукт) в виде желтого масла. LC-MS: m/z 752,2 [M+H]⁺.

5 **Промежуточное соединение 13:**

(R)-трет-бутил 3-(((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-((S)-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь **промежуточного соединения 12** (5,0 г, 5,11 ммоль, сырой), формиата аммония (6,4 г, 102 ммоль) и Pd/C (300 мг, 10% влажн.) в MeOH (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке флэш-хроматографии C18 (ACN:H₂O = от 80:20 до 85:15) с получением **промежуточного соединения 13** (1,4 г, выход 44,4%) в виде белого твердого вещества. LC-MS: m/z 618,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 14:

Синтез (R)-трет-бутил-3-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат

К раствору **промежуточного соединения 13** (1,4 г, 2,26 ммоль) и DIPEA (730 мг, 5,66 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли акрилоилхлорид (245 мг, 2,71 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на хроматографической колонке с силикагелем (PE:EtOAc = от 3:2 до 2:3) с получением **промежуточного соединения 14** (1,5 г, выход 98,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 15,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,85 (brs, 1H), 6,18 (d, J = 28,8 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,97-4,77 (m, 1H), 4,42-3,36 (m, 10H), 3,24-2,86 (m, 8H), 2,67-2,51 (m, 2H), 1,96 (brs, 1H), 1,66 (brs, 1H), 1,38 (s, 9H). LC-MS: m/z 672,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 15:

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((R)-пирролидин-3-илметокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

К раствору **промежуточного соединения 14** (600 мг, 0,89 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного **промежуточного соединения 15** (550 мг) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии. LC-MS: *m/z* 572.5 [M+H]⁺.

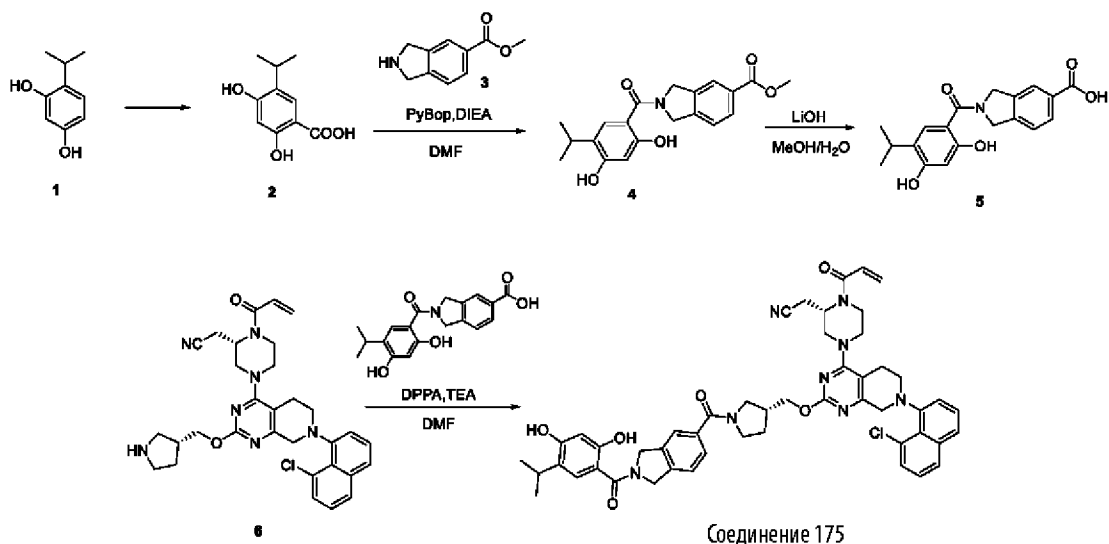
Соединение 148:

10 **2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил**

Смесь соединения **5** (600 мг, 0,87 ммоль, неочищенное), **промежуточного соединения 15** (453 мг, 0,96 ммоль), PyBOP (545 мг, 1,05 ммоль) и DIPEA (338 мг, 2,62 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь очищали 15 предварительной HPLC (TFA) с получением **соединения 148** (260 мг, выход 29,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,93 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,53 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,84 (brs, 1H), 20 6,75 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,96-4,73 (m, 1H), 4,41-4,12 (m, 4H), 4,02-3,40 (m, 10H), 3,28-2,54 (m, 14H), 2,38-2,31 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 4H), 0,92 (dd, *J* = 6,8 Hz, 2,0 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1006,4 [M+H]⁺.

Пример 2: Синтез соединения 175

25 Типичная схема синтеза соединения 175 показана ниже. Также продемонстрированы конкретные пути синтеза промежуточных соединений.



Промежуточное соединение 2:

К раствору 4-изопропилбензол-1,3-диола (100 г, 658 ммоль) в H₂O (1 л) добавляли 5 КНСО₃ (493 г, 4,9 моль). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи при барботировании СО₂. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли 2N HCl для доведения pH до 1. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением целевого соединения (70 г, выход 54%) в виде белого твердого вещества.

10

Промежуточное соединение 4:

метил 2-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензоил)изоиндолин-5-карбоксилат

Смесь 2,4-дигидрокси-5-изопропилбензойной кислоты (254 мг, 1,3 ммоль), метилизоиндолин-5-карбоксилата (191 мг, 1,08 ммоль), PyBOP (1,1 г, 2,2 ммоль) и DIPEA (557 мг, 4,3 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 15 часов. Смесь выливали в H₂O (40 мл). Осадок отфильтровывали и очищали с помощью предварительной TLC (EA) с получением метил-2-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензоил)изоиндолин-5-карбоксилата (301 мг, выход 78%) в виде твердого вещества красного цвета.

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,06-10,02 (m, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,84 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 356,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 5:

2-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензоил)изоиндолин-5-карбоновая кислота

Смесь метил 2-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензоил)изоиндолин-5-карбоксилата (301 мг, 0,85 ммоль) и LiOH·H₂O (110 мг, 2,6 ммоль) в MeOH/H₂O (50 мл/10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, рН которого доводили до 4. Осадок отфильтровывали и растирали со смесью THF (20 мл) и PE (150 мл), получая 2-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензоил)изоиндолин-5-карбоновую кислоту (210 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,94 (brs, 1H), 10,04-10,02 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,82 (s, 4H), 3,12-3,05 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 342,0 [M+H]⁺.

Соединение 175

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((R)-1-(2-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензоил)изоиндолин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

Смесь 2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((R)-пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил (63 мг, 0,11 ммоль), 2-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензоил)изоиндолин-5-карбоновая кислота (35 мг, 0,11 ммоль), DPPA (71 мг, 0,26 ммоль) и TEA (42 мг, 0,42 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Смесь выливали в H₂O (15 мл). Осадок отфильтровывали и очищали с помощью предварительной HPLC (TFA) с получением **соединения 175**.

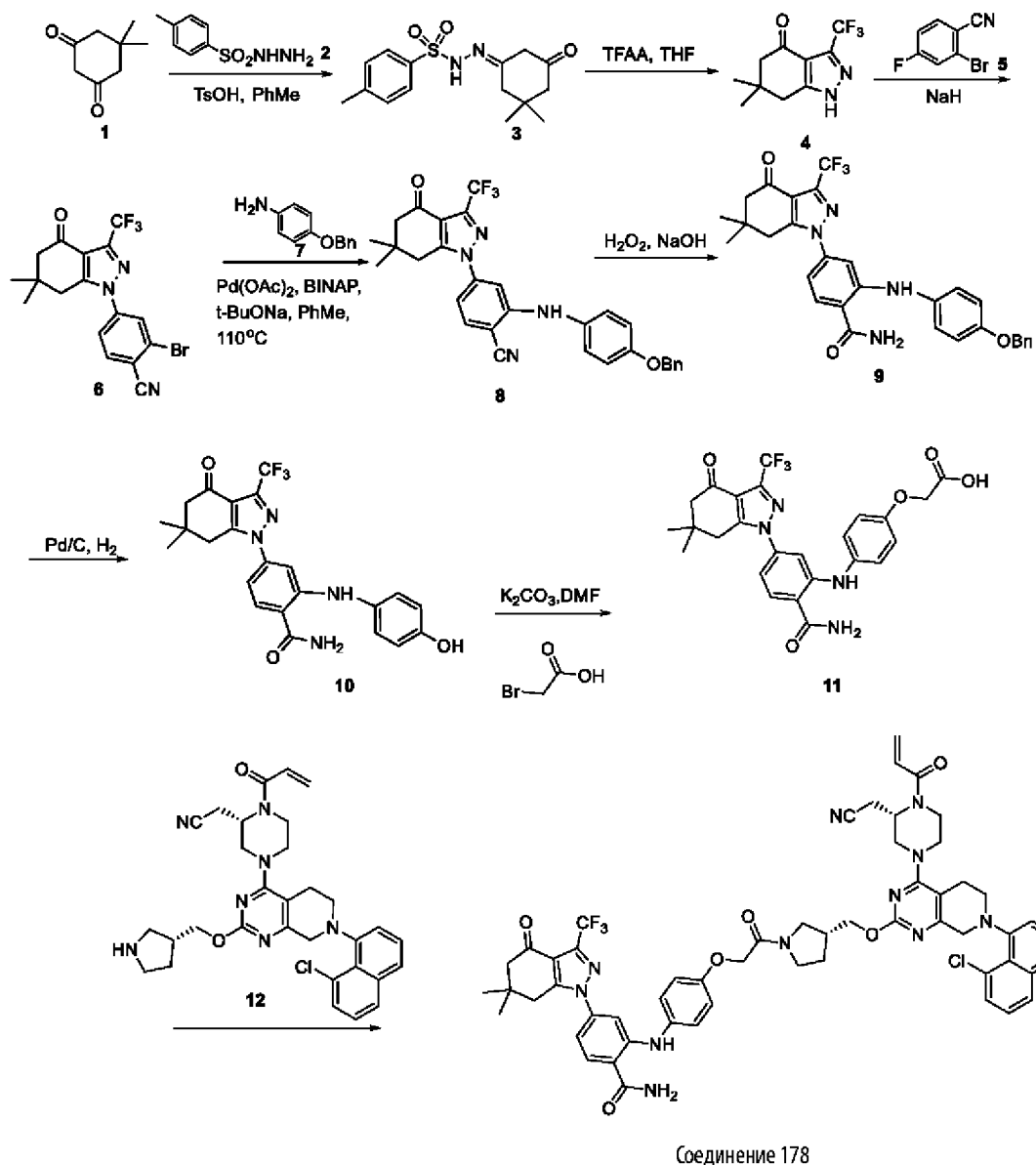
(5,1 мг, выход 5,5%) в виде белого твердого вещества.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,60-7,36 (m, 7H), 7,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 4H), 4,76-4,29 (m, 6H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,88-3,37 (m, 9H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,08-2,79 (m, 4H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 895,4 [M+H]⁺.

30

Пример 3: Синтез соединения 178

Типичная схема синтеза соединения 178 показана ниже. Также продемонстрированы конкретные пути синтеза промежуточных соединений.



Соединение 178

Промежуточное соединение 3:

5 (E)-N'-(3,3-диметил-5-оксоциклогексалиден)-4-метилбензолсульфоногидразид

Смесь соединения 1 (200 г, 1426,72 ммоль), соединения 2 (265,71 г, 1426,7167 ммоль) и п-толуолсульфонокислоты (24,54 г, 142,67 ммоль) в толуоле (8 л) нагревали до 120 °С. Через 1 час смесь охлаждали и затем добавляли толуол (1,2 л). Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакцию охлаждали до температуры окружающей среды.

- 10 Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием, трижды промывали эфиром и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения 3 (360 г, 1167,30 ммоль, 81,82%). LCMS: m/z 309 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 4:

6,6-диметил-3-(трифторметил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он

К суспензии соединения **3** (360 г, 1167,30 ммоль) и ТЕА (486,67 мл, 3501,33 ммоль) в THF (3 л) добавляли трифторацетил-2,2,2-трифторацетат (243,51 мл, 1750,67 ммоль) при 0 °С.

5 Полученную реакцию нагревали до 55 °С в течение 3 часов, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. К смеси добавляли метанол (1,4 л) и 1 N NaOH (1,4 л). После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония (3 л), трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и
10 концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением промежуточного соединения **4** (160 г, 689,05 ммоль, 59,04%). LCMS: m/z 233 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6:

2-бром-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензонитрил

15 NaH (15,50 г, 645,98 ммоль) добавляли к раствору соединения **4** (150 г, 645,98 ммоль) в DMSO (2 л) при комнатной температуре. Через 15 мин добавляли 2-бром-4-фторбензонитрил (129,20 г, 645,98 ммоль) в виде твердого вещества. Реакционную смесь нагревали при 45 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и
20 гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением промежуточного соединения **6** (180 г, 436,67 ммоль, 67,59%). LCMS: m/z 412 [M+H]⁺.

25

Промежуточное соединение 8:

2-((4-(бензилокси)фенил)амино)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензонитрил

30 К раствору соединения **6** (50 г, 121,30 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли соединение **7** (24,17 г, 121,30 ммоль) и Cs₂CO₃ (79,04 г, 242,59 ммоль). Затем последовательно добавляли BINAP (15,10 г, 24,26 ммоль) и Pd(OAc)₂ (2,74 г, 12,13 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение 3 часов. После этого фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме, остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением промежуточного соединения **8** (40 г, 75,39 ммоль, 62,16%).
35 LCMS: m/z 531 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 9:

2-((4-(бензилокси)фенил)амино)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензамид

5 К раствору соединения **8** (40 г, 75,39 ммоль) в EtOH (400 мл) и DMSO (100 мл) добавляли 1 N NaOH (226,18 мл, 226,18 ммоль) и H₂O₂ (25,63 г, 226,18 ммоль) по каплям последовательно при 0 °C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия. Органический слой концентрировали в вакууме, остаток
10 очищали на колонке с силикагелем, получая промежуточное соединение **9** (35 г, 63,80 ммоль, 84,63%). LCMS: m/z 549 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 10:

4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-((4-гидроксифенил)амино)бензамид

15 К раствору соединения **9** (35 г, 63,80 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли Pd/C 10% (6,7 г, 6,38 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи при наличии H₂. После этого его фильтровали, промывали EA, а затем DCM, наполнитель концентрировали в вакууме с получением **промежуточного соединения 10** (26 г, 56,71
20 ммоль, 88,89%) в виде твердого вещества. LCMS: m/z 459 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 11:

2-(4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)фенокси)уксусная кислота

25 К раствору **2-бромуксусной кислоты** (0,6 г, 4,59 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли соединение **10** (1,89 г, 4,13 ммоль) и K₂CO₃ (1,90 г, 13,76 ммоль), смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Затем добавляли воду, экстрагировали EA, промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме, остаток
30 очищали на колонке с силикагелем, получая промежуточное соединение (1,6 г, 2,48 ммоль, 54,01%) в виде твердого вещества. LCMS: 518 [M+H]⁺.

Соединение 178:

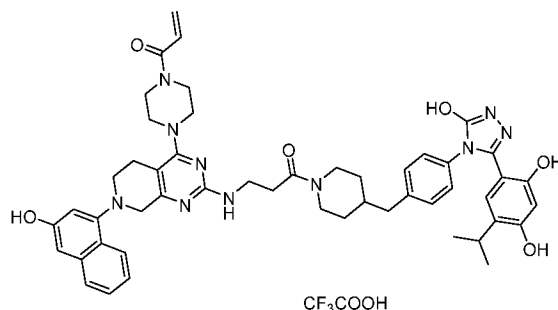
2-((4-(2-((R)-3-(((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-

ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)амино)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензамид

К раствору промежуточного соединения **11** (340 мг, 0,7 ммоль), HATU (290 мг, 0,77 ммоль) и DIEA (450 мг, 3,48 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли промежуточное соединение **12** (350 мг, 0,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали препаративной HPLC с получением соединения **178** (230 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,09 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,44-7,30 (m, 1H), 7,20 (brs, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,95-6,82 (m, 4H), 6,18 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,96-4,75 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,41-4,14 (m, 4H), 4,03-3,48 (m, 9H), 3,24-3,15 (m, 5H), 3,09 (s, 3H), 3,02-2,54 (m, 2H), 2,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,12-1,61 (m, 3H), 1,02 (s, 6H). LC-MS: m/z 1070,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

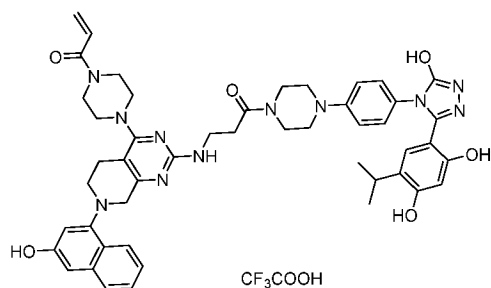
Дополнительные соединения получали в соответствии с общей процедурой и схемой, указанными в примерах, включая следующие:

Соединение 1:



1-(4-(2-((3-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,94(s, 1H), 9,76(s, 1H), 9,63(s, 1H), 9,44(s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42-7,08(m, 6H), 6,92-6,70(m, 4H), 6,30-6,08(m, 2H), 5,77-5,71(m, 1H), 4,42-4,32(m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,90-3,50(m, 15H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,00-2,86(m, 3H), 2,70-2,59(m, 2H), 1,80-1,50(m, 3H), 1,29-1,20 (m, 2H), 0,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), LCMS (ESI): m/z обнаружено 893,5 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

Соединение 2:

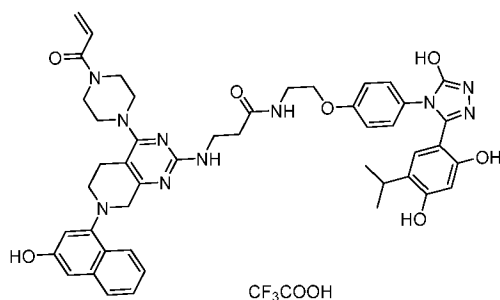


1-(4-(2-((3-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он,

5 **трифторуксусная кислота.** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,87(s, 1H), 9,90-9,35(m, 3H), 7,99(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85-7,61(m, 2H), 7,44-7,24(m, 2H), 7,07-6,75(m, 8H), 6,31-6,09(m, 2H), 5,82-5,68(m, 1H), 4,17(s, 2H), 3,91-3,57(m, 14H), 3,27-3,10(m, 6H), 3,03-2,88 (m, 3H), 2,78-2,67(m, 2H), 0,96(d, *J* = 7,2 Hz, 6H), LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 880,4[M-CF₃COOH+H]⁺

10

Соединение 3:

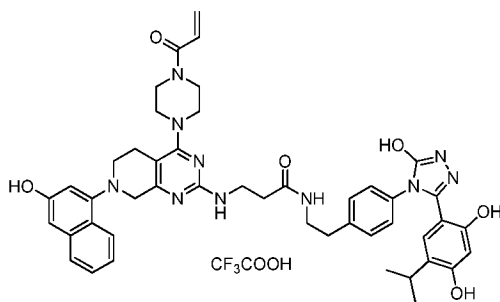


3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-

15 **тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этил)пропанамид,**
трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,89(s, 1H), 9,90-9,35(m, 3H), 8,31-8,23(m, 1H), 8,06-7,62(m, 3H), 7,44-7,24(m, 2H), 7,11-6,74(m, 8H), 6,29-6,14(m, 2H), 5,79-5,69(m, 1H), 4,16(s, 2H), 4,00-3,56(m, 14H), 3,27-3,21(m, 2H), 3,03-2,86(m, 3H), 2,48-2,44(m, 2H), 0,97(d, *J* = 7,2 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 855,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

20

Соединение 4:

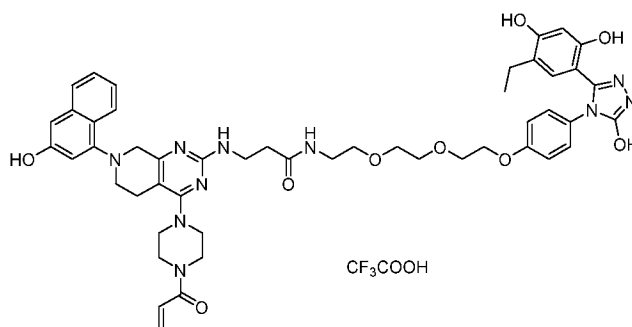


3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенетил)пропанамид,

5 **трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,91 (s, 1H), 9,76-9,38 m, 3H), 8,18-7,94 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43-7,07 (m, 6H), 6,94-6,72 (m, 4H), 6,28-6,12 (m, 2H), 5,74 (dd, $J = 10,4, 2,2$ Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,92-3,53 (m, 10H), 3,03-2,87 (m, 3H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 3H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 839,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

10

Соединение 5:

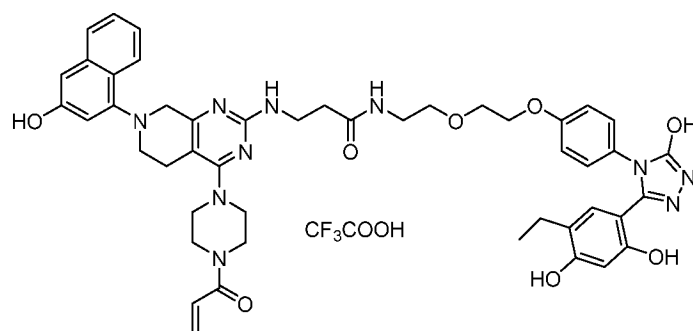


3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(2-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-

15 **ил)фенокси)этоксид)этоксид)этил)пропанамид, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (dt, $J = 15,0, 7,2$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,98-6,66 (m, 6H), 6,33-6,21 (m, 2H), 5,81 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,11-4,92 (m, 5H), 4,20-3,31 (m, 27H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,34 (q, $J =$

20 7,5 Hz, 2H), 0,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 929,2[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 6:

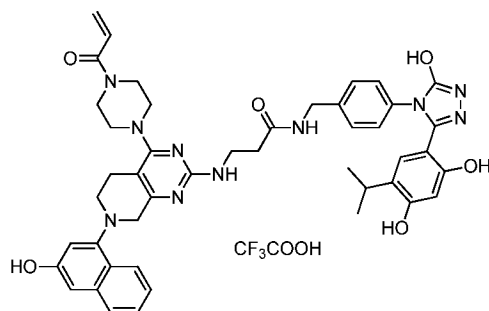


3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-

ил)фенокси)этоксис)этоксис)этил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,85 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,16-7,93 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 2H), 7,14-6,70 (m, 9H), 6,30-6,11 (m, 2H), 5,74 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,18-3,68 (m, 15H), 3,29-3,20 (m, 5H), 3,01-2,84 (m, 2H), 2,49-2,30 (m, 6H), 0,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ESI): обнаружено 885,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

10

Соединение 7:

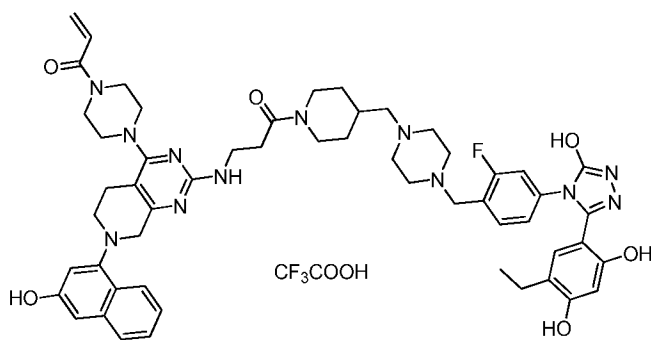


3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-

изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,52 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,03-7,66 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,82-6,74 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,74 (m, 2,0 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,87 (s, 4H), 3,79-3,59 (m, 7H), 3,25 (s, 3H), 2,97 (m, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 825,6 [M-CF₃COOH+H]⁺.

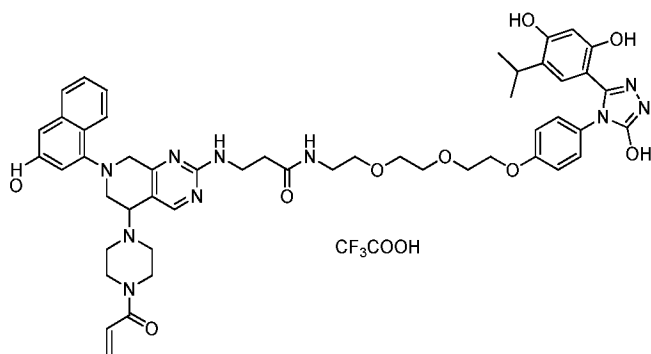
20

Соединение 8:



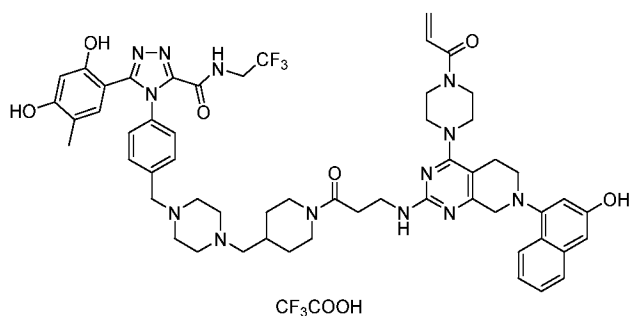
1-((4-(2-((3-(4-((4-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,99 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,06-7,93 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,16-6,68 (m, 6H), 6,30-6,10 (m, 2H), 5,75 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,89 (m, 17H), 3,25 (s, 2H), 3,11-2,83 (m, 8H), 2,79-2,55 (m, 6H), 2,45-2,28 (m, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). LCMS (ESI): S m/z обнаружено 995,3 [M-
 10 $\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

Соединение 9:



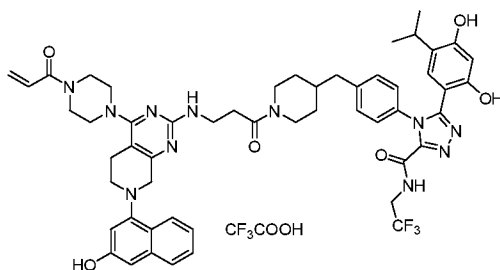
3-((5-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этоксид)этил)пропанамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,88 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 9,1$ Hz, 3H), 6,85-6,75 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 6,17 (dd, $J = 16,7, 2,1$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,5, 2,0$ Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,73 (m, 7H), 3,60-3,52 (m, 7H), 3,22 (m, 5,5 Hz, 4H), 2,97 (m, 3H), 2,44 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 0,98 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 943,6 [M- $\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

Соединение 10:



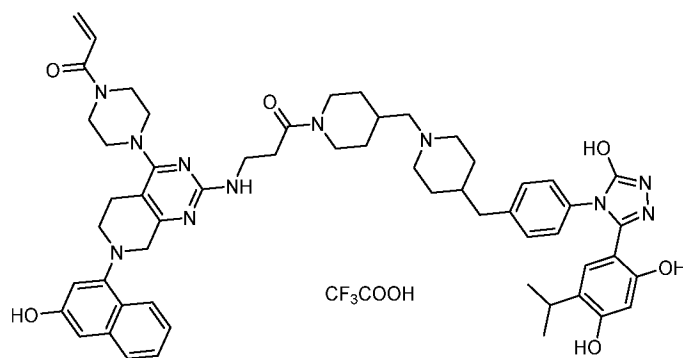
4-(4-((4-((1-(3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,85-9,67 (m, 4H), 7,97 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 6H), 6,90-6,74 (m, 4H), 6,28-6,15 (m, 2H), 5,78-5,72 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,94-3,80 (m, 10H), 3,66-3,60 (m, 4H), 3,31-3,24 (m, 4H), 3,09-2,85 (m, 9H), 2,67-2,58 (s, 4H), 2,42-2,32 (m, 6H), 1,87 (s, 3H), 1,75-1,69 (m, 2H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1073,1[M-CF₃COOH+H]⁺

Соединение 11:



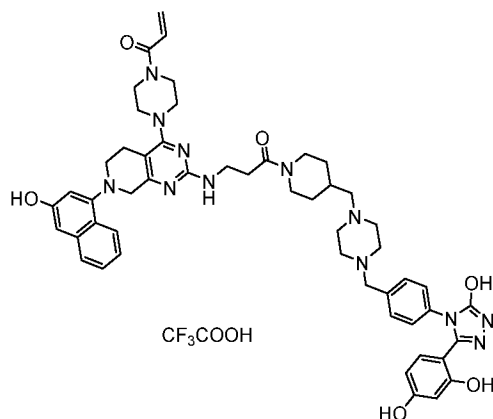
4-(4-((1-(3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,78-9,60 (m, 3H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 6H), 6,89-6,75 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,18-4,15 (m, 3H), 3,95-3,68 (m, 18H), 3,27-3,22 (m, 7H), 2,94-2,89 (m, 5H), 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1003,0[M-CF₃COOH+H]⁺

Соединение 12:



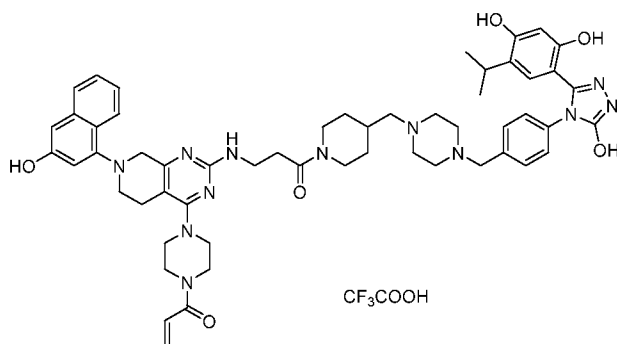
1-(4-(2-((3-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-
 триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-
 7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-
 5 ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он, трифторуксусная кислота. ^1H NMR (400 MHz,
 CD₃OD): δ 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,39-7,21 (m, 7H), 6,91-6,70 (m,
 4H), 6,30-6,25 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,20-4,00 (m, 9H), 3,85-3,75 (m, 6H), 3,61-
 3,57 (m, 2H), 3,05-2,93 (m, 5H), 2,77-2,64 (m, 6H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,92-1,85(m, 4H), 1,59-
 1,44 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 990,7[M-
 10 CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 13:



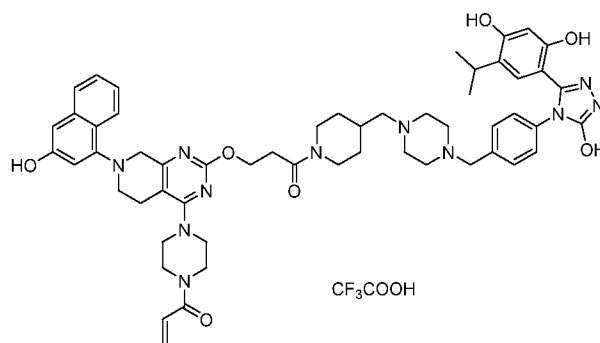
1-(4-(2-((3-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-
 15 ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(3-
 гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-
 1-ил)проп-2-ен-1-он, трифторуксусная кислота. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,05(d,
 J = 8,4 Hz, 1H), 7,64(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,25(m, 6H), 7,03(d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93-6,75(m,
 3H), 6,31-6,15(m, 3H), 5,84-5,78(m, 1H), 4,59-4,49(m, 2H), 4,18(s, 2H), 4,04-3,94(m, 7H),
 20 3,88-3,72(m, 6H), 3,19-2,93(m, 11H), 2,82-2,73(m, 4H), 2,71-2,62(m, 1H), 2,08-1,98(m, 1H),
 1,90-1,78(m, 2H), 1,38-1,06(m, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 949,6[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 14:



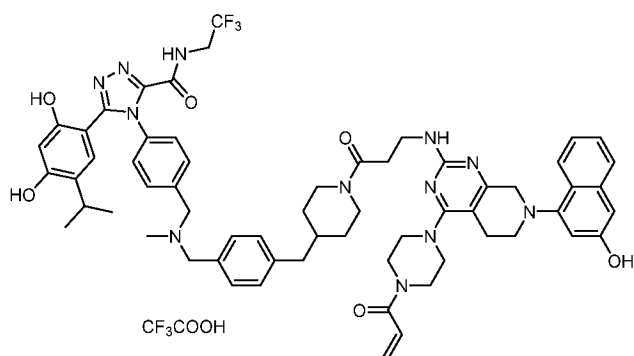
1-((4-(2-((3-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-
5 триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-
(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-
ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz,
DMSO-*d*₆): δ 8,06(d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,72-7,28(m, 8H), 6,95-6,77(m, 4H), 6,30-6,22(m, 2H),
5,83-5,76(m, 1H), 4,48-4,38(m, 4H), 4,27-3,67(m, 14H), 3,40-3,29(m, 2H), 3,17-2,65(m, 15H),
10 2,10-1,73(m, 3H), 1,37-1,10(m, 4H), 1,00-0,87(m, 7H). LCMS (ESI): обнаружено 991,1[M-
CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 15:



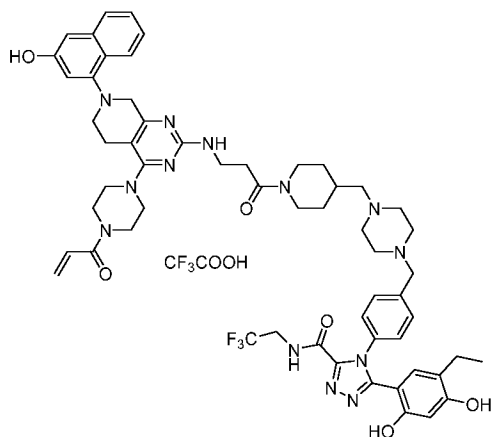
15 1-((4-(2-(3-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-
триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропоксид)-7-(3-
гидрокси-нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-
1-ил)проп-2-ен-1-он, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,97(s,
1H), 9,80-9,30(m, 2H), 8,00(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,18(m, 7H), 6,92-6,75(m, 3H), 6,33-
6,12(m, 2H), 5,78-5,70(m, 1H), 4,54-4,33(m, 3H), 4,16-3,83(m, 12H), 3,58-3,42(m, 7H), 3,34-
20 2,73(m, 16H), 2,08-1,71(m, 3H), 1,26-1,10(m, 2H), 1,00(d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI):
обнаружено 992,1[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 16:



4-(4-(((4-(((1-(3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06(d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66-7,25(m, 12H), 6,93-6,75(m, 4H), 6,32-6,23 (m, 2H), 5,81(dd, *J* = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,19(s, 1H), 4,02-3,70(m, 12H), 3,06-2,93 (m, 3H), 2,74(s, 5H), 2,68-2,54(m, 2H), 2,08-1,81(m, 1H), 1,77-1,56(m, 4H), 1,32-1,25(m, 10H), 1,24-1,05(m, 4H), 0,97-0,93(m, 7H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1135,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 17:

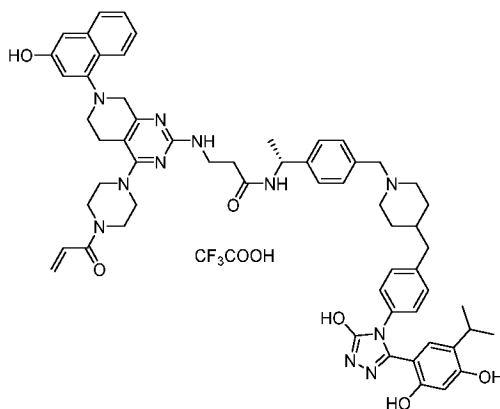


4-(4-(((4-(((1-(3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,91-9,50(m, 3H), 7,99(d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,69(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,14(m, 7H), 6,94-6,60(m, 5H), 6,35-6,11 (m, 2H), 5,75(d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,36-5,28(m,

1H), 4,39(d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,16(s, 1H), 4,02-3,90(m, 4H), 3,90-3,79(m, 7H), 3,01-2,90(m, 7H), 2,69-2,26(m, 4H), 2,30-2,24(m, 5H), 2,03-1,97 (m, 4H), 1,74(d, $J = 10,4$ Hz, 3H), 1,50-1,37(m, 3H), 0,87(dd, $J = 15,6, 7,2$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1086,7[M-CF₃COOH+H]⁺.

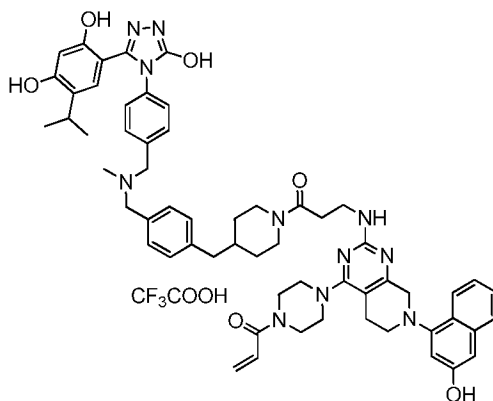
5

Соединение 18:



(R)-3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)этил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,92(s, 1H), 9,77-9,61(m, 1H), 9,39-9,31(m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,99(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68(d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,41-7,08(m, 11H), 6,89-6,74(m, 3H), 6,29-6,11(m, 2H), 5,74(d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 5,00-4,90(m, 1H), 4,16 (d, $J = 31,2$ Hz, 3H), 3,88-3,68(m, 7H), 3,34-3,22(m, 6H), 2,89-2,77(m, 5H), 2,05-1,94(m, 2H), 1,77-1,69(m, 2H), 1,42-1,19(m, 12H), 0,94(d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1026,7[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 19:

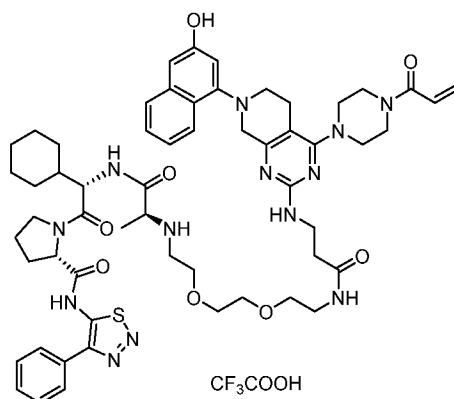


1-(4-(2-((3-(4-(4-(((4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)(метил)амино)метил)бензил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он, трифторуксусная кислота. ¹H

5 NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,42-7,25 (m, 9H), 6,92-6,74 (m, 5H), 6,35-6,17 (m, 3H), 5,81 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 4,51 (m, 2H), 4,19 (s, 4H), 3,99 (s, 5H), 3,85 (s, 5H), 3,74 (s, 2H), 3,09-2,97 (m, 4H), 2,76-2,55 (m, 9H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI): 1026,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

10

Соединение 20:

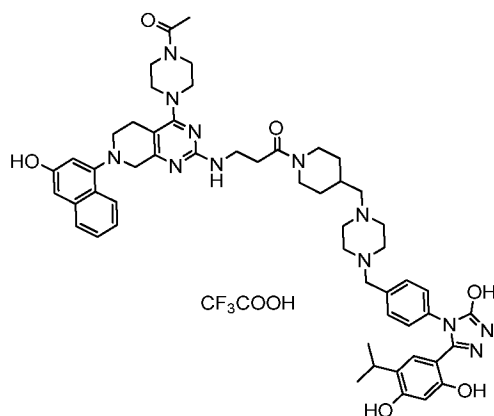


(S)-1-((2S,5S)-18-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-2-циклогексил-5-метил-4,16-диоксо-

15

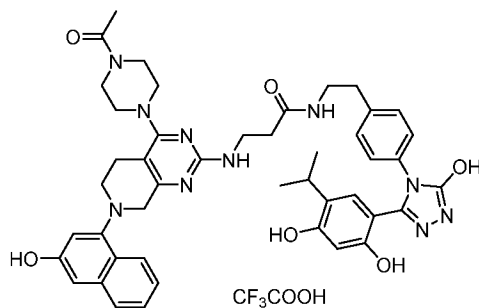
9,12-диокса-3,6,15-триазаоктадеканойл)-N-(4-фенил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)пирролидин-2-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)
δ 8,06 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,81-7,46 (m, 7H), 7,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H),
6,90 (s, 1H), 6,86-6,74 (m, 2H), 6,28 (dd, *J* = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 10,6, 1,7 Hz, 1H),
4,83-4,79 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,27-3,35 (m, 28H), 3,22-2,90 (m, 5H), 2,56 (m, 2H),
20 2,10 (m, 4H), 1,86-1,63 (m, 6H), 1,53-1,43 (m, 3H), 1,37-0,98 (m, 8H). LCMS (ESI): m/z
обнаружено 1100,0 [M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 21:



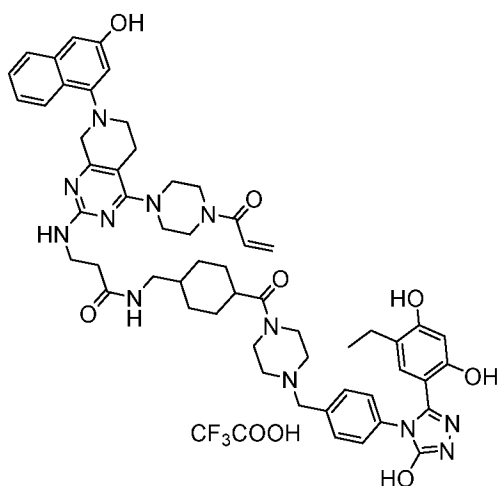
3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-1-(4-((4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,97 (m, 8H), 3,74 (s, 7H), 3,07 (m, 12H), 2,74 (m, 7H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 2H), 1,85 (t, *J* = 13,5 Hz, 2H), 1,31-1,08 (m, 4H), 0,92 (m, 7H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 979,1 [M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 22:



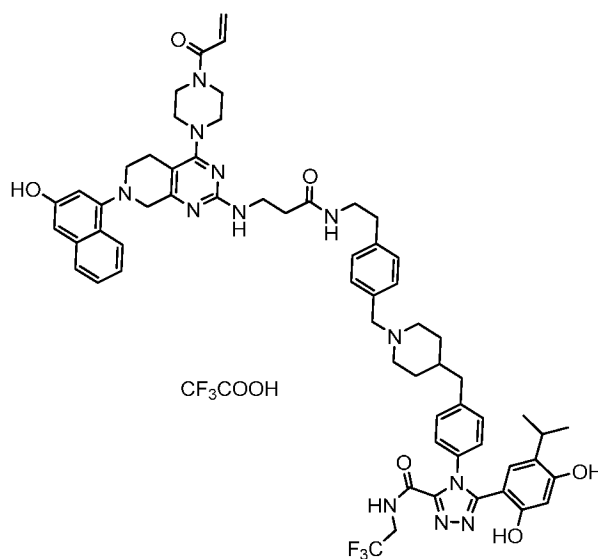
3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенетил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,05(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,17(m, 6H), 6,91-6,68(m, 3H), 6,26 (s, 1H), 5,38-5,34 (m, 1H), 4,19(s, 2H), 4,01-3,91(m, 3H), 3,75-3,68(m, 6H), 3,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,01-2,81(m, 5H), 2,53 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,19-1,98(m, 4H), 1,68-1,53(m, 1H), 0,88(d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 827,1[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 23:



3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-((4-(4-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)циклогексил)метил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,45(s, 1H), 10,46(s, 1H), 9,79-9,62(m, 3H), 8,11-7,99(m, 2H), 7,69(d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,41-7,27(m, 10H), 6,89 (s, 1H), 6,75(s, 1H), 6,60(s, 1H), 6,34(s, 1H), 6,19-6,15 (m, 1H), 5,76-5,72(m, 1H), 4,24-4,15(m, 4H), 4,03-3,90 (m, 3H), 3,80-3,60(m, 6H), 3,43-3,22(m, 8H), 2,80-2,61(m, 6H), 2,44-2,38 (m, 3H), 1,78-1,71(m, 3H), 1,45-1,38(m, 2H), 1,24(s, 2H), 0,82(d, *J* = 6,4 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1020,0[M-CF₃COOH+H]⁺.

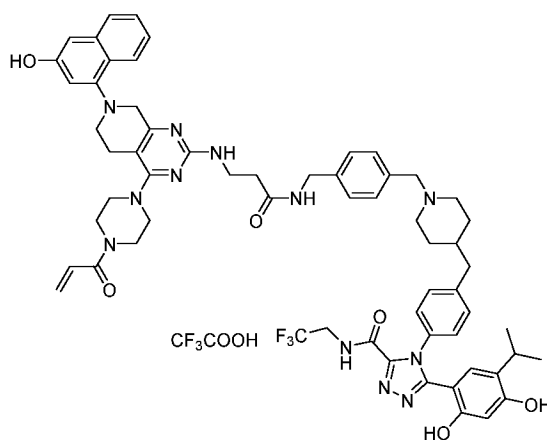
Соединение 24:



4-(4-((1-(4-(2-(3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-

ил)амино)пропанамидо)этил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,48(s, 1H), 9,89-9,60(m, 3H), 8,15-7,93(m, 3H), 7,71-7,68(m, 2H), 7,45-7,22(m, 11H), 6,92-6,52(m, 4H), 6,37-6,21(m, 1H), 5,71-5,68 (m, 1H), 5,38(s, 1H), 4,23-4,12(m, 4H), 3,97-3,97(m, 2H), 3,75-3,66 m, 6H), 2,96-2,90(m, 5H), 2,76-2,67(m, 5H), 2,35-2,33(m, 5H), 2,04-1,95(m, 4H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,48-1,37(m, 2H), 0,85-0,80(m, 8H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1135,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

10 **Соединение 25:**



4-(4-((1-(4-((3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-

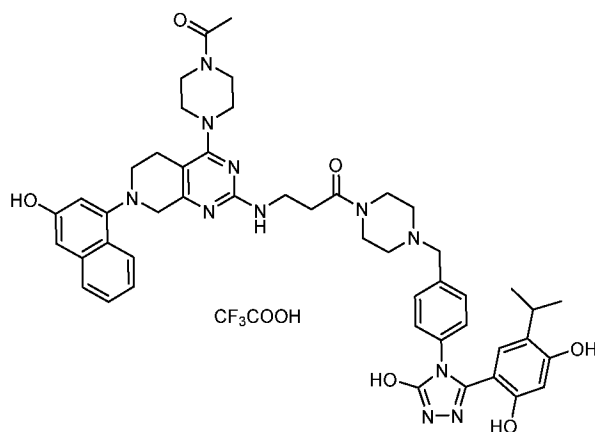
ил)амино)пропанамидо)метил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(2,4-

15 **дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-**

карбоксамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,78(s, 1H), 9,61(s, 1H), 9,58(s, 1H), 8,54(s, 1H), 7,99(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43-7,40(m, 4H), 7,35-7,26(m, 8H), 6,96-6,75 (m, 3H), 6,60(s, 1H), 6,34(s, 1H), 6,18(d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,75(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,31(s, 3H), 4,24(s, 2H), 4,15(s, 2H), 3,88-3,76(m, 7H), 3,34-3,21(m, 7H), 2,97-2,78(m, 8H), 1,78-1,70(m, 3H), 1,39-1,25(m, 2H), 1,23(s, 2H), 0,82(d, $J = 6,0$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1121,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

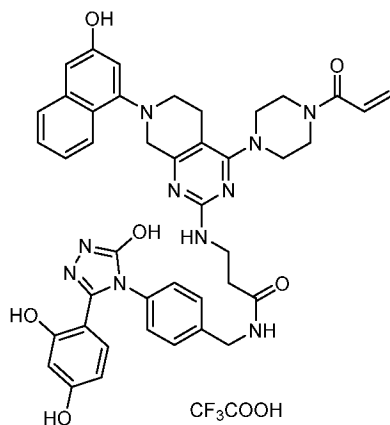
20

Соединение 26:



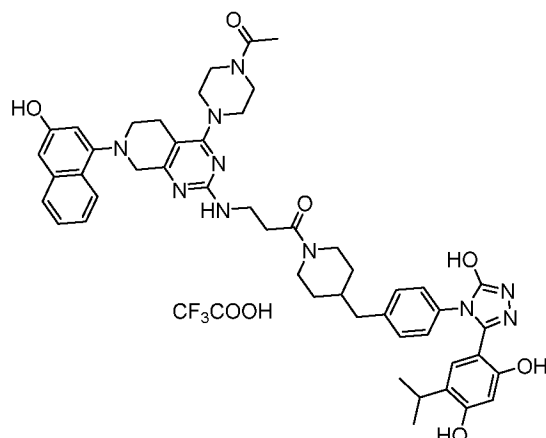
5 **3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-1-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8,06 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,75-7,60 (m, 3H), 7,41-7,17 (m, 6H), 6,85-6,66 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,12-4,06 (m, 3H), 3,72-3,48 (m, 13H), 3,02-2,69 (m, 5H), 2,41-2,36 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 882,0 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

10 **Соединение 27:**



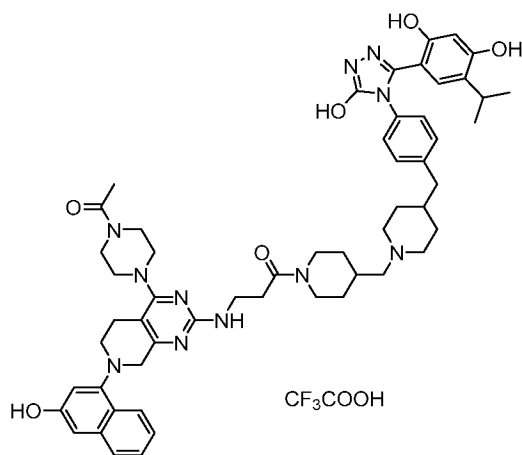
15 **3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пропанамид, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 13,1, 7,9$ Hz, 3H), 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,77 (dd, $J = 16,9, 10,7$ Hz, 2H), 6,31-6,15 (m, 3H), 5,80 (dd, $J = 10,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,80 (s, 6H), 2,96 (s, 2H), 2,60 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 783,3 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

Соединение 28:



- 3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-1-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48-7,13 (m, 6H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,95 (d, *J* = 19,4 Hz, 4H), 3,61 (m, 12H), 3,00 (m, 5H), 2,75 (s, 2H), 2,67-2,53 (m, 3H), 2,17 (m, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,60 (s, 1H), 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 881,8 [M-CF₃COOH+H]⁺.

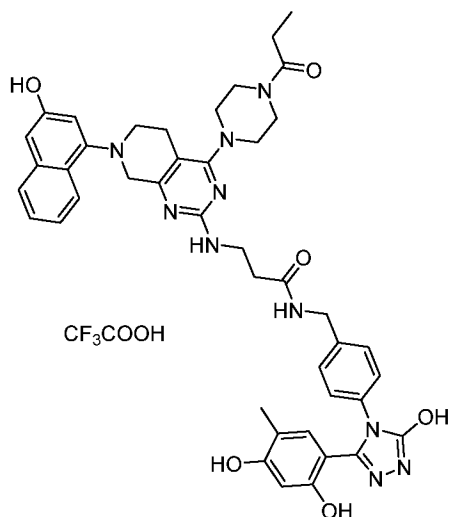
Соединение 29:



- 3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz,

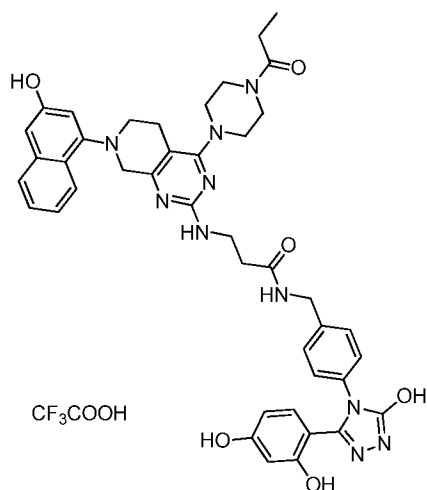
CD₃OD): δ 8,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46-7,16 (m, 8H), 6,97-6,64 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 5,34 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,64-4,53 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,04-3,90 (m, 5H), 3,74 (s, 6H), 3,60-3,53 (m, 10H), 2,98-2,91 (m, 5H), 2,82-2,74 (m, 4H), 2,05-2,00 (m, 3H), 1,95-1,78 (m, 6H), 1,64-1,55 (m, 3H), 0,91-0,89 (m, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 979,0[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 30:



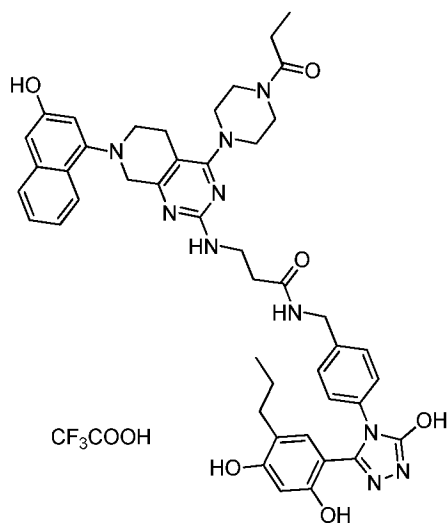
N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,86 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49-6,67 (m, 10H), 6,22 (s, 1H), 4,27 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,61 (s, 6H), 3,24 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 799,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 31:



5 **N-(4-(3-(2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамид, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,88(s, 1H), 9,84-9,52(m, 3H), 8,55-8,45(m, 1H), 7,99(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69(d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,50-6,65(m, 10H), 6,25-6,11(m, 2H), 4,33-4,07(m, 5H), 3,94-3,78(m, 6H), 3,55-3,54(m, 2H), 3,30-3,18(m, 3H), 2,98-2,86(m, 2H), 2,40-2,31(m, 4H), 1,04-0,98(m, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 785,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

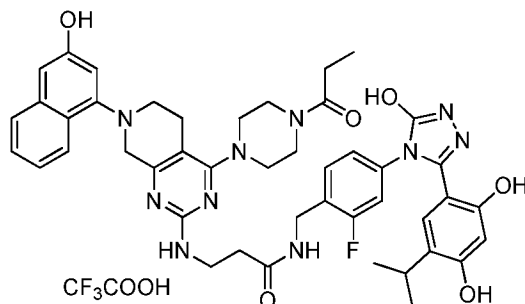
10 **Соединение 32:**



15 **N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-пропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамид, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,87(s, 1H), 9,74(s, 1H), 9,53-9,29(m, 2H), 8,48(s, 1H), 7,98(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45-6,70(m, 10H), 6,23(s, 1H), 4,30-4,13(m, 4H), 3,95-3,75(m, 4H), 3,64-3,58(m, 6H), 3,27-3,20(m, 2H), 2,97-2,85(m, 2H), 2,41-

2,27(m, 5H), 1,45-1,35(m, 2H), 1,01(t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,78(t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 827,7[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 33:

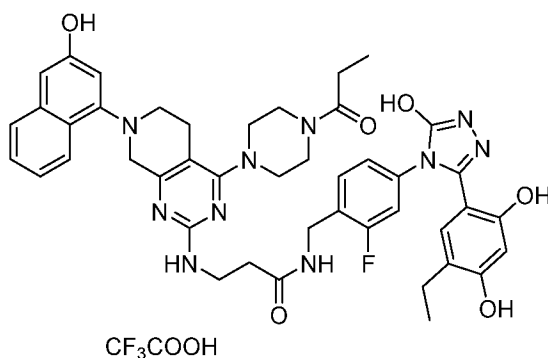


5

N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,95(s, 1H), 9,75-9,57(m, 2H), 9,37(s, 1H), 8,47(s, 1H), 7,99(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45-7,22(m, 3H), 7,13-6,69(m, 6H), 6,24(s, 1H), 5,98(s, 1H), 5,52 s, 2H), 4,33-4,25(m, 3H), 4,17-4,09(s, 2H), 3,94-3,74(m, 5H), 3,63-3,58(m, 5H), 3,06-2,86(m, 4H), 2,39-2,32(m, 3H), 1,05-1,01(m, 9H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 845,7[M-CF₃COOH+H]⁺.

10

15 Соединение 34:

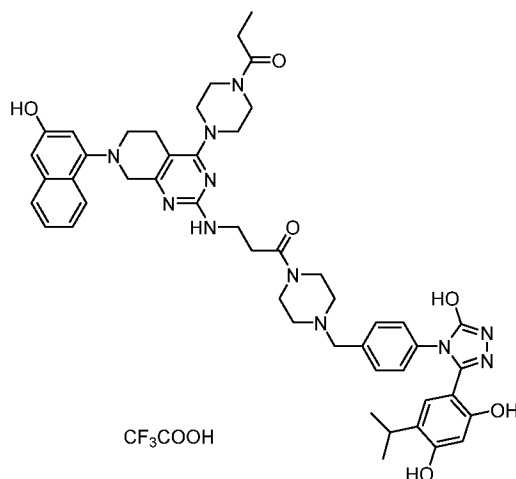


N-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,95(s, 1H), 9,74(s, 1H), 9,58(s, 1H), 9,37(s, 1H), 8,48(s, 1H), 7,99(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68(d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44-7,38(m, 1H), 7,32-7,20(m, 2H), 7,10-7,02(m, 1H), 6,98-6,88(m, 3H), 6,75(s, 1H), 6,24(s, 1H), 4,33-4,25(m, 2H), 4,19-

20

4,10(m, 2H), 3,95-3,79(m, 4H), 3,66-3,54(m, 8H), 3,27-3,20(m, 2H), 2,99-2,83(m, 2H), 2,41-2,32(m, 5H), 1,05-0,98(m, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 831,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 35:



5

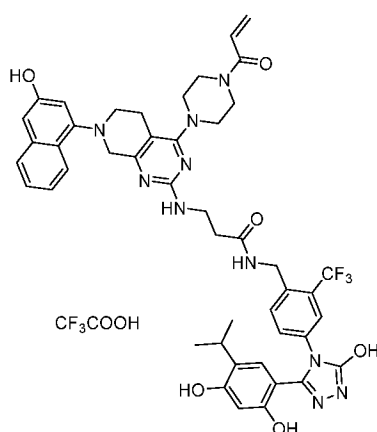
1-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-((7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)

амино)пропан-1-он, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,96(s, 1H), 9,80-9,58(m, 2H), 9,34(s, 1H), 7,99(d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54-7,20(m, 6H), 6,89-6,73(m, 2H), 6,25(s, 1H), 4,45-4,25(m, 2H), 4,21-4,09(m, 2H), 3,90-3,76(m, 5H), 3,71-3,59(m, 11H), 3,41-3,36(m, 4H), 3,29-3,22(m, 3H), 3,03-2,90(m, 4H), 2,71-2,65(m, 3H), 2,40-2,31(m, 3H), 1,06-0,94(m, 9H). LCMS (ESI): S m/z обнаружено 896,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

10

15

Соединение 36:



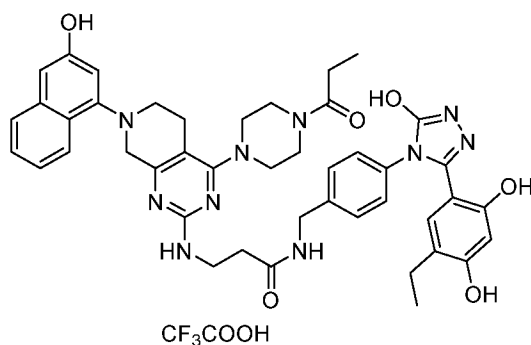
3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-

(трифторметил)бензил)пропанамида, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz,

5 DMSO-*d*₆): δ 12,01 (s, 1H), 9,66 (d, *J* = 58,8 Hz, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,25 (m, 5H), 6,99-6,72 (m, 4H), 6,26-6,12 (m, 2H), 5,77-5,70 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,68 (m, 4H), 3,63-3,58 (m, 3H), 3,31-3,23 (m, 3H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 893,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

10

Соединение 37:

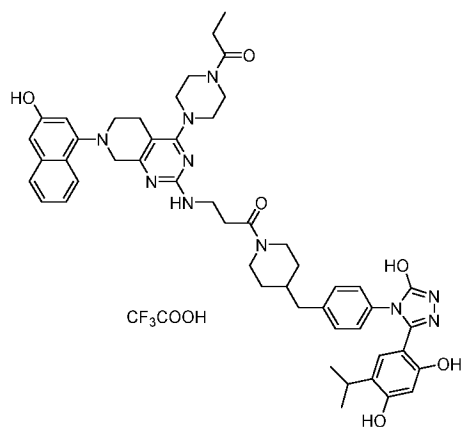


N-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-

15 **тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамида, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,87 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,06 (m, 7H), 6,88-6,75 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,89-3,75 (m, 2H), 3,60 (s, 6H), 3,27-3,19 (m, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,35 (dd, *J* = 14,8, 7,2 Hz, 6H), 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 7H). LCMS**

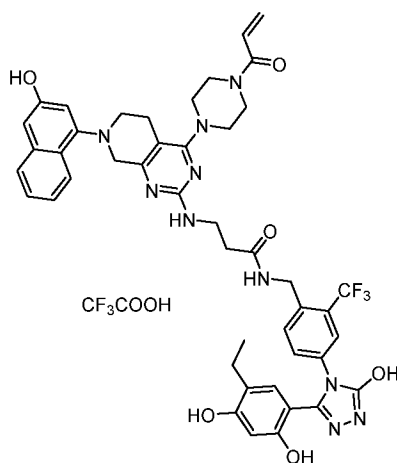
20 (ESI): *m/z* обнаружено 813,2[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 38:



- 1-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)-3-((7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-он, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,91 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,41-7,09 (m, 6H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,79-6,68 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,83-3,74 (m, 3H), 3,67-3,48 (m, 9H), 3,43-3,39 (m, 5H), 3,26-3,19 (m, 3H), 3,01-2,86 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,41-2,30 (m, 3H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 895,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

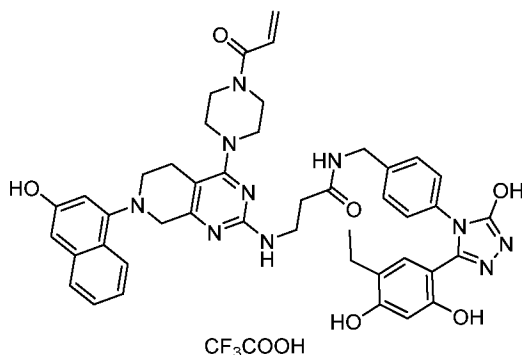
Соединение 39:



- 3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz,

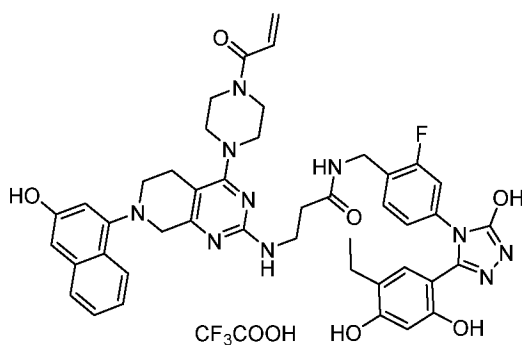
1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,33-7,24 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85-6,72 (m, 2H), 6,18 (m, 2H), 5,74 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,37 (m, 3H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 879,0 [M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 40:



3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,88 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 6,84-6,72 (m, 2H), 6,26-6,09 (m, 2H), 5,78-5,70 (m, 1H), 4,27 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,72 (d, $J = 22,9$ Hz, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,53 (s, 1H), 2,35 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 881,3 [M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 41:



3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-

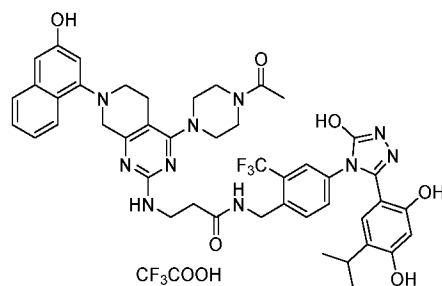
дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пропанамид,

трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,95 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,59

5 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,92 (m, 3H), 6,87-6,71 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,74 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,72 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,38 (dd, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 829,3 [M-CF₃COOH+H]⁺.

10

Соединение 42:



3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-

15 **изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-**

(трифторметил)бензил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz,

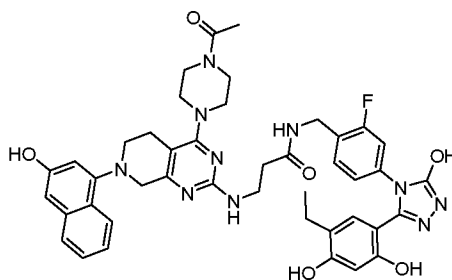
DMSO-*d*₆): δ 12,01 (s, 1H), 9,75-9,35 (m, 3H), 8,58 (s, 1H), 7,80-7,67 (m, 3H), 7,51-7,26 (m,

5H), 6,97-6,75 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 4,43 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,86-3,77 (m, 4H),

3,60 (s, 6H), 3,29 (s, 2H), 3,04-2,88 (m, 3H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz,

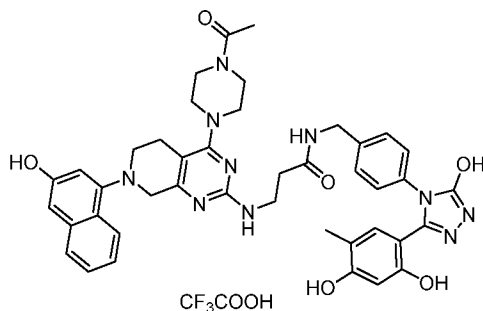
20 7H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 881,0[M-CF₃COOH+H]⁺,

Соединение 43:



3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пропанамид. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,95 (s, 1H), 9,76-9,37 (m, 3H), 8,49 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91-7,67 (m, 2H), 7,42-6,75 (m, 9H), 6,24 (s, 1H), 4,30-4,15 (m, 4H), 3,87-3,78 (m, 4H), 3,65 (s, 6H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,41-2,35 (m, 3H), 2,04-1,98 (m, 4H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 817,3[M+H]⁺,

Соединение 44:

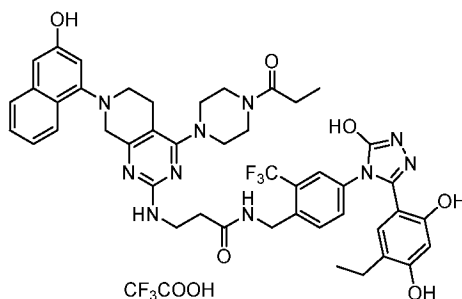


10

3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,86 (s, 1H), 9,77-9,32 (m, 3H), 8,49 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,00-7,68 (m, 3H), 7,42-6,75 (m, 9H), 6,23 (s, 1H), 4,28-4,15 (s, 4H), 3,96-3,82 (m, 4H), 3,77-3,60 (m, 9H), 3,24 (s, 2H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 785,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

15

Соединение 45:

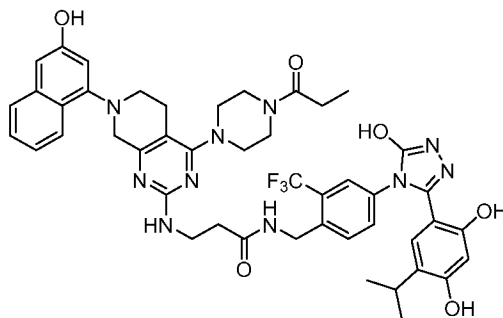


20

N-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамид,

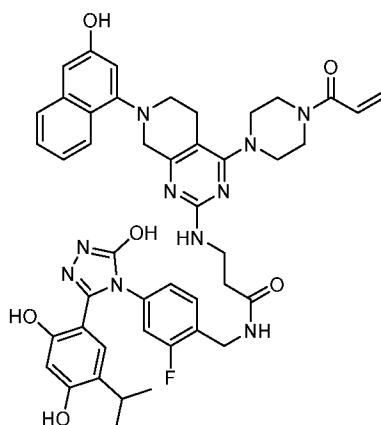
трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,01(s, 1H), 9,82-9,30(m, 3H), 8,58(s, 1H), 7,98(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74-6,72(m, 11H), 6,23 (s, 1H), 4,47-4,39(m, 2H), 4,14(s, 2H), 3,94-3,78(m, 4H), 3,63-3,58(m, 5H), 3,28-3,21(m, 2H), 2,96-2,84(m, 2H), 2,59-2,54(m, 2H), 2,42-2,32(m, 5H), 1,06-0,98(m, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 881,0[M-
5 $\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

Соединение 46:



N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропенамид. $^1\text{H NMR}$
10 (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,01(s, 1H), 9,84-9,28(m, 3H), 8,57(s, 1H), 7,99(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77-6,69(m, 11H), 6,23(s, 1H), 4,47-4,39(m, 2H), 4,13(s, 2H), 3,87-3,75(m, 2H), 3,64-3,57(m, 6H), 3,27-3,20(m, 3H), 3,06-2,99(m, 1H), 2,95-2,84(m, 2H), 2,58-2,54(m, 2H), 2,39-2,31(m,
15 3H), 1,06-0,99(m, 9H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 895,0[M+H] $^+$.

Соединение 47:

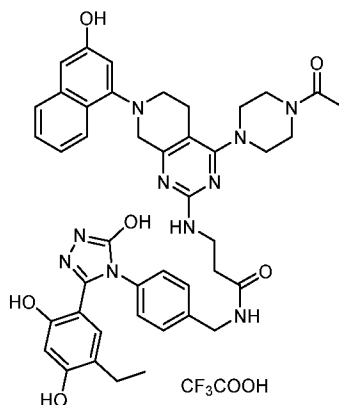


3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пропенамид. ^1H
20

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,96(s, 1H), 9,82-9,34(m, 3H), 8,50(s, 1H), 8,06-7,57(m, 3H), 7,45-6,74(m, 10H), 6,28-6,12(m, 2H), 5,77-5,71(m, 1H), 4,32-4,26(m, 2H), 4,16(s, 2H), 3,93-3,83(m, 4H), 3,78-3,68(m, 4H), 3,63-3,56(m, 3H), 3,28-3,21(m, 2H), 3,07-2,88(m, 3H), 1,03(d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 843,3[M +H]⁺.

5

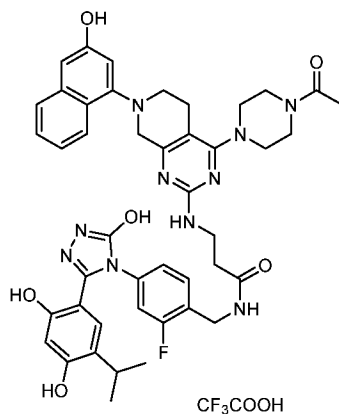
Соединение 48:



3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,88 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,04-7,63 (m, 3H), 7,44-7,07 (m, 7H), 6,93-6,72 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 4,30-4,12 (m, 4H), 3,85 (d, *J* = 22,4 Hz, 4H), 3,60 (s, 6H), 3,24 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 4H), 0,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 799,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

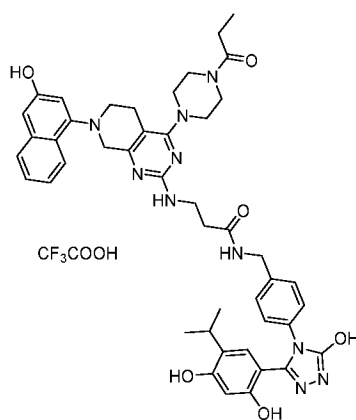
15

Соединение 49:



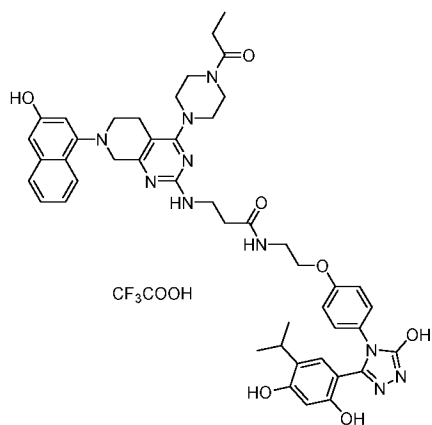
3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,96 (s, 1H), 9,84-9,28 (m, 3H), 8,50 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,06-7,62 (m, 3H), 7,48-6,67 (m, 9H), 6,25 (s, 1H), 4,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,85 (d, *J* = 21,8 Hz, 4H), 3,60 (s, 6H), 3,24 (s, 2H), 3,05-2,87 (m, 3H), 2,10-1,96 (m, 4H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 831,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

10 **Соединение 50:**



N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,89 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,82 (s, 4H), 3,61 (s, 6H), 3,43 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,02-2,88 (m, 3H), 2,36 (dd, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 1,00 (m, 9H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 827,1 [M-CF₃COOH+H]⁺.

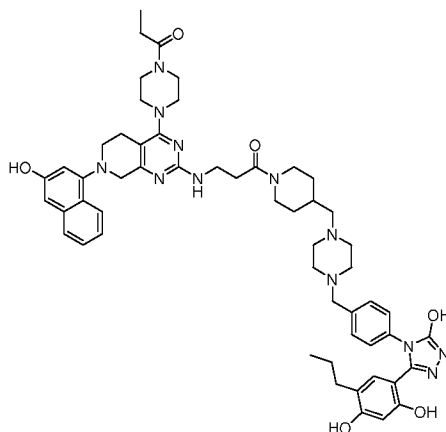
Соединение 51:



N-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этил)-3-((7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамид,

- 5 **трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,86 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,95-6,88 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,96 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,62 (s, 8H), 3,24 (s, 3H), 3,01-2,88 (m, 3H), 2,46 (s, 1H), 2,36 (m, 3H), 1,07-0,91 (m, 9H). LCMS (ESI): m/z
- 10 обнаружено 857,0 $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$.

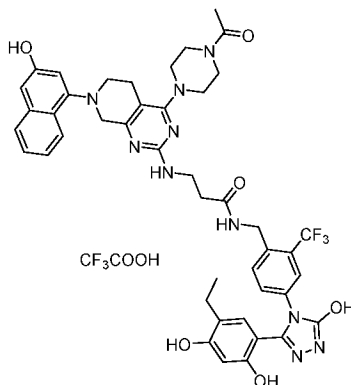
Соединение 52:



- 15 **1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-пропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-((7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-он.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,91 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,3-7,23 (m, 2H), 7,12 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,54-3,47 (m, 8H), 2,99 (s, 10H), 2,65 (m, 2H),
- 20

2,43-2,24 (m, 8H), 2,19-1,86 (m, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,24 (s, 2H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 993,5[M+H]⁺.

Соединение 53:



5

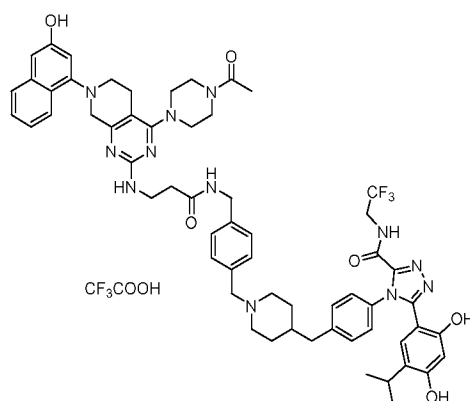
3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-

(трифторметил)бензил)пропанамида, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz,

10 DMSO-*d*₆) δ 12,01 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,83-3,68 (m, 4H), 3,60 (s, 8H), 3,24 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,41-2,34 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,23 (s, 1H), 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 867,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

15

Соединение 54:



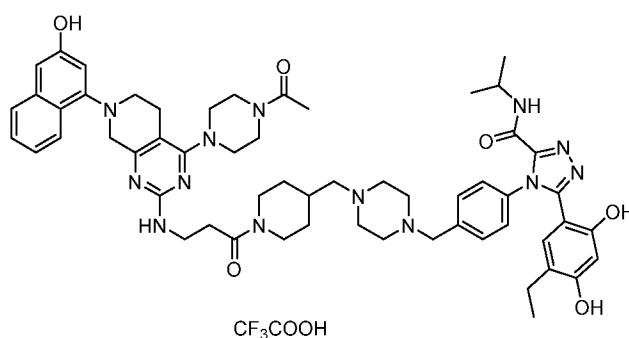
4-(4-((1-(4-((3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-

20 ил)амино)пропанамида)метил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(2,4-

дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-

карбоксамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,79 (s, 2H), 9,59 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,46-7,21 (m, 12H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,32 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,92-3,78 (m, 12H), 3,33 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,89-2,80 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,88-1,62 (m, 4H), 1,48-1,37 (m, 2H), 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1109,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 55:



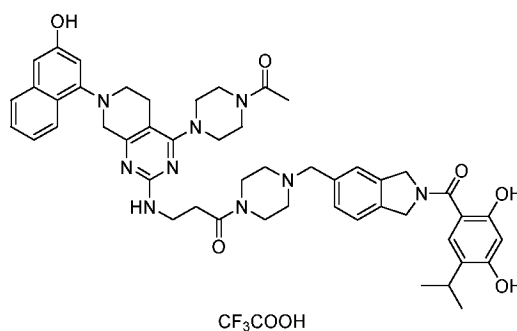
10

4-(4-(((4-(((1-(3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил) -N-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,76(s, 1H), 9,71(s, 1H), 8,80(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,99(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53-6,97(m, 8H), 6,90(s, 1H), 6,76(s, 1H), 6,62(s, 1H), 6,31(s, 1H), 4,44-4,34(m, 2H), 4,16(s, 2H), 3,99-3,85(m, 15H), 3,28-3,23(m, 2H), 3,10-2,80(m, 10H), 2,68-2,63(m, 2H), 2,31-2,20(m, 4H), 2,06(s, 3H), 2,03-1,96(m, 2H), 1,78-1,71(m, 2H), 1,50-1,28(m, 2H), 1,10(d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 0,89-0,84(m, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1034,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

20

Соединение 56:

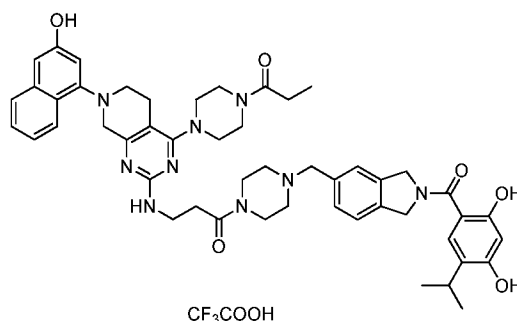


3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-1-(4-((2-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензоил)изоиндолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он, трифторуксусная кислота.

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,02(s, 1H), 9,75(s, 1H), 9,64(s, 1H), 7,99(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55-7,23(m, 6H), 7,03(s, 1H), 6,89(s, 1H), 6,75(s, 1H), 6,40(s, 1H), 4,87-4,75(m, 4H), 4,54-4,28(m, 3H), 4,14(s, 2H), 3,95-3,60(m, 14H), 3,27-3,24(m, 2H), 3,13-3,07(m, 2H), 2,97-2,85(m, 4H), 2,70-2,66(m, 2H), 2,05(s, 3H), 1,13(d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 868,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

10

Соединение 57:

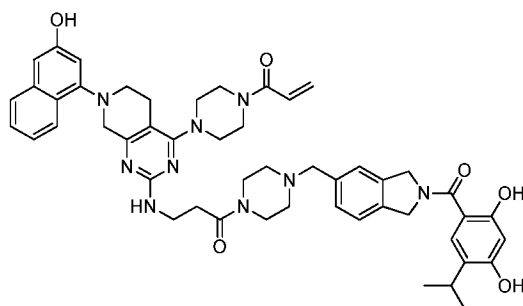


1-(4-((2-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензоил)изоиндолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-он, трифторуксусная кислота.

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,01(s, 1H), 9,75(s, 1H), 9,64(s, 1H), 7,99(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54-7,23(m, 6H), 7,03(s, 1H), 6,89(s, 1H), 6,75(s, 1H), 6,40(s, 1H), 4,86-4,76(m, 4H), 4,52-4,30(m, 3H), 4,15(s, 2H), 4,00-3,74(m, 10H), 3,40-3,30(m, 4H), 3,27-3,22(m, 2H), 3,13-3,05(m, 2H), 3,00-2,84(m, 4H), 2,71-2,65(m, 2H), 2,40-2,34(m, 2H), 1,13(d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,05-0,99(m, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 882,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

20

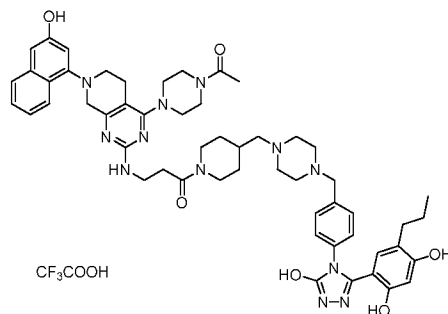
Соединение 58:



1-(4-(2-((3-(4-((2-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензоил)изоиндолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-один

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,25-9,90 (m, 2H), 9,78 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55-7,20 (m, 6H), 7,03 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,88-6,79 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,17 (dd, $J = 16,3, 1,9$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 10,5, 1,8$ Hz, 1H), 4,88-4,72 (m, 4H), 4,52-4,26 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 4,06-3,64 (m, 14H), 3,26 (s, 2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 4H), 2,72-2,66 (m, 2H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LCMS (ESI): S m/z
10 обнаружено 880,4[M+H] $^+$.

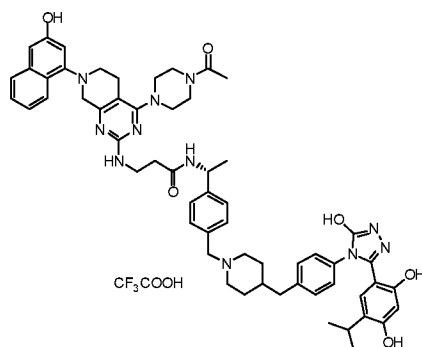
Соединение 59:



3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-

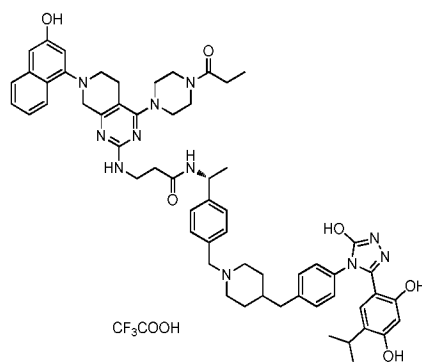
15 **тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-пропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил) пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он, трифторуксусная кислота. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,89-9,18 (m, 3H), 8,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,48-7,02 (m, 7H), 6,92-6,70 (m, 3H), 6,62-6,44 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,36 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,05-3,82 (m, 3H), 3,56 (s, 6H), 3,02-2,87 (m, 3H), 2,85-2,60 (m, 6H), 2,40-2,23 (m, 10H), 2,05 (s, 7H), 1,79-
20 1,57 (m, 4H), 1,42-1,31 (m, 2H), 1,00-0,84 (m, 2H), 0,80-0,72 (m, 3H). LCMS (ESI): m/z
обнаружено 979,5[M-CF₃COOH+H] $^+$.**

Соединение 60:



(R)-3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)этил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,92 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 8,47 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52-7,34 (m, 5H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,78-6,72 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,92-3,60 (m, 10H), 3,34-3,08 (m, 8H), 3,03-2,77 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,43-1,29 (m, 5H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1014,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 61:

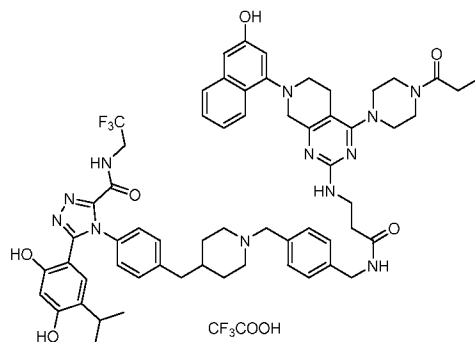


(R)-N-(1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)этил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,36-9,28 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 6,9 Hz, 5H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,97 (d,

$J = 7,3$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,66 (m, 9H), 3,32 (s, 6H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,93 (m, 6H), 2,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,72 (d, $J = 11,5$ Hz, 3H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 5H), 1,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1028,6 [M-CF₃COOH+H]⁺.

5

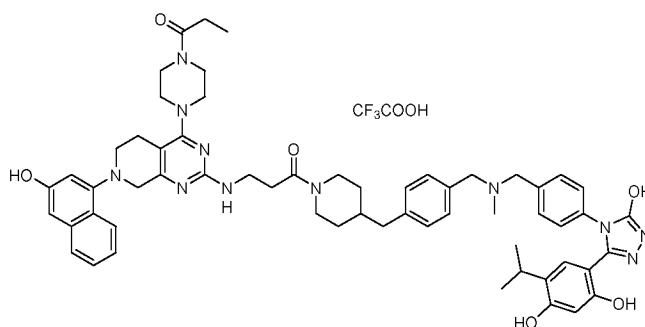
Соединение 62:



5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((1-(4-((3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамидо)метил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,28 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,60 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,42-7,41 (m, 3H), 7,28 (m, 7H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,25-4,23 (m, 7H), 3,91 (m, 7H), 3,25 (m, 6H), 2,97-2,77 (m, 5H), 2,70 (t, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,53 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H), 2,34 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,02-2,01 (m, 1H), 1,74-1,73 (m, 3H), 1,37 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 1,21 (s, 1H), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1123,6 [M-CF₃COOH+H]⁺.

15

Соединение 63:



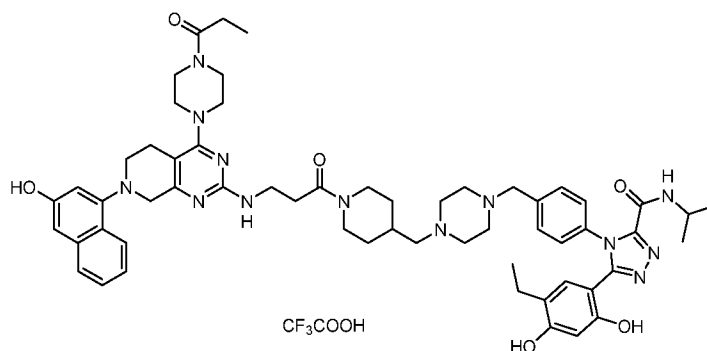
20

(R)-3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-

изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-

ил)метил)фенил)этил)пропанамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,98 (s, 1H), 9,75-9,37 (m, 4H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51-7,25 (m, 12H), 6,89 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,45-4,35 (m, 3H), 4,17 (s, 4H), 3,93-3,72 (m, 5H), 3,63 (s, 7H), 3,25 (s, 2H), 3,10-2,77 (m, 5H), 2,64 (s, 2H), 2,41-2,31 (m, 2H), 1,82-1,50 (m, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,16-0,88 (m, 11H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1028,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 64:



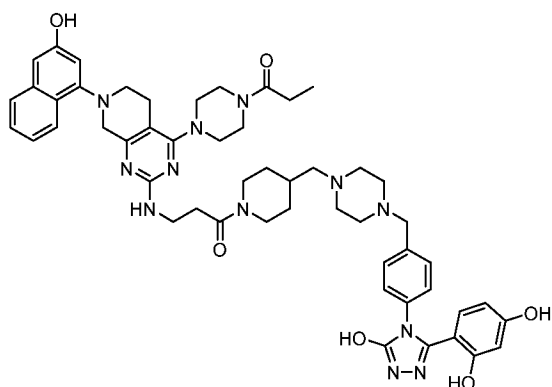
10

5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4-(4-((4-((1-(3-((7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин)-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-

изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 2H), 8,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,90-7,62 (m, 2H), 7,51-7,22 (m, 8H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,39 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,94-3,82 (m, 9H), 3,26 (s, 4H), 3,03-2,81 (m, 11H), 2,40-2,20 (m, 5H), 2,08-1,91 (m, 2H), 1,86-1,65 (m, 3H), 1,12-0,83 (m, 18H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1048,6[M-CF₃COOH+H]⁺.

20

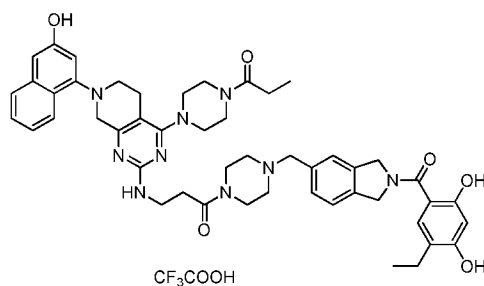
Соединение 65:



5 **1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-((7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-он, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,67 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32-7,19 (m, 4H), 7,13-7,03 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,25-6,14 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,53 (s, 6H), 2,94-2,67 (m, 10H), 2,38-2,27 (m, 10H), 2,05-1,94 (m, 4H), 1,69-1,63 (m, 3H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,02-0,99 (m, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 951,6[M+H] $^+$.

10

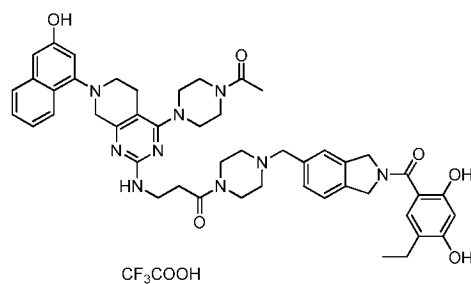
Соединение 66



15 **1-(4-((2-(5-этил-2,4-дигидроксибензоил)изоиндолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-((7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-он, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,10(s, 1H), 9,79-9,61(m, 2H), 7,99(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68(d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52-7,21(m, 5H), 7,05-6,84(m, 2H), 6,75(s, 1H), 6,40(s, 1H), 4,88-4,74(m, 4H), 4,50-4,26(m, 2H), 4,18-4,08(m, 2H), 3,92-3,72(m, 4H), 3,68-3,52(m, 11H), 3,27-3,22(m, 2H), 3,00-2,81(m, 5H), 2,70-2,64(m, 2H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,40-2,30(m, 3H), 2,08-1,96(m, 1H), 1,12-1,07(m, 3H), 1,01(t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 868,4[M-CF₃COOH+H] $^+$.

20

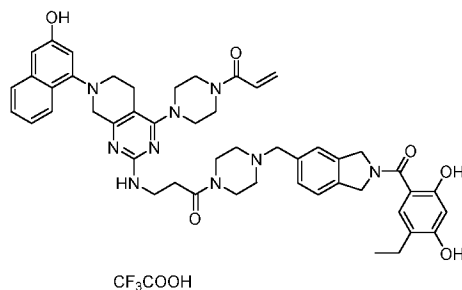
Соединение 67



3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-1-(4-((2-(5-этил-2,4-дигидроксибензоил)изоиндолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он, трифторуксусная кислота.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,41-9,94(m, 2H), 9,82-9,63(m, 2H), 7,99(d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,69(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,22(m, 6H), 7,05-6,70(m 3H), 6,41(s, 1H), 4,88-4,74(m, 4H), 4,55-4,30(m, 3H), 4,22-4,08(m, 3H), 3,94-3,79(m, 4H), 3,63-3,58(m, 7H), 3,28-3,21(m, 3H), 3,00-2,82(m, 6H), 2,7-2,64(m, 3H), 2,47-2,41(m, 3H), 2,05(s, 4H), 1,09(t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 854,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

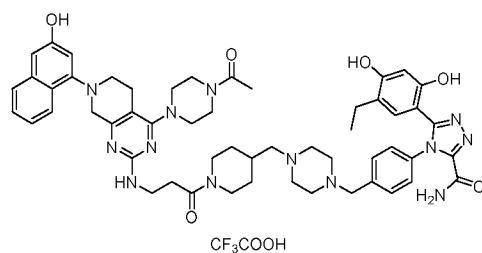
Соединение 68



1-(4-(2-((3-(4-((2-(5-этил-2,4-дигидроксибензоил)изоиндолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-один, трифторуксусная кислота.

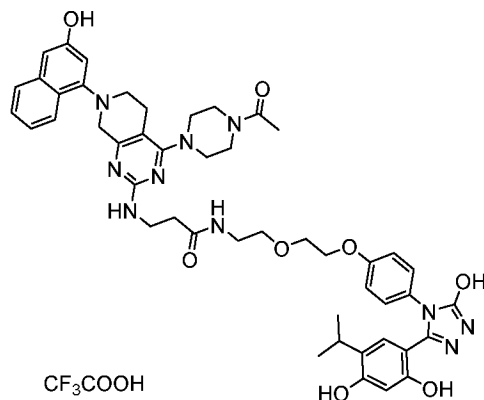
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,10(s, 1H), 9,80-9,61(m, 2H), 7,99(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,22(m, 5H), 7,06-6,73(m, 4H), 6,41(s, 1H), 6,21-6,13(m, 1H), 5,78-5,72(m, 1H), 4,88-4,74(m, 4H), 4,46-4,28(m, 2H), 4,19-4,09(m, 2H), 3,90-3,68(m 10H), 3,42-3,33(m, 4H), 3,29-3,20(m, 3H), 2,98-2,83(m, 4H), 2,74-2,62(m, 3H), 2,47-2,42(m, 2H), 1,10(t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 866,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 69:



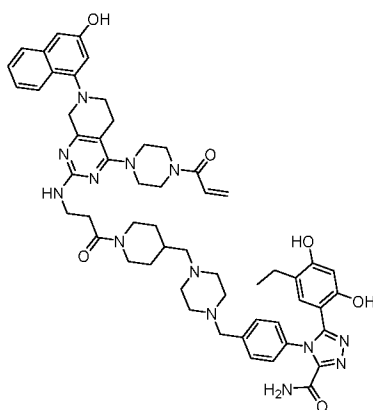
4-(4-((4-((1-(3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,82-9,65 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78-7,62 (m, 3H), 7,46-7,23 (m, 7H), 6,90-6,59 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,94-3,79 (m, 6H), 3,62 (s, 8H), 3,25 (s, 2H), 3,08 -2,87 (m, 7H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 5H), 2,06 (s, 4H), 1,75 (d, *J* = 14,9 Hz, 3H), 1,13-0,97 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 992,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 70:



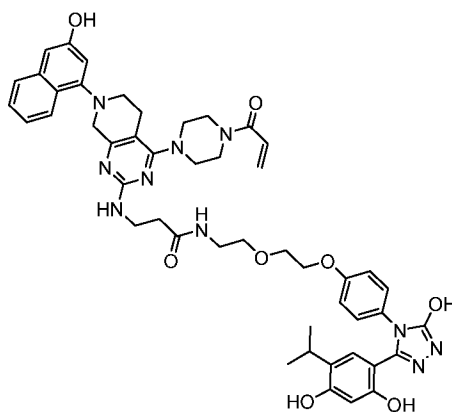
3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этоксид)этоксид)этил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,87 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,15-7,93 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 2H), 7,14-6,71 (m, 7H), 6,25 (s, 1H), 4,19-4,03 (m, 4H), 3,97-3,77 (m, 4H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 4H), 3,50-3,45 (m, 5H), 3,29-3,20 (m, 4H), 3,02-2,87 (m, 3H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 887,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 71:



4-(4-((4-((1-(3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-
5 тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-
ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4H-1,2,4-
триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,74 (d, $J = 23,0$ Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,76-7,64 (m, 3H), 7,45-7,25 m, 6H), 6,93-6,56(m, 4H), 6,34-6,12 (m, 2H), 5,75 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,46-4,29 (m, 3H), 4,15(s, 3H), 3,78-3,70(m, 10H), 3,28-3,21
10 (s, 3H), 3,06-2,88 (m, 10H), 2,72-2,62(m, 5H), 2,29-2,20(m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,14- 0,98 (m, 2H), 0,93-0,79 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1004,4[M+H] $^+$.

Соединение 72:

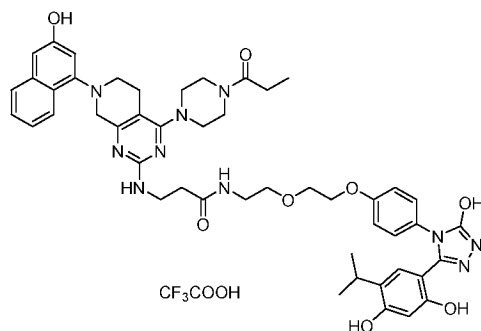


15 (R)-3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-
тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин- 2-ил)амино)-N-(1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-
изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-
ил)метил)фенил)этил)пропанамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,
DMSO- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,7$
20 Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,9$ Hz,

2H), 6,92 (m, 3H), 6,84-6,74 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 6,17-6,15 (m, 1H), 5,74 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73-3,71 (m, 6H), 3,48 (d, $J = 5,8$ Hz, 5H), 3,25 (d, $J = 5,7$ Hz, 4H), 2,96-2,93 (m, 3H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,08 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 0,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 899,6[M+H]⁺.

5

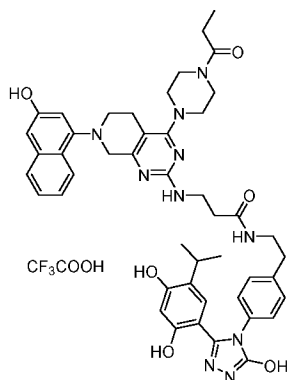
Соединение 73:



N-(2-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этокс)этил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,87 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,10-7,95 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,98-6,85 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,76-3,75 (m, 5H), 3,58-3,56 (m, 6H), 3,46 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 3,24 (d, $J = 5,4$ Hz, 4H), 2,96-2,95 (m, 3H), 2,46-2,29 (m, 5H), 1,00-0,99 (m, 9H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 901,4 [M-CF₃COOH+H]⁺.

15

Соединение 74:

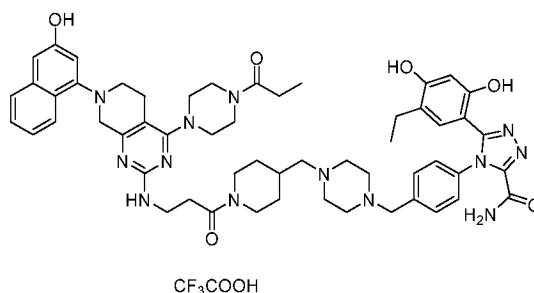


N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенетил)-3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамид, трифторуксусная

20

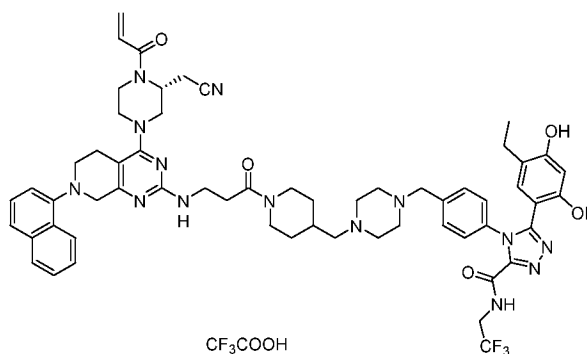
кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,90 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,59-3,58 (m, 7H), 3,26 (s, 5H), 2,99-2,89 (m, 3H), 2,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,42 (s, 2H), 2,38-2,32 (m, 2H), 1,07-0,90 (m, 9H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 841,8 $[\text{M-CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

Соединение 75:



10 **5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4-(4-(((1-(3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин)-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,81-9,72 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,80-7,59 (m, 3H), 7,46-7,23 (m, 6H),
 15 6,90 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,94-3,78 (m, 9H), 3,50-3,38 (m, 7H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,09-2,83 (m, 10H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,41-2,30 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 5H), 0,92-0,79 (m, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1006,5 $[\text{M-CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

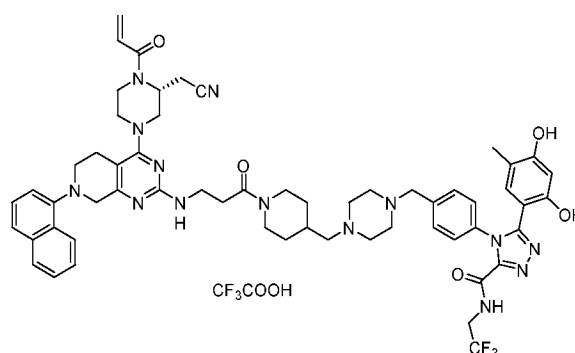
20 **Соединение 76:**



(R)-4-(4-(((1-(3-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил) - 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-

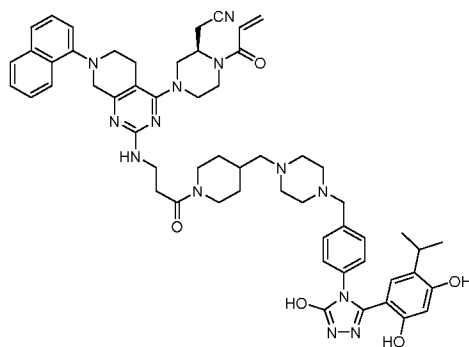
ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74-9,63 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,59-7,17 (m, 10H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,21 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,95-4,79 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 3H), 4,21 (s, 3H), 3,97-4,80 (m, 3H), 3,66-3,48 (m, 5H), 3,31-3,18 (m, 3H), 3,08-2,80 (m, 9H), 2,68-2,53 (m, 3H), 2,29-2,23 (m, 3H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 3H), 1,29-1,15 (m, 3H), 1,11-0,93 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1110,1[M-CF₃COOH+H]⁺.

10 **Соединение 77:**



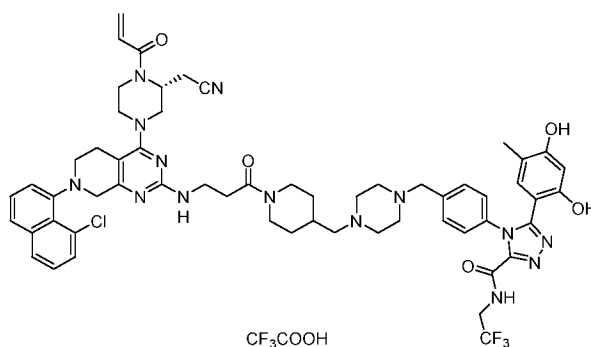
(R)-4-(4-((4-((1-(3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74-9,64 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,16-7,93 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,32 (m, 10H), 7,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,97-6,78 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,22 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,95-4,77 (m, 1H), 4,53-4,25 (m, 4H), 4,21 (s, 3H), 4,04-3,75 (m, 4H), 3,70-3,48 (m, 5H), 3,31-3,18 (m, 4H), 3,08-2,80 (m, 9H), 2,68-2,53 (m, 3H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,87 (s, 5H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,11-0,97 (m, 3H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1096,2[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 78:



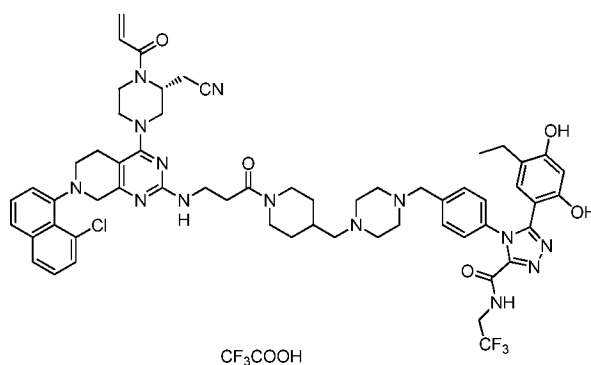
5 **(R)-2-(1-акрилоил-4-(2-((3-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,96(s, 1H), 9,70-9,35(m, 2H), 8,17(s, 1H), 8,00-7,80 (m, 2H), 7,75-7,13(m, 10H), 6,94-6,78(m, 2H), 6,30-6,14 (m, 2H), 5,80(d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,00-4,78(m, 1H), 4,52-4,36(m, 3H), 4,25-4,18(m, 2H), 4,12-3,85(m, 7H), 3,35-3,18(m, 5H), 3,08-2,88(m, 9H), 2,69-2,62(m, 3H), 2,59-2,55(m, 2H), 2,06-1,88(m, 2H), 1,79-1,68(m, 2H), 1,32-1,22(m, 2H), 1,10-0,90(m, 8H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1014,2[M+H]⁺.

Соединение 79:



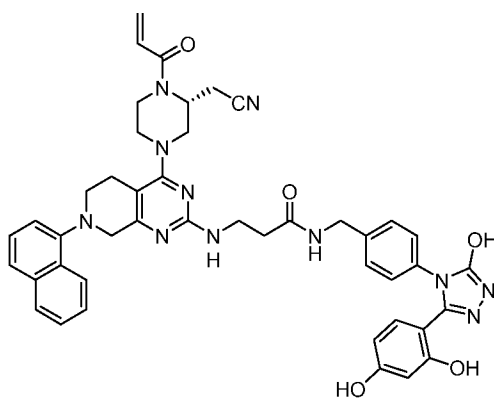
15 **(R)-4-(4-((4-((1-(3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,81-9,61(m, 3H), 8,01-7,76(m, 4H), 7,64-7,32(m, 9H), 6,98-6,68(m, 2H), 6,35-6,14(m, 2H), 5,79(d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,00-4,75(m, 2H), 4,55-4,20(m, 9H), 3,98-3,78(m, 10H), 3,68-3,32(m, 9H), 3,15-2,85(m, 9H), 2,72-2,59(m, 2H), 1,87(s, 3H), 1,78-1,70(m, 3H), 1,12-0,96(m, 2H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1129,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 80:



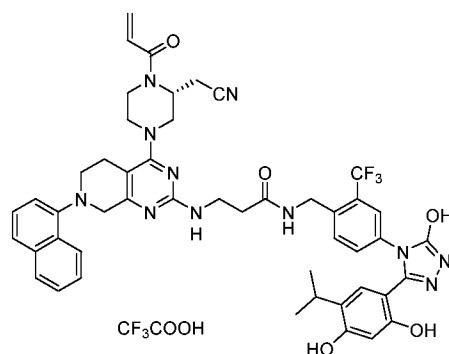
(R)-4-(4-((4-((1-(3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,90-9,60(m, 3H), 8,05-7,76(m, 3H), 7,64-7,26(m, 9H), 7,16-7,00(m, 1H), 6,94-6,76(m, 1H), 6,67(s, 1H), 6,36-6,16(m, 2H), 5,79(d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,07-4,72(m, 2H), 4,46-4,32(m, 4H), 4,05-3,90(m, 11H), 3,65-3,40(m, 7H), 3,18-2,93(m, 9H), 2,71-2,58(m, 5H), 2,31-2,22(m, 2H), 2,05-1,88(m, 1H), 1,80-1,69(m, 2H), 1,18-0,97(m, 2H), 0,88(t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1143,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 81



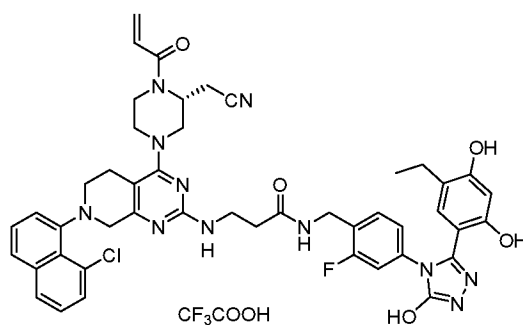
(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пропенамид. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,88 (s, 1H), 9,62 (d, *J* = 26,0 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,25-8,11 (m, 1H), 8,01-7,89 (m, 1H), 7,75-7,40 (m, 5H), 7,33-6,76 (m, 8H), 6,30-6,09 (m, 3H), 5,79 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,02-4,75 (m, 1H), 4,44-4,07 (m, 7H), 3,66-3,56 (m, 4H), 3,28-3,12 (m, 4H), 2,95 (d, *J* = 18,7 Hz, 4H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 806,8[M+H]⁺.

Соединение 82:



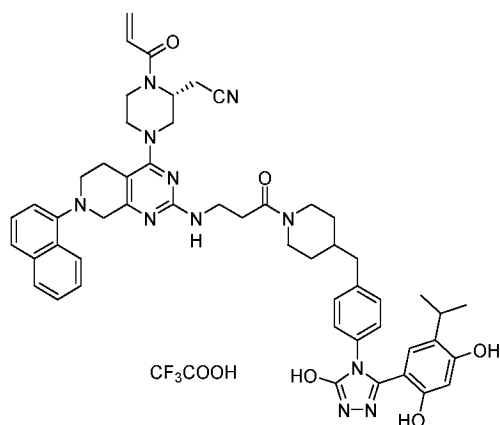
(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пропанамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12,01 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21-8,12 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,71-7,39 (m, 8H), 7,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04-6,77 (m, 2H), 6,20 (d, $J = 19,2$ Hz, 2H), 5,79 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,02-4,74 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 3,60-3,57 (m, 3H), 3,38-3,14 (m, 5H), 3,06-2,88 (m, 5H), 2,60-2,54 (m, 3H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 916,8[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 83:



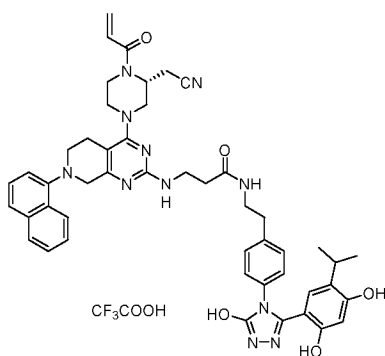
(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пропанамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11,95 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,66-6,81 (m, 9H), 6,27-6,15 (m, 2H), 5,78 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,34-4,20 (m, 4H), 3,82-3,67 (m, 6H), 3,50-3,40 (m, 5H), 3,18-3,00 (m, 4H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,40-2,34 (m, 3H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 886,8[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 84:



5 **(R)-2-(1-акрилоил-4-(2-((3-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,94 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84-7,42 (m, 5H), 7,34-7,07 (m, 5H), 6,81 (m, 2H), 6,36-6,14 (m, 2H), 5,80 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,26 (m, 7H), 3,80 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 3,17 (s, 10 4H), 2,94 (m, 6H), 2,68 (m, 3H), 1,66 (m, 4H), 1,24 (s, 2H), 1,12-0,77 (m, 8H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 916,1 [M-CF₃COOH+H]⁺.

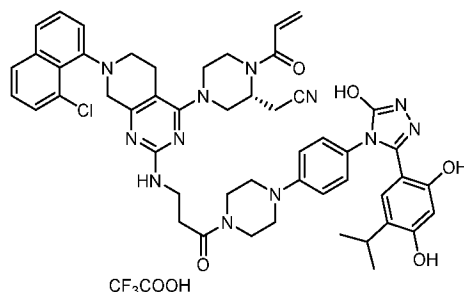
Соединение 85:



15 **(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил) фенетил)пропанамид, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,94 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,79-7,46 (m, 5H), 7,17 (m, 6H), 6,80 (s, 2H), 6,32-6,16 (m, 20 2H), 5,81 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,32 (m, 6H), 3,60 (s, 5H), 2,96 (m, 5H), 2,73 (d, J

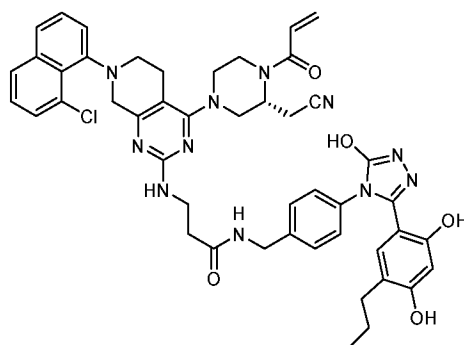
6H), 2,70-2,60 (m, 5H), 2,42 (s, 2H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,13-1,01 (m, 1H), 0,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 7H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1048,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

5 Соединение 88:



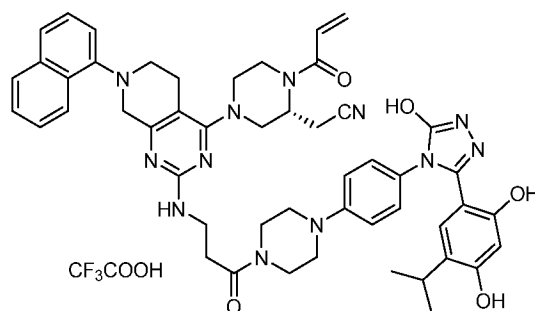
(R)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((3-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-оксипропил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,92-7,74 (m, 2H), 7,72-7,30 (m, 4H), 7,22-7,05 (m, 4H), 6,95-6,66 (m, 1H), 6,45-6,20 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,94-3,50 (m, 8H), 3,30-3,11 (m, 8H), 3,08-2,88 (m, 5H), 2,25-2,01 (m, 1H), 1,43-1,25 (m, 6H), 0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 937,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

15 Соединение 89:



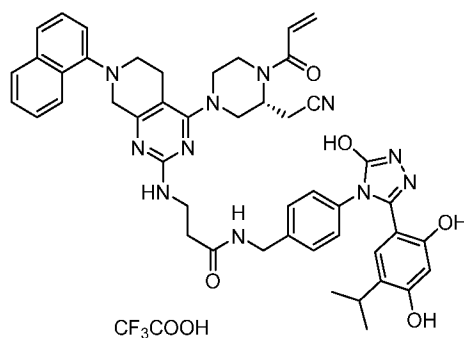
(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-пропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пропенамид. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86-7,72 (m, 2H), 7,59-7,14 (m, 8H), 6,90-6,63 (m, 2H), 6,35-6,20 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,07-4,99 (m, 2H), 4,46-4,22 (m, 3H), 3,87-3,72 (m, 3H), 3,62-3,47 (m, 3H), 3,22-3,14 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,76-2,55 (m, 3H), 2,30 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,43-1,21 (m, 5H), 0,76 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 882,7[M+H]⁺.

Соединение 90:



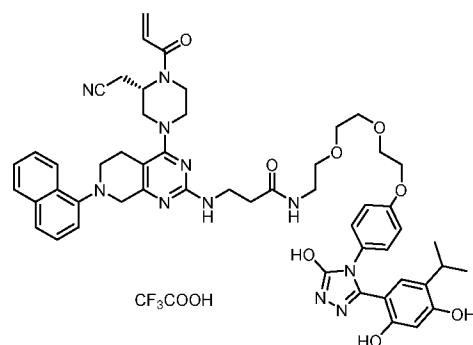
(R)-2-(1-акрилоил-4-(2-((3-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,28-8,19(m, 1H), 7,93-7,85(m, 1H), 7,69-7,43(m, 4H), 7,24-7,06(m, 5H), 6,88-6,62(m, 2H), 6,36-6,24(m, 2H), 5,89-5,79(m, 1H), 5,09-4,96 (m, 1H), 4,53-4,40 (m, 3H), 4,26-4,14(m, 3H), 3,84-3,69(m, 7H), 3,04-2,93(m, 6H), 2,85-2,79(m, 3H), 2,24-1,99(m, 2H), 1,36-1,27(m, 6H), 0,90-0,84(m, 7H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 904,0M- $\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}^+$.

Соединение 91:



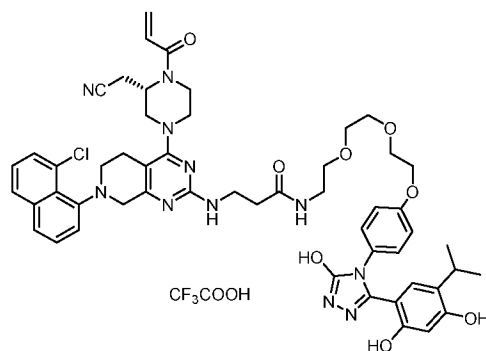
(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пропанамида, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,88(s, 1H), 9,54-9,30(m, 2H), 8,50(s, 1H), 8,20-7,90(m, 3H), 7,75-7,43(m, 6H), 7,25-7,05(m, 7H), 6,92-6,78(m, 2H), 6,25-6,16(m, 2H), 5,79(d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,98-4,76(m, 1H), 4,34-4,16(m, 6H), 3,69-3,57(m, 6H), 3,02-2,87(m, 5H), 2,35-2,26(m, 4H), 2,04-1,95(m, 1H), 1,51-1,34(m, 3H), 0,88-0,74(m, 4H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 848,9[M- $\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}^+$].

Соединение 92:



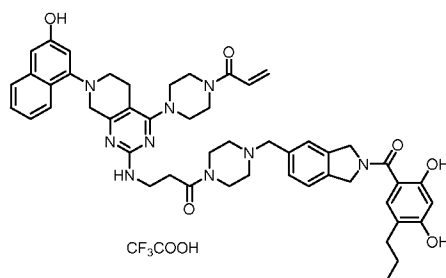
(S)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этоксид)этоксид)этил)пропанамида, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,91(s, 1H), 9,72-9,40(m, 2H), 8,27-7,91(m, 3H), 7,82-7,47(m, 4H), 7,30-6,79(m, 7H), 6,38-6,12(m, 2H), 5,81(d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,02-4,80(m, 1H), 4,53-4,39(m, 1H), 4,20(s, 2H), 4,07(s, 2H), 3,78-3,72(m, 5H), 3,61-3,57(m, 6H), 3,28-3,22(m, 8H), 3,03-2,94 (m, 4H), 2,81-2,77(m, 1H), 2,48-2,40(m, 3H), 0,98(d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 966,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 93:



(S)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этоксид)этоксид)этил)пропанамида, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,91 (s, 1H), 9,75-9,30 (m, 2H), 8,90-7,33(m, 6H), 7,22-6,73 (m, 6H), 6,33-6,15(m, 1H), 5,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,03-4,80(m, 1H), 4,33-4,18 (m, 3H), 4,07(s, 4H), 3,79-3,68 (m, 11H), 3,25-3,11(m, 9H), 3,03-2,94 (m, 3H), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,47-2,40(m, 2H), 0,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1000,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 94:

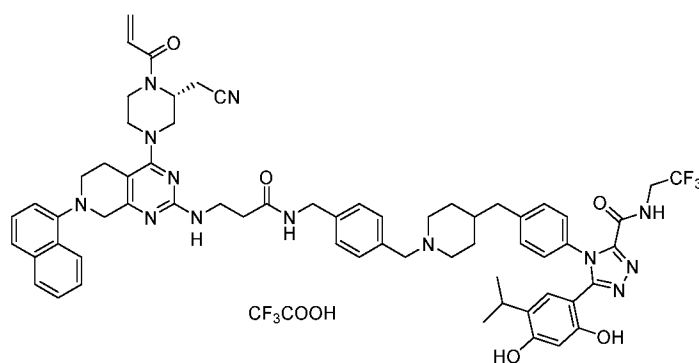


1-(4-(2-((3-(4-((2-(2,4-дигидрокси-5-пропилбензоил)изоиндолин-5-

5 ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-
5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-один,
трифторуксусная кислота.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,12 (s, 1H), 9,75-9,62 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H),
7,68 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,50-7,23 (m, 6H), 7,14-6,72 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 6,22-6,11 (m, 1H),
10 5,79-5,70 (m, 1H), 4,80 (s, 4H), 4,49-4,30 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 2H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,80-
3,68 (m, 6H), 3,33-3,16 (m, 6H), 3,00-2,84 (m, 4H), 2,70-2,64 (m, 3H), 2,45-2,37 (m, 3H), 1,55-
1,46 (m, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 880,3[M-
CF₃COOH+H]⁺.

15 **Соединение 95:**



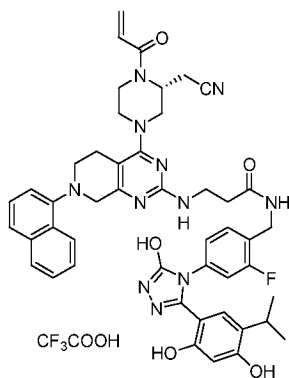
**(R)-4-(4-((1-(4-((3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-
5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-**

20 ил)амино)пропанамидо)метил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(2,4-
дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-
карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,79 (s, 1H),
9,62 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,62-7,53
(m, 2H), 7,58-7,41 (m, 3H), 7,39-7,18 (m, 6H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92-6,76 (m, 1H),

6,60 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,21(d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 5,84-5,75 (m, 1H), 5,04-4,77(m, 2H), 4,39-4,29 (m, 3H), 4,28-4,15(m, 4H), 4,02-3,89 (m, 4H), 3,39-3,29(m, 4H), 3,24-3,10 (m, 3H), 3,08-2,66 (m, 10H), 1,82-1,63(m, 3H), 1,48-1,32(m, 2H), 1,28-1,15 (m, 2H), 0,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1144,6[M-CF₃COOH+H]⁺.

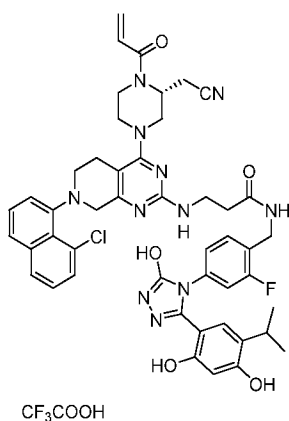
5

Соединение 96:



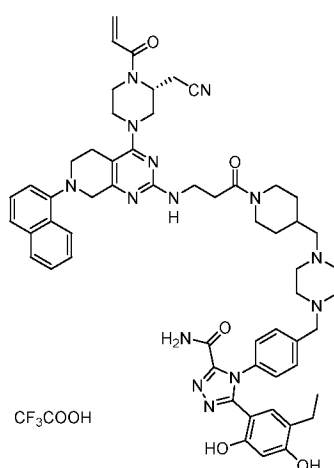
(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 6,58 (s, 1H), 6,26-6,14 (m, 2H), 5,77 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,27 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 3,10-2,93 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,44 (m, 3H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 866,8 [M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 97:



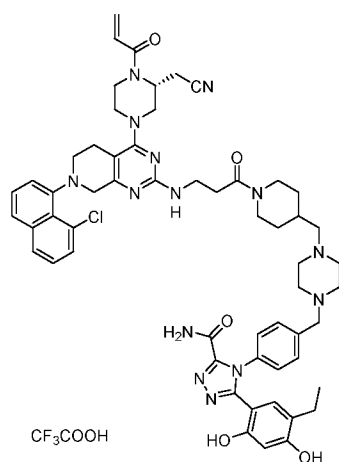
(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пропанамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,97 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66-7,20 (m, 6H), 7,12-6,75 (m, 5H), 6,30-6,12 (m, 2H), 5,78 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,26 (m, 5H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,97-3,63 (m, 6H), 3,01 (m, 6H), 2,67 (s, 2H), 1,02 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 900,8 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

10 **Соединение 98:**



(R)-4-(4-((4-((1-(3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 3H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,49 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,21 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,38-6,15 (m, 2H), 5,81 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,41 (s, 3H), 4,21-4,20 (m, 4H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,82-3,81 (m, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,32 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,00-2,99 (m, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,73-1,72 (m, 2H), 1,24-1,23 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1028,0 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

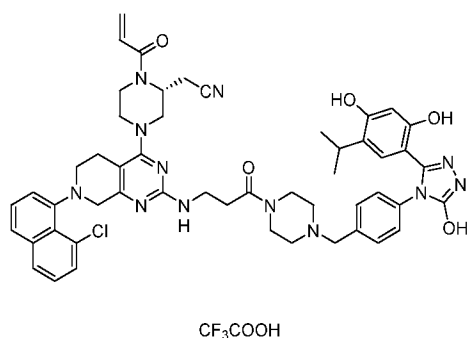
Соединение 99:



5 **(R)-4-(4-((4-((1-(3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,73 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,98-7,31 (m, 11H), 6,94-6,58 (m, 1H), 6,35-6,16 (m, 1H), 5,80 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 5,12-3,90 (m, 12H), 3,93-2,87 (m, 16H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 3H), 1,97 (s, 2H), 1,81-1,60 (m, 3H), 1,34-0,95 (m, 6H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 5H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1061,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

10

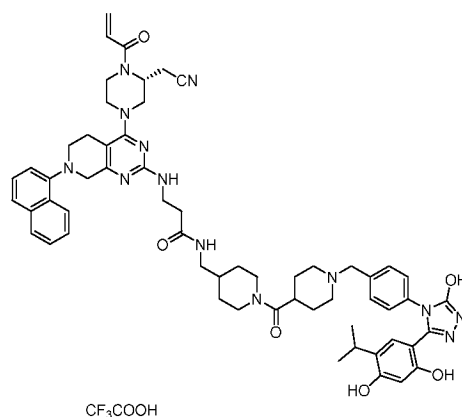
Соединение 100:



15 **(R)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((3-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-оксипропил)амино)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,98 (s, 1H), 10,47-9,11 (m, 3H), 7,97-7,65 (m, 2H), 7,64-7,05 (m, 8H), 6,89-6,75 (m, 2H), 6,29-6,15 (m, 2H), 5,85-5,72 (m, 1H), 4,56-2,73 (m, 28H), 1,00 (d, $J = 6,3$ Hz, 9H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 951,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

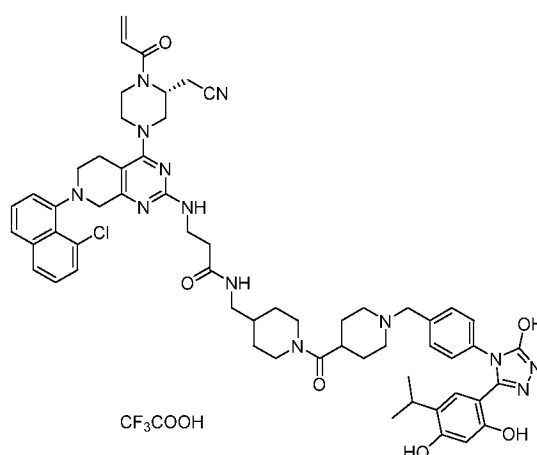
20

Соединение 101:



(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-((1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,98 (s, 1H), 9,69-9,25 (m, 3H), 8,25-7,88 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,59-7,44 (m, 5H), 7,31-7,18 (m, 3H), 6,87 (s, 2H), 6,30-6,15 (m, 2H), 5,80 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,01-4,76 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 6H), 4,01-3,92 (m, 3H), 3,63-3,55 (s, 5H), 3,38-3,21 (m, 6H), 3,02-2,91 (m, 9H), 2,45-2,37 (m, 4H), 1,82-1,57 (m, 7H), 1,07-0,80 (m, 8H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1057,1[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 102:

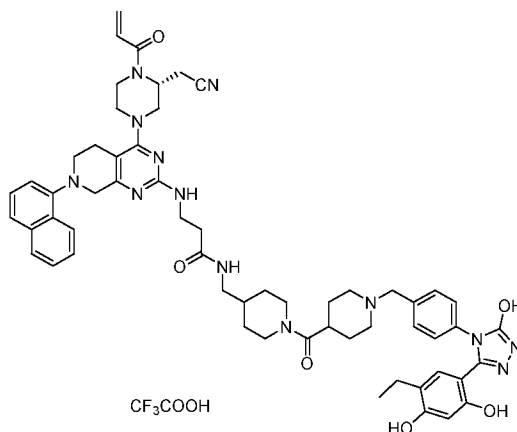


(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-((1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,98(s, 1H), 9,69-9,27(m, 3H), 8,03-7,91(m, 2H), 7,82-7,76(m, 1H),

7,647,23(m, 9H), 6,92-6,78(m, 2H), 6,30-6,15(m, 2H), 5,79(d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,38-4,16(m, 6H), 3,95-3,76(m, 6H), 3,62-3,44(m, 7H), 3,15-2,90(m, 10H), 2,70-2,63(m, 1H), 2,35-2,30(m, 2H), 1,82-1,29(m, 8H), 1,05-0,85(m, 10H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1090,8[M-CF₃COOH+H]⁺.

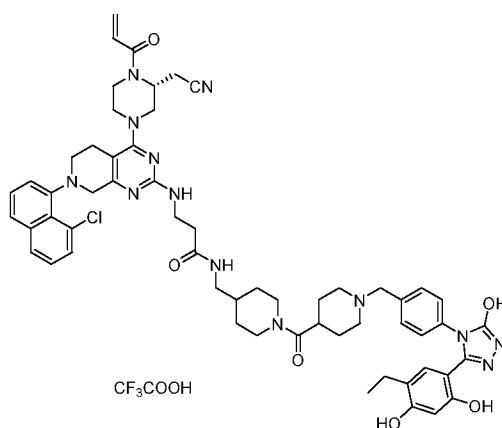
5

Соединение 103:



(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-((1-(1-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пропанамида, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,96(s, 1H), 9,67-9,26(m, 3H), 8,19-8,14(m, 1H), 8,05-7,90(m, 2H), 7,71-7,44(m, 7H), 7,29-7,19(m, 3H), 6,96-6,80(m, 2H), 6,27-6,17(m, 2H), 5,80(d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 5,00-4,75(m, 1H), 4,46-4,16(m, 8H), 4,08-3,91(m, 3H), 3,74-3,66(m, 3H), 3,39-3,25(m, 5H), 3,07-2,83(m, 11H), 2,44-2,33(m, 4H), 1,89-1,58(m, 7H), 1,08-0,86(m, 5H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1042,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

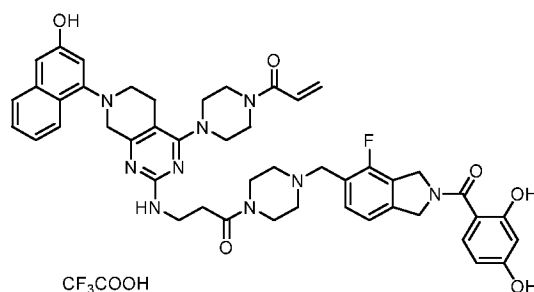
Соединение 104:



(R)-3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-((1-(1-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пропанамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,96(s, 1H), 9,66-9,29(m, 3H), 7,97-7,91(m, 2H), 7,80-7,75(m, 1H), 7,66-7,21(m, 9H), 6,95-6,75(m, 2H), 6,29-6,13(m, 2H), 5,79(d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,41-4,16(m, 6H), 4,10-3,88(m, 3H), 3,57-3,51(m, 4H), 3,16-2,84(m, 13H), 2,70-2,63(m, 2H), 2,42-2,32(m, 5H), 1,90-1,54(m, 8H), 1,09-0,80(m, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1076,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

10

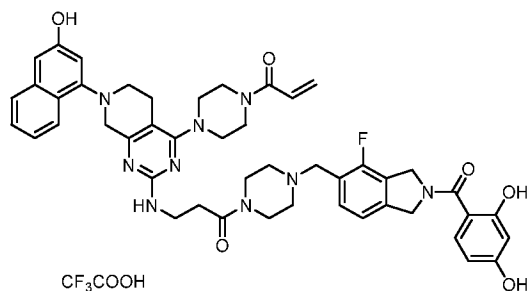
Соединение 105:



1-(4-(2-((3-(4-((2-(2,4-дигидроксибензоил)-4-фторизоиндолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,34 (s, 1H), 9,77 (s, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44-7,14 (m, 5H), 6,94-6,70 (m, 3H), 6,43-6,11 (m, 3H), 5,75 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 4H), 4,38-4,11 (m, 4H), 3,92-3,68 (m, 10H), 3,65-3,54 (m, 6H), 2,98-2,63 (m, 9H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 856,8[M-CF₃COOH+H]⁺.

20

Соединение 106:

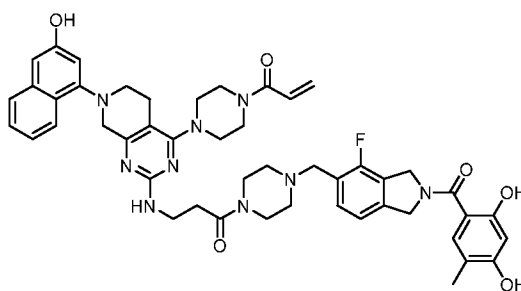


1-(4-(2-((3-(4-((2-(2,4-дигидроксибензоил)-4-фторизоиндолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он, трифторуксусная кислота.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,34 (s, 1H), 9,77 (s, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44-7,14 (m, 5H), 6,94-6,70 (m, 3H), 6,43-6,11 (m, 3H), 5,75 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 4H), 4,38-4,11 (m, 4H), 3,92-3,68 (m, 10H), 3,65-3,54 (m, 6H), 2,98-2,63 (m, 9H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 856,8[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 107:

10



CF₃COOH

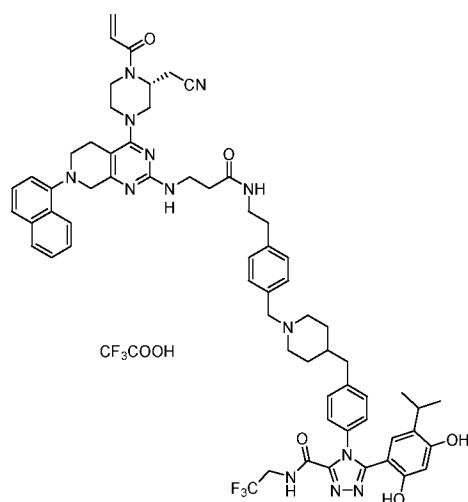
1-(4-(2-((3-(4-((2-(2,4-дигидрокси-5-метилбензоил)-4-фторизоиндолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)амино)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он, трифторуксусная кислота.

15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,05 (s, 1H), 9,72 (d, *J* = 27,4 Hz, 2H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,16 (m, 5H), 7,07-6,71 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 6,17 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,84 (s, 4H), 4,50-4,25 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,84-3,67 (m, 10H), 3,29-3,21 (m, 4H), 3,00-2,83 (m, 6H), 2,70-2,64 (m, 3H), 2,03 (s, 3H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 870,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

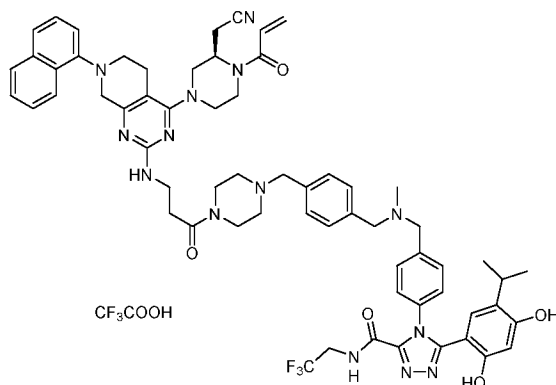
20

Соединение 108:



5 **(R)-4-(4-((1-(4-(2-(3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноамидо)этил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. , трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,79 (s, 1H), 9,61 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,20-8,08 (m, 2H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,55-7,54 (m, 2H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,26 (m, 7H), 6,60 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,80 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 48,9$ Hz, 2H), 4,37 (s, 3H), 4,21 (d, $J = 11,1$ Hz, 4H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,31 (s, 4H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,92 (m, 7H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,43 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 10,7$ Hz, 4H), 1,40 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1158,6 $[\text{M-CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

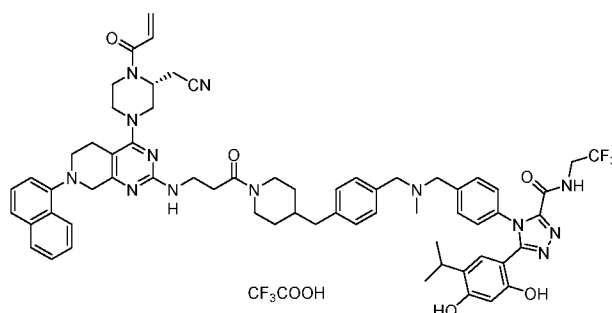
15 **Соединение 109:**



(R)-4-(4-(((4-(((4-(3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-

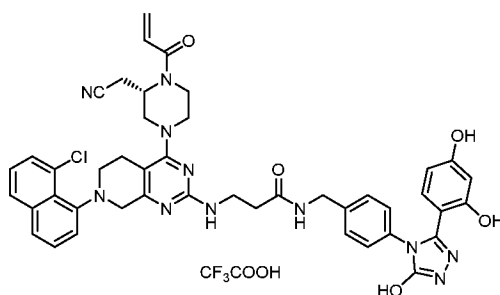
N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 9,70 (d, $J = 27,9$ Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,99-7,89 (m, 1H), 7,77-7,37 (m, 9H), 7,21 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,35-6,14 (m, 2H), 5,80 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,43 (s, 3H), 4,19 (s, 6H), 3,94 (dd, $J = 16,1, 9,0$ Hz, 4H), 3,61 (s, 5H), 3,28 (d, $J = 50,5$ Hz, 6H), 2,96 (d, $J = 20,5$ Hz, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,58 (s, 2H), 0,87 (dd, $J = 20,6, 6,3$ Hz, 5H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1160,1 [M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 110:



(R)-4-(4-(((4-((1-(3-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 9,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,60-7,18 (m, 12H), 6,76 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 5,80 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,40 (s, 6H), 4,21 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,59 (s, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,95 (d, $J = 16,9$ Hz, 5H), 2,63 (s, 3H), 1,59 (s, 1H), 1,13 (s, 2H), 0,90 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1158,3 [M-CF₃COOH+H]⁺.

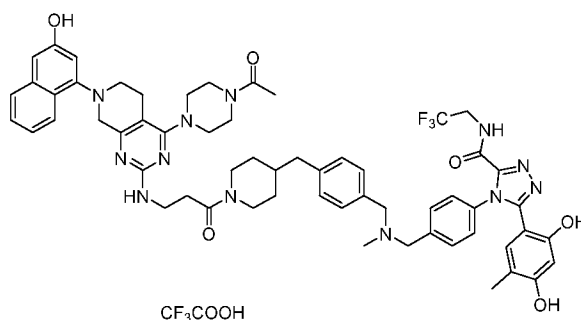
Соединение 111:



(S)-3-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)-N-(4-(3-(2,4-

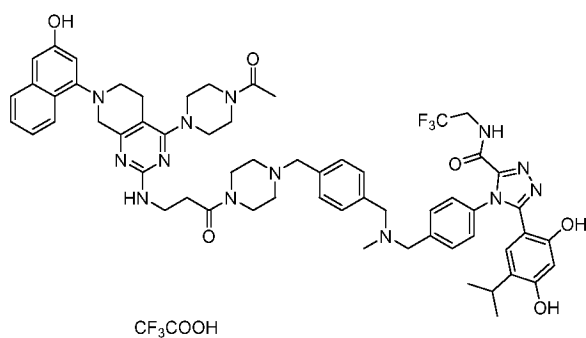
4-(4-(((4-((1-(3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77-9,62 (m, 3H), 7,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,59-7,24 (m, 11H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,50-4,33 (m, 3H), 4,25-4,12 (m, 4H), 4,03-3,92 (m, 4H), 3,89-3,78 (m, 6H), 3,67-3,57 (m, 9H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, 3H), 2,70-2,62 (m, 3H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1109,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 114:



4-(4-(((4-((1-(3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,85-9,62(m, 3H), 7,99(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55-7,23(m, 11H), 6,90(s, 1H), 6,81-6,74(m, 2H), 6,26(s, 1H), 4,52-4,33(m, 4H), 4,25-4,13(m, 5H), 4,01-3,85(m, 7H), 3,68-3,56(m, 7H), 3,29-3,20(m, 2H), 3,00-2,86(m, 3H), 2,70-2,60(m, 3H), 2,55-2,52(m, 4H), 2,05(s, 3H), 1,88(s, 3H), 1,83-1,71(m, 1H), 1,65-1,53(m, 2H), 1,16-1,95(m, 2H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1095,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

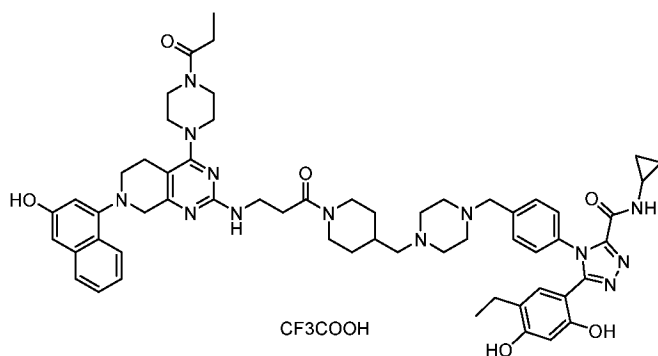
Соединение 115:



4-(4-(((4-(((4-(3-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,80-9,65(m, 2H), 7,99(d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,75-7,25(m, 11H), 6,89(s, 1H), 6,75(s, 1H), 6,30(s, 1H), 4,52-4,41(m, 2H), 4,32-4,41(m, 3H), 4,17-4,09(m, 3H), 4,00-3,90(m, 4H), 3,61-3,53(m, 17H), 3,30-3,20(m, 4H), 3,02-2,82(m, 6H), 2,72-2,64(m, 4H), 2,05(s, 3H), 0,95-0,85(m, 6H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1124,3[M-CF₃COOH+H]⁺.

10

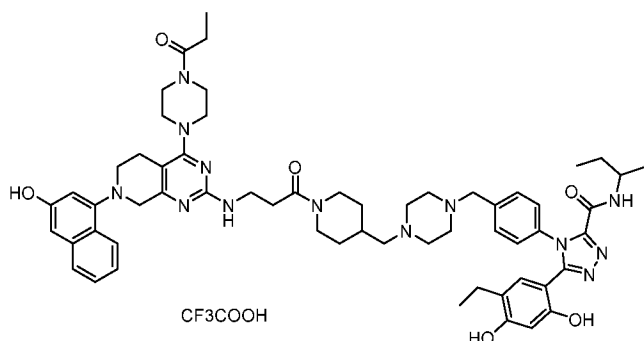
Соединение 116:



N-циклопропил-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4-(4-(((4-(((1-(3-((7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,81-9,69(m, 2H), 9,07(d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,99(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69(d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,46-4,25(m, 6H), 6,90(s, 1H), 6,75(s, 1H), 6,63(s, 1H), 6,30(s, 1H), 4,43-4,35(m, 2H), 4,20-4,13(m, 3H), 3,94-3,76(m, 7H), 3,68-3,56(m, 8H), 3,29-3,20(m, 2H), 3,07-2,86(m, 7H), 2,76-2,61(m, 3H), 2,40-2,33(m, 4H), 2,30-2,18(m, 4H), 1,81-1,69(m, 3H), 1,05-0,98(m, 4H), 0,89-0,84(m, 3H), 0,66-0,57(m, 4H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1046,4 [M-CF₃COOH+H]⁺.

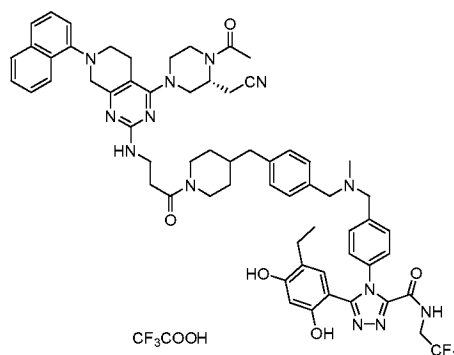
20

Соединение 117:



5 **5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4-(4-((4-((1-(3-((7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин)-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,74 (d, $J = 27,7$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47-7,23 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,70-6,61 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,99-3,76 (m, 9H), 3,71-3,47 (m, 14H), 3,25 (s, 3H), 3,10-2,83 (m, 8H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,42-2,19 (m, 6H), 1,84-1,67 (m, 2H), 1,55-1,34 (m, 4H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 0,93-0,84 (m, 3H), 0,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1076,4[M-CF₃COOH+H]⁺.

15 Соединение 118:

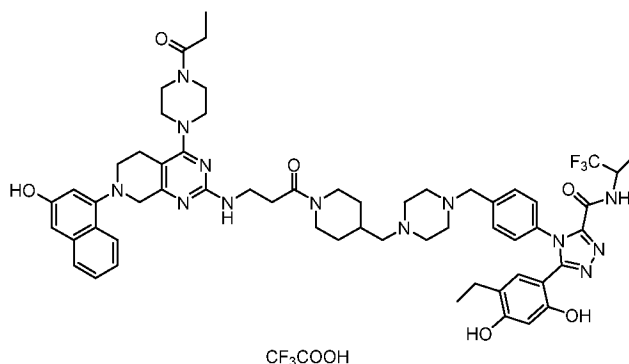


20 **(R)-4-(4-(((4-((1-(3-((4-(4-ацетил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 5H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H),

7,23 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,02-4,93 (m, 2H), 4,75-4,36 (m, 7H), 4,23 (s, 3H), 4,03-3,92 (m, 3H), 3,81-3,64 (m, 4H), 3,16-2,87 (m, 7H), 2,82-2,67 (m, 6H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 3H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,39-1,12 (m, 6H), 0,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1132,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

5

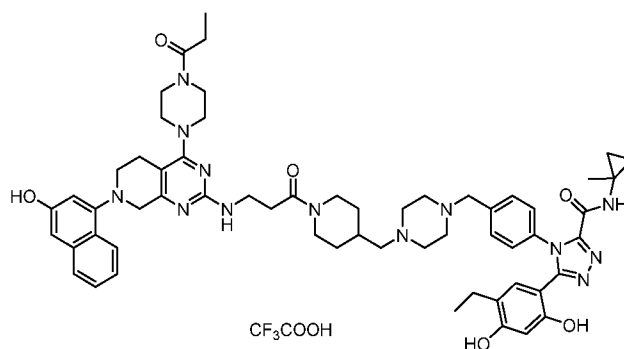
Соединение 119:



5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4-(4-((4-((1-(3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин)-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-

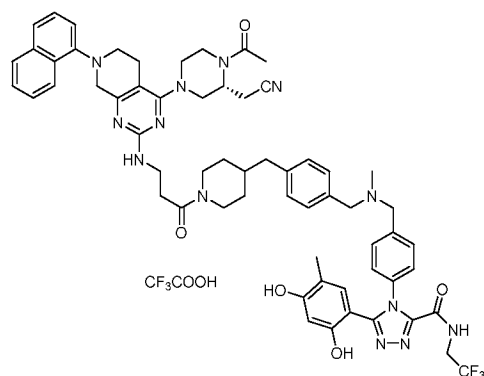
10 **ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,93-9,53 (m, 3H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,88-7,66(m, 2H), 7,55-7,20 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 6,79-6,65 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,71-4,58 (m, 1H), 4,39 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,96-3,72 (m, 6H), 3,70-3,37 (m, 10H), 3,25 (s, 2H), 3,11-2,83 (m, 15 7H), 2,72-2,56 (m, 2H), 2,45-2,21 (m, 8H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,75 (d, $J = 11,6$ Hz, 3H), 1,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,19-1,07 (m, 1H), 1,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1103,0[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 120:



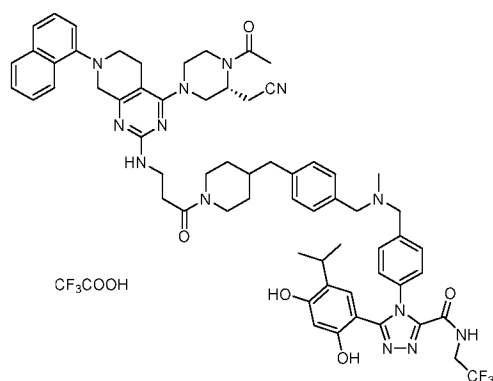
20

5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4-(4-((4-((1-(3-((7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин)-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-



5 **(R)-4-(4-(((4-((1-(3-((4-(4-ацетил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаимид, трифторуксусная кислота.** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,60 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97-7,85 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 19,3, 8,2 Hz, 5H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 4,13-3,72 (m, 8H), 3,46 (d, *J* = 20,4 Hz, 6H), 3,17-2,76 (m, 8H), 2,68 (s, 1H), 2,44 (t, *J* = 10,6 Hz, 3H), 2,21-2,00 (m, 6H), 1,79 (s, 3H), 1,71 (s, 1H), 1,55 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,00 (dd, *J* = 35,9, 11,1 Hz, 2H). LCMS (ESI): *m/z* обнаружено 1118,5 [M-CF₃COOH+H]⁺.

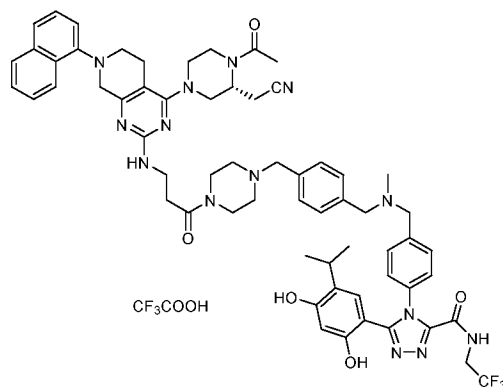
Соединение 123:



15 **(R)-4-(4-(((4-((1-(3-((4-(4-ацетил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперидин-4-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаимид, трифторуксусная кислота.** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,80-9,60 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,87-7,17 (m, 13H), 6,76 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,62-4,15 (m, 10H), 4,04-3,78 (m,

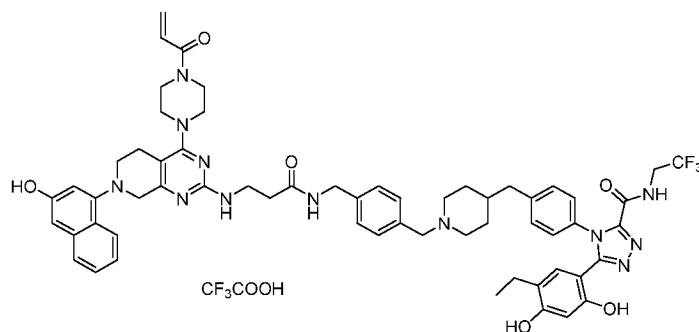
5H), 3,36-3,11 (m, 4H), 3,10-2,87 (m, 5H), 2,70-2,52 (m, 8H), 2,23-1,94 (m, 4H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,37-1,06 (m, 4H), 1,05-0,82 (m, 7H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1146,5[M-CF₃COOH+H]⁺.

5 Соединение 124:



(R)-4-(4-(((4-(((4-(3-((4-(4-ацетил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(нафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноил)пиперазин-1-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 1H), 7,66-7,14 (m, 13H), 6,64-6,50 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,55-4,30 (m, 1H), 4,10-3,74 (m, 6H), 3,56-3,41 (m, 9H), 3,10-2,79 (m, 7H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 3H), 2,31 (s, 4H), 2,18-1,93 (m, 7H), 1,23 (s, 5H), 0,77 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1147,6[M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 125:



4-(4-((1-(4-((3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропаноамидо)метил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-

дигидроксифенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид,

трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz,

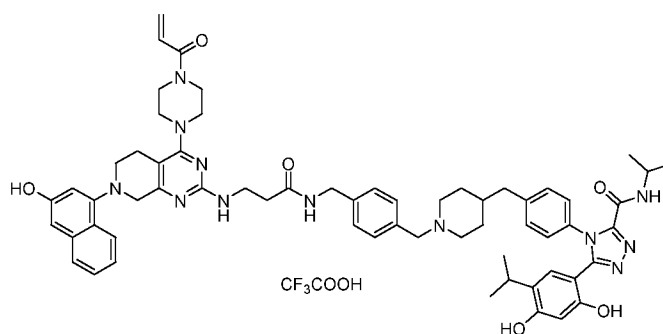
1H), 7,47-7,23 (m, 10H), 6,92-6,75 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,35-6,24 (m, 2H), 5,85-5,75 (m, 1H),

5,40-5,23 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,30-4,15 (m, 3H), 4,04-3,75 (m, 10H), 3,50-3,15 (m, 6H), 3,03-

5 2,80 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,30 (s, 8H), 0,86 (t, $J =$

7,4 Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1107,3 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

Соединение 126:



10 4-(4-((1-(4-((3-((4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-5,6,7,8-
тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-

ил)амино)пропанамидо)метил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(2,4-

дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид,

трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,90-9,74 (m, 2H), 9,61-9,37

15 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50-7,25

(m, 9H), 6,94-6,74 (m, 2H), 6,63-6,54 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,28-6,10 (m, 1H), 5,75 (d, $J = 10,7$

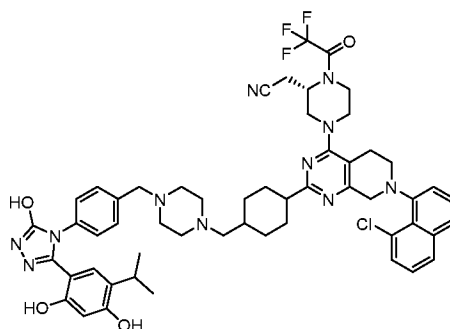
Hz, 1H), 4,35-4,12 (m, 7H), 3,94-3,60 (m, 20H), 3,35-3,23 (s, 3H), 2,97-2,82 (m, 4H), 2,38-2,30

(m, 3H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,13-1,02 (m, 4H), 0,81 (d, $J = 6,8$

Hz, 6H). LCMS (ESI): m/z обнаружено 1081,5 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

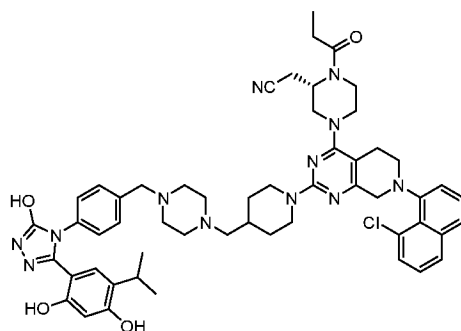
20

Соединение 127:



(S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,0$, 2,0 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,28-7,14 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,58-3,21 (m, 13H), 3,06-2,69 (m, 15H), 2,54-2,43 (m, 4H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 2H), 0,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); LC-MS: m/z 1019,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

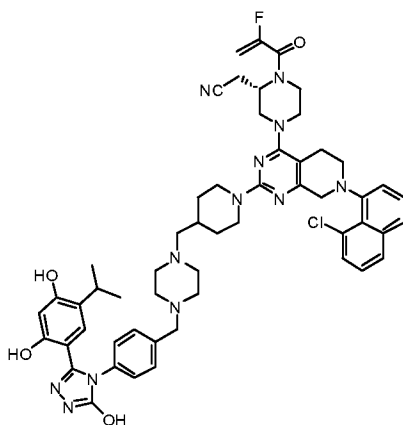
Соединение 128:



10

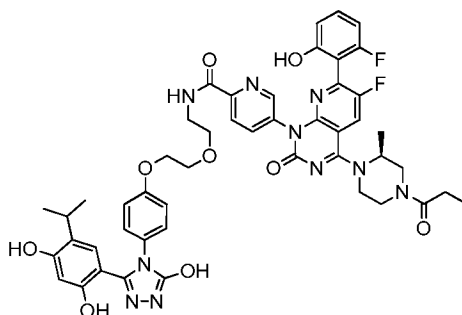
(S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-пропионилпиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,0$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,06-4,89 (m, 1H), 4,70-4,53 (m, 3H), 4,16 (dd, $J = 16,8$ Hz, 5,2 Hz, 1H), 4,07-3,43 (m, 8H), 3,23-2,82 (m, 10H), 2,66-2,47 (m, 11H), 2,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,19-1,15 (m, 3H), 0,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 979,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Соединение 129:



5 **(S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил.** $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 4H), 7,32-7,22 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,32-5,21 (m, 2H), 4,47-3,37 (m, 12H), 3,17-2,86 (m, 16H), 2,66-2,58 (m, 4H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H), 0,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); LC-MS: m/z 665,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

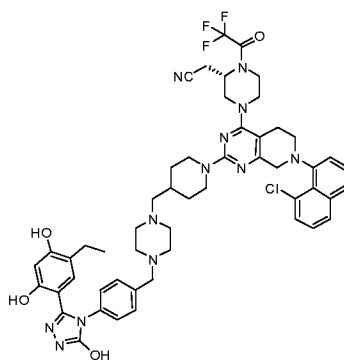
10 **Соединение 130:**



15 **N-(2-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этокси)этил)-5-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-4-((S)-2-метил-4-пропионилпиперазин-1-ил)-2-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-1(2H)-ил)пиколинамид.** $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 11,89 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,78 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,74-6,68 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,369-4,23 (m, 2H), 4,08-3,38 (m, 11H), 3,14-2,95 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 2H), 1,39-1,23 (m, 3H), 1,07-0,97 (m, 9H). LC-MS: m/z 947,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

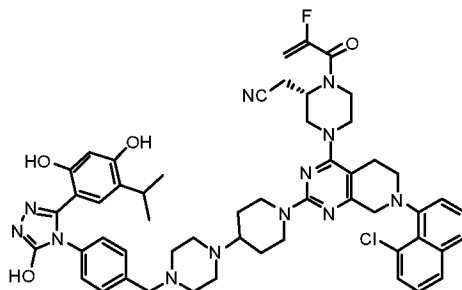
Соединение 131:



5 **(S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(4-((4-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил.** $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,43-7,17 (m, 6H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 2H), 4,16 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 3,98-3,42 (m, 8H), 3,06-2,69 (m, 9H), 2,55-2,37 (m, 8H), 2,25 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 1,94-1,62 (m, 3H), 1,070,98 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 1005,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

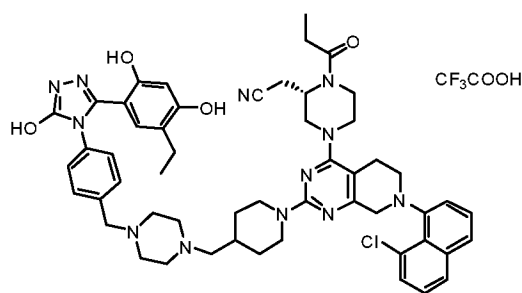
Соединение 132:



15 **(S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил.** $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,0$, 2,8 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,40-7,25 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,38-5,33 (m, 2H), 4,83-4,76 (m, 2H), 4,31-3,50 (m, 11H), 3,18-2,53 (m, 16H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,52-1,32 (m, 4H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); LC-MS: m/z 1006,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Соединение 133:

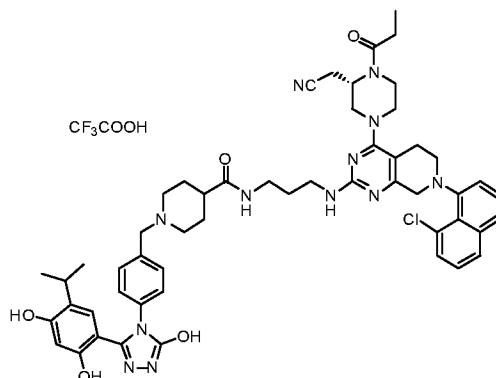


(S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(4-((4-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-пропионилпиперазин-2-

ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 4H), 7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 5H), 4,02-3,49 (m, 8H), 3,32-2,86 (m, 14H), 2,76 (s, 2H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,41 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 3H), 1,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

10 LC-MS: m/z 965,5 [$\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}$] $^+$.

Соединение 134:

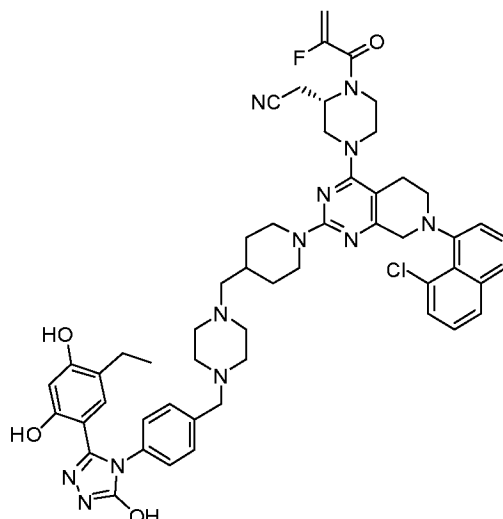


(S)-N-(3-((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(цианометил)-4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропил)-1-(4-(3-(2,4-

дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 4,78-4,31 (m, 7H), 4,01-3,50 (m, 9H), 3,30-2,49 (m, 13H), 2,08-2,01 (m, 6H), 1,18-1,14 (m, 3H), 1,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 981,5 [$\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}$] $^+$.

20

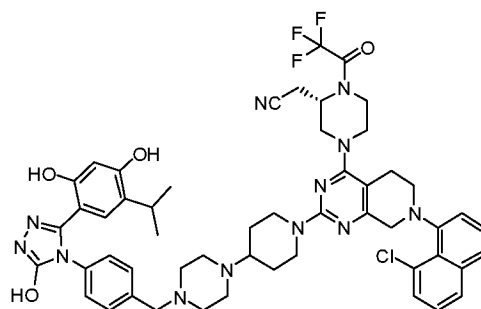
Соединение 135:



5 (S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(4-((4-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 4H), 7,44-7,33 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,43-5,32 (m, 2H), 4,558-4,4 (m, 5H), 4,02-3,50 (m, 9H), 3,17-2,71 (m, 17H), 2,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 981,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

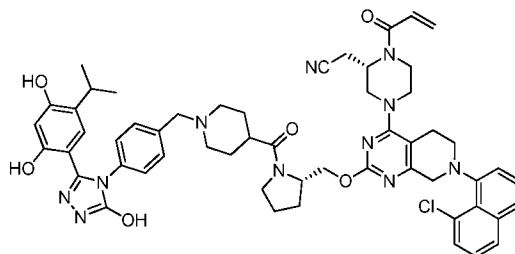
Соединение 136:



15 (S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,40-7,26 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,30-3,38 (m, 11H), 3,26-2,58 (m, 20H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,64-1,42 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); LC-MS: m/z 1005,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10H), 3,19-2,43 (m, 19H), 2,25-2,20 (m, 4H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,27-1,05 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 1090,5 $[M+H]^+$.

Соединение 139:



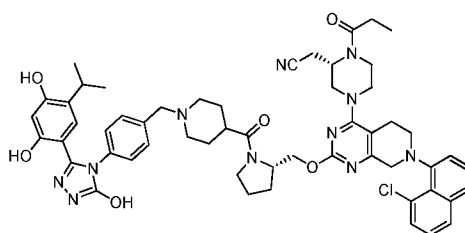
5

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,94 (s, 1H), 9,62 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 9,43 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,58-7,29 (m, 5H), 7,14-7,03 (m, 3H), 6,83 (brs, 1H), 6,73 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 6,27 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,96-4,75 (m, 1H), 4,30-3,69 (m, 8H), 3,51-3,48 (m, 3H), 3,18-2,79 (m, 10H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,03-1,82 (m, 6H), 1,63-1,46 (m, 5H), 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1006,4 $[M+H]^+$.

10

15

Соединение 140:

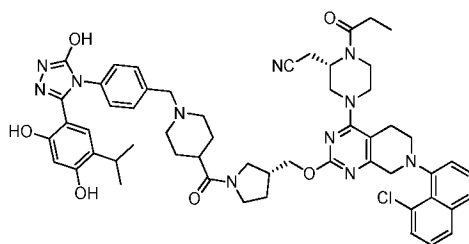


2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-пропионилпиперазин-2-ил)ацетонитрил. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,94 (s, 1H), 9,59 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 9,43 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,92-7,84 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,58-7,28 (m, 5H), 7,14-7,03 (m, 3H), 6,74 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,89-4,55 (m, 1H), 4,38-3,70 (m, 8H), 3,53-3,45 (m, 3H), 3,48-2,51 (m, 13H), 2,44-2,32 (m, 3H), 1,99-1,45 (m, 10H), 1,02 (brs, 3H), 0,91 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1008,5 $[M+H]^+$.

20

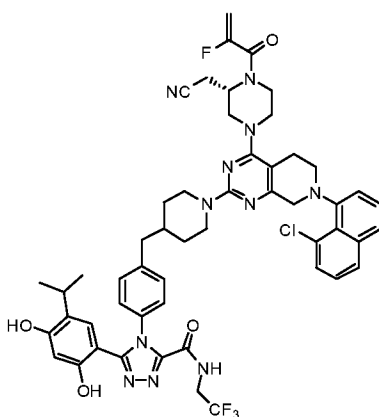
25

Соединение 141:



2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-
5 изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-
карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-
ил)-1-пропионилпиперазин-2-ил)ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 16,0 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,92-4,54 (m, 1H), 4,39-4,13 (m, 3H), 4,03-3,46 (m, 9H), 3,27-2,54 (m, 14H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,06-1,93 (m, 3H), 1,77-1,54 (m, 5H), 1,03-1,00 (m, 3H), 0,93 (dd, *J* = 6,8 Hz, 2,4 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1008,5 [M+H]⁺.

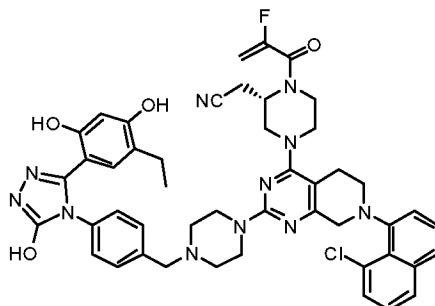
15 Соединение 142:



(S)-4-(4-((1-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(цианометил)-4-(2-
фторакрилоил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-
ил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-
20 трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 6H), 6,56 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,26-5,14 (m, 2H), 4,59 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 4H), 3,61-

3,38 (m, 3H), 3,09-2,53 (m, 14H), 1,93-1,92 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,16-1,08 (m, 2H), 0,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); LC-MS: m/z 1006,4 [M+H]⁺.

Соединение 143:



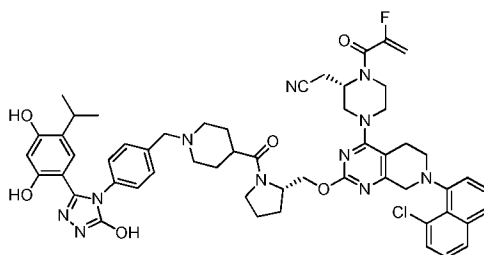
5

(S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(4-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,30-7,19 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,28-5,16 (m, 2H), 4,31-3,92 (m, 8H), 3,63-3,34 (m, 7H), 3,13-2,58 (m, 10H), 2,31 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 884,3 [M+H]⁺.

10

Соединение 144:



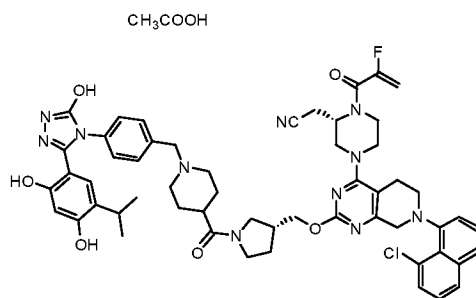
15

2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-

ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,93-11,92 (m, 1H), 9,61-9,58 (m, 1H), 9,43-9,41 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58-7,27 (m, 5H), 7,13-7,00 (m, 3H), 6,75-6,73 (m, 1H), 6,29-6,26 (m, 1H), 5,38 (dd, $J = 17,6, 4,0$ Hz, 1H), 5,33-5,20 (m, 1H), 4,87-4,64 (m, 1H), 4,31-3,71 (m, 8H), 3,50-3,43 (m, 3H), 3,32-2,32 (m, 11H), 2,01-1,83 (m, 6H), 1,63-1,47 (m, 5H), 0,93-0,85 (m, 6H). LC-MS: m/z 1024,3 [M+H]⁺.

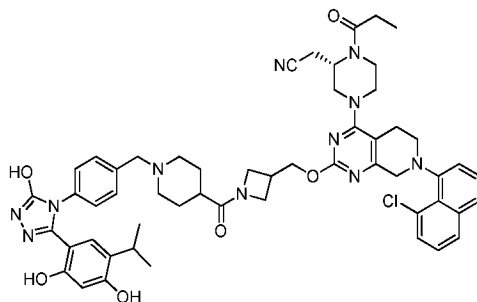
20

Соединение 145:



2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-
5 изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-
карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-
ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, уксусная кислота. ¹H NMR
(DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74
(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59-7,28 (m, 6H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,41-
10 5,20 (m, 2H), 4,86-4,65 (m, 1H), 4,23-3,70 (m, 8H), 3,51-3,41 (m, 4H), 3,30-2,32 (m, 14H),
2,06-1,88 (m, 2H), 1,77-1,50 (m, 5H), 0,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS:
m/z 1024.3 [M-CH₃COOH+H]⁺.

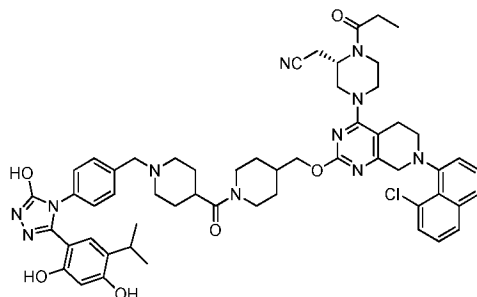
Соединение 146:



15 (S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-
гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)азетидин-3-
ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-
пропионилпиперазин-2-ил)ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,93 (s, 1H),
20 9,59 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,58 (d,
J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 16,0 Hz, *J* = 8,0
Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,89-4,55
(m, 1H), 4,34-3,41 (m, 13H), 3,26-2,67 (m, 12H), 2,55 (brs, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,17-2,12

(m, 1H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 4H), 1,03-1,00 (m, 3H), 0,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 994,5 $[M+H]^+$.

Соединение 147:



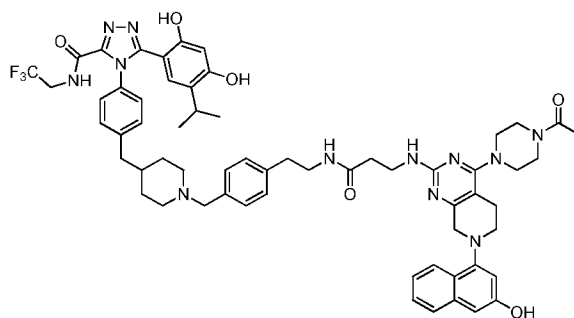
5

(S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-

пропионилпиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,53 (q, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 17,2$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,89-4,56 (m, 1H), 4,42-3,43 (m, 11H), 3,26-2,64 (m, 12H), 2,55 (brs, 2H), 2,44-2,30 (m, 2H), 1,98 (brs, 3H), 1,79-1,54 (m, 6H), 1,03-1,00 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1023,4 $[M+H]^+$.

15

Соединение 149:

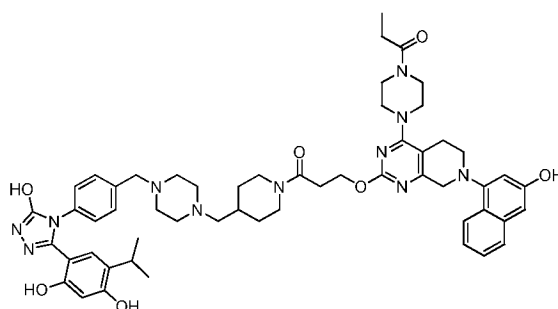


5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((1-(4-(2-(3-((7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамидо)этил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,54

20

(s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,57 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,27-7,10 (m, 9H), 6,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,45 (brs, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,98-3,92 (m, 4H), 3,56-3,22 (m, 18H), 2,92-2,65 (m, 7H), 2,38-2,32 (m, 4H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 3H),
 5 1,23-1,17 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H). LC-MS: m/z 1137,6
 [M+H]⁺.

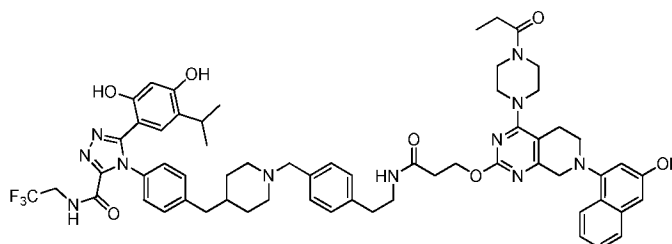
Соединение 150:



10 **1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-((7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)пропан-1-он.** ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,95 (s, 1H), 9,62 (brs, 1H), 9,38 (brs, 1H), 8,11 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H),
 15 6,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 4,38 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,92 (d, $J = 12,4$ Hz, 4H), 3,60 (s, 9H), 3,26 (brs, 2H), 3,04-3,53 (m, 12H), 2,37 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,96 (brs, 1H), 1,73 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 994,5 [M+H]⁺.

20

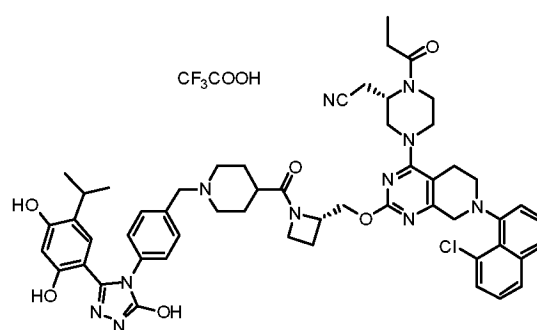
Соединение 151:



5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((1-(4-(2-(3-((7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-4-(4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-

ил)окси)пропанамидо)этил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,79 (brs, 1H), 9,60 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 9,35 (brs, 1H), 8,11 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,24 (m, 10H), 6,87 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 4,36 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,00-3,91 (m, 4H), 3,60 (s, 8H), 3,35-3,26 (m, 6H), 2,94-2,73 (m, 7H), 2,56-2,53 (m, 3H), 2,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,76-1,71 (m, 3H), 1,39 (dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1138,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Соединение 152:**

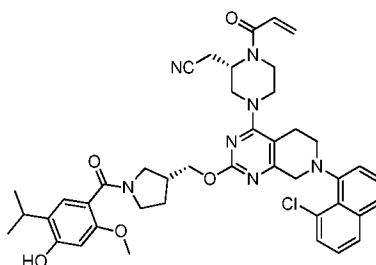


2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)азетидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-

15 **1-пропионилпиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,98 (s, 1H), 9,62-9,61 (m, 1H), 9,36-9,33 (m, 1H), 8,72 (brs, 2H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,57-7,25 (m, 7H), 7,11-6,73 (m, 2H), 6,28-6,24 (m, 1H), 4,88-4,79 (m, 1H), 4,58-3,74 (m, 15H), 3,07-2,67 (m, 11H), 2,41-1,68 (m, 11H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,03-1,82 (m, 6H), 1,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,02-1,0,98 (m, 6H). LC-MS: m/z 994,4 $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$.

20

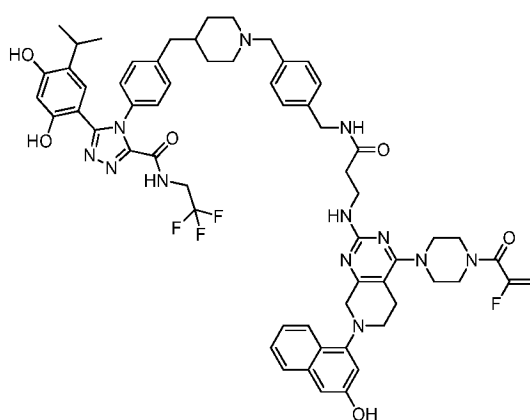
Соединение 153:



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(4-гидрокси-5-изопропил-2-метоксибензоил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-

d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,62 (brs, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,84 (brs, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,95-4,75 (m, 1H), 4,32-3,72 (m, 6H), 3,67 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H), 3,58-3,36 (m, 3H), 3,25-2,83 (m, 11H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,11-1,03 (m, 6H). LC-MS: *m/z* 764,3 [M+H]⁺.

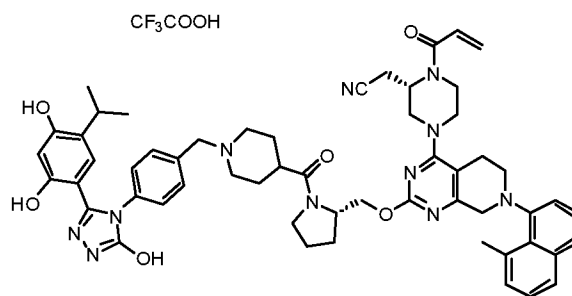
10 **Соединение 154:**



5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((1-(4-((3-((4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ил)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-5,6,7,8-

тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамидо)метил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,54 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,27-7,14 (m, 10H), 6,84 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,34-5,29 (m, 2H), 5,16 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,98-3,93 (m, 4H), 3,66 (s, 4H), 3,49-3,33 (m, 6H), 3,28-3,24 (m, 3H), 2,89-2,72 (m, 6H), 2,51-2,42 (m, 5H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 2H), 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1139,5 [M+H]⁺.

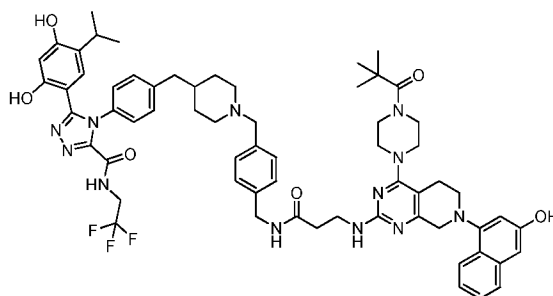
Соединение 155:



2-((S)-1-акрилоил-4-(2-(((S)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-7-(8-метилнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,99-11,97 (m, 1H), 9,60 (brs, 1H), 9,52 (brs, 1H), 9,33 (brs, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,49-7,25 (m, 7H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,86-6,75 (m, 2H), 6,27-6,17 (m, 2H), 5,77 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,96-4,75 (m, 1H), 4,44-3,93 (m, 9H), 3,36-2,90 (m, 14H), 2,85 (s, 3H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,02-1,75 (m, 6H), 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 986,5 [$\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}$] $^+$.

10

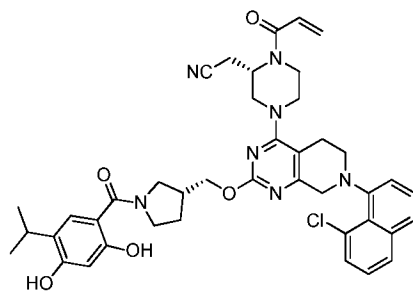
Соединение 156:



5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-(((1-(4-(((3-((7-(3-гидрокси-1-ил)-4-(4-пивалоилпиперазин)-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)пропанамидо)метил)бензил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,54 (s, 1H), 9,80 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77-7,67 (m, 1H), 7,46-7,24 (m, 10H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,60 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 4,44-3,57 (m, 20H), 2,87-2,64 (m, 6H), 1,47-1,21 (m, 13H), 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1152,6 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

20

Соединение 157:

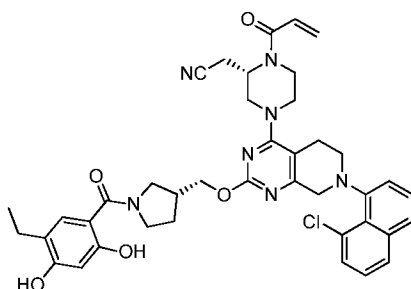


2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензоил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

5 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 10,50 (brs, 1H), 9,62 (brs, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 13,2$ Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,83 (brs, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,93-4,75 (m, 1H), 4,41-3,72 (m, 9H), 3,17-3,03 (m, 9H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,10 ($J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 750,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Соединение 158:

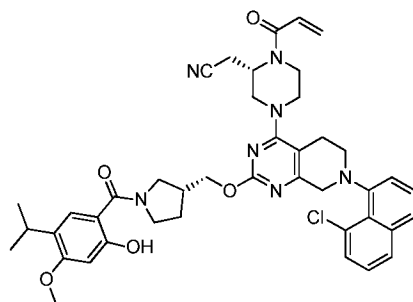


2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(5-этил-2,4-дигидроксибензоил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

15 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 10,56 (brs, 1H), 9,66 (brs, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,0$ Hz, 4,0 Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,53 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 16,4$ Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,84 (brs, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,95-4,74 (m, 1H), 4,41-3,48 (m, 13H), 3,18-2,61 (m, 6H), 2,41 (dd, $J = 14,8$ Hz, 7,2 Hz, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,07-1,03 (m, 3H). LC-MS: m/z 736,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

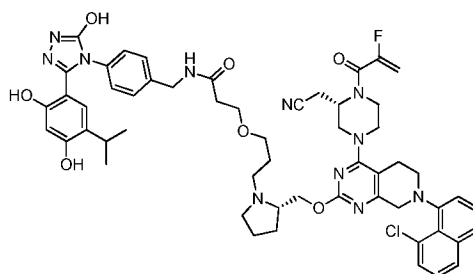
Соединение 159:



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(2-гидрокси-5-изопропил-4-метоксибензоил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пириmidин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

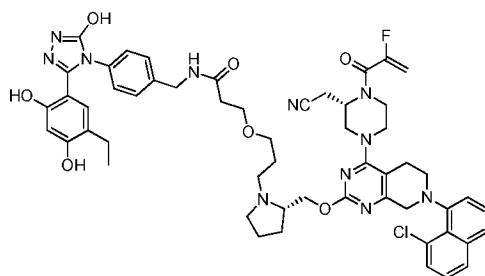
5 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,36 (brs, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,0$ Hz, 4,0 Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 15,6$ Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (brs, 1H), 6,44 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,96-4,74 (m, 1H), 4,38-3,88 (m, 7H), 3,76 (s, 1H), 3,62-3,49 (m, 5H), 3,12-2,64 (m, 8H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 1H), 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-
10 MS: m/z 764,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 160:



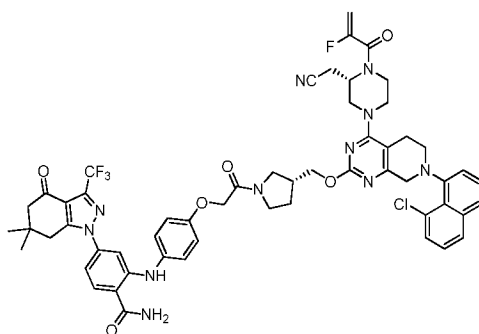
3-(3-((S)-2-(((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-((S)-3-(цианометил)-4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пириmidин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)пропокси)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пропенамид. $^1\text{H NMR}$
15 (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,87 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,31 (brs, 1H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0$, 2,8 Hz, 1H), 7,58-7,42 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 14,8$, 7,2 Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,41-5,20 (m, 2H), 4,85-4,58 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 4H), 4,03-3,70 (m, 5H), 3,54-3,48 (m, 3H), 3,37-3,31 (m, 4H), 3,23-2,67 (m, 12H), 2,33-2,11 (m, 4H), 1,90-1,63 (m, 6H), 0,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z
20 1042,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 161:



3-(3-((S)-2-(((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-((S)-3-(цианометил)-4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)пропокси)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пропанамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,85 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,30 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,0, 3,2 Hz, 1H), 7,58-7,42 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,40-5,20 (m, 2H), 4,83-4,64 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 4H), 4,03-3,70 (m, 4H), 3,53-3,47 (m, 3H), 3,36-2,71 (m, 13H), 2,38-2,30 (m, 4H), 2,17-1,83 (m, 3H), 1,70-1,58 (m, 6H), 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* 1028,6 [M+H]⁺.

Соединение 162:

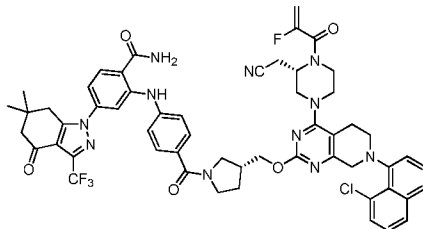


2-((4-(2-((R)-3-(((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-((S)-3-(цианометил)-4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)амино)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензамид

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,09 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,43 (dt, *J* = 8,0 Hz, 3,2 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,95-6,92 (m, 3H), 5,38 (dd, *J* = 18,0 Hz, 4,4 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 50,0 Hz, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,27-3,48 (m, 13H), 3,26-2,89 (m, 10H), 3,27-2,55 (m, 3H),

2,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,12-1,62 (m, 3H), 1,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1088,4 [M+H]⁺.

Соединение 163:

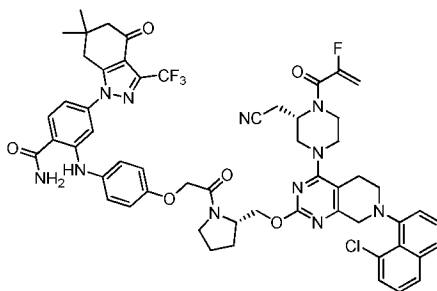


5

2-((4-((R)-3-(((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-((S)-3-(цианометил)-4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбонил)фенил)амино)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензамид

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,57-7,27 (m, 9H), 7,14 (dd, $J = 12,8$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 48,8$ Hz, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,27-3,38 (m, 12H), 3,30 (s, 2H), 3,10-2,63 (m, 7H), 2,42-2,32 (m, 4H), 2,04 (brs, 1H), 1,73 (brs, 1H), 1,02 (s, 6H). LC-MS: m/z 1058,4 [M+H]⁺.

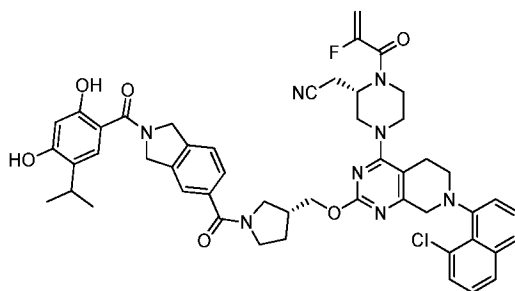
15 Соединение 164:



20 **2-((4-(2-((S)-2-(((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-((S)-3-(цианометил)-4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтокси)фенил)амино)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензамид**

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,08 (brs, 1H), 8,20 (brs, 1H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,59 (brs, 1H), 7,56-7,25 (m, 4H), 7,17-6,81 (m, 6H), 5,39-5,19 (m, 2H), 5,00-4,70 (m, 3H), 4,36-3,62 (m, 10H), 3,28-2,65 (m, 10H), 2,40-2,34 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 4H), 1,02-0,96 (m, 6H). LC-MS: m/z 1088,4 [M+H]⁺.

Соединение 165:

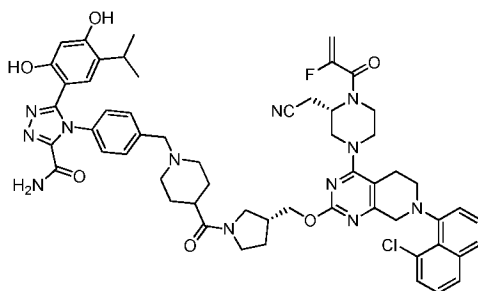


2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(2-(2,4-дигидрокси-5-

5
изопропилбензоил)изоиндолин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-
тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-
ил)ацетонитрил

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,06 (brs, 1H), 9,66 (brs, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59-7,29 (m, 7H), 7,02 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,39 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 5,27
10 (d, *J* = 50,4 Hz, 1H), 4,78 (brs, 4H), 4,26-3,47 (m, 12H), 3,22-2,86 (m, 8H), 2,71-2,54 (m, 1H), 2,06-1,73 (m, 3H), 1,14-1,11 (m, 6H). LC-MS: *m/z* 913,4 [M+H]⁺.

Соединение 166:

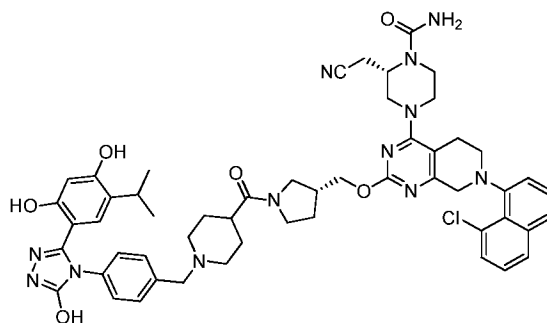


15 **4-(4-((4-((R)-3-(((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-((S)-3-(цианометил)-4-(2-**

фторакрилоил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-
ил)окси)метил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-
дигидрокси-5-изопропилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆,
400 MHz): δ 10,65 (brs, 1H), 9,81 (brs, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* =
8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 13,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* =
7,6 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 6,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,39 (dd, *J* = 18,4 Hz,
3,6 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 46,4 Hz, 1H), 4,86 (brs, 1H), 4,27-3,46 (m, 15H), 3,14-2,67 (m, 10H),

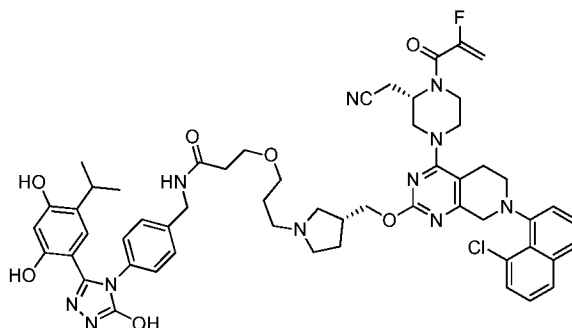
дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,51 (s, 1H), 9,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59-7,30 (m, 9H), 6,61 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,41-5,37 (m, 2H), 4,21-3,36 (m, 19H), 3,25-3,16 (m, 5H), 1,99-1,59 (m, 12H), 1,23 (s, 2H), 0,82-0,80 (m, 5 6H). LC-MS: m/z 1133,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 169:



(S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58-7,42 (m, 3H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,22 (brs, 2H), 4,54-4,52 15 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 3H), 4,02-3,45 (m, 9H), 3,26-2,35 (m, 15H), 2,07-1,75 (m, 3H), 1,63-1,51 (m, 4H), 0,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 995,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 170:



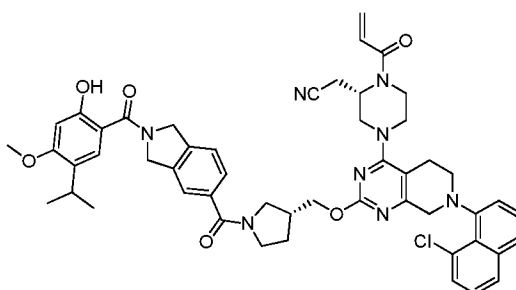
3-(3-((R)-3-(((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-((S)-3-(цианометил)-4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)пропокси)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-

2-(((4-(3-(4-((1-(2-((R))-3-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропокси)фенил)амино)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензамид

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,13 (s, 1H), 7,78 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59-7,30 (m, 9H), 7,17-6,85 (m, 5H), 6,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,93-4,71 (m, 1H), 4,22-3,75 (m, 8H), 2,86-2,67 (m, 8H), 2,41-2,33 (m, 10H), 2,16-1,38 (m, 17H), 1,32-0,89 (m, 17H). LC-MS: m/z 1293,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Соединение 173:

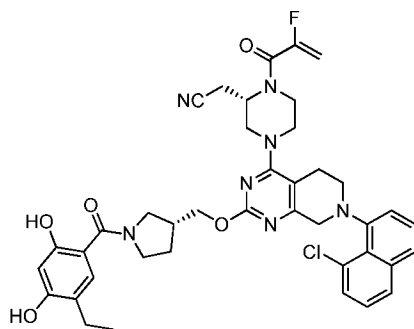


2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((R)-1-(2-(2-гидрокси-5-изопропил-4-метоксибензоил)изоиндолин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,19 (brs, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,58-7,32 (m, 7H), 6,50 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,94-4,79 (m, 1H), 4,78 (d, $J = 27,2$ Hz, 4H), 4,39-3,89 (m, 7H), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,50 (m, 12H), 3,16-3,01 (m, 1H), 2,67 (brs, 1H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,74 (brs, 1H), 1,13 (t, $J = 5,6$ Hz, 6H).

20 LC-MS: m/z 909,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 174:

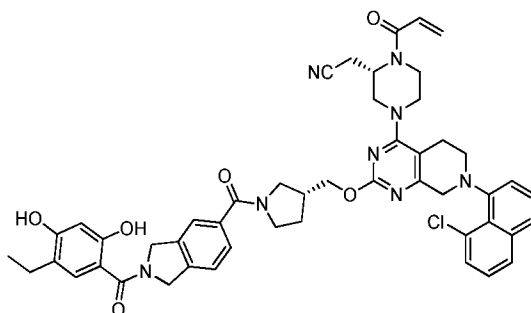


2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(5-этил-2,4-дигидроксибензоил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

- 5 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,90-7,88 (d, 1H), 7,76-7,73 (d, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,68-5,32 (dd, 2H), 4,50-4,21 (m, 6H), 3,89-3,58 (m, 7H), 3,29-2,80 (m, 8H), 2,62-2,54 (q, 2H), 2,26-2,11 (m, 3H), 1,22-1,17 (t, 3H), 0,97-0,95 (m, 1H) LC-MS: m/z 754,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

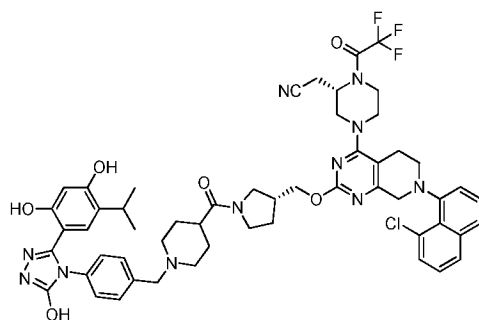
Соединение 176:



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(2-(5-этил-2,4-дигидроксибензоил)изоиндолин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

- 15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,13 (brs, 1H), 9,64 (brs, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57-7,31 (m, 7H), 7,03 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,96-4,80 (m, 1H), 4,79 (s, 4H), 4,39-3,63 (m, 13H), 3,10-3,03 (m, 3H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,63 (brs, 2H), 2,46-2,44 (m, 4H), 2,01-1,72 (m, 4H), 1,11-1,06 (m, 3H). LC-MS: m/z 909,4
20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

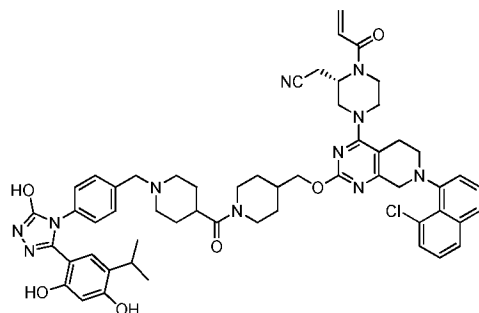
Соединение 177:



2-((S)-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-
 5 изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-
 карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-
 ил)-1-(2,2,2-трифторацетил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400
 MHz): δ 11,98 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,45 (brs, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (d,
 $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59-7,43 (m, 5H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,86 (s, 1H),
 6,24 (s, 1H), 4,91-4,51 (m, 1H), 4,33-3,63 (m, 11H), 3,25-2,92 (m, 12H), 2,72-2,67 (m, 2H),
 2,10-1,45 (m, 8H), 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1048,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

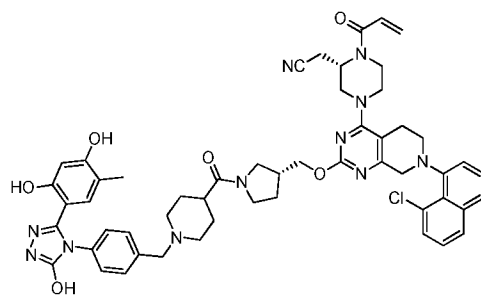
10

Соединение 179:



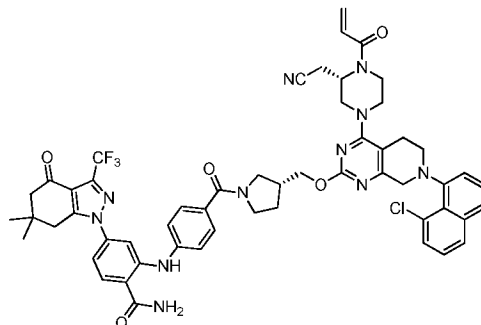
(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-
 15 изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-
 карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-
 ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,84 (s, 1H), 9,61 (s,
 1H), 9,43 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 6H), 7,12 (d, J
 = 8,0 Hz, 2H), 6,91-6,72 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 10,4$ Hz,
 20 1H), 4,96-4,73 (m, 1H), 4,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,32-3,81 (m, 7H), 3,51-3,42 (m, 5H), 3,08-2,77
 (m, 9H), 2,01-1,32 (m, 15H), 0,92 (dd, $J = 6,8$ Hz, 2,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 1020,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 180:



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,97 (s, 1H), 9,63 (brs, 1H), 9,52 (brs, 1H), 9,31 (brs, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,45 (m, 5H), 7,34 (dd, *J* = 14,0, 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 20,4 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,95-4,75 (m, 1H), 4,41-3,95 (m, 9H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,36-2,84 (m, 13H), 2,71-2,57 (m, 3H), 2,10-1,64 (m, 7H), 1,97 (s, 3H). LC-MS: *m/z* 978,4 [M+H]⁺.

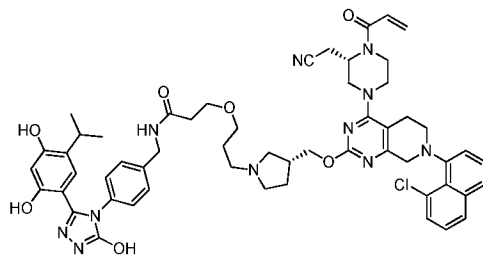
Соединение 181:



2-(((R)-3-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбонил)фенил)амино)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензамид

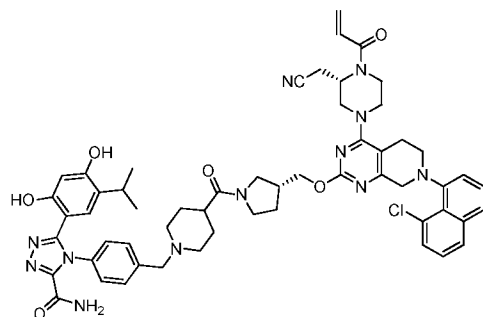
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 6H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,17 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 4,95-4,73 (m, 1H), 4,37-3,89 (m, 6H), 3,72-3,36 (m, 6H), 3,29-2,67 (m, 10H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,03 (s, 6H). LC-MS: *m/z* 1040,4 [M+H]⁺.

Соединение 182:



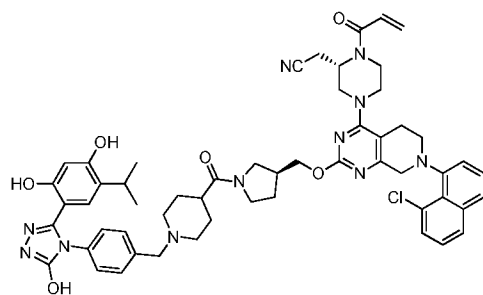
3-(3-((R)-3-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)пропокси)-N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пропанамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,32 (dd, *J* = 10,8, 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,87-6,73 (m, 2H), 6,32 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,86 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,11-5,06 (m, 1H), 4,41-4,06 (m, 7H), 3,74-3,58 (m, 7H), 3,21-2,64 (m, 15H), 2,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,20-2,18 (m, 1H), 2,06-1,83 (m, 4H), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1024,5 [M+H]⁺.

Соединение 183:



4-(4-(((4-((R)-3-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,63 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,92-7,90 (dd, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,46-7,29 (m, 6H), 6,82 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,78-5,76 (dd, 1H), 4,94-4,77 (d, 1H), 4,63-3,21 (m, 10H), 3,20-2,60 (m, 10H), 2,57 (s, 2H), 2,38-1,60 (m, 10H), 0,79 (s, 6H) LC-MS: *m/z* 1033,5[M+H]⁺.

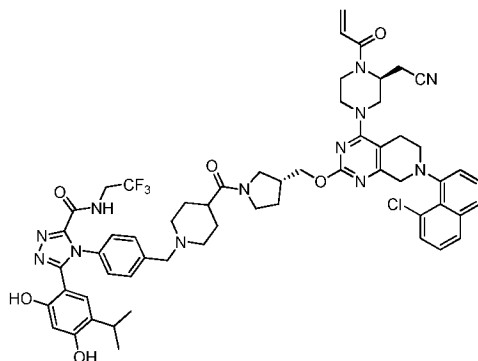
Соединение 184:



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пириимидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,92-7,90(dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58-7,52 (dd, 2H), 7,46-7,44 (t, 1H), 7,29-7,27 (m, 4H), 7,13-7,11 (d, 2H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,21-6,17 (d, 1H), 5,79-5,77 (d, 1H) 4,98-4,76 (m, 1H), 4,17-3,41 (m, 10H), 3,25-2,67 (m, 11H) 2,54 (s, 2H), 2,32-1,52 (m, 11H), 0,92-0,91 (d, 6H) LC-MS: m/z 1006,4[M+H] $^+$.

10

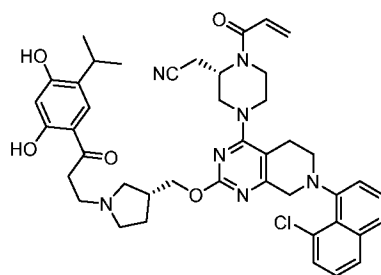
Соединение 185:



4-(4-((4-((R)-3-(((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пириимидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,75 (s, 1H), 9,59 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59-7,30 (m, 8H), 6,81 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,98-4,64 (m, 1H), 4,22-3,34 (m, 14H), 3,24-2,67 (m, 12H), 2,08-1,60 (m, 9H), 1,23 (s, 2H), 0,82-0,80 (m, 6H). LC-MS: m/z 1115,4 [M+H] $^+$.

20

Соединение 186:

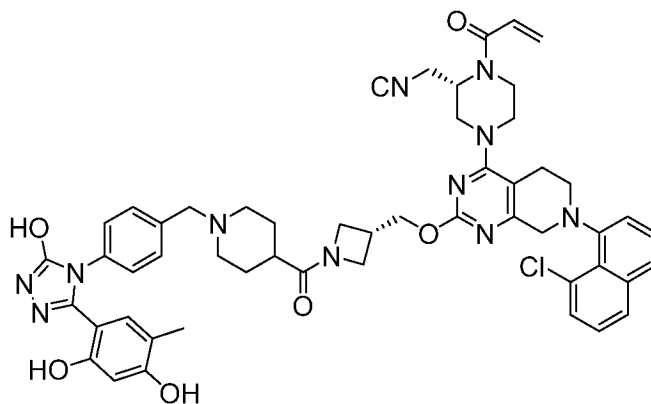


CF₃COOH

2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-3-оксопропил)пирролидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,84 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,0, 3,6 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 7,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 16,0, 7,6 Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,97-4,74 (m, 1H), 4,42-3,70 (m, 17H), 3,42-2,67 (m, 8H), 2,40-1,71 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 778,5 [M-CF₃COOH+H]⁺.

Соединение 187:

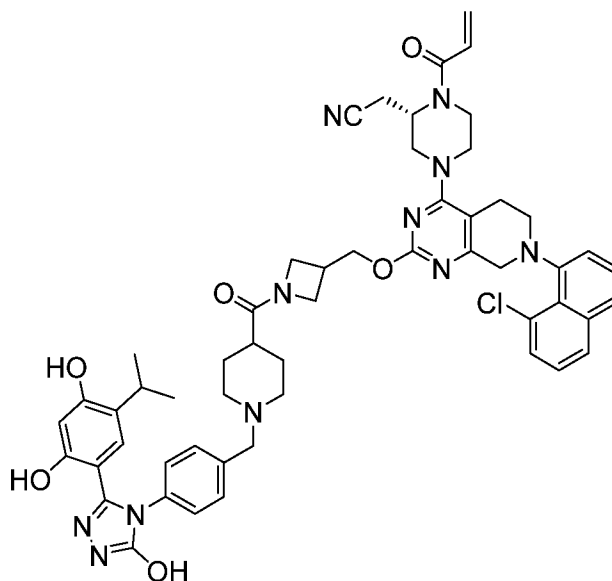


(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-

карбонил)азетидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H), 7,38 (t, *J* = 8,3 Hz, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,88 – 6,74 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,34 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,30 (m, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,08 – 4,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,66 – 3,59 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,50 – 3,46 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,61

(m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,60 (m, 3H),
LC-MS: m/z 964.3 $[M+H]^+$.

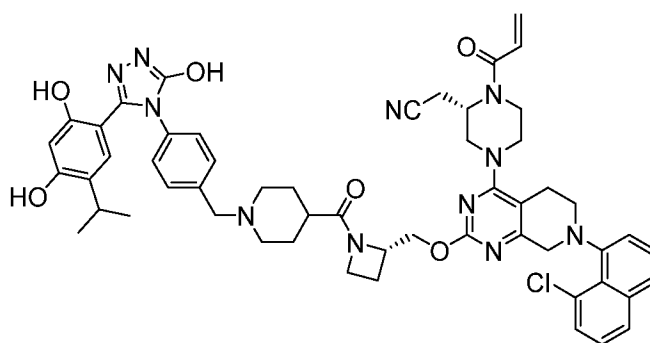
Соединение 188:



- 5 **(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-
изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-
карбонил)азетидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-
ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота.** ^1H NMR (400 MHz, MeOD)
10 δ 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 4H), 7,42 – 7,32 (m, 4H),
6,88 – 6,72 (m, 2H), 6,30 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,85 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 5,7$ Hz,
2H), 4,52 – 4,45 (m, 1H), 4,44 – 4,30 (m, 5H), 4,20 – 4,09 (m, 3H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,82 –
3,75 (m, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 3,55 – 3,46 (m, 3H), 3,26 – 3,15 (m, 3H), 3,14 – 2,99 (m, 5H),
2,96 – 2,90 (m, 1H), 2,84 – 2,77 (m, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,05 – 1,79 (m, 5H), 1,00 (d, $J =$
6,9 Hz, 6H). LC-MS: m/z 992.4 $[M+H]^+$.

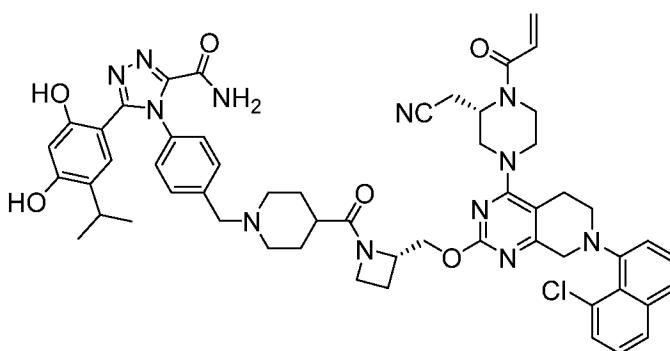
15

Соединение 189:



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)азетидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 – 7,60 (m, 2H), 7,58 – 7,45 (m, 3H), 7,40 – 7,20 (m, 4H), 6,96 – 6,54 (m, 3H), 6,37 – 6,19 (m, 2H), 5,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 5,15 – 4,97 (m, 1H), 4,72 – 4,50 (m, 3H), 4,42 – 4,04 (m, 7H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,80 – 3,45 (m, 5H), 3,22 – 2,90 (m, 8H), 2,82 – 2,25 (m, 4H), 2,10 – 1,75 (m, 5H), 1,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,94 – 0,77 (m, 3H). LC-MS: *m/z* 992,7 [M+H]⁺.

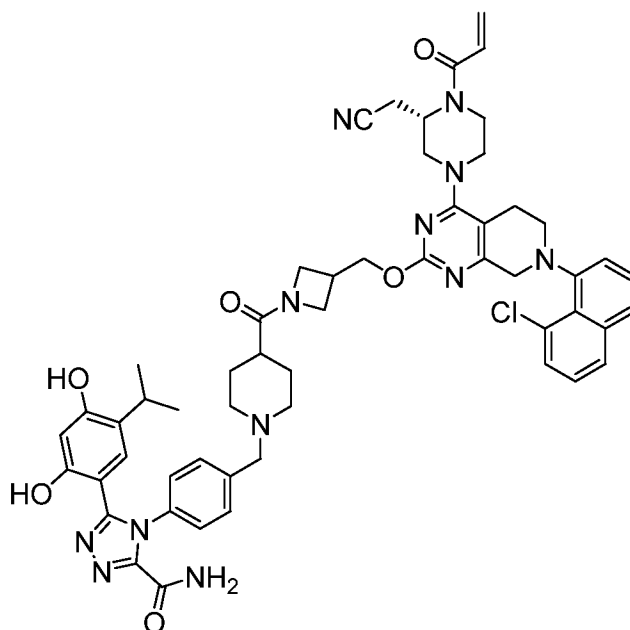
10 **Соединение 190:**



4-(4-(((S)-2-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-

15 дигидрокси-5-изопропилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 – 7,67 (m, 1,5H), 7,61 – 7,46 (m, 4H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,28 – 7,14 (m, 1,5H), 6,93 – 6,67 (m, 2H), 6,65 – 6,54 (m, 0,5H), 6,49 – 6,24 (m, 2,5H), 5,84 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 2H), 4,40 – 4,31 (m, 3H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 4,00 – 3,96 (m, 1H), 3,81 – 3,74 (m, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 3H), 3,11 – 2,99 (m, 4H), 2,96 – 2,86 (m, 2H), 2,81 – 2,52 (m, 4H), 2,23 – 2,14 (m, 2H), 2,05 – 1,99 (m, 4H), 1,63 – 1,56 (m, 2H), 0,90 (m, 6H), 0,85 – 0,73 (m, 3H). LC-MS: *m/z* 1019,8 [M+H]⁺.

Соединение 191:

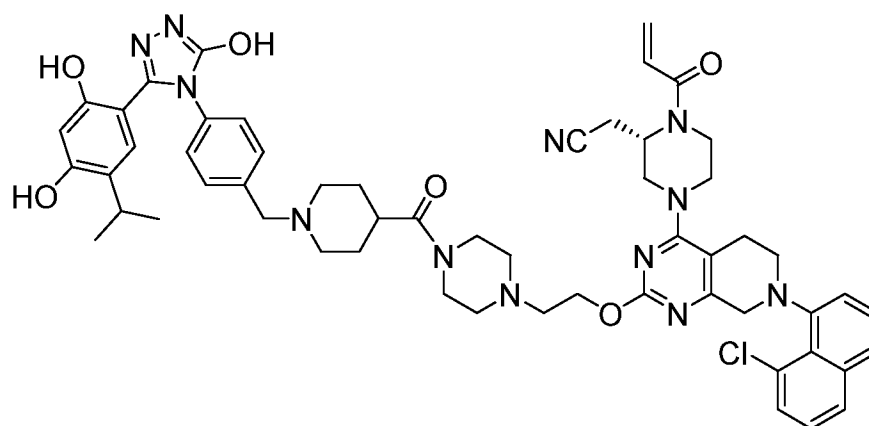


(S)-4-(4-((4-(3-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-

5 карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксаимид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 – 7,43 (m, 6H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 6,88 – 6,69 (m, 2H), 6,33 – 6,22 (m, 2H), 5,84 (d, *J* = 10,8Hz, 1H), 4,74 – 4,52 (m, 3H), 4,46 – 4,23 (m, 6H), 4,21 – 4,06 (m, 3H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,82 – 3,65 (m, 2H), 3,63 – 3,39 (m, 5H), 3,25 – 2,88 (m, 8H), 2,83 – 2,59 (m, 2H), 2,04 – 1,81 (m, 4H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1019,3 [M+H]⁺.

10

Соединение 192:



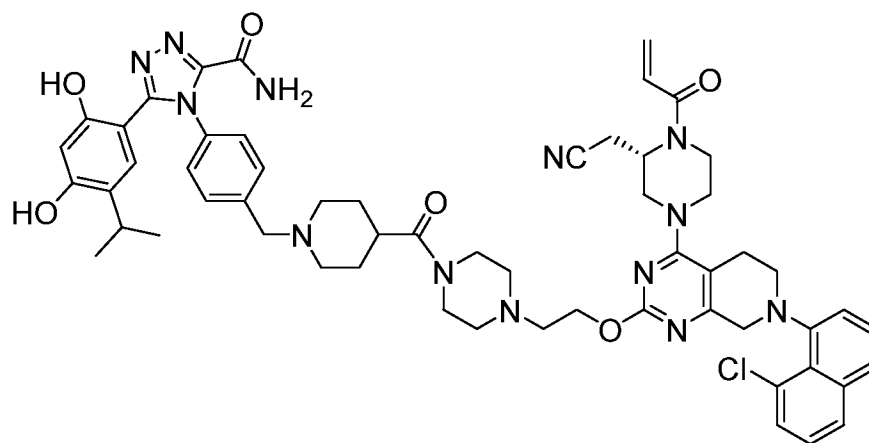
(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси)-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-

15

карбонил)пиперазин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 4H), 7,41 – 7,29 (m, 4H), 6,90 – 6,73 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,84 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,80 – 4,69 (m, 3H), 4,40 – 4,05 (m, 6H), 3,96 – 3,69 (m, 5H), 3,66 – 3,36 (m, 11H), 3,24 – 3,15 (m, 2H), 3,14 – 2,86 (m, 7H), 2,80 – 2,67 (m, 1H), 2,17 – 1,79 (m, 4H), 1,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1035,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

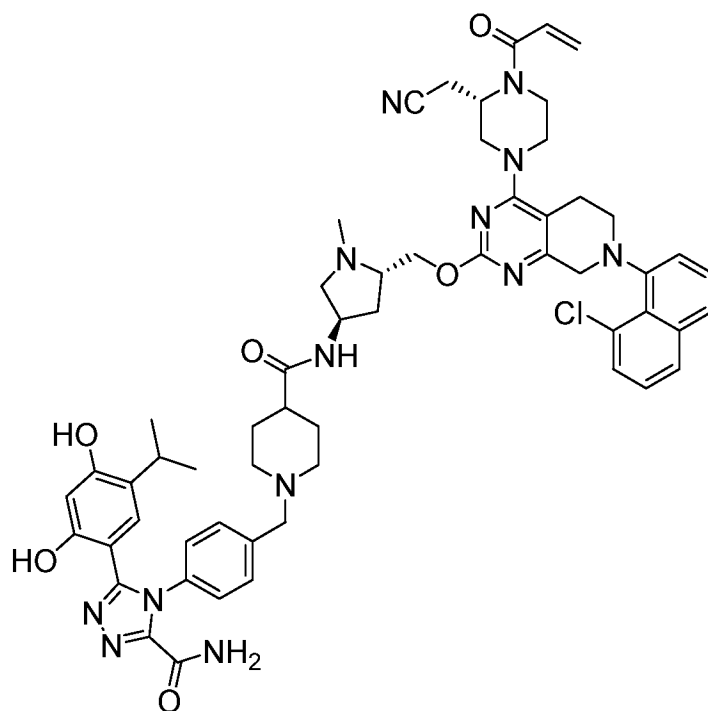
Соединение 193:

10



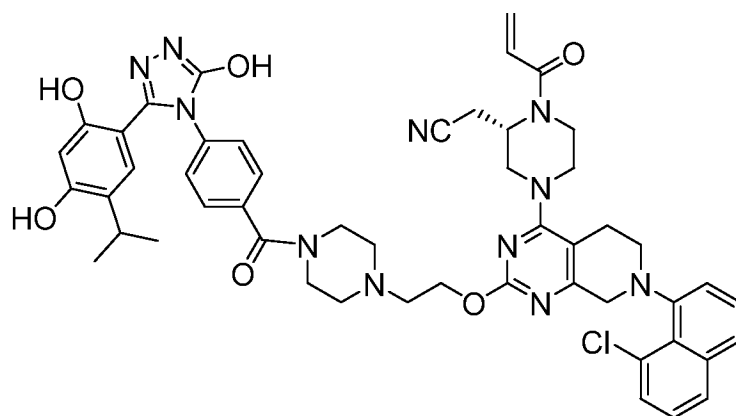
(S)-4-(4-((4-(4-(2-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,57 – 7,47 (m, 4H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 6,85 – 6,70 (m, 2H), 6,36 – 6,23 (m, 2H), 5,85 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,45 – 4,26 (m, 5H), 4,06 – 3,74 (m, 6H), 3,71 – 3,54 (m, 6H), 3,52 – 3,39 (m, 6H), 3,26 – 3,19 (m, 2H), 3,15 – 2,92 (m, 7H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,07 – 1,88 (m, 5H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1062,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 194:



N-((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-(3-карбамоил-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,57 – 7,47 (m, 4H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 6,97 – 6,70 (m, 2H), 6,38 – 6,22 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 2H), 4,53 – 4,11 (m, 9H), 4,05 – 3,97 (m, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 2H), 3,61 – 3,51 (m, 3H), 3,26 – 3,18 (m, 3H), 3,15 – 2,90 (m, 9H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,63 – 2,51 (m, 1H), 2,46 – 2,33 (m, 2H), 2,21 – 2,04 (m, 3H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 0,97 – 0,88 (m, 6H). LC-MS: m/z 1062,4 [M+H]⁺.

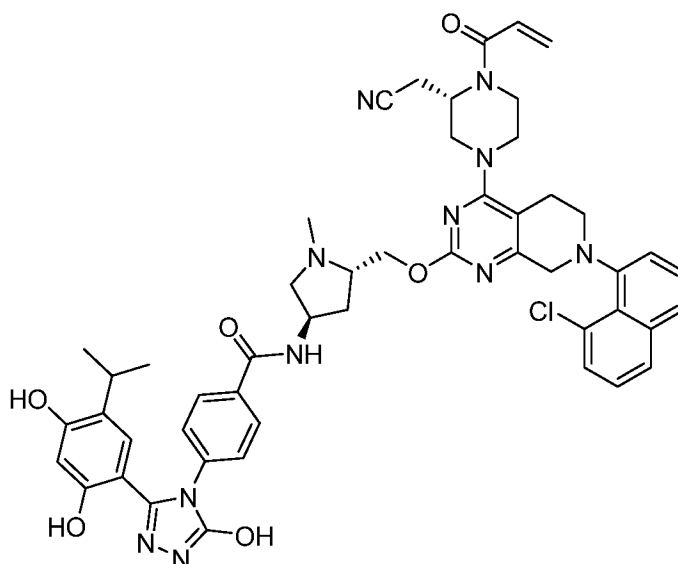
Соединение 195:



5 **(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 4H), 7,42 – 7,29 (m, 4H), 6,92 – 6,72 (m, 2H), 6,30 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,84 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,54 – 4,29 (m, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,03 – 3,65 (m, 8H), 3,65 – 3,40 (m, 7H), 3,28 – 2,88 (m, 5H), 2,84 – 2,68 (m, 1H), 2,22 – 1,97 (m, 1H), 1,82 – 1,42 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 938,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Соединение 196:

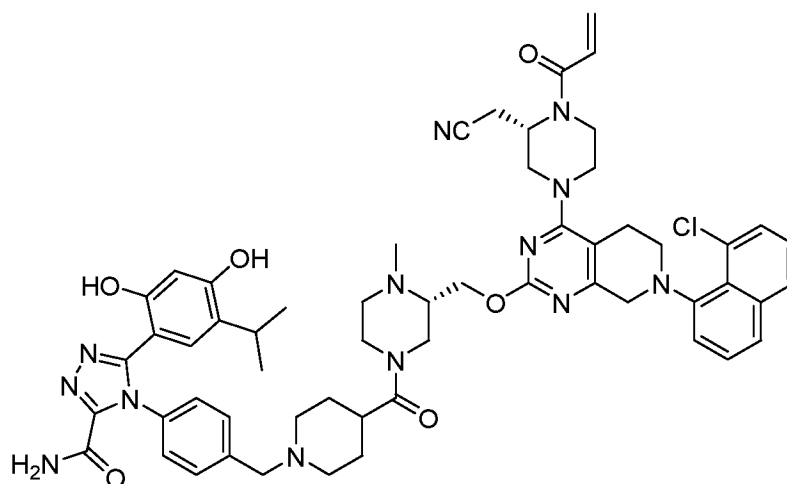


15 **N-((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензамид, трифторуксусная кислота.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ

7,86 (dd, $J = 20,5, 8,1$ Hz, 3H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 4H), 6,93 – 6,74 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,83 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 2H), 4,36 – 4,04 (m, 7H), 3,77 – 3,48 (m, 5H), 3,26 – 3,03 (m, 9H), 2,95 – 2,89 (m, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,53 – 2,45 (m, 2H), 1,02 (d, 6H). LC-MS: m/z 938,3 $[M+H]^+$.

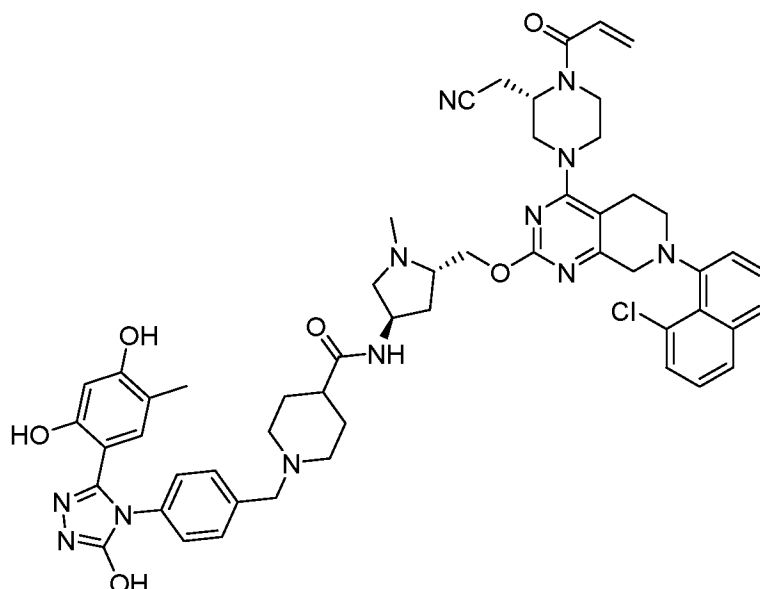
5

Соединение 197:



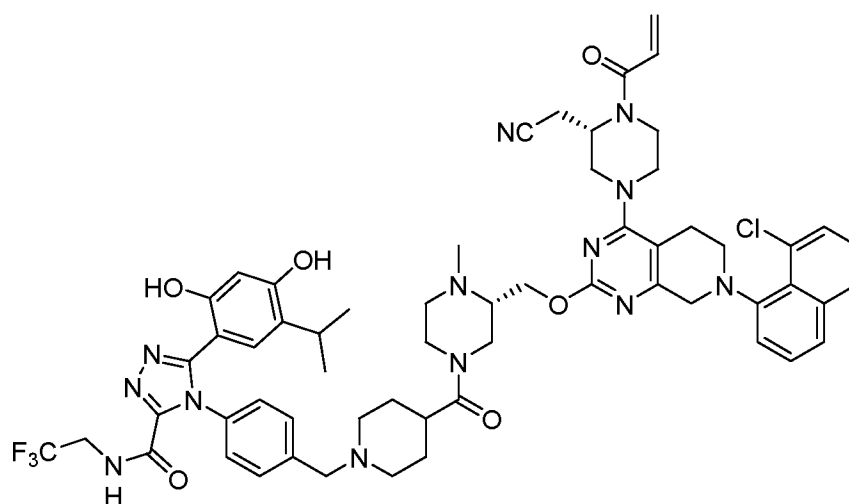
4-(4-((4-((S)-3-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-
хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-
10 метилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-
изопропилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. 1H
NMR(400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 7,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,63 – 7,41
(m, 6H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 6,87 – 6,66 (m, 2H), 6,30 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 5,84 (d, $J = 10,6$
Hz, 1H), 4,76 – 4,51 (m, 3H), 4,43 – 4,02 (m, 7H), 3,82 – 3,45 (m, 9H), 3,27 – 3,17 (m, 4H),
15 3,15 – 2,82 (m, 10H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 2,26 – 1,75 (m, 5H), 0,93 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H). LC-MS:
 m/z 1060,5 $[M+H]^+$.

Соединение 198:



N-((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 4H), 7,44 – 7,28 (m, 4H), 6,97 – 6,69 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,83 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,11 – 4,97 (m, 1H), 4,66 – 4,43 (m, 4H), 4,39 – 4,26 (m, 4H), 4,16 – 3,99 (m, 3H), 3,80 – 3,70 (m, 3H), 3,66 – 3,58 (m, 2H), 3,55 – 3,48 (m, 2H), 3,24 – 3,19 (m, 2H), 3,13 – 3,06 (m, 5H), 3,04 – 3,00 (m, 1H), 2,97 – 2,86 (m, 2H), 2,81 – 2,67 (m, 2H), 2,46 – 2,33 (m, 2H), 2,06 – 1,98 (m, 8H), 1,47 – 1,40 (m, 4H). LC-MS: m/z 1007,3 [M+H]⁺.

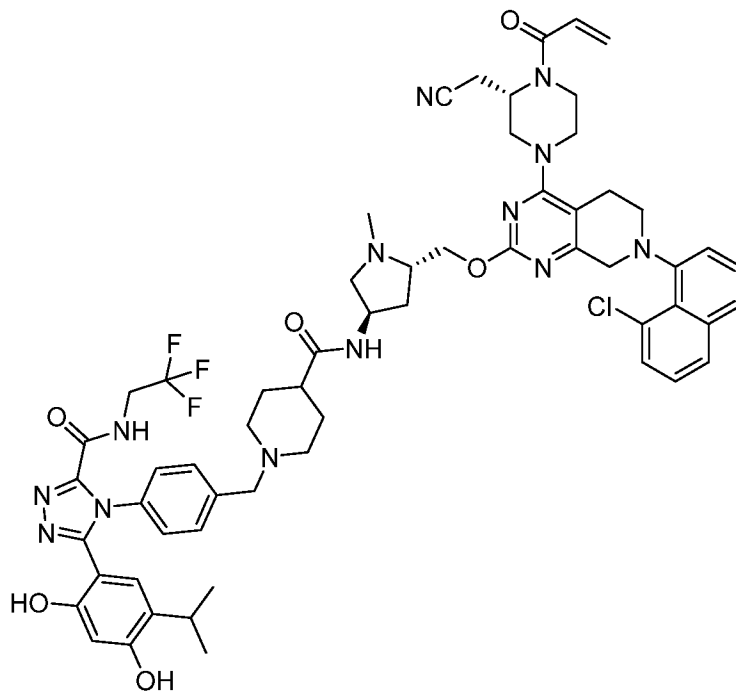
Соединение 199:



4-(4-((4-((S)-3-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-4-метилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (dd, *J* = 10,1, 5,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,44 (m, 6H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 6,88 – 6,70 (m, 2H), 6,30 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 5,84 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,77 – 4,52 (m, 3H), 4,45 – 4,06 (m, 7H), 3,98 (dd, *J* = 18,6, 9,3 Hz, 2H), 3,79 – 3,46 (m, 9H), 3,27 – 3,16 (m, 4H), 3,15 – 2,99 (m, 8H), 2,95 – 2,65 (m, 3H), 2,13 – 1,83 (m, 5H), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1044,5 [M+H]⁺.

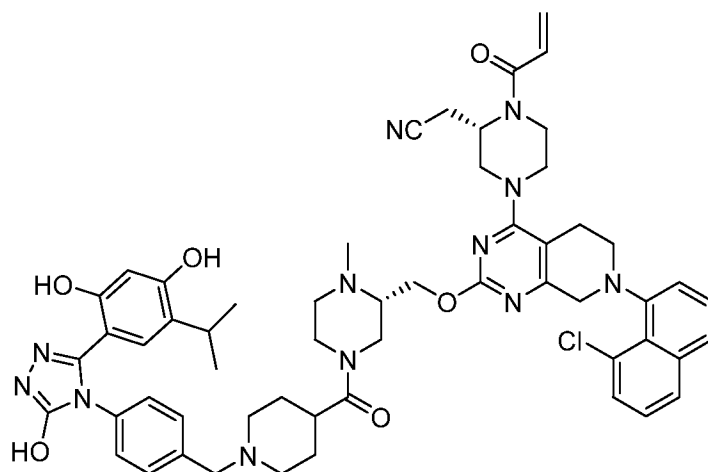
10

Соединение 200:



N-((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-((2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 4H), 7,38 – 7,29 (m, 4H), 6,93 – 6,75 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,33 – 6,24 (m, 2H), 5,82 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 5H), 4,21 – 4,08 (m, 2H), 4,01 – 3,94 (m, 2H), 3,77 – 3,62 (m, 2H), 3,57 – 3,55 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 2H), 3,22 – 3,07 (m, 4H), 3,03 – 2,86 (m, 6H), 2,73 – 2,64

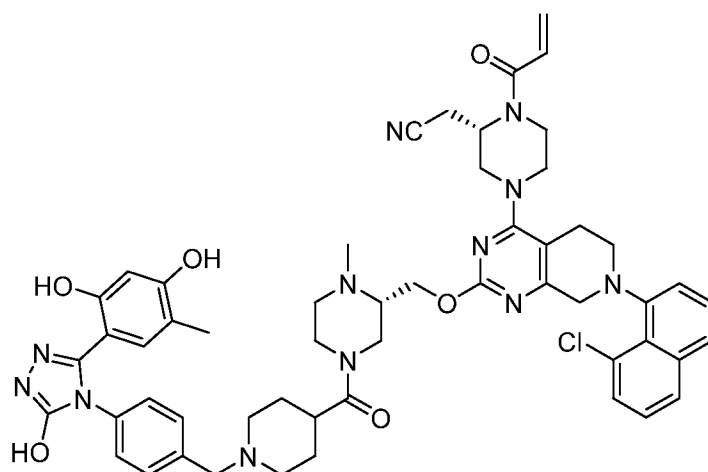
20



2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-4-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)-1-метилпиперазин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-

5-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 9,4, 4,5$ Hz, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 4H), 7,43 – 7,27 (m, 4H), 6,88 – 6,69 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,84 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,75 – 4,47 (m, 3H), 4,41 – 3,98 (m, 7H), 3,83 – 3,42 (m, 9H), 3,26 – 3,14 (m, 4H), 3,07 (m, 8H), 2,96 – 2,67 (m, 3H), 2,13 – 1,81 (m, 5H), 1,01 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1033,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Соединение 203:**

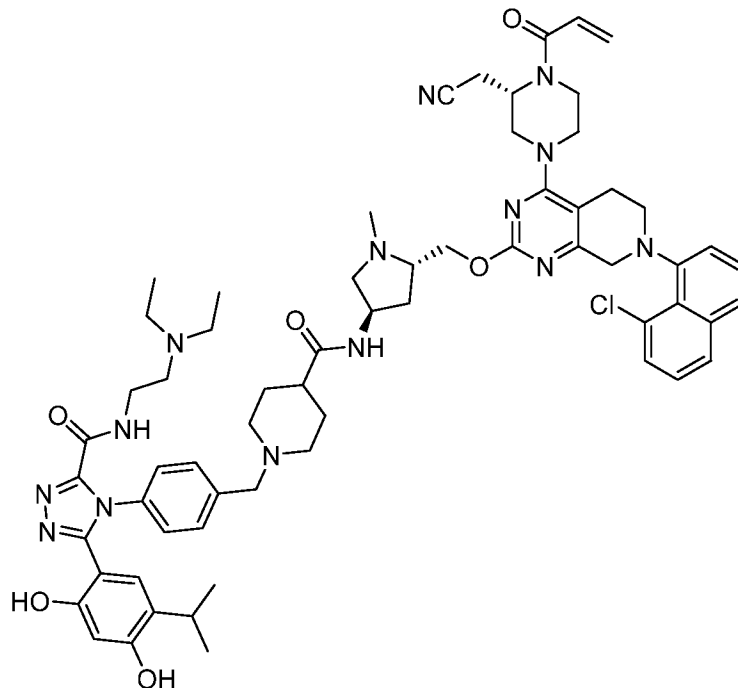


2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((S)-4-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)-1-метилпиперазин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-

15-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил, трифторуксусная кислота. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 4H), 7,41 – 7,32 (m, 4H), 6,92 – 6,78 (m, 2H), 6,30 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,70 – 4,63 (m, 2H), 4,40 – 4,28 (m, 5H), 4,23 – 4,09 (m, 2H), 3,77 – 3,69 (m, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 5H),

3,55 – 3,46 (m, 3H), 3,26 – 3,17 (m, 4H), 3,13 – 3,01 (m, 8H), 2,96 – 2,88 (m, 2H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 7H). LC-MS: m/z 1007,4 $[M+H]^+$.

Соединение 204:

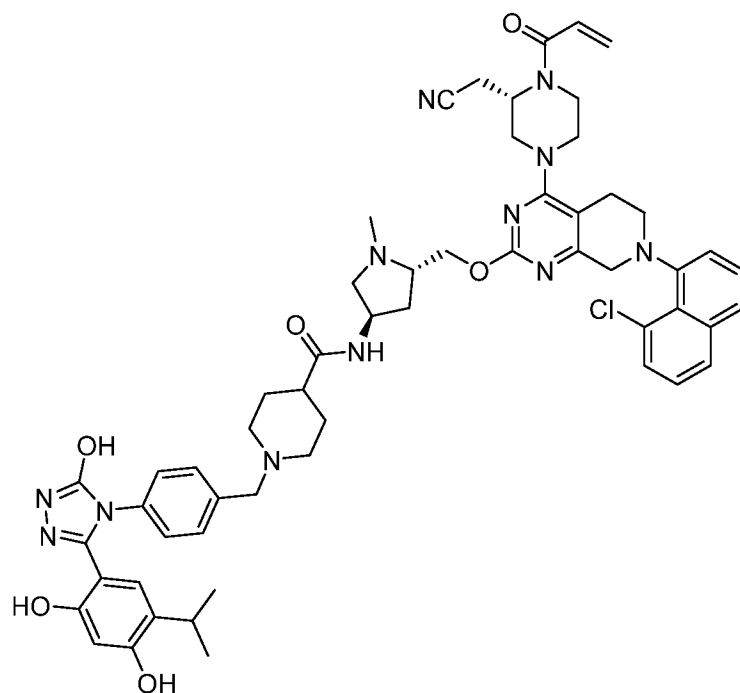


5

N-((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-(3-((2-(диэтиламино)этил)карбамоил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 4H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (m, 2H), 6,89 – 6,70 (m, 2H), 6,33 – 6,23 (m, 2H), 5,82 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,37 – 4,29 (m, 4H), 4,20 – 4,07 (m, 2H), 3,74 – 3,67 (m, 1H), 3,54 – 3,52 (m, 2H), 3,18 – 3,13 (m, 8H), 3,03 – 2,99 (m, 1H), 2,95 – 2,90 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,21 – 2,02 (m, 5H), 1,90 – 1,83 (m, 8H), 1,78 – 1,74 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1061,5 $[M+H]^+$.

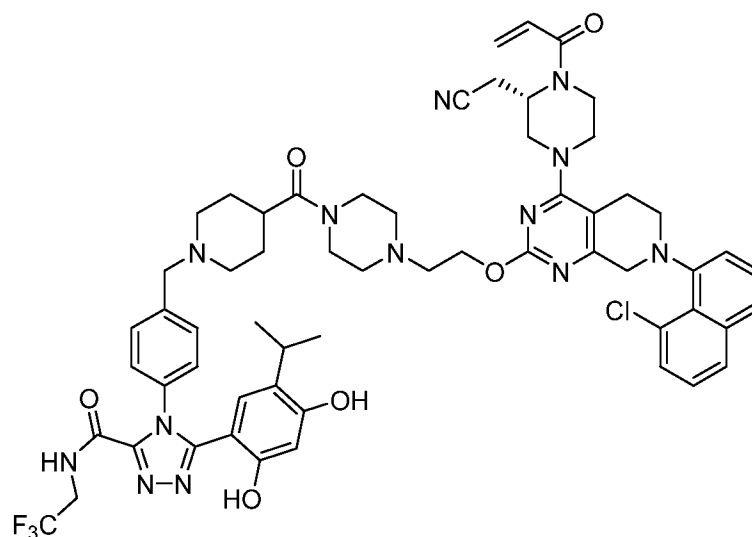
15

Соединение 205:



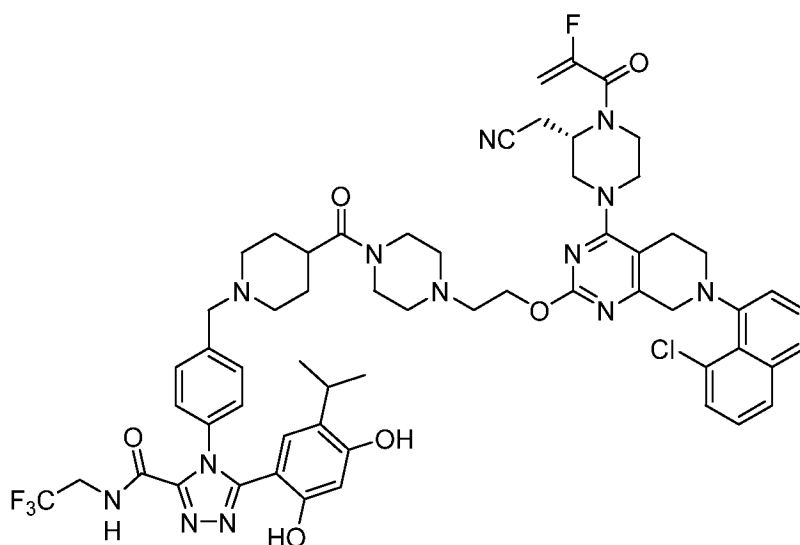
N-((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 4H), 7,39 – 7,29 (m, 4H), 6,93 – 6,74 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,35 – 6,23 (m, 2H), 5,83 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,42 – 4,26 (m, 5H), 4,21 – 4,07 (m, 2H), 3,77 – 3,62 (m, 2H), 3,57 – 3,55 (m, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 3H), 3,21 – 3,10 (m, 3H), 3,01 – 2,89 (m, 5H), 2,68 – 2,59 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,25 – 2,02 (m, 6H), 1,93 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 4H), 1,34 – 1,28 (m, 4H), 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 0,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1035,5 [M+H]⁺.

Соединение 206:



(S)-4-(4-(((4-(4-(2-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 4H), 7,44 – 7,30 (m, 2H), 6,92 – 6,67 (m, 2H), 6,30 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 5,84 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,47 – 4,24 (m, 5H), 4,21 – 4,04 (m, 1H), 4,04 – 3,72 (m, 8H), 3,69 – 3,57 (m, 5H), 3,56 – 3,38 (m, 7H), 3,27 – 3,18 (m, 2H), 3,16 – 2,91 (m, 6H), 2,90 – 2,66 (m, 2H), 2,13 – 1,77 (m, 5H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1144,5 [M+H]⁺.

Соединение 207:

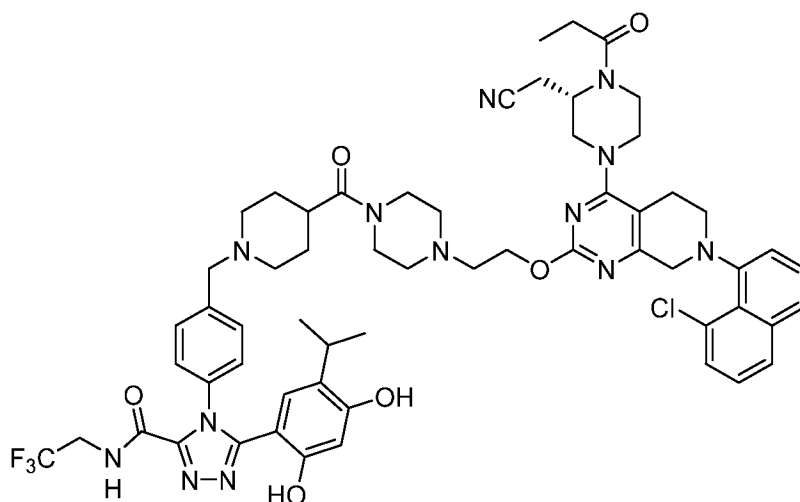


(S)-4-(4-((4-(4-(2-((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(цианометил)-4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-

5 **карбоксамид.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 5H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,39 – 5,28 (m, 2H), 4,40 – 4,20 (m, 6H), 4,01 – 3,95 (m, 3H), 3,65 – 3,58 (m, 5H), 3,49 – 3,41 (m, 5H), 3,15 – 2,96 (m, 8H), 2,05 – 1,93 (m, 4H), 1,71 – 1,60 (m, 4H), 1,07 – 1,00 (m, 4H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1163,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Соединение 208:



(S)-4-(4-((4-(4-(2-((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(3-(цианометил)-4-пропионилпиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-

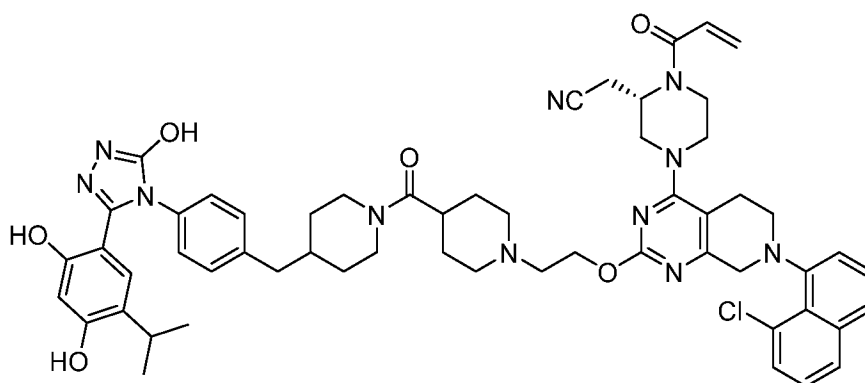
15

карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 4H), 7,38 – 7,28 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 2H), 4,34 – 4,27 (m, 1H), 4,18 – 4,13 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 3H), 3,71 – 3,48 (m, 9H), 3,23 – 3,10 (m, 3H), 20 3,04 – 2,93 (m, 4H), 2,87 – 2,78 (m, 3H), 2,72 – 2,47 (m, 8H), 2,16 – 2,08 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,82 – 1,66 (m, 4H), 1,19 – 1,13 (m, 3H), 0,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1146,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 209:

дигидрокси-5-изопропилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,57 – 7,46 (m, 4H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 6,89 – 6,69 (m, 2H), 6,36 – 6,21 (m, 2H), 5,85 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 4,45 – 4,27 (m, 4H), 4,20 – 4,05 (m, 1H), 3,90 – 3,77 (m, 2H), 3,71 – 3,44 (m, 14H), 3,27 – 3,19 (m, 3H), 3,15 – 2,92 (m, 6H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 6H), 1,83 – 1,56 (m, 5H), 1,55 – 1,38 (m, 2H), 1,35 – 1,22 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1130,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 211:



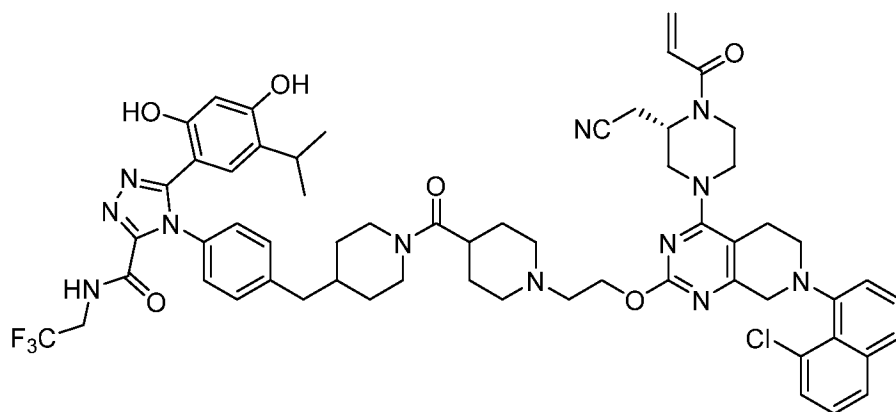
10

(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-карбонил)пиперазин-2-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (br, 5H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,40 – 7,18 (m, 7H), 6,69 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 4,58 (m, 4H), 4,53 – 4,48 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,48 (m, 8H), 3,07 – 3,00 (m, 4H), 2,61 (m, 3H), 2,23 – 2,15 (m, 2H), 2,03 (m, 5H), 1,89 (m, 8H), 0,89 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1034,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

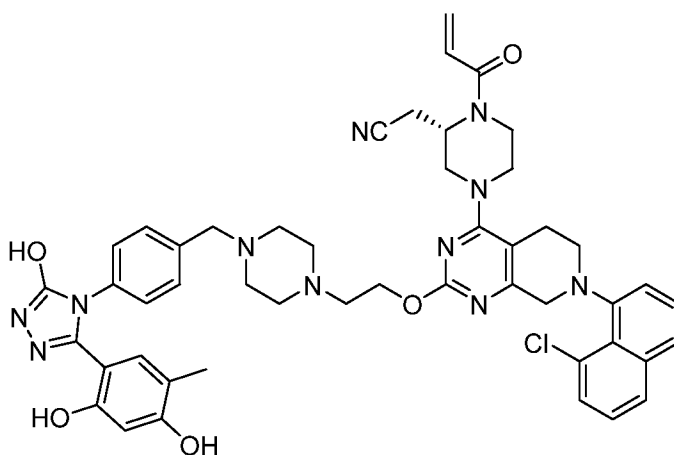
Соединение 212:

20



5 **(S)-4-(4-((1-(1-(2-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.** ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 2H), 7,32 (m, 7H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 – 6,23 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 4,50 (m, 4H), 4,31 (m, 2H), 4,04 (m, 7H), 3,73 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,19 (m, 3H), 3,14 – 3,04 (m, 5H), 2,99 – 2,87 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,68 (m, 5H), 2,56 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,76 (m, 9H), 0,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 10 1143.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

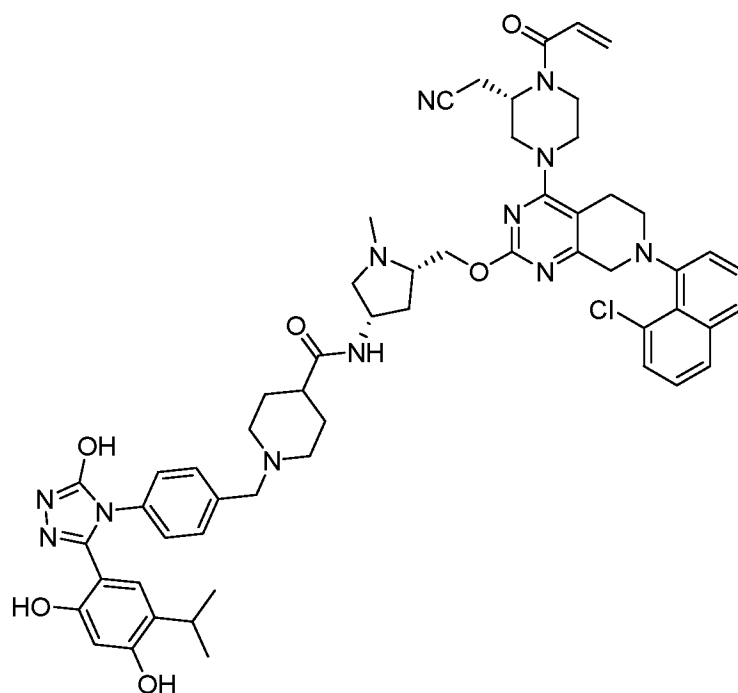
Соединение 213:



15 **(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил.** ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 11,7$, 7,4 Hz, 4H), 7,37 (dd, $J = 10,6$, 8,6 Hz, 4H), 6,90 – 6,73 (m, 2H), 6,37 – 6,11 (m, 2H), 5,85 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 11,5$, 5,7 Hz, 2H), 4,34 (d, $J = 16,1$ Hz, 3H), 4,12 (d, $J = 3,9$ Hz,

1H), 3,84 (dd, $J = 18,4, 9,2$ Hz, 3H), 3,61 (dd, $J = 12,6, 2,6$ Hz, 3H), 3,52 – 3,46 (m, 3H), 3,40 – 3,37 (m, 3H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 3,13 (t, $J = 13,1$ Hz, 8H), 2,79 (dd, $J = 8,0, 7,1$ Hz, 1H), 1,97 (s, 2H). LC-MS: m/z 896,8 [M+H]⁺.

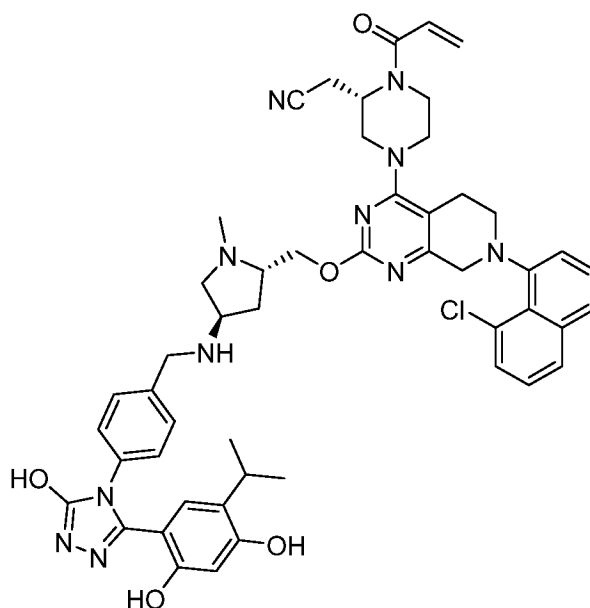
5 **Соединение 214:**



N-((3S,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,23 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 5,83 (m, 1H), 4,58 – 4,43 (m, 2H), 4,40 – 4,23 (m, 4H), 4,13 (m, 2H), 3,68 (m, 3H), 3,17 (m, 6H), 3,02 – 2,98 (m, 1H), 2,92 – 2,86 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,56 (m, 1H), 2,43 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 3H), 1,71 (m, 5H), 1,30 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1035,4 [M+H]⁺.

Соединение 215:

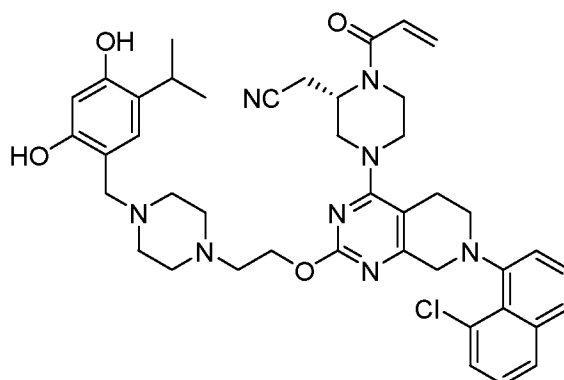
20



2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-((4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)амино)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,63 – 7,47 (m, 5H), 7,37 (dt, $J = 6,9, 3,3$ Hz, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,30 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,84 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,79 – 4,75 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,32 (m, 5H), 4,03 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,16 – 2,98 (m, 6H), 2,93 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,02 (m, 7H). LC-MS: m/z 924,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

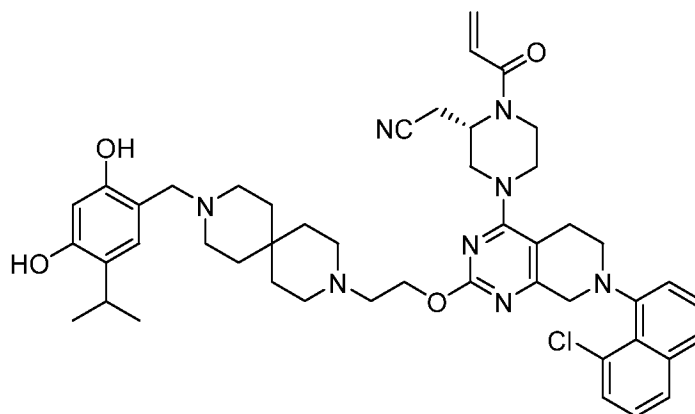
Соединение 216:



(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(2,4-дигидрокси-5-изопропилбензил)пиперазин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, J

= 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 6,90 – 6,69 (m, 2H), 6,35 – 6,18 (m, 2H), 5,82 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,49 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,36 – 4,01 (m, 4H), 3,75 – 3,46 (m, 5H), 3,25 – 3,01 (m, 6H), 2,95 – 2,77 (m, 4H), 2,75 – 2,52 (m, 7H), 1,34 – 1,26 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 765,4 $[M+H]^+$.

5 **Соединение 217:**

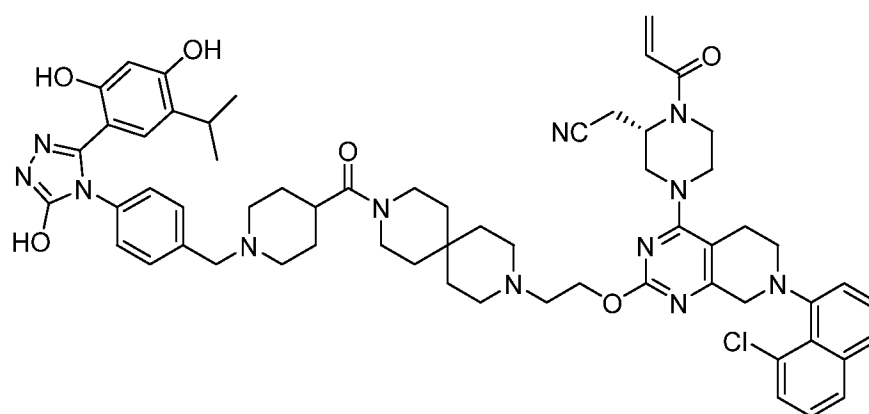


(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(9-(2,4-дигидрокси-5-

изопропилбензил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этоксид)-5,6,7,8-
тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. 1H NMR (400
 10 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,40 – 7,28
 (m, 2H), 6,94 – 6,72 (m, 2H), 6,28 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,83 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H),
 4,50 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 4,23 – 3,98 (m, 3H), 3,76 – 3,53 (m, 5H), 3,51 –
 3,40 (m, 1H), 3,24 – 3,04 (m, 6H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,75 – 2,55 (m,
 9H), 1,32 – 1,26 (m, 8H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 833,2 $[M+H]^+$.

15

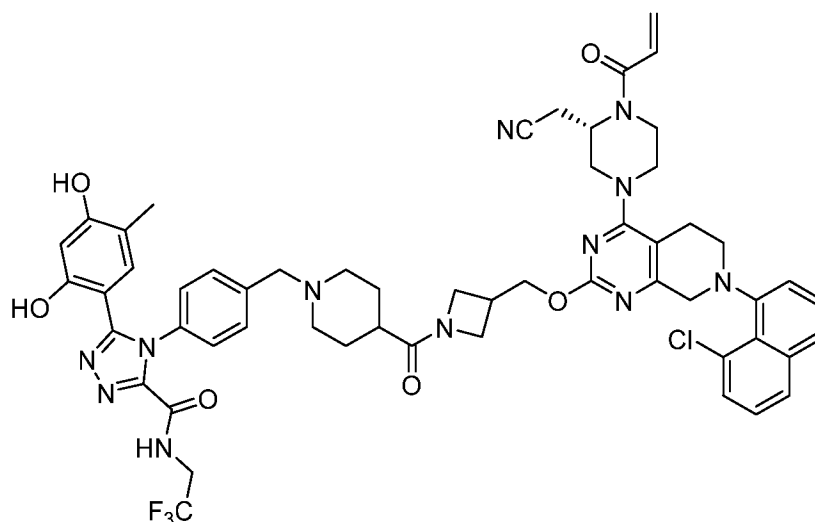
Соединение 218:



(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(9-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси)-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)этоксид)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,7, 2,5 Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 4H), 7,42 – 7,32 (m, 4H), 6,88 – 6,78 (m, 2H), 6,29 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,84 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 3H), 4,38 – 4,20 (m, 5H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 3,74 (t, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,65 – 3,49 (m, 12H), 3,28 – 3,16 (m, 5H), 3,14 – 2,86 (m, 8H), 2,80 – 2,68 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 6H), 1,36 – 1,24 (m, 5H), 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1104,0 [M+H]⁺.

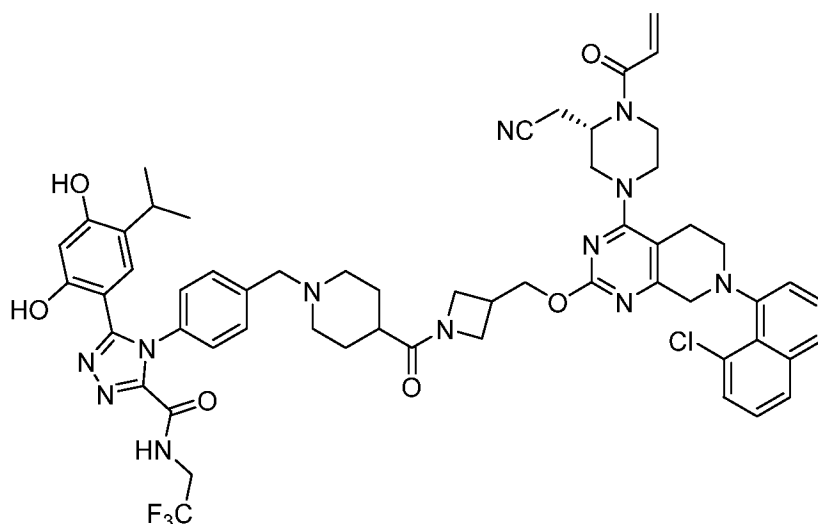
10

Соединение 219:



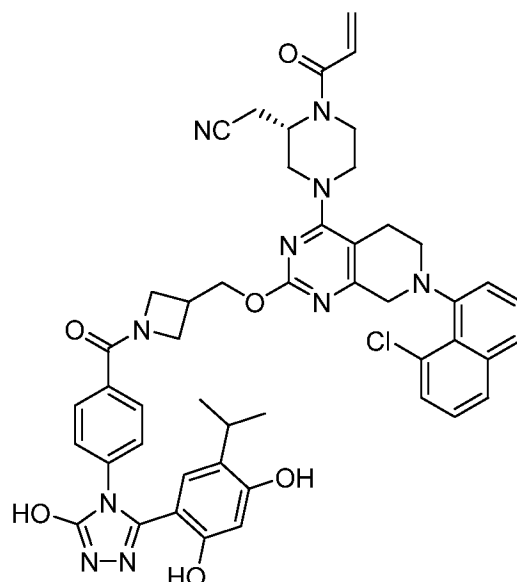
(S)-4-(4-((4-(3-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 4H), 7,47 – 7,30 (m, 4H), 6,90 – 6,71 (m, 2H), 6,31 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,85 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 2H), 4,61 – 4,49 (m, 1H), 4,48 – 4,29 (m, 5H), 4,26 – 4,08 (m, 3H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,93 – 3,67 (m, 3H), 3,67 – 3,41 (m, 5H), 3,27 – 2,58 (m, 9H), 2,09 – 1,79 (m, 7H), 1,45 – 1,14 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 1074,0 [M+H]⁺.

Соединение 220:



(S)-4-(4-(((4-(3-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)азетидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,57 – 7,44 (m, 4H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,37 – 6,17 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 36,6$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,51 – 4,28 (m, 6H), 4,15 (dd, $J = 18,8, 9,2$ Hz, 3H), 3,98 (q, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,93 – 3,69 (m, 3H), 3,59 (dt, $J = 41,9, 16,1$ Hz, 4H), 3,25 – 2,92 (m, 7H), 2,82 – 2,60 (m, 2H), 2,05 – 1,83 (m, 4H), 1,32 (dd, $J = 13,3, 5,6$ Hz, 2H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1102,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

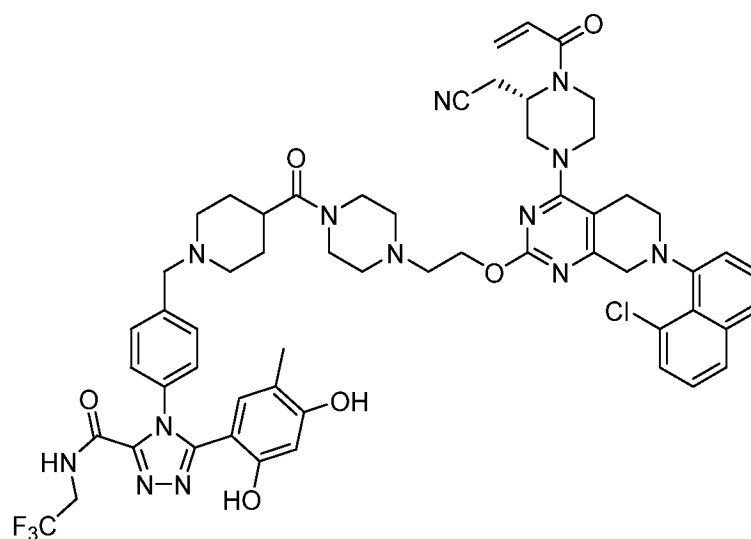
Соединение 221:



(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензоил)азетидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. ¹H

5 NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,57 – 7,44 (m, 4H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 6,93 – 6,58 (m, 2H), 6,37 – 6,17 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,12 – 4,90 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,51 – 4,28 (m, 6H), 4,26 – 4,06 (m, 3H), 4,02 – 3,94 (m, 2H), 3,93 – 3,69 (m, 3H), 3,64 – 3,48 (m, 4H), 3,25 – 2,92 (m, 7H), 2,82 – 2,60 (m, 2H), 2,05 – 1,83 (m, 4H), 1,35 – 1,28 (m, 2H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS:
 10 m/z 896,0 [M+H]⁺.

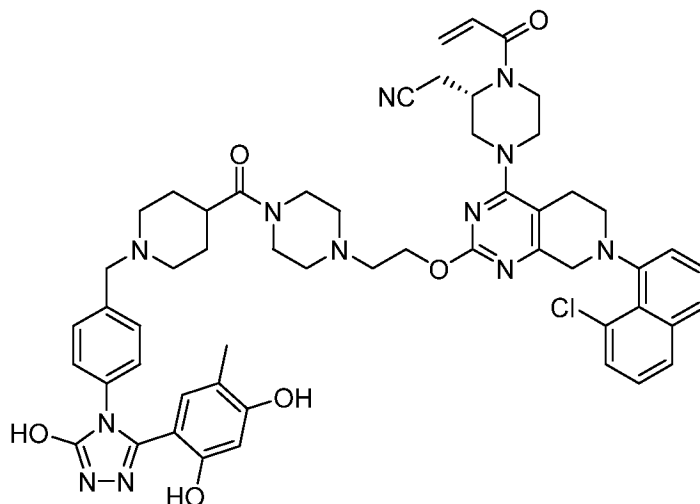
Соединение 222:



(S)-4-(4-((4-(4-(2-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 4H), 7,48 – 7,30 (m, 4H), 6,89 – 6,74 (m, 2H), 6,29 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,79 – 4,72 (m, 2H), 4,41 – 4,23 (m, 4H), 4,04 – 3,86 (m, 6H), 3,80 – 3,54 (m, 7H), 3,52 – 3,38 (m, 6H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 3,14 – 2,99 (m, 4H), 2,98 – 2,87 (m, 2H), 2,85 – 2,65 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 7H), 1,33 – 1,27 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 1116,2 [M+H]⁺.

10

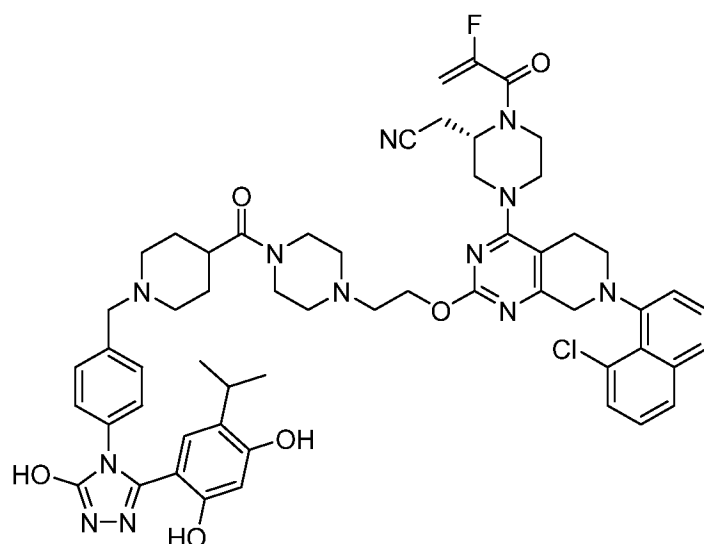
Соединение 223:



(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси)-5-метилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 4H), 7,41 – 7,32 (m, 4H), 6,91 – 6,74 (m, 2H), 6,30 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,11 – 4,96 (m, 2H), 4,41 – 4,11 (m, 6H), 4,02 – 3,85 (m, 4H), 3,83 – 3,61 (m, 6H), 3,56 – 3,39 (m, 9H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 3,14 – 2,64 (m, 7H), 2,04 – 1,89 (m, 7H), 1,33 – 1,28 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 1107,4 [M+H]⁺.

20

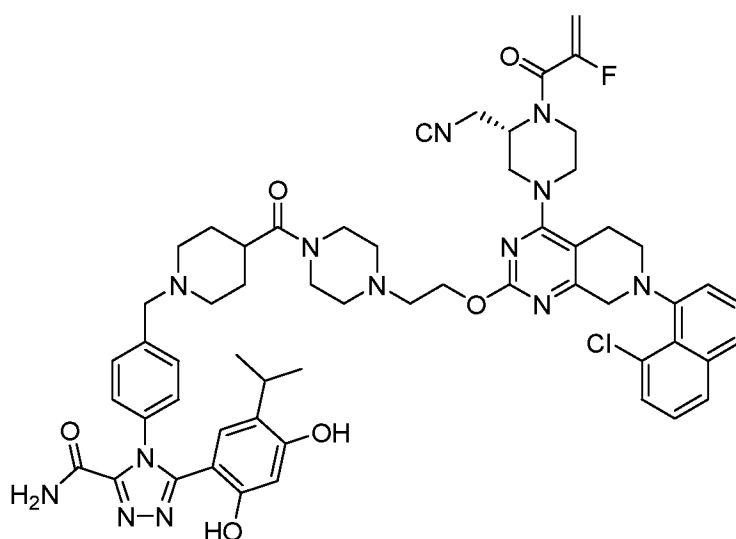
Соединение 224:



5 **(S)-2-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропил)фенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,86 – 7,82 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 4H), 7,41 – 7,32 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,42 – 5,20 (m, 3H), 4,83 – 4,77 (m, 3H), 4,44 – 4,18 (m, 6H), 4,00 – 3,86 (m, 4H), 3,68 – 3,52 (m, 9H), 3,28 – 2,96 (m, 9H), 2,04 – 1,90 (m, 4H), 1,40 – 1,27 (m, 3H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1053,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

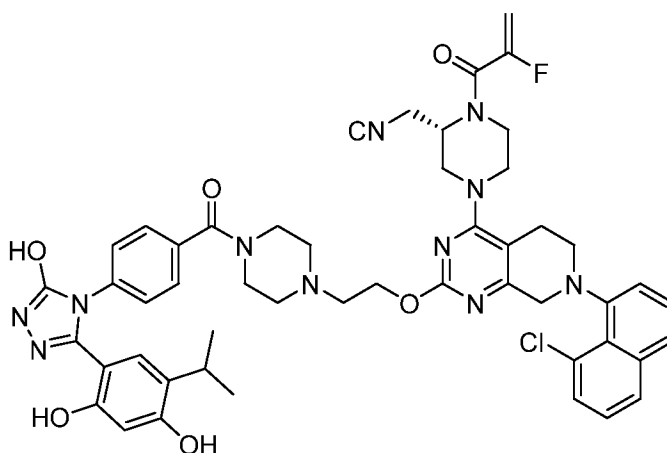
Соединение 225:



15 **(R)-4-(4-((4-(4-(2-((7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-(4-(2-фторакрилоил)-3-(изоцианометил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил.**

ил)окси)этил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-
дигидрокси-5-изопропилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz,
MeOD) δ 7,84 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 2H), 7,54 – 7,47 (m,
4H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,40 – 5,27 (m, 2H), 4,78 – 4,73 (m, 2H),
5 4,54 – 4,16 (m, 6H), 3,98 – 3,86 (m, 3H), 3,79 – 3,57 (m, 7H), 3,53 – 3,38 (m, 6H), 3,24 – 2,97
(m, 8H), 2,06 – 1,91 (m, 4H), 1,35 – 1,26 (m, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1081,0
[M+H]⁺.

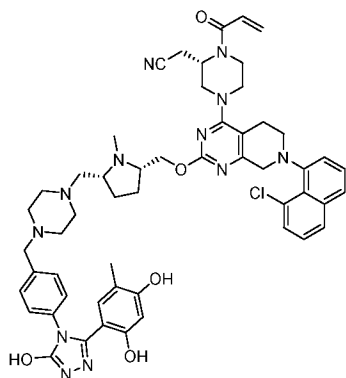
Соединение 226:



10

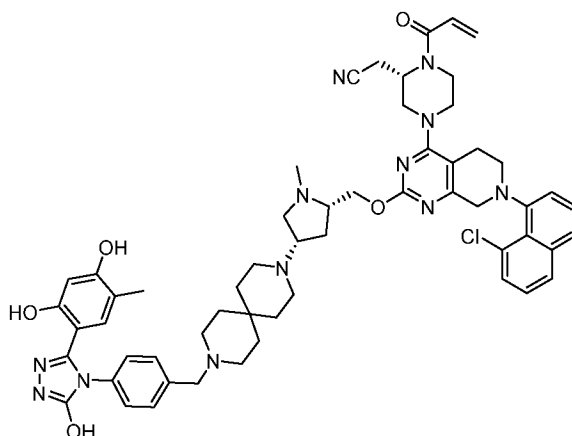
**(R)-1-(4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-
гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-
тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-2-(изоцианометил)пиперазин-1-ил)-2-
фторпроп-2-ен-1-он.** ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4
15 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 4H), 7,40 – 7,32 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,44 – 5,23 (m,
3H), 4,84 – 4,76 (m, 3H), 4,40 – 4,21 (m, 3H), 3,81 – 3,60 (m, 7H), 3,54 – 3,43 (m, 6H), 3,25 –
2,92 (m, 5H), 1,34 – 1,28 (m, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 956,0 [M+H]⁺.

Соединение 227:



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,5*R*)-5-{{4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-ил]метил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,88 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,26 – 6,15 (m, 2H), 5,78 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,01 – 4,73 (m, 1H), 4,51 – 3,88 (m, 7H), 3,88 – 3,57 (m, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,25 – 2,81 (m, 8H), 2,45 – 2,23 (m, 10H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,69 – 1,41 (m, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s, 1H). LC-MS: *m/z* 979.2 [M+H]⁺.

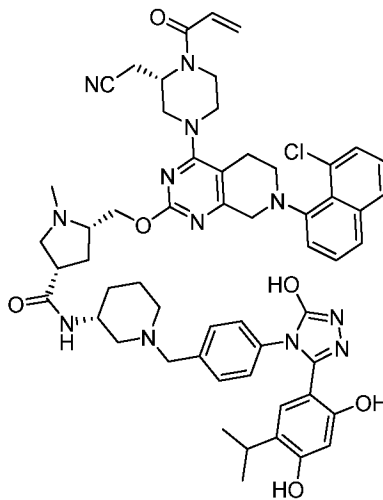
Соединение 228:



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,4*S*)-4-[9-({4-[3-(2,4-Дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,87 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 1H),

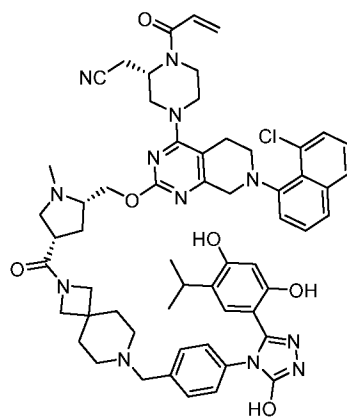
7,86 – 7,68 (m, 1H), 7,65 – 7,49 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 7,18 – 7,01 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,82 – 6,78 (m, 1H), 6,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 – 5,72 (m, 1H), 5,02 – 4,82 (d, 1H), 4,60 – 3,98 (m, 6H), 3,91 – 3,70 (m, 2H), 3,65 – 3,45 (m, 6H), 3,38 (s, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 4H), 3,24 – 3,01 (m, 5H), 3,00 – 2,81 (m, 3H), 2,80 – 2,68 (m, 4H), 2,32 – 2,22 (m, 3H), 2,02 – 1,82 (m, 4H), 1,80 – 1,64 (m, 2H), 1,56 (s, 4H), 1,24 (s, 1H), 0,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1033.2 $[M+H]^+$.

Соединение 229:



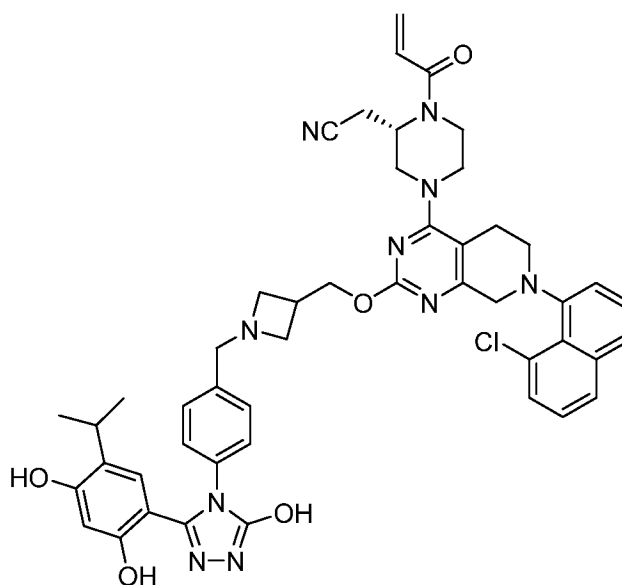
10 **((3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-
еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-*N*-
[(3*R*)-1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-
ил]фенил}метил)пиперидин-3-ил]-1-метилпирролидин-3-карбоксамид.** ^1H NMR
(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H),
15 7,74 (dd, $J = 8,2, 3,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz,
1H), 7,33 (dd, $J = 11,7, 7,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,85 (s,
1H), 6,76 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,19 (dd, $J = 16,5, 2,3$ Hz, 1H), 5,78 (dd, $J = 10,4, 2,3$ Hz, 1H),
4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,48 – 4,20 (m, 2H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 4,06 – 3,91 (m, 2H), 3,90 – 3,54
(m, 2H), 3,50 – 3,46 (m, 1H), 3,43 – 3,37 (m, 2H), 3,15 – 2,99 (m, 6H), 2,98 – 2,80 (m, 3H),
20 2,73 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,69 – 2,54 (m, 2H), 2,39 (t, $J = 8,8$ Hz, 3H), 2,35 – 2,26 (m, 3H), 2,19
– 2,13 (m, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,62 – 1,54 (d, $J = 15,3$ Hz, 2H), 1,41 (d, $J = 10,6$ Hz,
1H), 1,31 – 1,10 (m, 1H), 0,92 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1035.2 $[M+H]^+$.

Соединение 230:



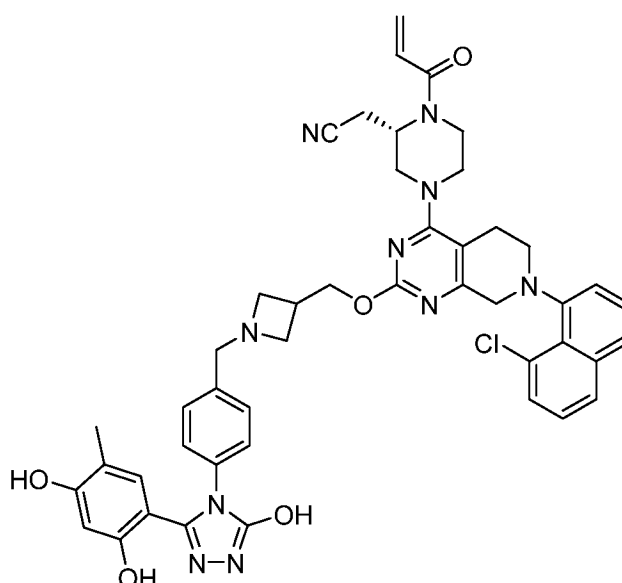
2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,4*S*)-4-[7-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-
 5 изопрропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)-2,7-
 диазаспиро[3.5]нонан-2-карбонил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-
 пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H
 NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,93 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H),
 7,75 (dd, *J* = 8,1, 4,4 Hz, 1H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 18,0,
 7,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 27,4 Hz, 1H), 6,76 (s,
 1H), 6,27 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,48
 10 – 3,91 (m, 6H), 3,90 – 3,57 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 2,97 (q, *J* =
 6,9 Hz, 3H), 2,93 – 2,82 (m, 2H), 2,68 (p, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,40 (t, *J* =
 9,0 Hz, 1H), 2,35 – 2,19 (m, 6H), 2,09 (q, *J* = 9,8, 8,2 Hz, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,66 (s, 4H),
 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1061.2 [M+H]⁺.

15 Соединение 231:



(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)азетидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 4H), 7,37 (dd, $J = 15,1, 7,7$ Hz, 4H), 6,86 – 6,76 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 6,23 – 6,18 (m, 1H), 5,83 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,54 – 4,43 (m, 5H), 4,39 – 4,31 (m, 2H), 4,28 – 4,11 (m, 6H), 3,74 (dd, $J = 16,3, 7,5$ Hz, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 3,13 – 2,98 (m, 3H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 1H), 1,32 – 1,26 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 881,2 [M+H]⁺.

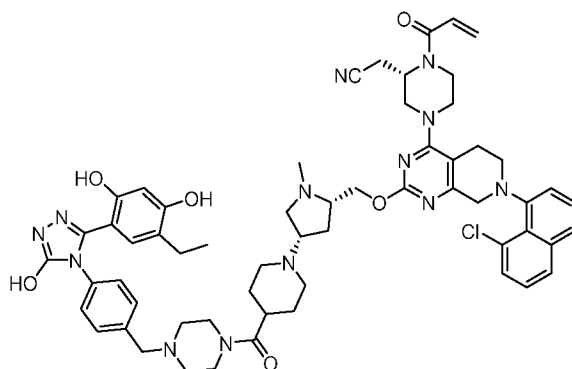
10 **Соединение 232:**



(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)азетидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. ¹H

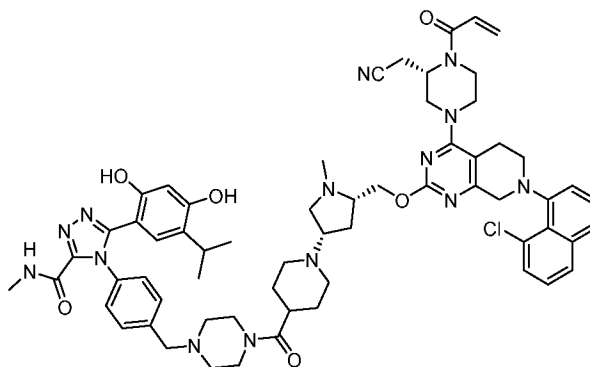
15 NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 4H), 7,42 – 7,28 (m, 4H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 6,20 – 6,13 (m, 1H), 5,84 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,58 – 4,40 (m, 5H), 4,39 – 4,08 (m, 8H), 3,81 – 3,70 (m, 1H), 3,68 – 3,50 (m, 2H), 3,27 – 3,18 (m, 2H), 3,14 – 2,87 (m, 3H), 2,84 – 2,68 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,32 –
20 1,26 (m, 2H). LC-MS: m/z 853,3 [M+H]⁺.

Соединение 233:

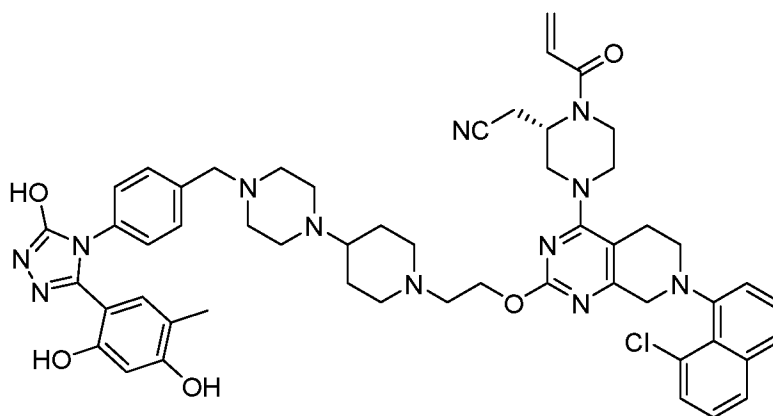


2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-[(2*S*,4*S*)-4-{4-[4-({4-[3-(5-этил-2,4-
 5 дигидроксифенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-
 карбонил]пиперидин-1-ил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-
 d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆,
 400 MHz): δ 11,90 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,1,
 4,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 17,6, 7,5 Hz, 1H), 7,28
 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,21 – 6,16 (m, 1H), 5,88 –
 5,72 (m, 1H), 4,96 – 4,76 (m, 1H), 4,40 – 4,12 (m, 4H), 4,03 – 3,94 (m, 3H), 3,83 – 3,49 (m, 3H),
 10 3,44 (s, 7H), 3,25 – 3,01 (m, 4H), 3,00 – 2,93 (m, 2H), 2,91 – 2,71 (m, 4H), 2,41 – 2,23 (m, 10H),
 2,12 – 1,91 (m, 3H), 1,53 (s, 5H), 1,24 (s, 1H), 0,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* 1090.2
 [M+H]⁺.

Соединение 234:



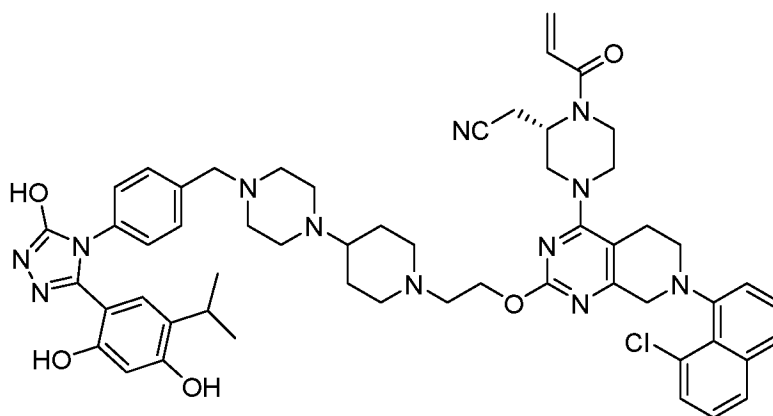
15 4-{4-[(4-{1-[(3*S*,5*S*)-5-({7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-
 еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-
 метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-
 дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-метил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR
 (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,55 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz,
 20 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m,
 1H), 7,33 – 7,27 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,20 – 6,16 (m, 1H), 5,79 – 5,76
 (m, 1H), 4,79 – 4,76 (m, 1H), 4,51 – 4,11 (m, 4H), 4,08 – 3,95 (m, 2H), 3,91 – 3,66 (m, 2H),



(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси)-5-метилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)этоксид)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-

5 ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 15,5, 7,7$ Hz, 4H), 7,42 – 7,33 (m, 4H), 6,91 – 6,74 (m, 2H), 6,31 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,85 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,56 – 4,14 (m, 6H), 3,87 – 3,39 (m, 11H), 3,23 (s, 7H), 3,12 – 2,67 (m, 9H), 2,18 – 2,11 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 5H), 1,31 (m, 1H). LC-MS: m/z 979,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

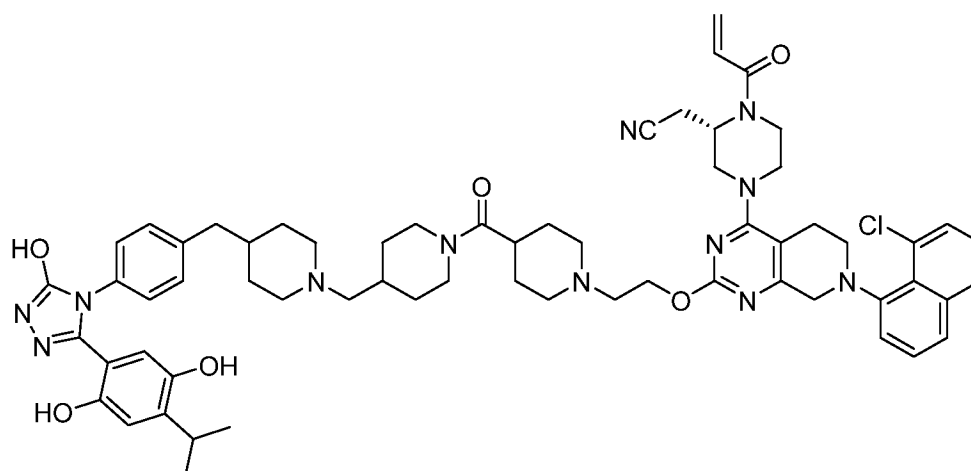
10 **Соединение 237:**



(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси)-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-

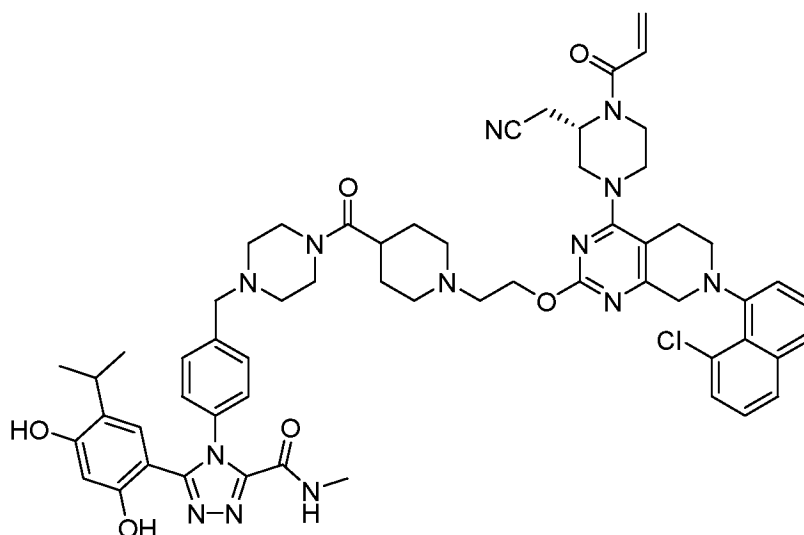
15 ил)пиперидин-1-ил)этоксид)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,52 (ddd, $J = 12,8, 10,1, 6,7$ Hz, 4H), 7,44 – 7,28 (m, 4H), 6,84 (s, 2H), 6,34 – 6,19 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,81 (s, 3H), 4,51 – 4,00 (m, 6H), 3,77 (m, 4H), 3,61 (s, 4H), 3,19 (m, 7H), 3,06 (m, 2H), 3,00 – 2,73 (m, 6H), 2,21 – 1,86 (m, 5H), 1,33 (m, 5H), 0,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1007,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 238:



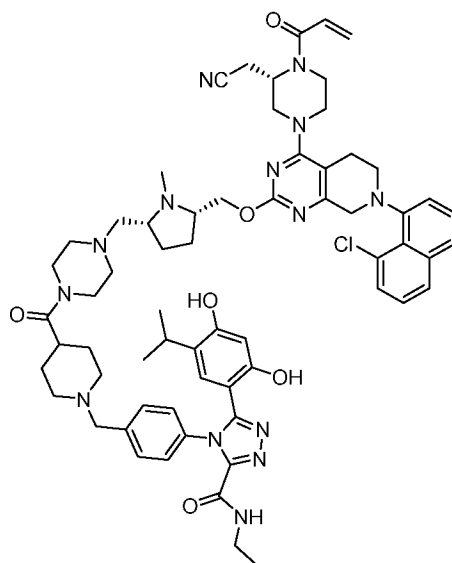
5 **(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(4-((4-(4-(3-(2,5-дигидрокси-4-
изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-
ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-
тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил.** ¹H NMR (400
MHz, MeOD) δ 7,97 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m,
2H), 7,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 47,0$
10 Hz, 2H), 6,29 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 23,4$ Hz, 6H), 4,30 (d, $J = 16,8$ Hz,
2H), 4,17 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,77 – 3,58 (m, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,13 (s, 8H), 2,99 (d, $J = 6,7$
Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,62 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,18 (d, $J = 7,8$ Hz,
1H), 2,03 (s, 2H), 1,76 (d, $J = 15,0$ Hz, 5H), 1,29 (s, 6H), 1,17 (s, 3H), 0,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)
LC-MS: m/z 1131,6 [M+H]⁺.

15 **Соединение 239:**



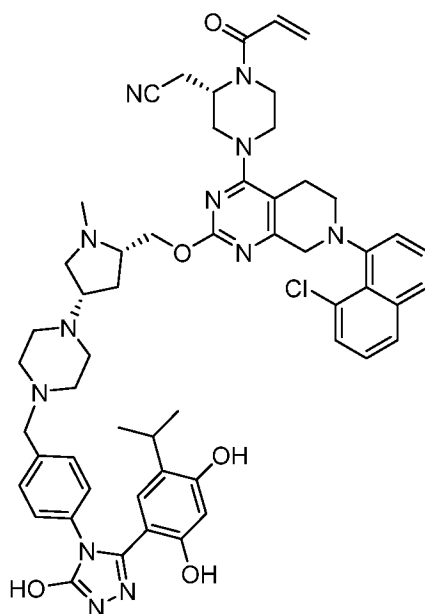
(S)-4-(4-(((4-(1-(2-(((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 4H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 6,89 – 6,72 (m, 2H), 6,30 (d, $J = 16,4$ Hz, 2H), 5,84 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,81 – 4,73 (m, 3H), 4,44 – 4,30 (m, 4H), 4,27 – 4,06 (m, 2H), 4,02 – 3,67 (m, 7H), 3,65 – 3,54 (m, 4H), 3,42 – 3,33 (m, 4H), 3,27 – 2,98 (m, 8H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 4H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1076,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 240:



4-(4-{[4-(4-{{(2*R*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-2-ил]метил}пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,96 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,18 (dd, *J* = 16,7, 2,3 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 5,03-4,72 (m, 1H), 4,52 – 4,09 (m, 3H), 4,09 – 3,92 (m, 3H), 3,88 – 3,61 (m, 2H), 3,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 7H), 3,27 – 2,98 (m, 7H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,84 – 2,79 (m, 2H), 2,78 – 2,61 (m, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 2H), 2,47 – 2,25 (m, 8H), 2,20 (dd, *J* = 12,6, 6,8 Hz, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,73-1,32 (m, 6H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1173,1 [M+H]⁺.

Соединение 241:

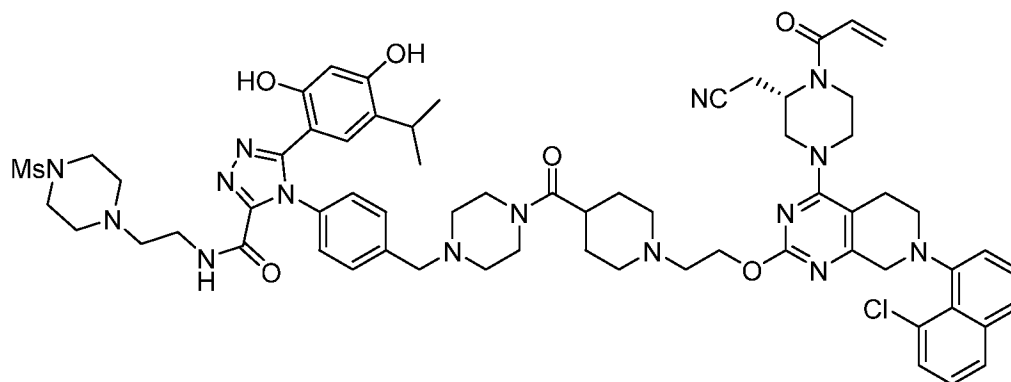


2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,4*S*)-4-[4-({[4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-ил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,95 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,29 – 7,24 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,96 – 4,70 (m, 1H), 4,60 – 4,14 (m, 4H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,91 – 3,65 (m, 2H), 3,50 – 3,46 (m, 3H), 3,25 – 2,82 (m,

12H), 2,80 – 2,75 (m, 1H), 2,52 – 2,10 (m, 9H), 1,88 – 1,81 (m, 1H), 1,11 – 0,80 (m, 6H). LC-MS: m/z 993.2 [M+H]⁺.

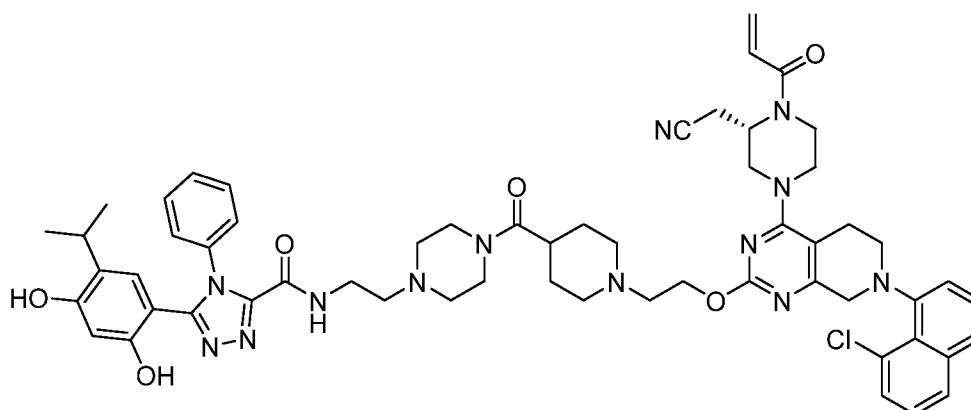
Соединение 242:

5



(S)-4-(4-((4-(1-(2-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил))-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2-
10 (4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)этил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 16,1, 7,9 Hz, 4H), 7,38 – 7,29 (m, 4H), 6,74 (d, J = 56,5 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 18,4 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,58 (s, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,30 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 4,16 (s, 1H), 4,10 – 4,02 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,61 (s, 7H), 3,43 (m, 3H), 3,20 (s, 5H), 3,09 (s, 3H), 3,04 – 2,95 (m, 2H),
15 2,91 (m, 1H), 2,84 (s, 4H), 2,67 (s, 2H), 2,57 (m, 5H), 2,49 (m, 4H), 2,28 (s, 2H), 1,81 – 1,70 (m, 4H), 1,29 (s, 1H), 0,87 (d, J = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: m/z 1253,0 [M+H]⁺.

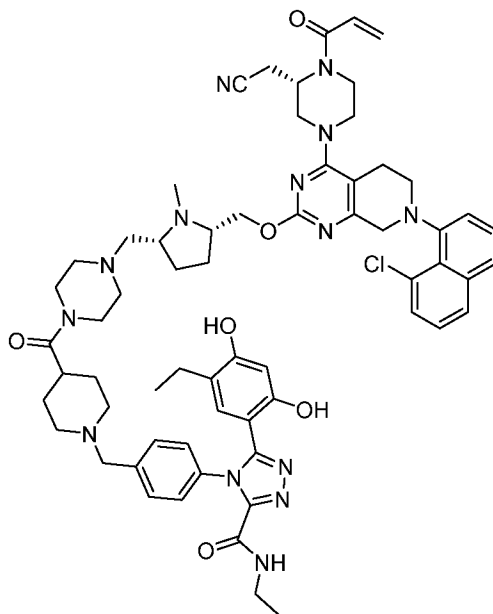
Соединение 243:



(S)-N-(2-(4-(1-(2-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)этил)-5-(2,4-дигидрокси)-5-изопропилфенил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 5H), 7,35 (ddd, *J* = 15,9, 10,2, 4,3 Hz, 4H), 6,71 (d, *J* = 72,7 Hz, 2H), 6,29 (d, *J* = 20,7 Hz, 2H), 5,82 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,49 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,55 (s, 5H), 3,43 (m, 3H), 3,25 – 2,87 (m, 9H), 2,80 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,58 – 2,43 (m, 6H), 2,24 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,31 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1076,5 [M+H]⁺.

10

Соединение 244:



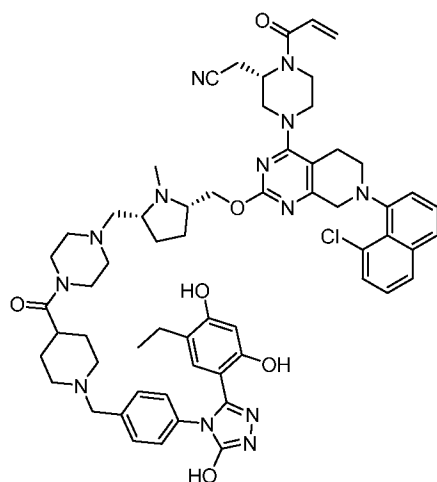
4-(4-{[4-(4-{[(2*R*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-2-ил]метил}пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-*N*-этил-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,39 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,94 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,1, 4,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,99 – 4,75 (m, 1H), 4,46 – 4,11 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,89 – 3,68 (m, 3H), 3,47 (s, 8H), 3,17 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,12 – 2,95 (m, 8H), 2,92 – 2,85 (m, 1H), 2,80 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 2,72 – 2,68 (m, 1H), 2,37 (s, 5H), 2,29 (s, 1H), 2,21 (q, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,99 (s,

20

2H), 1,85 (s, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 1159.2 $[M+H]^+$.

Соединение 245:

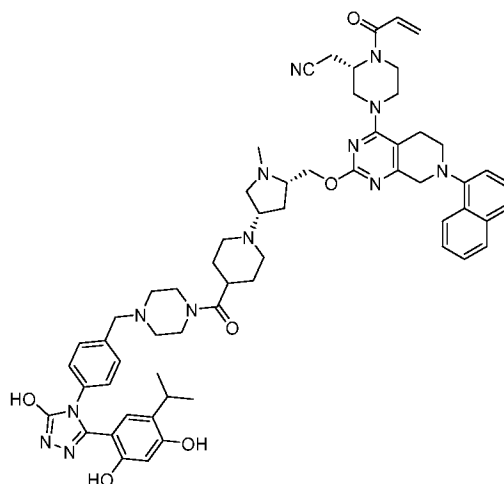
5



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,5*R*)-5-({4-[1-({4-[3-(5-этил-2,4-
10 дигидроксифенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-
карбонил]пиперазин-1-ил}метил)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-
15 пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ^1H
NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,88 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H),
7,74 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,54 (dt, $J = 16,3, 7,9$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,41 – 7,28 (m,
1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,18 (d, $J =$
16,6 Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,01 – 4,72 (m, 1H), 4,45 – 4,13 (m, 2H), 4,10 – 3,60
15 (m, 5H), 3,41 (s, 6H), 3,24 – 2,84 (m, 6H), 2,76 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,72 – 2,61 (m, 2H), 2,43 –
2,27 (m, 12H), 2,24 – 2,11 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,24 (s, 1H), 0,95 (t,
 $J = 7,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 1104.7 $[M+H]^+$.

Соединение 246:

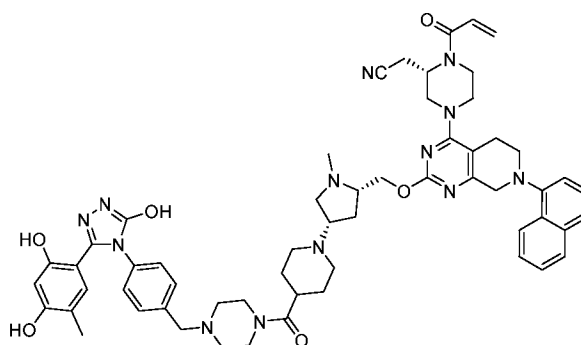
20



2-[(2S)-4-(2-[(2S,4S)-4-{4-[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-карбонил]пиперидин-1-ил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-(нафталин-1-ил)-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,91 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,23 – 6,14 (m, 1H), 5,83 – 5,74 (m, 1H), 5,08 – 4,72 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 3H), 4,24 – 4,11 (m, 2H), 4,10 – 3,94 (m, 3H), 3,45 (s, 7H), 3,27 – 3,10 (m, 3H), 3,09 – 2,91 (m, 7H), 2,88 – 2,79 (m, 2H), 2,67 (p, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 8H), 2,19 – 1,85 (m, 3H), 1,54 (s, 5H), 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1070.4 [M+H]⁺.

Соединение 247:

15

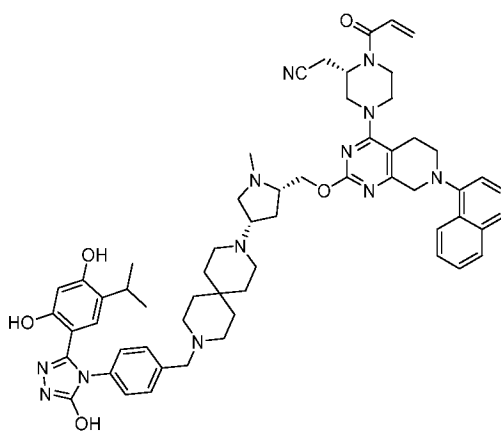


2-[(2S)-4-(2-[(2S,4S)-4-{4-[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-карбонил]пиперидин-1-ил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-(нафталин-1-ил)-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,91 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,23 – 6,14 (m, 1H), 5,83 – 5,74 (m, 1H), 5,08 – 4,72 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 3H), 4,24 – 4,11 (m, 2H), 4,10 – 3,94 (m, 3H), 3,45 (s, 7H), 3,27 – 3,10 (m, 3H), 3,09 – 2,91 (m, 7H), 2,88 – 2,79 (m, 2H), 2,67 (p, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 8H), 2,19 – 1,85 (m, 3H), 1,54 (s, 5H), 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1070.4 [M+H]⁺.

20

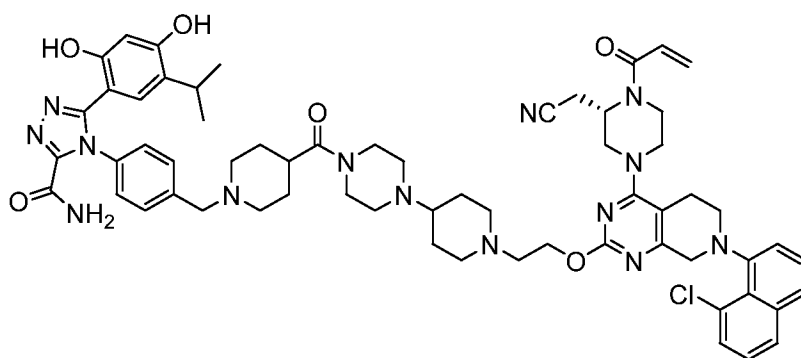
400 MHz): δ 11,86 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 7,92 (dt, $J = 7,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 3H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,22 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,79 – 5,76 (m, 1H), 4,98 – 4,77 (m, 1H), 4,29 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,22 – 3,93 (m, 5H), 3,44 (s, 8H), 3,31 (s, 3H), 3,11 – 2,79 (m, 8H), 2,69 – 2,54 (m, 2H), 2,41 – 2,21 (m, 8H), 1,94 (s, 6H), 1,54 (s, 5H). LC-MS: m/z 1042,4 [M+H]⁺.

Соединение 248:



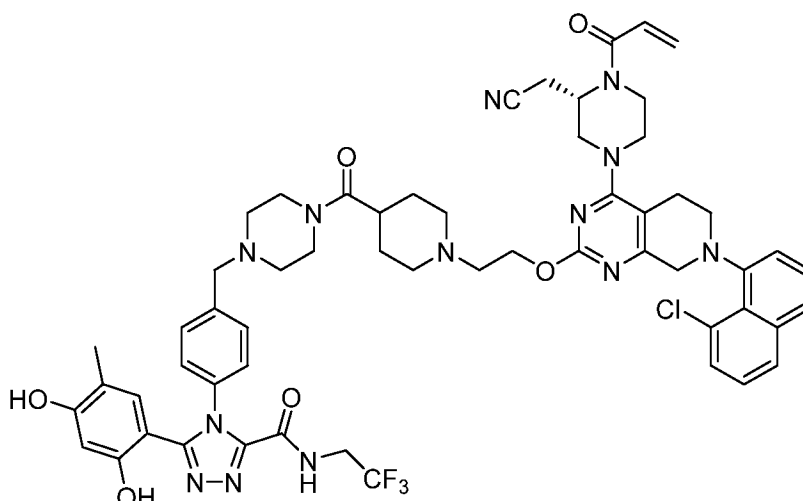
10 **2-[(2S)-4-(2-[(2S,4S)-4-[9-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси)-7-(нафталин-1-ил)-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил.** ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,91 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,19 – 8,17 (m, 1H), 7,92 (dt, $J = 7,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 3H), 7,12 – 7,10 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,19 (dd, $J = 16,6, 2,3$ Hz, 1H), 5,78 (dd, $J = 10,4, 2,3$ Hz, 1H), 4,98 – 4,79 (m, 1H), 4,43 – 4,00 (m, 7H), 3,56 – 3,39 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,00 – 2,93 (m, 8H), 2,56 (s, 1H), 2,33 – 2,28 (m, 10H), 2,02 – 1,97 (m, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,37 (s, 8H), 1,25 – 1,23 (m, 20 1H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1027,4 [M+H]⁺.

Соединение 249:



5 **(S)-4-(4-((4-(1-(2-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 22,9, 7,9$ Hz, 4H), 7,39 – 7,30 (m, 4H), 6,67 (s, 2H), 6,29 (d, $J = 16,7$ Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,58 (s, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,30 (d, $J = 17,8$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,58 (s, 6H), 3,22 – 3,20 (m, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,92 – 2,88 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 10 2,32 (s, 1H), 2,21 (s, 2H), 2,12 (s, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,87 (s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,29 (s, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,87 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1145,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 250:

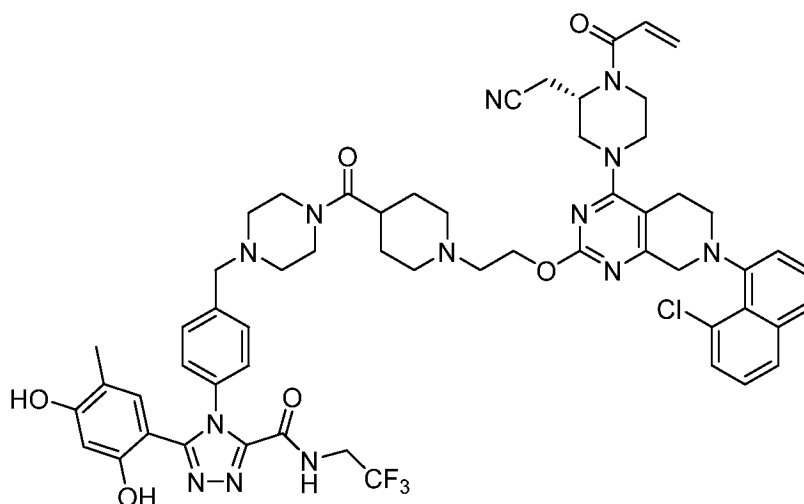


15 **(S)-4-(4-((4-(1-(2-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,81 (d, $J =$

7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,53 – 7,25 (m, 8H), 6,72 (d, $J = 74,0$ Hz, 2H), 6,33 – 6,20 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,49 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,98 (m, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,60 (s, 6H), 3,19 (d, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,46 (d, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,80 – 1,68 (m, 4H), 1,28 (s, 1H). LC-MS: m/z 1116,5 $[M+H]^+$.

5

Соединение 251:



10 **(S)-4-(4-((4-(1-(2-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.** ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 4H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,28 (d, $J = 19,1$ Hz, 2H), 5,83 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,62 – 4,45 (m, 5H), 4,21 (m, 5H), 3,75 – 3,52 (m, 5H), 3,20 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 3,03 – 2,99 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 15 2,81 (s, 2H), 2,68 (m, 7H), 2,52 (s, 4H), 2,26 (s, 2H), 2,01 – 1,64 (m, 7H), 1,29 (s, 3H), 0,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1118,6 $[M+H]^+$.

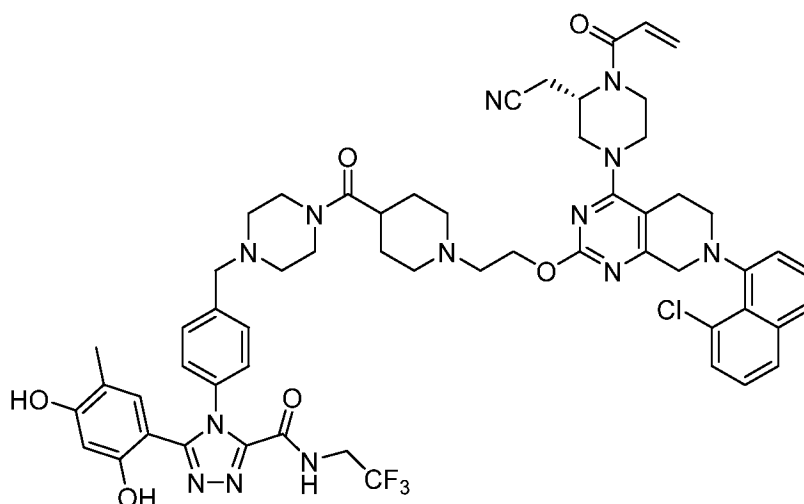
Соединение 252:

20

карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) (400 MHz, MeOD) δ 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,65 (dd, $J = 16,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 3H), 7,38 – 7,20 (m, 4H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 6,89 – 6,47 (m, 2H), 6,28 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H), 5,82 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,03 – 3,87 (m, 3H), 3,81 – 3,33 (m, 7H), 3,22 – 3,03 (m, 4H), 3,02 – 2,78 (m, 5H), 2,66 (m, 3H), 2,44 (m, 3H), 2,38 – 1,90 (m, 4H), 1,69 (m, 7H), 1,31 (m, 1H). LC-MS: m/z 1116,4 [M+H] $^+$.

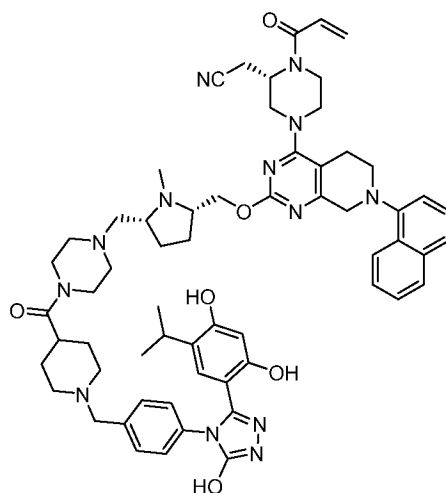
Соединение 254:

10



(S)-4-(4-((4-(1-(2-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 20,5$ Hz, 3H), 7,38 – 7,27 (m, 4H), 7,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,91 – 6,55 (m, 2H), 6,31 (dd, $J = 18,4, 11,3$ Hz, 2H), 5,83 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,73 – 4,63 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,67 (s, 4H), 2,54 (m, 6H), 2,45 (s, 5H), 2,29 (m, 4H), 2,17 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,60 (s, 1H), 1,31 (m, 4H), 0,85 (m, 6H). LC-MS: m/z 1188,5 [M+H] $^+$.

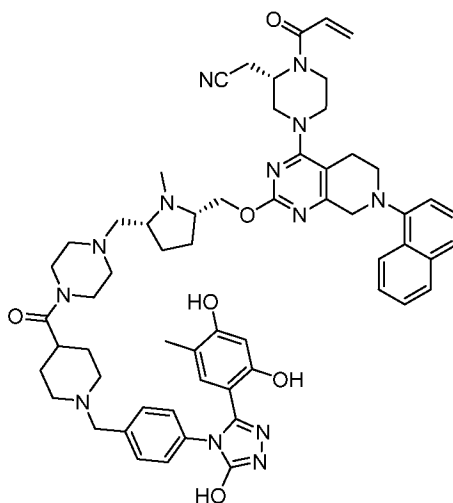
Соединение 255:



2-[(2*S*)-4-(2-[(2*S*,5*R*)-5-({4-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-карбонил]пиперазин-1-ил}метил)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-(нафталин-1-ил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-
 5 **d]**пиримидин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,93 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,08 – 4,72 (m, 1H), 4,51 – 4,10 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,41 (s, 7H), 3,18 (s, 3H),
 10 2,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 5H), 2,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,78 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,45 – 2,28 (m, 8H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,54 (s, 6H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1084.2 [M+H]⁺.

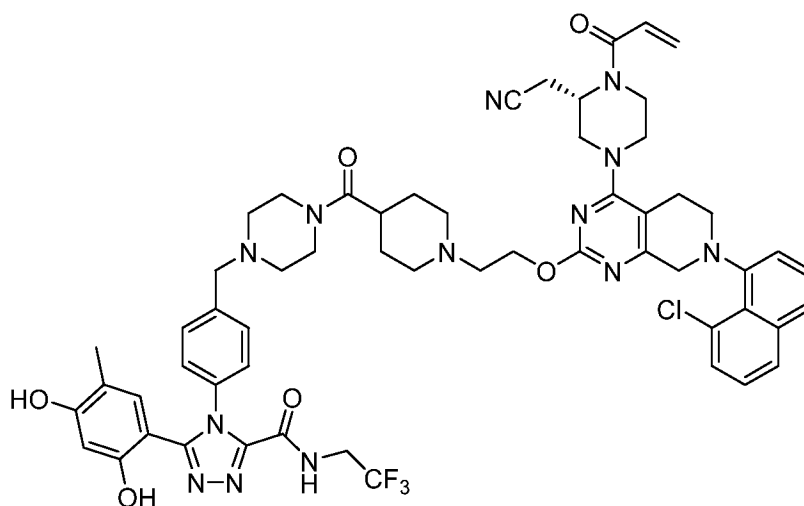
Соединение 256:

15

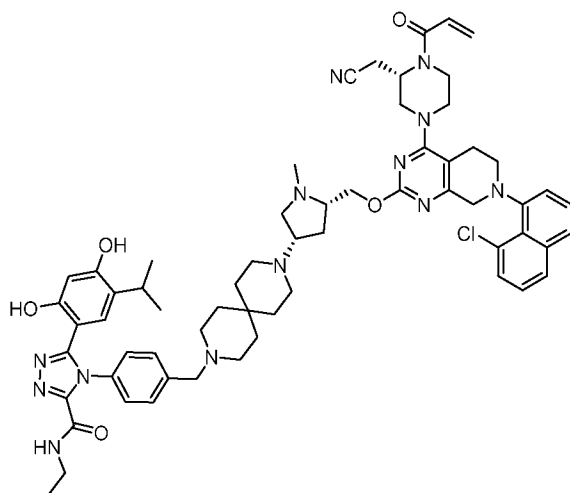


2-[(2S)-4-(2-{{(2S,5R)-5-({4-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил) -5-гидрокси-1,2,4-
 5 триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-карбонил]пиперазин-1-ил}метил)-1-
 метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-(нафталин-1-ил)-5H,6H,8H-пиридо[3,4-
 d]пиримидин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆,
 400 MHz): δ 11,88 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 6,8, 3,0
 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,42 (m, 3H), 7,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,0
 Hz, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,31 – 6,08 (m, 2H), 5,82 – 5,74 (m, 1H), 5,06 – 4,72 (m, 1H), 4,50 – 4,08
 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,41 (s, 7H), 3,18 (s, 3H), 3,09 – 2,97 (m, 4H), 2,94 (s, 2H), 2,76 (d, *J* =
 10,6 Hz, 2H), 2,73 – 2,63 (m, 2H), 2,39 (s, 8H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 2,09 – 1,71 (m, 7H), 1,54 (s,
 10 6H). LC-MS: *m/z* 1056.2 [M+H]⁺.

Соединение 257:

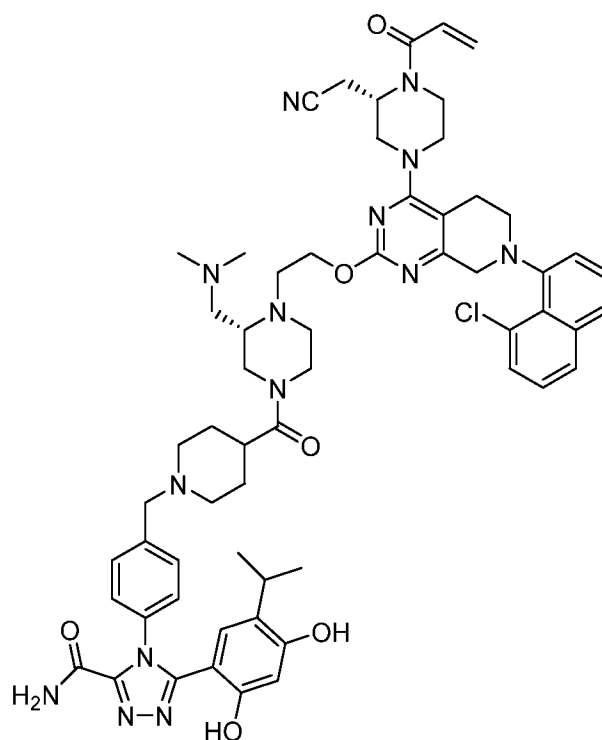


15 (S)-4-(4-((4-(1-(2-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-
 1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперидин-4-
 карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-
 трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, *J* =
 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 4H), 7,40 – 7,29 (m, 4H), 6,90 – 6,73 (m,
 20 1H), 6,67 (s, 1H), 6,29 (d, *J* = 16,9 Hz, 2H), 5,83 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,53 – 4,26 (m, 5H), 4,22
 – 3,98 (m, 3H), 3,75 – 3,47 (m, 8H), 3,27 – 3,08 (m, 7H), 3,02 – 2,83 (m, 6H), 2,76 – 2,63 (m,
 3H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,90 – 1,65 (m, 6H), 1,23 – 1,07 (m, 2H), 0,87 (d, *J* =
 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1102,5 [M+H]⁺.



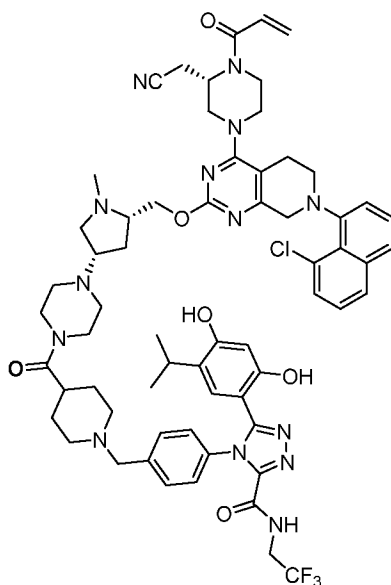
4-[4-({9-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}метил)фенил]-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,59 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,96 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,06 – 4,96 (m, 1H), 4,73 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 3H), 4,01 – 3,86 (m, 2H), 3,78 – 3,69 (m, 2H), 3,46 – 3,42 (m, 3H), 3,16 (p, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,10 – 3,05 (m, 4H), 2,93 – 2,86 (m, 3H), 2,34 – 2,28 (m, 10H), 2,07 (s, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (s, 1H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1116,2 [M+H]⁺.

Соединение 260:



4-(4-((4-((S)-4-(2-((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-
 хлорнафталин)-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)-3-
 ((диметиламино)метил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-
 5 дигидрокси-5-изопропилфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (400 MHz,
 MeOD) δ 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,35 (m, 8H), 6,93 – 6,67 (m,
 2H), 6,31 (d, *J* = 15,6 Hz, 2H), 5,85 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,69 – 4,52 (m, 3H), 4,44 – 4,22 (m,
 5H), 4,19 – 4,01 (m, 2H), 3,82 – 3,70 (m, 2H), 3,66 – 3,47 (m, 6H), 3,44 – 3,35 (m, 3H), 3,27 –
 3,18 (m, 3H), 3,15 – 3,02 (m, 7H), 3,01 – 2,86 (m, 9H), 2,07 – 1,97 (m, 3H), 1,35 – 1,27 (m, 3H),
 10 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1119,5 [M+H]⁺.

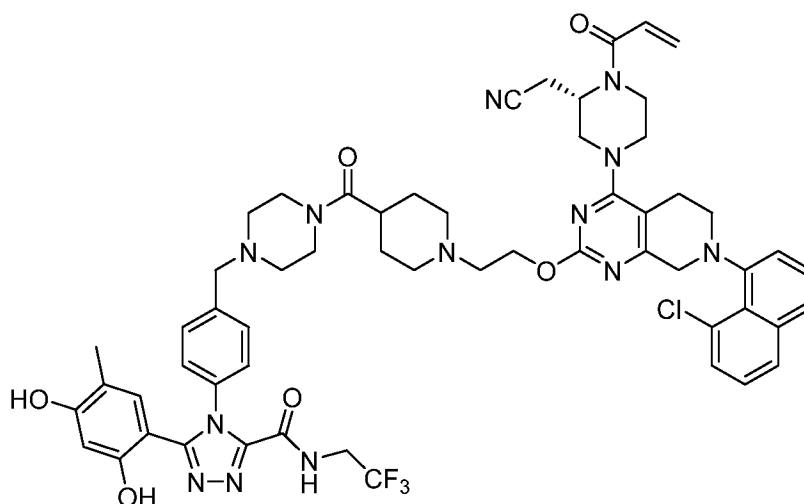
Соединение 261:



4-{4-[(4-{4-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбонил}пиперидин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

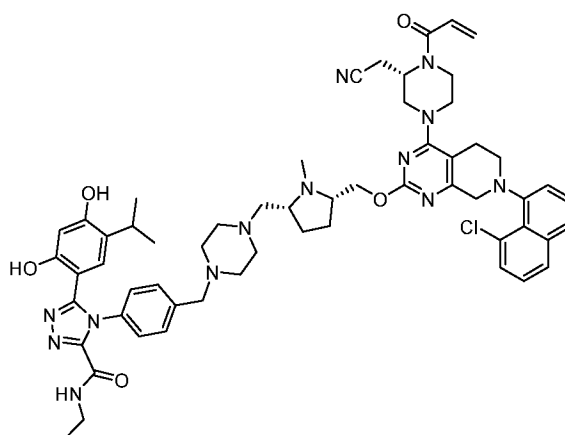
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,47 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,58 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,97 – 4,75 (m, 1H), 4,45 – 4,12 (m, 5H), 4,05 – 3,91 (m, 5H), 3,82 – 3,70 (m, 2H), 3,50 – 3,48 (m, 3H), 3,15 – 3,03 (m, 4H), 3,02 – 2,88 (s, 7H), 2,85 – 2,73 (m, 4H), 2,42 – 2,38 (m, 2H), 2,32 – 2,20 (m, 6H), 2,12 – 1,90 (m, 4H), 1,65 – 1,52 (m, 5H), 1,22 (s, 1H), 0,92 – 0,78 (m, 6H). LC-MS: *m/z* 1213,1 [M+H]⁺.

Соединение 262:



5 **(S)-4-(4-((4-(1-(2-((4-(4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)этил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 4H), 7,41 – 7,26 (m, 4H), 6,95 – 6,72 (m, 1H), 6,29 (d, $J = 19,8$ Hz, 2H), 5,83 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,52 (m, 6H), 4,36 – 4,25 (m, 2H), 4,23 – 3,92 (m, 6H), 3,76 – 3,47 (m, 8H), 3,27 – 3,05 (m, 7H), 3,04 – 2,88 (m, 6H), 2,80 – 2,60 (m, 3H), 2,57 – 2,39 (m, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 2H), 1,92 – 1,74 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,39 – 1,22 (m, 10 2H), 1,22 – 1,02 (m, 3H), 0,87 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1184,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

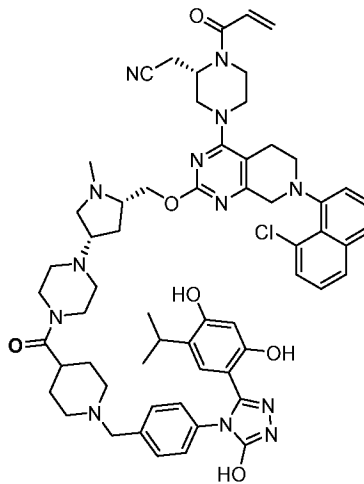
Соединение 263:



15 **4-{4-[(4-[(2R,5S)-5-({7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(проп-оп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси}метил)-1-метилпирролидин-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.** $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ

10,59 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,94 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,54 (dt, $J = 16,1, 7,9$ Hz, 2H), 7,44 (td, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 5,81 – 5,73 (m, 1H), 5,06 – 4,71 (m, 1H), 4,52 – 3,90 (m, 6H), 3,89 – 3,67 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,23 – 2,78 (m, 10H), 2,38 (s, 12H), 2,22 – 2,15 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,57 – 1,42 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1062,2 $[M+H]^+$.

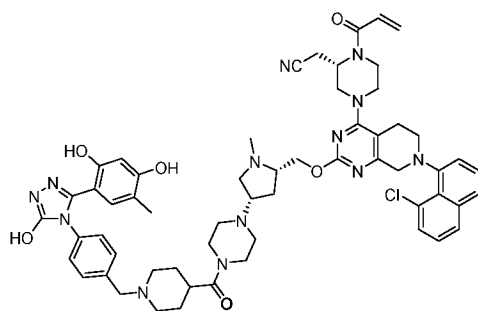
Соединение 264:



10 **2-[(2S)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-[(2S,4S)-4-{4-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-карбонил]пиперазин-1-ил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил.** 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,04 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,95 – 7,88 (m, 1H), 7,74 (dd, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,17 (s, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,96 – 4,75 (s, 5H), 4,27 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 15,7$ Hz, 3H), 4,01 (d, $J = 14,2$ Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,08 (q, $J = 6,9$ Hz, 5H), 2,97 (s, 2H), 2,91 – 2,87 (m, 3H), 2,48 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 9H), 2,02 (s, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,13 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

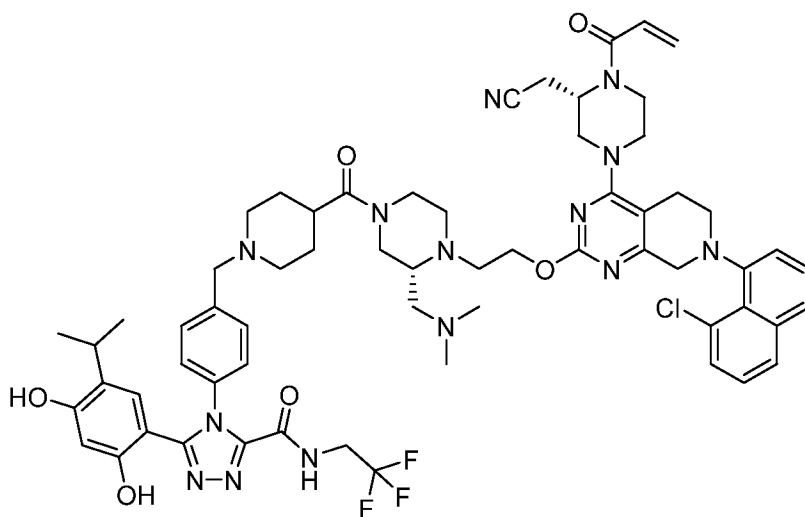
20 LC-MS: m/z 1104,1 $[M+H]^+$.

Соединение 265:



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,4*S*)-4-{4-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-карбонил]пиперазин-1-ил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-
 5 **d**]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,88 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,85 – 7,70 (m, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,31 – 6,05 (m, 2H), 5,81 – 5,73 (m, 1H), 5,02 – 4,56 (m, 1H), 4,52 – 3,61 (m, 8H), 3,53 – 3,35 (m, 8H), 3,22 – 2,84 (s, 8H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,41 –
 10 2,13 (m, 9H), 2,10 – 1,86 (m, 6H), 1,70 – 1,44 (s, 5H), 1,39 (s, 1H), 1,28 – 1,25 (m, 1H), 0,85 – 0,78 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 1076,1 [M+H]⁺.

Соединение 266:

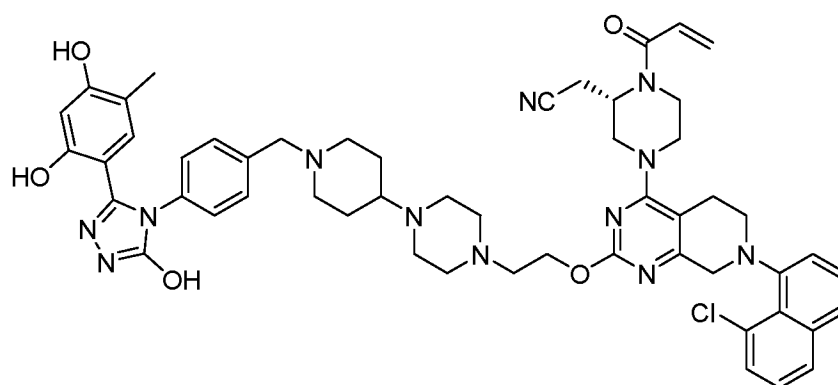


15

4-(4-((4-((*R*)-4-(2-((4-((*S*)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин)-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)окси)этил)-3-((диметиламино)метил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-

карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,51 (dd, $J = 16,8, 7,8$ Hz, 4H), 7,44 – 7,28 (m, 2H), 6,88 – 6,72 (m, 2H), 6,29 (d, $J = 17,1$ Hz, 2H), 5,84 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,54 – 4,48 (m, 2H), 4,41 – 4,24 (m, 4H), 4,10 – 3,92 (m, 4H), 3,81 – 3,66 (m, 3H), 3,65 – 3,53 (m, 6H), 3,49 – 3,38 (m, 3H), 3,25 – 3,17 (m, 3H), 3,13 – 3,00 (m, 6H), 2,97 – 2,88 (m, 8H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 3H), 1,34 – 1,26 (m, 4H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1201,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 267:

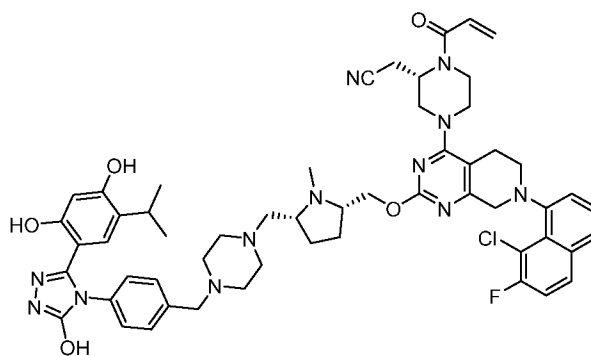


10

(S)-2-(1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(2-(4-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-)5-метилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 16,1, 7,4$ Hz, 2H), 7,41 – 7,29 (m, 4H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,77 (s, 2H), 6,33 – 6,16 (m, 2H), 5,83 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 4,22 – 3,95 (m, 4H), 3,82 – 3,51 (m, 7H), 3,24 – 3,11 (m, 4H), 3,01 – 2,87 (m, 4H), 2,84 – 2,81 (m, 2H), 2,72 – 2,67 (m, 4H), 2,37 – 2,32 (m, 1H), 2,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,05 – 2,03 (m, 2H), 1,96 – 1,93 (m, 3H), 1,61 – 1,58 (m, 2H), 0,91 – 0,88 (m, 3H). LC-MS: m/z 979,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

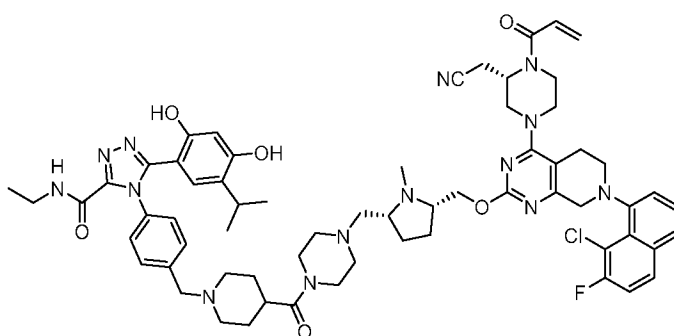
20

Соединение 268:



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-2-{{(2S,5R)-5-{{4-{{4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-ил]метил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пирамид в-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 9,0, 5,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,95 – 4,76 (m, 1H), 4,18 – 3,72 (m, 7H), 3,41 (s, 3H), 3,15 – 2,85 (m, 9H), 2,67 (p, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,36 – 2,32 (m, 12H), 2,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 1,83 (s, 2H), 1,51 – 1,44 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1025,1 [M+H]⁺.

Соединение 269:

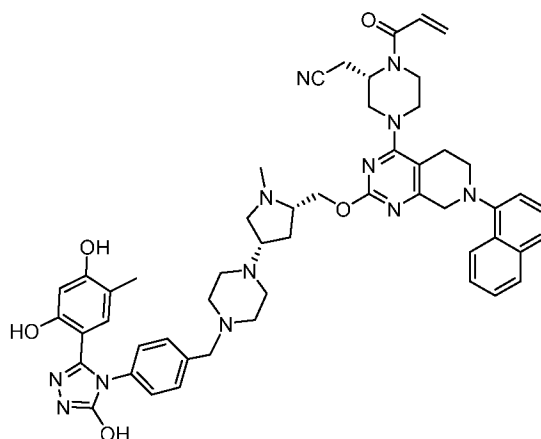


4-(4-{{4-4-{{(2R,5S)-5-{{7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-2-ил]метил}пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 9,1, 5,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,1, 4,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,53 (q, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 7,30 – 7,28 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s,

1H), 6,18 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,95 – 4,77 (m, 1H), 4,41 – 3,62 (m, 7H), 3,47 – 3,40 (m, 7H), 3,20 – 3,05 (m, 8H), 2,91 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,84 – 2,81 (m, 2H), 2,68 – 2,66 (m, 2H), 2,42 – 2,32 (m, 9H), 2,21 – 2,17 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1191,2 [M+H]⁺.

5

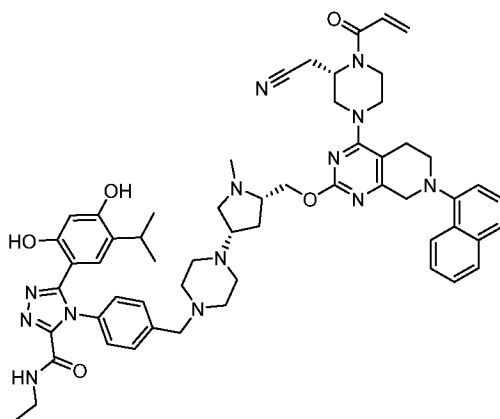
Соединение 270:



2-[(2*S*)-4-(2-[(2*S*,4*S*)-4-[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-
 10 триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-ил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-(
 нафталин-1-ил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-1-(проп-2-
 еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,86 (s, 1H), 9,54
 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 7,99 – 7,84 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,56 –
 7,44 (m, 3H), 7,25 – 7,21 (m, 3H), 7,09 – 7,07 (m, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,22 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H),
 15 6,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,78 (dd, $J = 10,4, 2,3$ Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,59 – 3,86 (m,
 7H), 3,40 (s, 3H), 3,25 – 2,78 (m, 10H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,47 – 2,19 (m, 12H), 2,13 – 2,01
 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,53 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H). LC-MS: m/z 931,2 [M+H]⁺.

Соединение 271:

20

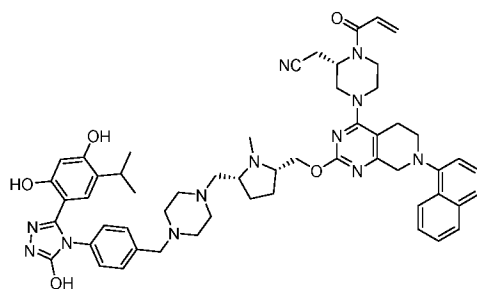


4-[4-({4-[(3*S*,5*S*)-5-[(4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(нафталин-1-ил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил}окси)метил]-1-метилпирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил}метил)фенил]-5-(2,4-дигидрокси-5-

5 изопропилфенил)-*N*-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,59 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,95 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 7,93 – 7,91 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,57 – 6,52 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,21 – 6,17 (m, 1H), 5,79 – 5,76 (m, 1H), 5,06 – 4,65 (m, 1H), 4,51 – 4,27 (m, 2H), 4,24 – 4,13 (m, 3H), 4,11 – 3,91 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,16 (p, $J = 7,0$ Hz, 5H), 3,11 – 2,84 (m, 8H), 2,67 (p, $J = 1,9$ Hz, 1H), 2,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 5H), 2,39 (s, 4H), 2,14 – 2,01 (m, 1H), 1,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,24 (s, 2H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1014,4 [M+H]⁺.

Соединение 272:

15

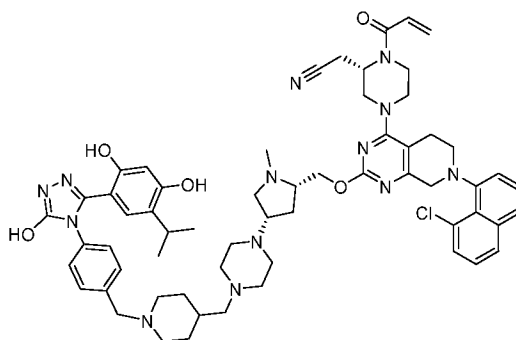


2-[(2*S*)-4-(2-({(2*S*,5*R*)-5-{{4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-ил]метил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси)-7-(нафталин-1-ил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,91 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,21 – 8,15 (m, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12 (d,

20

метилпирролидин-2-ил]метил}пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-
5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR
 (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,88 – 7,66 (m,
 2H), 7,45 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,14 (m, 7H), 6,85 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,21 –
 5 6,15 (m, 1H), 5,85 – 5,71 (m, 1H), 5,03 – 4,71 (m, 1H), 4,58 – 4,10 (m, 2H), 4,08 – 3,75 (m, 5H),
 3,74 – 3,61 (m, 1H), 3,52 – 3,39 (m, 7H), 3,25 – 2,99 (m, 7H), 2,98 – 2,78 (m, 7H), 2,76 – 2,65
 (m, 2H), 2,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 2,43 – 2,24 (m, 8H), 2,21 – 2,06 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,84 (s,
 2H), 1,56 (s, 6H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1153,3 [M+H]⁺.

10 **Соединение 275:**

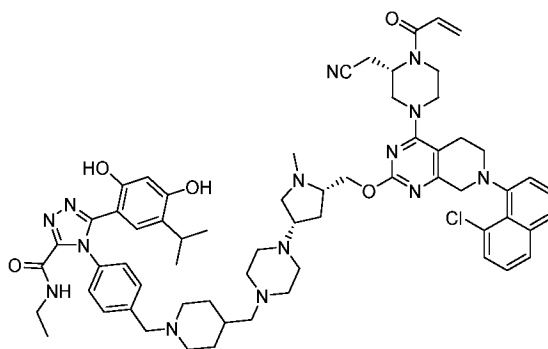


**2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-[(2*S*,4*S*)-4-(4-{1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-
 изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-**

15 **ил]метил}пиперазин-1-ил)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-
d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆,
 400 MHz): δ 11,91 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,70
 (m, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 16,6, 7,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*
 = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,24 – 6,11 (m,
 20 1H), 5,77 (dd, *J* = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 4,96 – 4,77 (m, 1H), 4,58 – 4,13 (m, 4H), 4,09 – 3,93 (m,
 2H), 3,90 – 3,61 (m, 2H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,22 – 3,04 (m, 4H), 2,97 (q, *J* = 6,7
 Hz, 3H), 2,93 – 2,71 (m, 5H), 2,63 – 2,55 (m, 2H), 2,42 – 2,32 (m, 4H), 2,31 – 2,21 (m, 6H),
 2,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,94 – 1,86 (m, 2H), 1,69 – 1,59 (m, 2H), 1,42 (s, 2H), 1,15 – 1,01 (m,
 2H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1090,2 [M+H]⁺.**

25

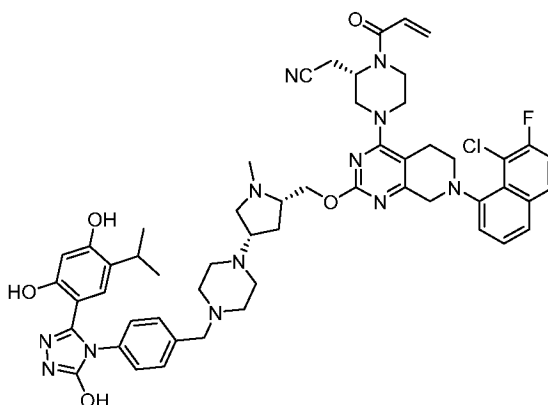
Соединение 276:



4-(4-{{4-({4-[(3S,5S)-5-({7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил}окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 8,4, 3,9, 1,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 9,0, 6,8 Hz, 3H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,24 – 6,15 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,96 – 4,77 (m, 1H), 4,51 – 4,13 (m, 4H), 4,10 – 3,84 (m, 3H), 3,83 – 3,59 (m, 2H), 3,46 (s, 4H), 3,24 – 3,15 (m, 3H), 3,14 – 3,02 (m, 3H), 3,01 – 2,93 (m, 2H), 2,91 – 2,83 (m, 3H), 2,81 – 2,75 (m, 2H), 2,74 – 2,69 (m, 1H), 2,33 (p, *J* = 1,9 Hz, 2H), 2,27 (d, *J* = 3,2 Hz, 9H), 2,06 (t, *J* = 9,8 Hz, 3H), 1,98 – 1,86 (m, 2H), 1,69 – 1,61 (m, 2H), 1,57 – 1,37 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 5H), 0,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1145,2 [M+H]⁺.

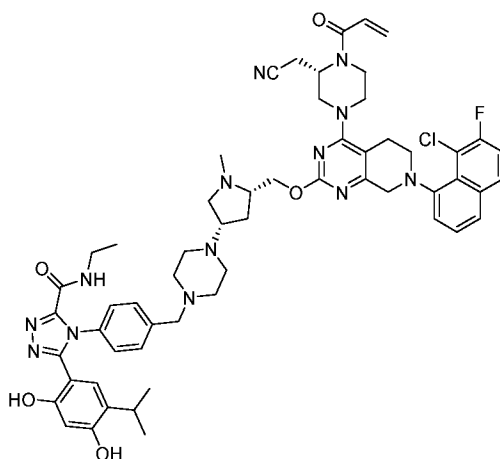
15 Соединение 277:



2-[(2S)-4-[7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-2-{{(2S,4S)-4-[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-ил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,91 (s, 1H), 9,57

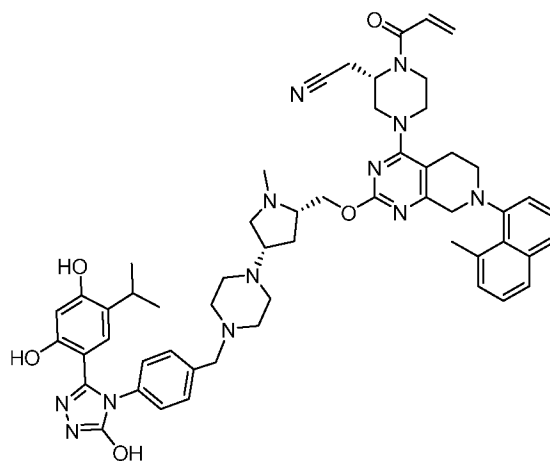
(s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,01 (dd, $J = 9,0, 5,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,53 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,2, 3,8$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,95 – 4,75 (m, 1H), 4,26 – 3,76 (m, 11H), 3,40 (s, 5H), 3,09 – 2,83 (m, 8H), 2,34 – 2,25 (m, 10H), 2,03 (s, 1H), 1,52 (s, 1H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1011,1 $[M+H]^+$.

Соединение 278:



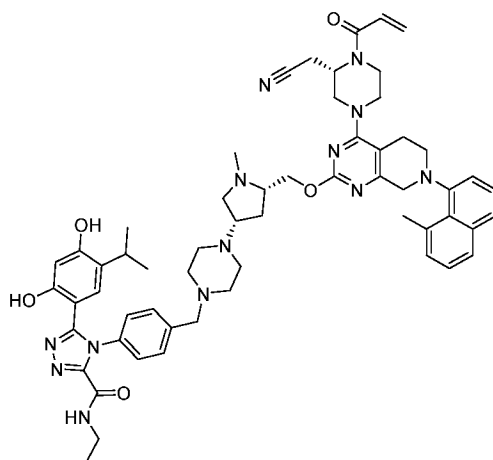
10 4-[4-({4-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлор-7-фторнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-
2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-
метилпирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил}метил)фенил]-5-(2,4-дигидрокси-5-
15 изопропилфенил)-*N*-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ 10,59 (s, 1H), 9,74 (s,
1H), 8,95 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 9,1, 5,8$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,1, 3,1$ Hz, 1H), 7,60
15 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,5, 3,1$ Hz,
2H), 7,29 – 7,26 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 5,77
(d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,96 – 4,75 (m, 1H), 4,40 – 3,72 (m, 8H), 3,62 (s, 1H), 3,46 (s, 4H), 3,19 –
3,12 (m, 4H), 3,10 – 3,00 (m, 5H), 2,92 – 2,84 (m, 3H), 2,67 – 2,66 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m,
10H), 2,05 (s, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,81 – 0,78 (m, 6H). LC-MS: m/z
20 1066,2 $[M+H]^+$.

Соединение 279:



2-[(2*S*)-4-(2-[(2*S*,4*S*)-4-[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-
 5 триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-ил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси-у)-7-(
 8-метилнафталин-1-ил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-1-(проп-2-
 еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,81 (s, 1H), 9,45
 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,44 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H),
 7,39 – 7,21 (m, 5H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 6,91 – 6,82 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,19 –
 6,11 (m, 1H), 5,86 – 5,69 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 4,18 – 4,11 (m, 1H), 4,09 –
 3,93 (m, 3H), 3,92 – 3,53 (m, 2H), 3,40 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H), 3,18 – 2,89 (m, 8H), 2,88 – 2,81 (m,
 10 5H), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 2,43 – 2,29 (m, 9H), 2,27 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H),
 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,65 – 1,51 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 973,2 [M+H]⁺.

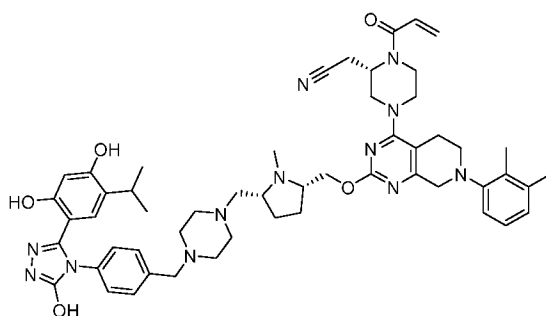
Соединение 280:



15 4-[4-({4-[(3*S*,5*S*)-5-[(4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(8-
 метилнафталин-1-ил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил}окси)метил]-1-
 метилпирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил}метил)фенил]-5-(2,4-дигидрокси-5-

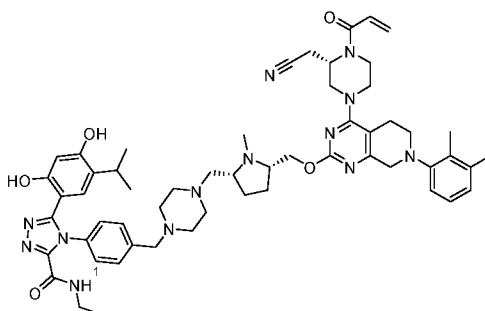
изопропилфенил)-N-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 10,60 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,79 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 1H), 7,43 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 7H), 6,92 – 6,68 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,16 – 6,08 (m, 1H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,10 – 3,83 (m, 3H), 3,81 – 3,70 (m, 1H), 3,53 – 3,36 (m, 3H), 3,14 – 2,94 (m, 10H), 2,93 – 2,80 (m, 6H), 2,78 – 2,64 (m, 1H), 2,52 – 2,42 (m, 2H), 2,39 (s, 7H), 2,28 (d, $J = 4,5$ Hz, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,55 (s, 13H), 1,04 – 0,98 (m, 3H), 0,85 – 0,70 (m, 6H). LC-MS: m/z 1028,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Соединение 281:**



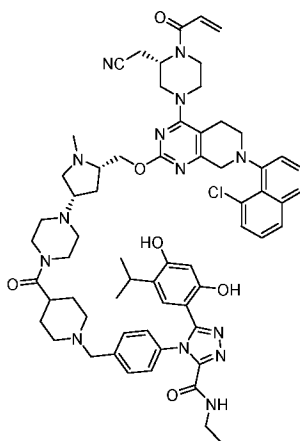
2-[(2S)-4-(2-[(2S,5R)-5-{{4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5- гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-ил]метил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси)-7-(2,3-диметилфенил)-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-1-(проп-оп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 11,91 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,12 – 7,07 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 7,9$ Hz, 4H), 6,26 (s, 1H), 6,18 (dd, $J = 16,7, 2,3$ Hz, 1H), 5,77 (dd, $J = 10,4, 2,3$ Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 5H), 3,96 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,10 – 3,07 (m, 3H), 2,95 (dd, $J = 11,7, 6,0$ Hz, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,66 (s, 1H), 2,36 (d, $J = 13,8$ Hz, 10H), 2,22 (d, $J = 11,2$ Hz, 8H), 1,83 (s, 2H), 1,46 (s, 2H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 951,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 282:



4-{4-[(4-[(2*R*,5*S*)-5-[(4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(2,3-диметилфенил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси)метил]-1-метилпирролидин-2-ил]метил}пиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,59 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,94 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,18 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,77 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 3,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,15 (q, *J* = 6,8 Hz, 5H), 2,92 (m, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,79 (s, 9H), 2,39 (t, *J* = 3,6 Hz, 8H), 1,84 (s, 2H), 1,51 (s, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,80 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1006,2 [M+H]⁺.

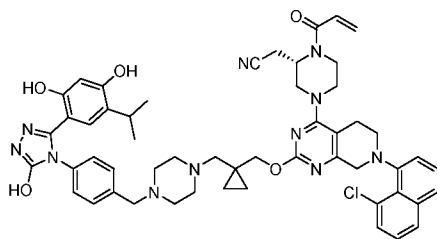
Соединение 283:



4-{4-[(4-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперазин-1-карбонил}пиперидин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,61 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,95 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,0, 4,3 Hz, 1H), 7,62 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,26 (m, 6H), 6,85 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,76 (s, 6H), 4,28 (s, 2H), 4,18 (t, *J* = 15,3 Hz, 8H), 3,16 (dd, *J* = 7,4, 6,0 Hz, 2H), 3,03 – 2,94 (m, 9H), 2,93 – 2,88 (m, 2H), 2,86 – 2,78 (m, 9H), 2,37 (s, 4H), 2,30 – 2,26 (m, 5H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1159,2 [M+H]⁺.

25

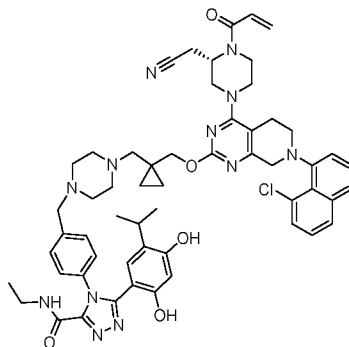
Соединение 284:



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-[(1-{{4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-
 5 ил]метил}циклопропил)метокси]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-
 еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,93 (s, 1H), 9,57
 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (*J* = 9,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,72 (m, 2H), 7,58 –
 7,56 (m, 1H), 7,53 – 7,52 (m, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 2H), 7,36 – 7,10 (m, 2H), 6,74 (br, 1H), 6,69
 10 4,11 – 3,67 (m, 8H), 3,60 – 3,55 (m, 1H), 3,50 – 3,48 (m, 2H), 2,29 – 2,11 (m, 2H), 3,07 – 2,98
 (m, 2H), 2,45 – 2,25 (m, 6H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,23 – 1,09 (m, 6H), 0,91 – 0,84 (m, 6H),
 0,55 (s, 2H), 0,36 (s, 2H). LC-MS: *m/z* 964,2 [M+H]⁺.

Соединение 285:

15

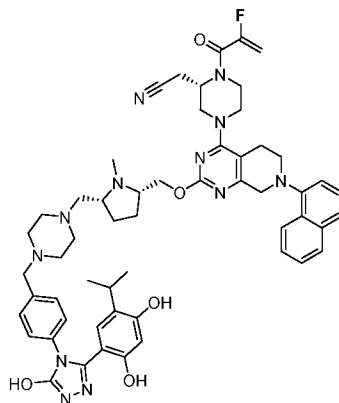


4-{4-[(4-{{1-({7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-
 еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-
 ил]окси}метил)циклопропил]метил}пиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-
 20 дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR
 (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,70 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,00 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz,
 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 18,3, 7,7 Hz, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 7,44 –
 7,30 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 10,6
 Hz, 1H), 4,93 – 4,74 (m, 1H), 4,23 – 3,46 (m, 9H), 3,43 – 2,83 (m, 9H), 2,55 – 2,45 (m, 8H),

1,30 (s,3H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,64 (s, 2H), 0,44 (s, 2H). LC-MS: m/z 1019,3 $[M+H]^+$.

Соединение 286:

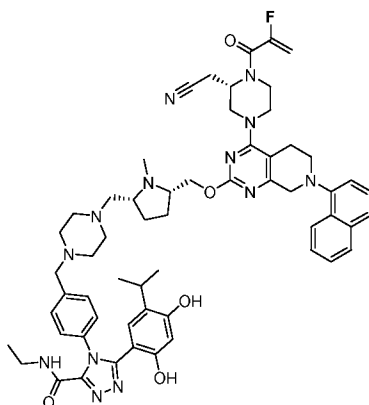
5



2-[(2*S*)-4-(2-[[[(2*S*,5*R*)-5-{{4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-
10 триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-ил]метил}-1-метилпирролидин-2-
ил]метокси}-7-(нафталин-1-ил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил)-1-(2-
фторопрорп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ
11,91 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,18 (dt, $J = 6,4, 3,5$ Hz, 1H), 7,92 (dt, $J = 6,9, 3,5$ Hz,
1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,54 (dt, $J = 6,3, 3,4$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, J
= 8,2 Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,45 –
15 5,37 (m, 1H), 5,36 – 5,19 (m, 1H), 5,05 – 4,18 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 4,04 (d, $J = 12,8$ Hz, 4H),
3,83 – 3,52 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,26 – 3,14 (m, 3H), 3,09 – 2,85 (m, 5H), 2,68 (s, 1H), 2,37 (s,
12H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,61 – 1,38 (m, 2H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS:
 m/z 991,7 $[M+H]^+$.

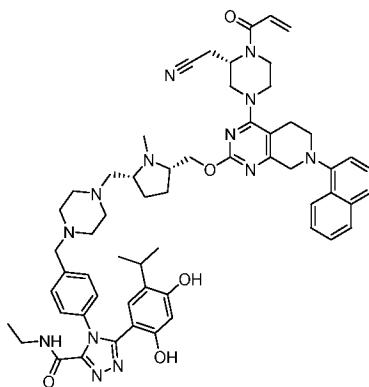
Соединение 287:

20



4-{4-[(4-[(2R,5S)-5-[(4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(2-фторпроп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(нафталин-1-ил)-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил}окси)метил]-1-метилпирролидин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,60 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,94 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,18 (dt, *J* = 6,4, 3,5 Hz, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (dt, *J* = 6,3, 3,3 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,44 – 5,37 (m, 1H), 5,36 – 5,20 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,24 (dd, *J* = 10,6, 4,7 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,11 – 3,61 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,24 – 3,10 (m, 8H), 3,06 – 2,84 (m, 5H), 2,70 (s, 1H), 2,40 (s, 12H), 2,19 (dd, *J* = 12,2, 6,8 Hz, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,59 – 1,42 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1046,7 [M+H]⁺.

Соединение 288:

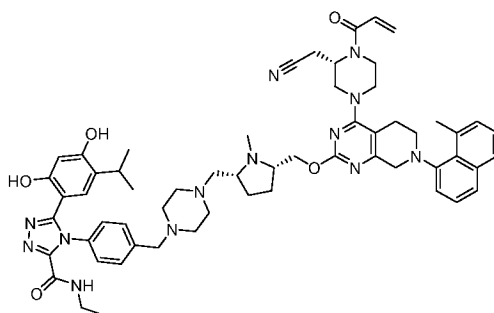


4-{4-[(4-[(2R,5S)-5-[(4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(нафталин-1-ил)-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил}окси)метил]-1-метилпирролидин-2-ил]метил]пиперазин-1-ил]метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,60 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,94 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (dt, *J* = 5,1, 3,4 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1

Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,24 – 6,15 (m, 1H), 5,78 (dd, $J = 10,4, 2,3$ Hz, 1H), 5,06 – 4,70 (m, 1H), 4,52 – 3,92 (m, 7H), 3,48 (s, 3H), 3,23 – 3,11 (m, 5H), 3,10 – 2,82 (m, 6H), 2,70 (s, 1H), 2,40 (s, 12H), 2,20 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,62 – 1,42 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), LC-MS:

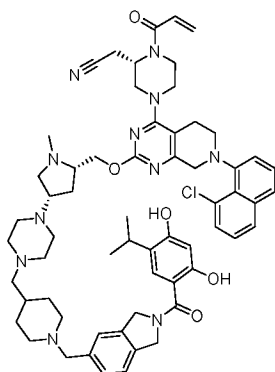
5 m/z 1028,4 $[M+H]^+$.

Соединение 289:



10 4-{4-[(4-{{(2*R*,5*S*)-5-[(4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(8-
метилнафталин-1-ил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил}окси)метил]-1-
метилпирролидин-2-ил]метил }пиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-
15 изопропилфенил)-*N*-этил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ
10,59 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,94 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,1,$
5,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,22 (m, 7H), 6,85 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,34 (s, 1H),
6,22 – 6,10 (m, 1H), 5,86 – 5,70 (m, 1H), 5,02 – 4,70 (m, 1H), 4,54 – 3,82 (m, 6H), 3,80 – 3,60
(m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,28 – 3,02 (m, 11H), 2,95 – 2,78 (m, 6H), 2,45 – 2,32 (m, 10H), 2,18 (s,
2H), 1,84 (s, 2H), 1,49 (s, 2H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z
20 1042,3 $[M+H]^+$.

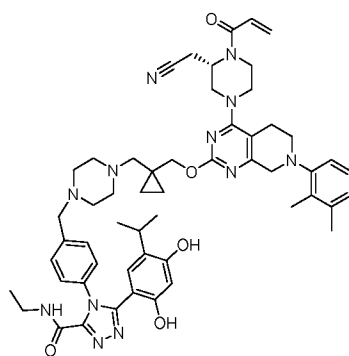
Соединение 290:



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,4*S*)-4-{4-[(1-{2-(2,4-дигидрокси-5-
 5 изопропилбензоил)-1,3-дигидроизоиндол-5-ил]метил}пиперидин-4-
 ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-
 d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆,
 400 MHz): δ 10,07 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,2, 4,1 Hz, 1H),
 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 7,23 – 7,19 (m, 3H), 7,05 (s,
 1H), 6,85 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,26 – 6,08 (m, 1H), 5,89 – 5,72 (m, 1H), 4,95 – 4,40 (m, 6H),
 4,30 – 3,92 (m, 6H), 3,89 – 3,71 (m, 2H), 3,62 – 3,46 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,14 – 3,01 (m, 5H),
 10 2,98 – 2,89 (m, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 3H), 2,41 – 2,21 (m, 10H), 2,05 (d, *J* = 7,1 Hz,
 3H), 1,86 (s, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,13
 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,11 – 1,02 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 1076,2 [M+H]⁺.

Соединение 291:

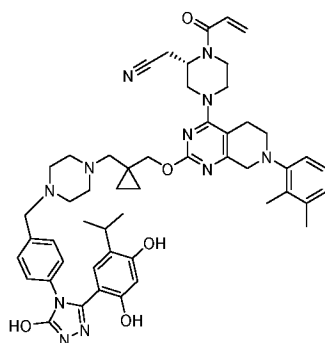
15



4-(4-{{4-{{1-[[{{4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(2,3-
 15 диметилфенил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси)метил]циклопропил}-
 метил]пиперазин-1-ил]метил}фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-этил-
 20 1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,75 (s, 1H),
 8,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (t, *J* = 7,7 Hz,

1H), 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,94 – 6,74 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,18 (dd, J = 16,6, 2,3 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,02 – 4,75 (m, 1H), 4,43 – 4,12 (m, 3H), 4,02 – 3,88 (m, 5H), 3,47 (s, 3H), 3,24 – 3,05 (m, 6H), 3,05 – 2,92 (m, 3H), 2,87 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,36 (s, 5H), 2,28 (s, 2H), 2,23 (d, J = 10,0 Hz, 6H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,57 (s, 2H), 0,37 (s, 2H). LC-MS: m/z 963,3 [M+H]⁺.

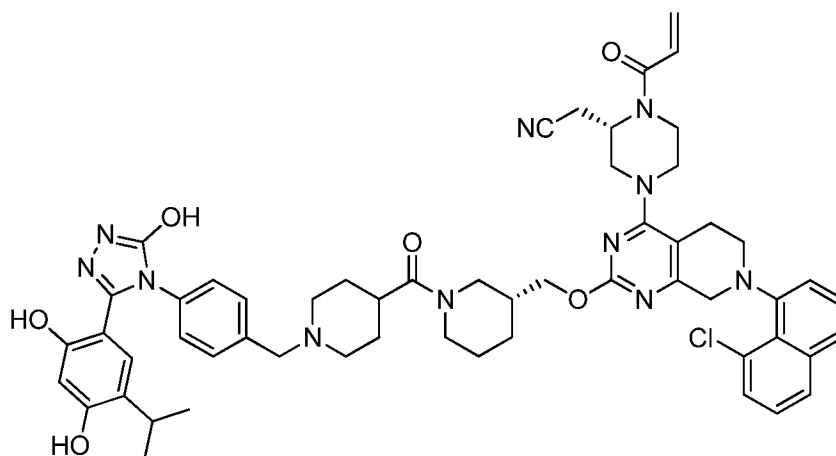
Соединение 292:



10 **2-[(2S)-4-{2-[(1-{[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]-7-(2,3-диметилфенил)-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил.** ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,16 – 7,03 (m, 3H), 7,01 – 6,92 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 15 6,75 (s, 1H), 6,25 – 6,15(m, 2H), 5,77 (dd, J = 10,3, 2,2 Hz, 1H), 4,95 – 4,75 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,08 – 4,01 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,11 (t, J = 15,1 Hz, 3H), 2,95 – 2,85 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,48 – 2,31 (m, 6H), 2,19 – 2,15 (m, 8H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,55 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 0,37 (d, J = 5,1 Hz, 2H). LC-MS: m/z 908,2 [M+H]⁺.

20

Соединение 293:

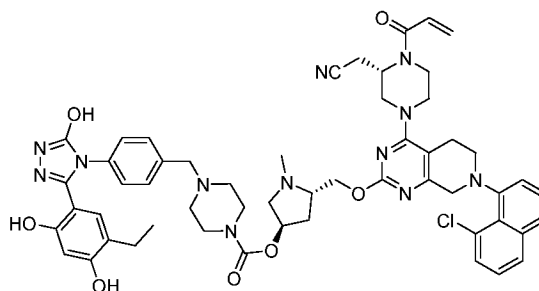


5 **2-((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-3-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил**

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,59-7,09 (m, 8H), 6,75-6,61 (m, 2H), 6,27-6,16 (m, 2H), 5,77 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,06-4,81 (m, 1H), 4,22-3,29 (m, 12H), 3,14-2,67 (m, 13H), 1,98-1,23 (m, 12H), 0,94-0,91 (m, 6H).
LC-MS: m/z 1220,5 [M+H] $^+$.

10

Соединение 294:

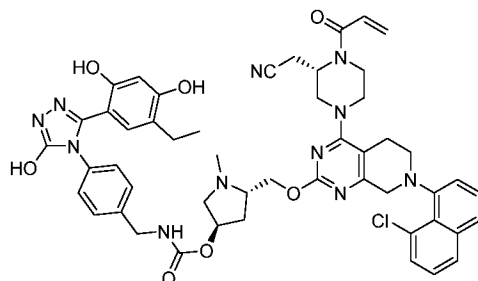


15 **(3R,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил 4-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат.**

$^1\text{H NMR}$ (CD $_3$ OD, 400 MHz): δ 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 4H), 7,30-7,22 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 6,19 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,74 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,53-4,50 (m, 2H), 4,28-3,98 (m, 7H),

3,72-3,39 (m, 7H), 3,18-2,97 (m, 12H), 2,82-2,58 (m, 3H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,32 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 1023,5 $[M+H]^+$.

Соединение 295:



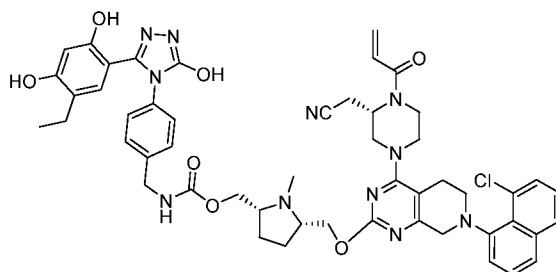
5

(3R,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил 4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензилкарбамат

10 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 11,87 (s, 1H), 10,09 (brs, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 7,6, 3,6$ Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 8,0, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 16,0, 7,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,18-5,17 (m, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,77-4,45 (m, 3H), 4,24-4,18 (m, 4H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,81-3,51 (m, 4H), 3,30-3,06 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,67 (m, 2H), 2,39-2,21 (m, 4H), 1,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 954,4 $[M+H]^+$.

15

Соединение 296:

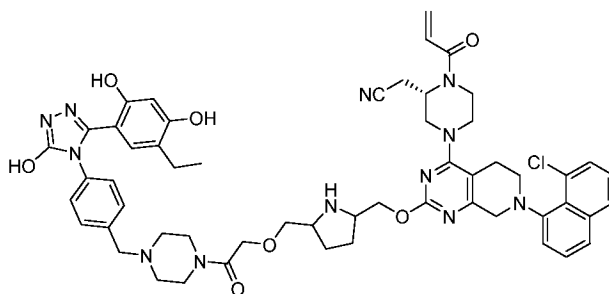


20 **((2R,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-ил)метил-4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензилкарбамат**

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,86 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,90-7,73 (m, 2H), 7,69-7,52 (m, 2H), 7,66-7,64 (t, 1H), 7,34-7,30 (dd, 1H), 7,21-7,19 (d, 2H), 7,11-7,09 (d, 2H) 6,86 (m, 1H), 6,22-6,19 (m, 2H), 5,78 (d, 1H), 4,98-4,73 (m, 1H), 4,41-3,92 (m, 13H), 3,29-2,54 (m, 8H) 2,39-2,32 (m, 5H), 1,97-1,53 (m, 4H), 1,01-0,97 (t, 3H). LC-MS: *m/z*

5 968,4 [M+H]⁺

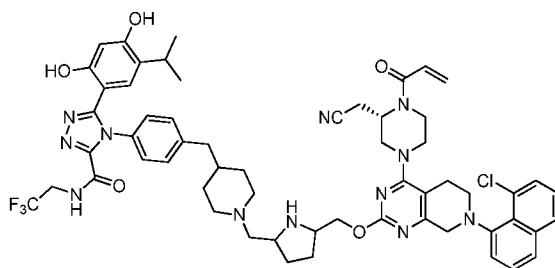
Соединение 297:



2-((2S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((5-((2-(4-(4-(3-(5-этил-) 2,4-
10 дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-
оксоэтокси)метил)пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-
d]пириимидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,95 (s, 1H), 9,72 (brs, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,0 Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,58-7,24 (m, 8H), 6,84 (brs, 1H), 6,24 (s, 15 1H), 6,18 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,97-4,76 (m, 1H), 4,51-2,75 (m, 31H), 2,39-2,32 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,78 (brs, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* 1037,5 [M+H]⁺.

Соединение 298:



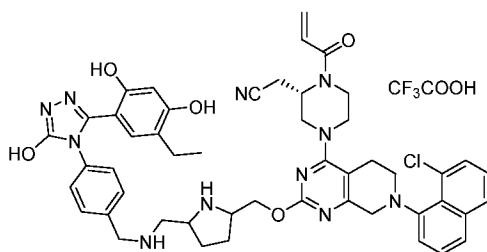
4-(4-((1-((5-((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-
ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пириимидин-2-ил)окси)метил)пирролидин-2-

20

ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,78 (s, 1H), 9,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,39 (brs, 1H), 9,24 (brs, 1H), 8,81 (brs, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,0 Hz, 4,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 6,84 (brs, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,97-4,76 (m, 1H), 4,54-2,60 (m, 31H), 2,22-2,13 (m, 3H), 1,79 (brs, 5H), 1,44 (brs, 2H), 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1101,7 [M+H]⁺.

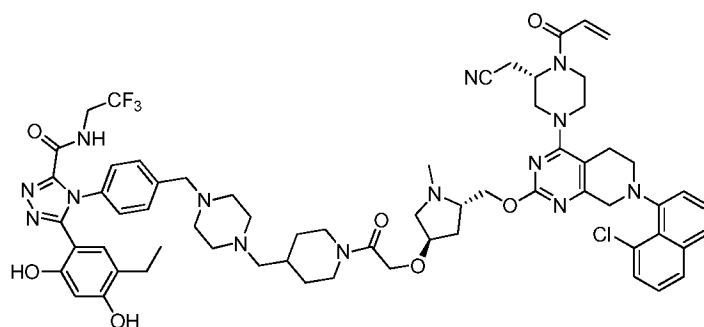
10 **Соединение 299:**



15 **2-((2S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-((5-(((4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)амино)метил)пирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил**

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,95 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,49 (brs, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,16 (brs, 1H), 9,09 (brs, 1H), 8,79 (brs, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0 Hz, 4,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,35 (dd, *J* = 19,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (brs, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,20 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,97-4,76 (m, 1H), 4,57-2,67 (m, 22H), 2,38 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,79 (brs, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* 910,4 [M+H]⁺.

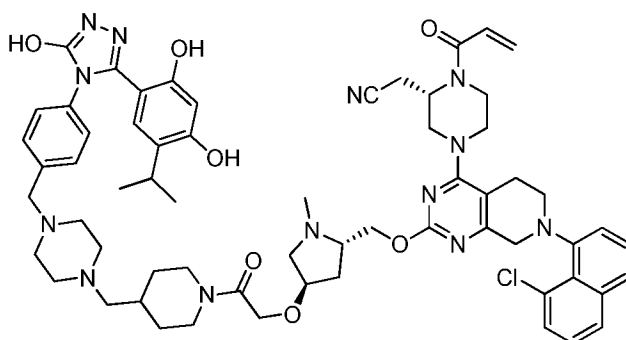
Соединение 300:



4-(4-((4-((1-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)ацетил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

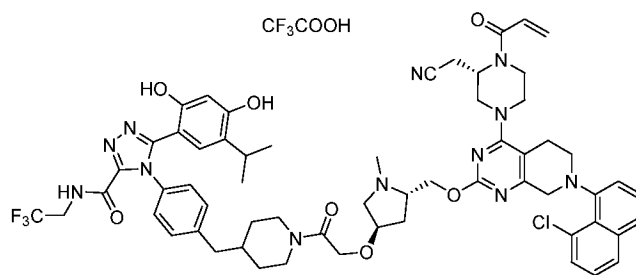
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,46 (brs, 1H), 10,07 (brs, 1H), 9,72 (brs, 1H), 9,63 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,0, 3,2 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,47-7,27 (m, 6H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,96-4,75 (m, 1H), 4,61-4,44 (m, 2H), 4,28-4,17 (m, 6H), 4,00-3,94 (m, 4H), 3,82-3,50 (m, 6H), 3,34-2,86 (m, 20H), 2,74-2,54 (m, 4H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,26 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 4H), 1,12-0,99 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* 1243,6 [M+H]⁺.

15 Соединение 301:



2-(((S)-1-акрилоил-4-(7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-(((2S,4R)-4-(2-(4-((4-4)-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил

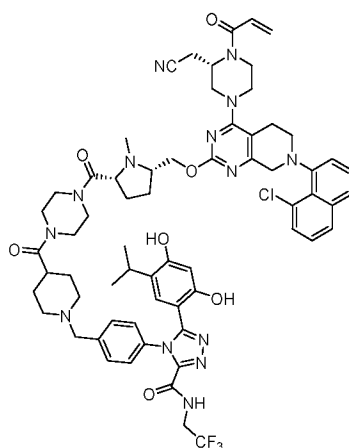
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,95 (s, 1H), 10,00 (brs, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6, 3,6 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 7,6, 8,0 Hz,



4-(4-((1-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-акрилоил-3-(цианометил)пиперазин-1-ил)-7-(8-хлорнафталин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)ацетил)пиперидин-4-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,95 (brs, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,0, 3,2 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,77-4,43 (m, 4H), 4,32-4,17 (m, 5H), 4,00-3,91 (m, 4H), 3,81-3,51 (m, 5H), 3,35-3,06 (m, 7H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,70 (m, 4H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,83-1,61 (m, 4H), 1,23-1,01 (m, 2H), 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1159,5 [M+H]⁺.

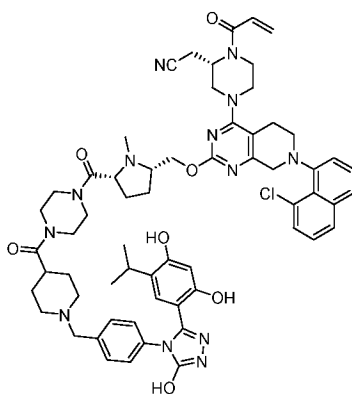
15 Соединение 304:



4-{4-[(4-{4-[(2R,5S)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-2-карбонил]пиперазин-1-карбонил}пиперидин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-

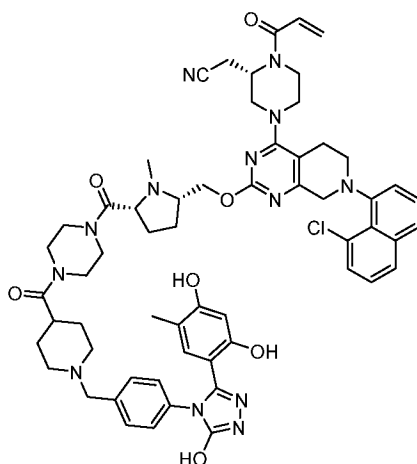
триазол-3-карбоксамид. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,42 (s, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 2H), 7,65 – 7,44 (m, 5H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,25 – 7,23 (m, 1H), 6,55 – 6,38 (m, 5H), 5,82 (s, 1H), 5,08 – 4,44 (m, 1H), 4,39 – 4,04 (m, 3H), 4,02 – 3,80 (m, 8H), 3,60 – 2,97 (m, 17H), 2,91 – 2,45 (m, 8H), 2,44 – 1,91 (m, 7H), 1,90 – 1,59 (m, 2H), 1,48 – 1,28 (m, 1H), 1,27 (s, 1H), 0,73 (d, $J =$
5 6,8 Hz, 6H). ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376,6 MHz) δ -72,16. LC-MS: m/z 1241,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 305:



10 **2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-[(2*S*,5*R*)-5-{4-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-
изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-
карбонил]пиперазин-1-карбонил]-1-метилпирролидин -2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-
пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил.** ^1H
15 NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,28 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9, 10 – 8,40 (m, 1H), 7,75 – 7,73 (m,
1H), 7,62 – 7,60 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 4H), 7,34 – 7,32 (m, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 6,59 –
6,47 (m, 4H), 5,82 – 5,07 (m, 1H), 4,38 – 4,07 (m, 4H), 3,93 – 2,82 (m, 24H), 2,59 – 2,29 (m,
5H), 2,28 – 2,10 (m, 4H), 2,09 – 1,87 (m, 6H), 1,65 – 1,48 (m, 2H), 1,27 (s, 1H), 0,67 (d, $J =$ 6,8
Hz, 6H). LC-MS: m/z 1132,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

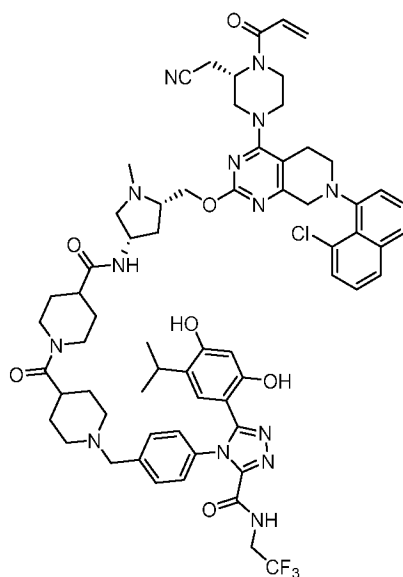
20 **Соединение 306:**



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,5*R*)-5-{4-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-карбонил]пиперазин-1-карбонил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,42 – 9,40 (m, 1H), 7,77 – 7,75 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 4H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,28 – 7,02 (m, 2H), 6,61 – 6,48 (m, 1H), 6,41 – 6,37 (m, 1H), 6,36 – 6,28 (m, 1H), 6,27 – 6,18 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,43 – 4,39 (m, 3H), 4,29 – 3,79 (m, 7H), 3,74 – 3,27 (m, 10H), 3,26 – 2,71 (m, 9H), 2,64 – 2,40 (m, 5H), 2,07 – 1,88 (m, 4H), 1,87 – 1,77 (m, 4H), 1,76 – 1,61 (m, 3H), 1,60 – 1,28 (m, 5H). LC-MS: *m/z* 1104,3 [M+H]⁺.

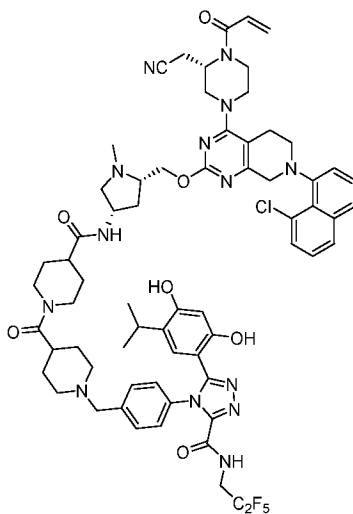
Соединение 307:



***N*-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]-1-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-[(2,2,2-трифторэтил)карбамоил]-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-карбоксамид.** ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,47 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,65 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,93 – 7,91 (m, 2H), 7,80 – 7,59 (m, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,96 – 4,76 (m, 1H), 4,60 – 4,21 (m, 4H), 4,20 – 3,98 (m, 7H), 3,96 – 3,94 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,35 – 3,26 (m, 2H), 3,19 – 3,00 (m, 4H), 2,98 – 2,86 (m, 3H), 2,80 – 2,63 (m, 4H), 2,45 – 2,35 (m, 5H), 2,30 – 2,10 (m, 3H), 2,05 – 1,75 (m, 3H), 1,72 – 1,46 (m, 7H), 1,45 – 1,27 (m, 2H), 0,82 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (DMSO-*d*₆, 376,6 MHz) δ -70,32. LC-MS: *m/z* 1255,3 [M+H]⁺.

Соединение 308:

15



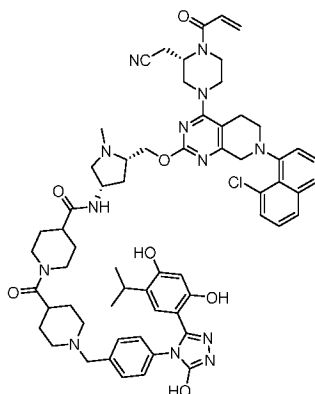
***N*-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]-1-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-[(2,2,3,3,3-пентафторпропил)карбамоил]-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-карбоксамид.** ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,47 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,65 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,93 – 7,91 (m, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 3H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,96 – 4,76 (m, 1H), 4,60 – 4,21 (m, 4H), 4,20 – 3,85 (m, 7H), 3,80 – 3,68 (m,

25

1H), 3,62– 3,41 (m, 4H), 3,40 – 3,23 (m, 5H), 3,19 – 3,00 (m, 3H), 2,98 – 2,86 (m, 4H), 2,80 – 2,63 (m, 3H), 2,45 – 2,35 (m, 3H), 2,30 – 2,10 (m, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 2H), 1,85 – 1,61 (m, 3H), 1,60 – 1,45 (m, 4H), 1,44 – 1,27 (m, 2H), 0,83 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376,6 MHz) δ -83,61, -120,21. LC-MS: m/z 1305,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Соединение 309:

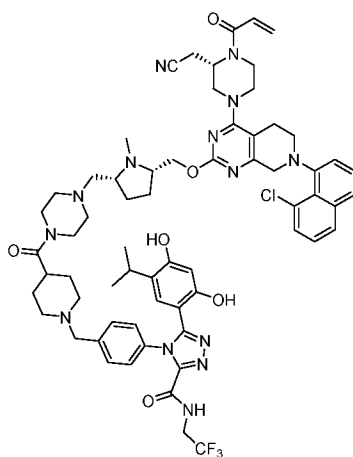


10 ***N*-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-**
метилпирролидин-3-ил]-1-1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-
1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-карбоксамид.

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,96 (s, 1H), 9,86 – 9,20 (m, 2H), 7,95 – 7,85 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 7,4$, 1H), 7,60– 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 7,4$, 2H), 6,95 – 6,70 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,96 – 4,76 (m, 1H), 4,55 – 3,80 (m, 9H), 3,50– 3,41 (m, 2H), 3,30 – 3,13 (m, 3H), 2,98 – 2,81 (m, 3H), 2,80 – 2,63 (m, 2H), 2,60 – 2,55 (s, 5H), 2,30 – 2,26 (m, 4H), 2,25 – 2,01 (m, 3H), 2,00 – 1,86 (m, 3H), 1,85 – 1,35 (m, 9H), 1,30 – 1,20 (m, 2H), 0,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1146,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

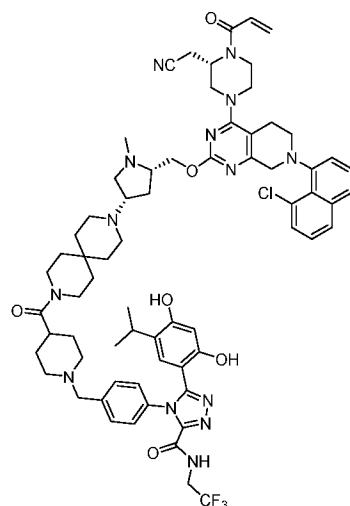
20

Соединение 310:



4-(4-{[4-(4-{[(2*R*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси)метил)-1-метилпирролидин-2-ил]метил}пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]метил}фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,47 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,59 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,1, 4,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,04 – 4,72 (m, 1H), 4,49 – 4,11 (m, 3H), 4,10 – 3,82 (m, 6H), 3,81 – 3,68 (m, 1H), 3,67 – 3,38 (m 8H), 3,20 – 2,99 (m, 5H), 2,91 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,82 (d, *J* = 10,5 Hz, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,33 (s, 2H), 2,20 (dd, *J* = 12,0, 6,5 Hz, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,56 (s, 6H), 0,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1227,4 [M+H]⁺.

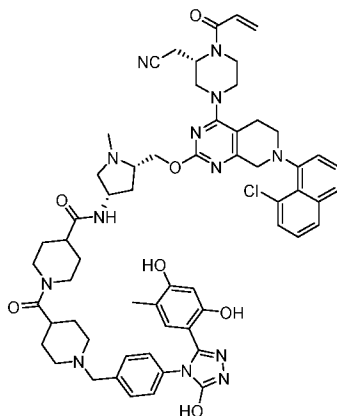
15 Соединение 311:



4-**{4-[(4-{9-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбонил}пиперидин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.** ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,48 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,60 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,2, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,98 – 4,76 (m, 1H), 4,49 – 4,09 (m, 4H), 4,08 – 3,89 (m, 4H), 3,88 – 3,70 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,40 (s, 4H), 3,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,16 – 3,05 (m, 3H), 3,04 – 2,87 (m, 4H), 2,85 – 2,80 (m, 2H), 2,68 (p, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,49 – 2,19 (m, 8H), 2,10 – 1,99 (m, 3H), 1,70 – 1,52 (m, 5H), 1,50 – 1,35 (m, 6H), 1,30 (s, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1281.4 [M+H]⁺.

Соединение 312:

15

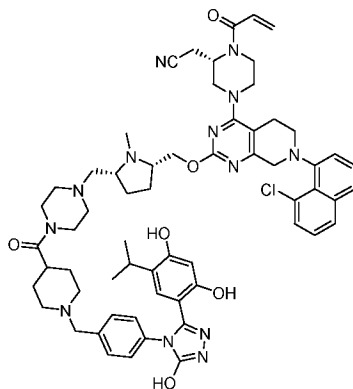


N-**[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]-1-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-карбонил]пиперидин-4-карбоксамид.** ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,96 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,5, 2H), 6,85 (s, 2H), 6,23 – 6,15 (m, 2H), 5,77 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,96 – 4,76 (m, 1H), 4,60 – 4,41 (m, 2H), 4,40 – 4,21 (m, 2H), 4,20 – 4,05 (m, 3H), 4,00 – 3,85 (m, 1H), 3,80 – 3,65 (m, 2H), 3,60 – 3,58 (m, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 3,40 – 3,23 (m, 2H), 3,19 – 3,03 (m, 3H), 3,00 – 2,95 (m, 1H), 2,80 – 2,63 (m, 2H), 2,45 – 2,30 (m, 4H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 3H), 2,05 – 1,80 (m, 6H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,63 – 1,51

(m, 1H), 1,50 – 1,41 (m, 3H), 1,40 – 1,36 (m, 5H), 1,35 – 1,28 (m, 2H). LC-MS: m/z 1118,3 [M+H]⁺.

Соединение 313:

5

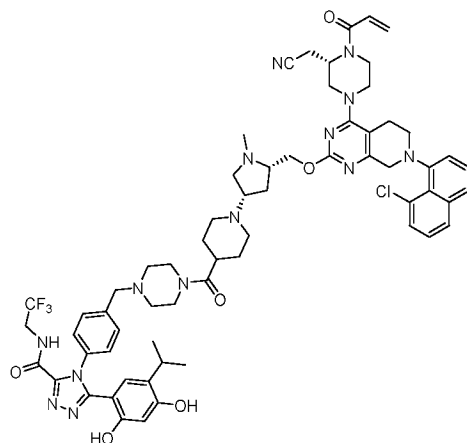


2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,5*R*)-5-({4-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-
10 изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-
карбонил]пиперазин-1-ил}метил)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-
15 пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,93 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,3, 4,5$ Hz, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 18,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 5,02 – 4,83 (m, 1H), 4,51 – 3,94 (m, 7H), 3,88 – 3,57 (m, 2H), 3,42 (s, 8H), 3,10 – 2,85 (m, 8H), 2,83 – 2,73 (m, 2H), 2,68 (p, $J = 1,9$ Hz, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 2,19 (dd, $J = 12,5, 6,7$ Hz, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,54 (s, 6H), 0,94 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1118,3 [M+H]⁺.

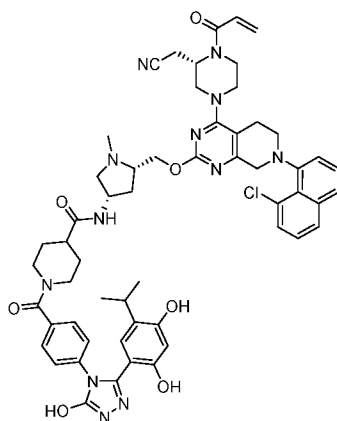
Соединение 314:

20



4-{4-[(4-{1-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,95 – 4,74 (m, 1H), 4,70 – 4,51 (m, 1H), 4,46 – 4,25 (m, 2H), 4,21 – 4,12 (m, 2H), 4,06 – 3,92 (m, 4H), 3,83 – 3,69 (m, 2H), 3,65 – 3,45 (m, 2H), 3,40 – 3,24 (m, 4H), 3,23 – 3,18 (m, 2H), 3,15 – 3,05 (m, 3 H), 3,04 – 2,95 (m, 2H), 2,89 – 2,71 (m, 3H), 2,65– 2,45 (m, 4H), 2,43– 2,35 (m, 2H), 2,34– 2,26 (m, 4H), 2,07– 1,75 (m, 4H), 1,59 – 1,39 (m, 5H), 1,25 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1213,3 [M+H]⁺.

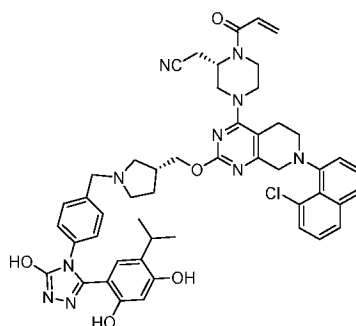
15 **Соединение 315:**



N-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-

метилпирролидин-3-ил]-1-**{4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]бензоил}**пиперидин-4-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,97 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 2H), 7,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,2, 4,3 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 6,86 (s, 2H),
 5 6,21 (s, 1H), 6,16 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,95 – 4,74 (m, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 1H), 4,34 – 3,90 (m, 7H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 3,60 – 3,45 (m, 2H), 3,40 – 3,24 (m, 3H), 3,20 – 2,81 (m, 8H), 2,80 – 2,70 (m, 2H), 2,55 – 2,30 (m, 3H), 2,24 – 2,20 (m, 3H), 1,80 – 1,40 (m, 5H), 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1049,2 [M+H]⁺.

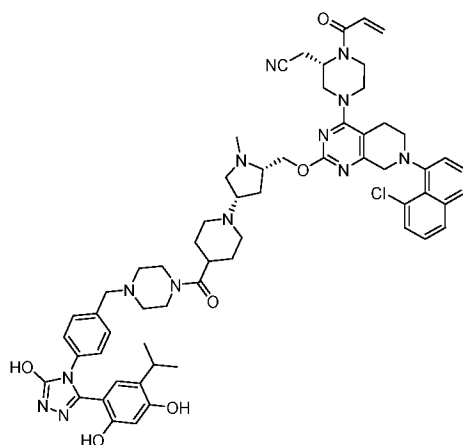
10 **Соединение 316:**



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-**{[(3*R*)-1-**{4-[3-(2,4-дигидрокси-5-****

15 **ил]метокси}**-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,1, 4,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,22 (m, 3H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,23 – 6,15 (m, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,98 – 4,75 (m, 1H), 4,34 – 3,94 (m, 7H), 3,55 (s, 1H),
 20 3,50 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,18 – 2,82 (m, 6H), 2,07 – 1,84 (m, 3H), 1,48 (s, 1H), 1,24 (s, 6H), 0,99 – 0,81 (m, 6H). LC-MS: *m/z* 895,2 [M+H]⁺.

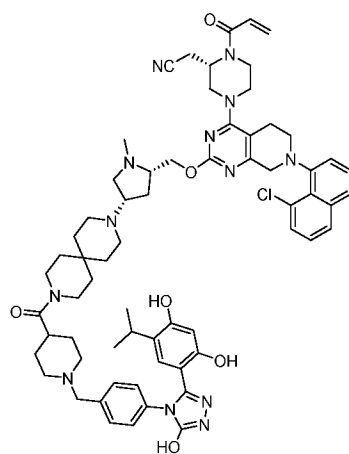
Соединение 317:



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-[(2*S*,4*S*)-4-{4-[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-
 5 изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-
 карбонил]пиперидин-1-ил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-
 d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆,
 400 MHz): δ 11,93 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,2,
 4,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,0
 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,78 (d, *J*
 = 10,7 Hz, 1H), 4,98 – 4,76 (m, 1H), 4,46 – 4,25 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 2H), 4,06 – 3,92 (m,
 10 2H), 3,83 – 3,69 (m, 1H), 3,45 – 3,42 (m, 7H), 3,20 – 3,04 (m, 4H), 2,98 – 2,94 (m, 4H), 2,89 –
 2,71 (m, 3H), 2,27 (d, *J* = 3,8 Hz, 6H), 2,07 (s, 4H), 1,54 (s, 6H), 1,28 – 1,11 (m, 3H), 1,08 (s,
 1H), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,89 – 0,80 (m, 1H). LC-MS: *m/z* 1104,3 [M+H]⁺.

Соединение 318:

15

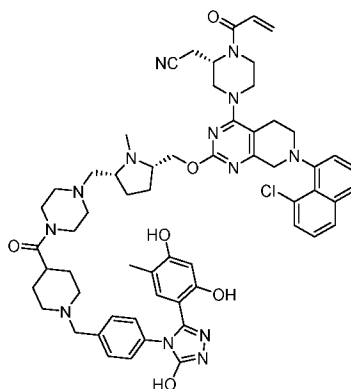


2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-[(2*S*,4*S*)-4-9-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-
 изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-
 карбонил]-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-

5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-

ил]ацетонитрил. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 11,93 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,2, 4,2$ Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,55 – 3,89 (m, 6H), 3,86 – 3,45 (m, 3H), 3,39 (s, 6H), 3,19 – 2,89 (m, 8H), 2,80 – 2,77 (m, 2H), 2,45 – 2,41 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 5H), 2,19 – 1,89 (m, 4H), 1,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 5H), 1,42 (s, 4H), 1,36 – 1,25 (m, 5H), 1,24 (s, 2H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,89 – 0,85 (m, 1H). LC-MS: m/z 1172,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

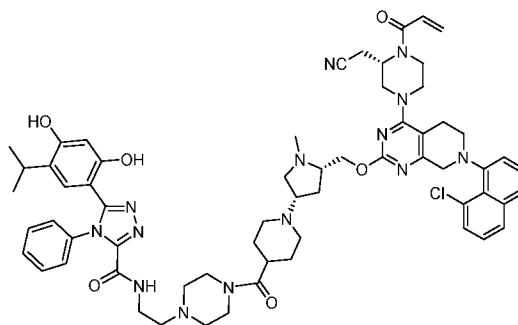
10 **Соединение 319:**



2-[(2S)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2S,5R)-5-({4-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-

15 **метилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-**
карбонил]пиперазин-1-ил}метил)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5Н,6Н,8Н-
пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ^1H
NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,87 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H),
7,75 (dd, $J = 8,1, 4,5$ Hz, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 18,3,$
7,4 Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,27 – 6,13 (m, 2H),
20 5,78 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,03 – 4,77 (m, 1H), 4,31 – 4,10 (m, 3H), 4,00 (d, $J = 10,7$ Hz, 4H),
3,83 – 3,55 (m, 3H), 3,41 (s, 5H), 3,14 – 2,82 (m, 6H), 2,77 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 1,6$
Hz, 7H), 2,28 – 2,16 (m, 4H), 1,94 (s, 5H), 1,85 (s, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,24 (s, 2H). LC-MS: m/z
1090,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 **Соединение 320:**



5 *N*-[2-(4-{1-[(3*S*,5*S*)]-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)этил]-5-(2,4-
 10 дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,40 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,80 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=7,6 Hz,1H), 7,53 (t, *J*=7,6 Hz,1H), 7,47 – 7,42 (m, 4H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,31 – 4,28 (m, 1H), 4,24 – 3,87 (m, 5H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,65 – 3,45 (m, 2H), 3,41 (s, 4H), 3,28 (s, 4H), 3,06 – 2,94 (m, 4H), 2,93 – 2,86 (m, 5H), 2,83 (d, *J* = 10,7 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,10 – 1,96 (m, 3H), 1,54 (s, 5H), 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1145,3 [M+H]⁺.

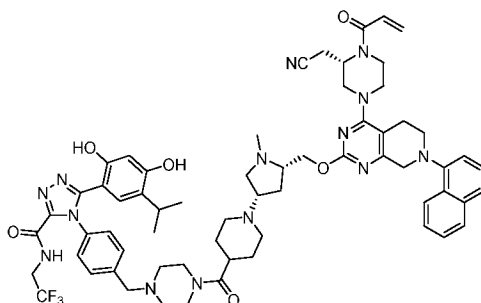
Соединение 321:

15
 20 2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,4*S*)-4-{4-[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-карбонил]пиперидин-1-ил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,88 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,2, 4,1 Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,22 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,90 – 6,84 (m, 2H), 6,27 – 6,14 (m, 2H), 5,78 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,97 –

4,77 (m, 1H), 4,60 – 4,41 (m, 1H), 4,31 – 4,27 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 2H), 4,06 – 3,92 (m, 2H), 3,83 – 3,69 (m, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,20 – 3,04 (m, 4H), 2,98 – 2,94 (m, 4H), 2,89 – 2,71 (m, 3H), 2,27 (d, $J = 3,8$ Hz, 6H), 1,95 (s, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,35 – 1,06 (m, 3H), 0,94 – 0,86 (m, 1H).
 LC-MS: m/z 1076,3 $[M+H]^+$.

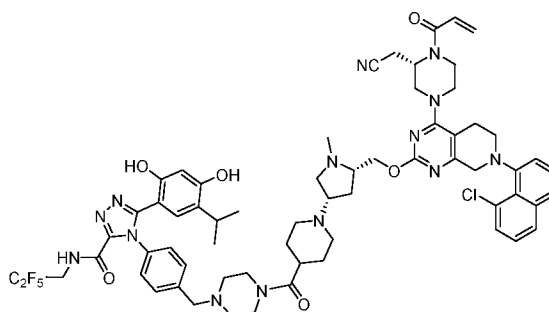
5

Соединение 322:



4-{4-[(4-{1-[(3*S*,5*S*)-5-[(4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(
 10 (нафталин-1-ил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил}окси)метил]-1-
 метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-
 дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,34 (s, 1H), 8,24 – 8,21 (m, 1H), 7,89 – 7,86 (m, 1H), 7,74 –
 7,71 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 4H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H),
 15 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz 1H), 6,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 3H), 6,43 (d, $J = 16,6$ Hz,
 1H), 5,85 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,16 – 4,39 (m, 2H), 4,28 (s, 3H), 4,12 – 3,95 (m, 4H), 3,63 (s,
 6H), 3,57 – 3,29 (m, 7H), 3,18 (s, 3H), 3,06 – 2,72 (m, 8H), 2,50 (s, 8H), 0,78 (dd, $J = 6,9, 1,8$
 Hz, 7H). LC-MS: m/z 1179,4 $[M+H]^+$.

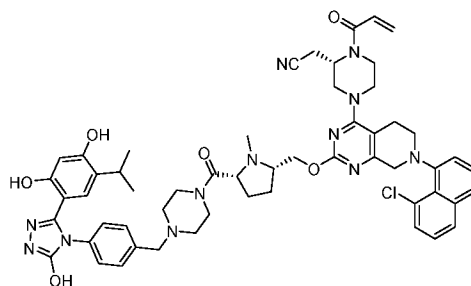
20 **Соединение 323:**



4-{4-[(4-{1-[(3*S*,5*S*)-5-[(4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(нафталин-1-ил)-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил}окси)метил]-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

5 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,59 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,50 – 4,11 (m, 4H), 4,03 – 3,98 (m, 4H), 3,75 – 3,71 (m, 2H), 3,53 – 3,41 (m, 8H), 3,33 – 2,70 (m, 12H), 2,38 (s, 3H), 2,30 – 2,25 (m, 6H), 1,91 (s, 3H),
10 1,55 (s, 6H). LC-MS: *m/z* 1263,3 [M+H]⁺.

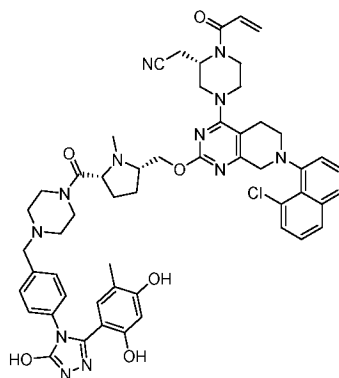
Соединение 324:



15 2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-[(2*S*,5*R*)-5-[4-[(4-[(3-((2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил)метил)пиперазин-1-карбонил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ
20 11,93 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,60 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 7,8, 4,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,13 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,96 – 4,77 (m, 1H), 4,40 – 3,94 (m, 6H), 3,79 – 3,68 (m, 3H), 3,52 – 3,46 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,30 – 3,28 (m, 4H), 3,14 – 2,93 (m, 7H), 2,28 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 1,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,67 (s, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1021,3 [M+H]⁺.

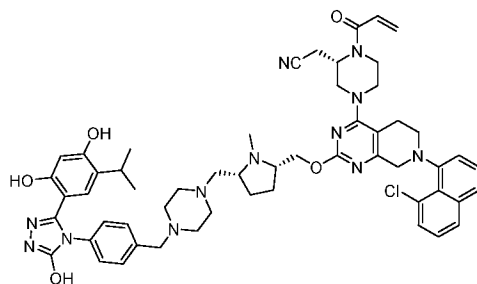
25

Соединение 325:



2-[(2S)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2S,5R)-5-[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-карбонил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-оп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,89 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 35,6 Hz, 3H), 7,12 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,99 – 4,65 (m, 3H), 4,37 – 3,75 (m, 7H), 3,50 – 3,42 (m, 5H), 3,12 – 3,09 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,34 (p, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,27 (s, 4H), 1,95 – 1,91 (m, 5H), 1,84 (s, 2H), 1,70 – 1,67 (m, 1H), 1,25 – 1,24 (m, 1H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H). LC-MS: *m/z* 993,2 [M+H]⁺.

Соединение 326:

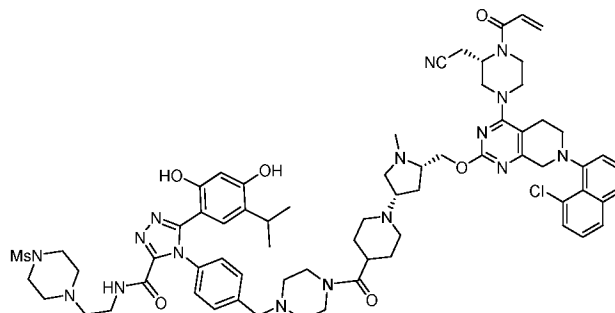


2-[(2S)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2S,5R)-5-{{4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]-фенил}метил)пиперазин-1-ил]метил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,93 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 – 7,49 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,13 – 4,79 (m, 1H), 4,47 – 3,91 (m, 6H), 3,89 – 3,45 (m, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,21 – 2,86 (m, 8H), 2,68 (s, 2H), 2,40 – 2,23 (m, 12H),

2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,52 – 1,35 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1007,2 $[M+H]^+$.

Соединение 327:

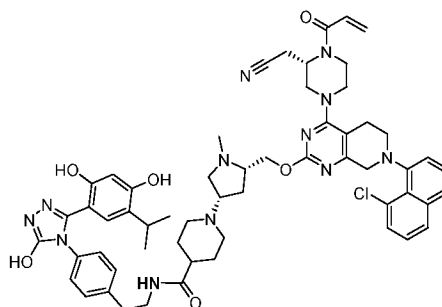
5



4-{4-[(4-{1-[(3*S*,5*S*)-5-({7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-
10 еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-
метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-
триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 10,50 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,78 (t,
 $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,1, 4,3$ Hz, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 2H),
7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,19 (d, $J =$
15 (m, 2H), 3,87 – 3,65 (m, 2H), 3,52 (s, 7H), 3,38 – 3,35 (m, 5H), 3,08 (t, $J = 4,9$ Hz, 8H), 2,98 (d,
 $J = 10,2$ Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,47 (s, 7H), 2,39 (s, 2H), 2,41 – 2,18
(m, 5H), 2,02 – 1,98 (m, 3H), 1,55 (s, 5H), 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1321,4 $[M+H]^+$.

Соединение 328:

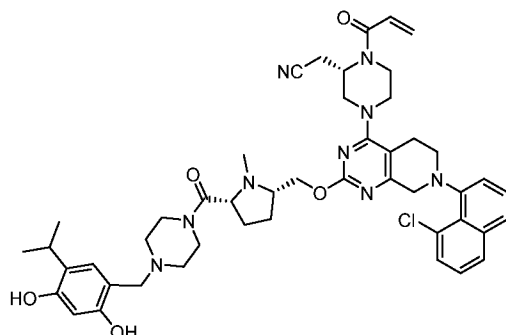
20



1-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]-*N*-(2-{4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}этил)пиперидин-4-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,89 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,81 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 17,1, 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* = 10,8, 4,9 Hz, 2H), 4,19 – 4,11 (m, 2H), 4,04 – 4,00 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,17 – 3,04 (m, 4H), 3,01 – 2,83 (m, 3H), 2,81 (m, 5H), 2,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,58 (s, 6H), 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1049,3 [M+H]⁺.

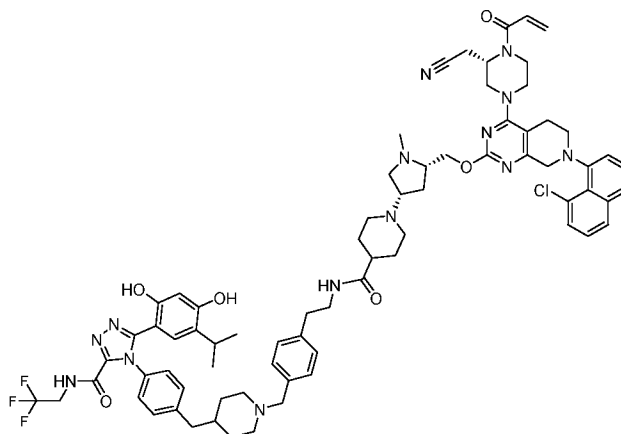
Соединение 329:

15



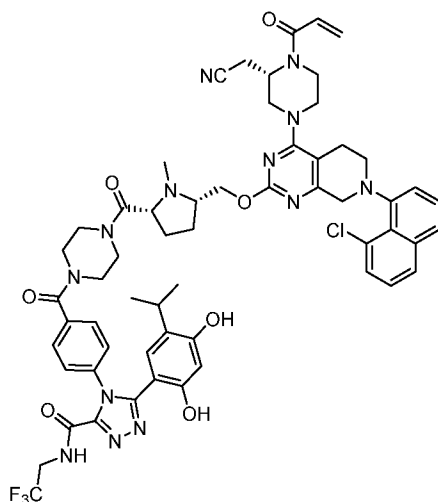
2-[(2*S*)-4[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,5*R*)-5-{4-[(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)метил]пиперазин-1-карбонил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,66 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,96 – 4,77 (m, 1H), 4,39 – 4,22 (m, 2H), 4,19 – 3,94 (m, 5H), 3,82 – 3,49 (m, 6H), 3,46 (s, 2H), 3,12 – 2,91 (m, 8H), 2,69 – 2,67 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,33 – 2,27 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,09 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 862,3 [M+H]⁺.

Соединение 330:



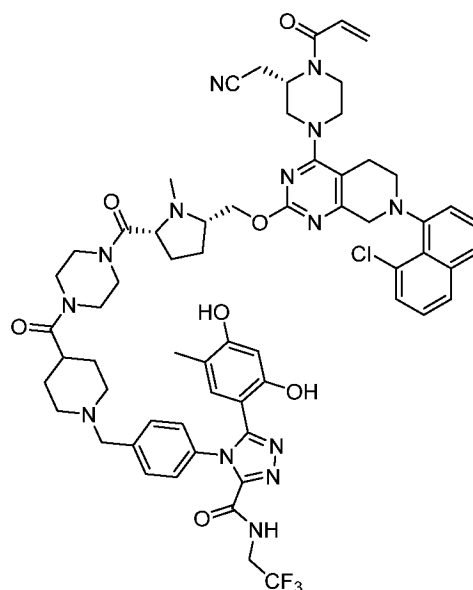
**1-[(3S,5S)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(проп-2-
 5 еноил)пиперазин-1-ил]-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-
 метилпирролидин-3-ил]-N-[2-(4-{[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-
 [(2,2,2-трифторэтил)карбамоил]-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-1-
 10 ил]метил}фенил)этил]пиперидин-4-карбоксаимид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,55
 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,58 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,61
 – 7,48 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 16,7, 7,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 4H),
 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,19
 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,43 – 4,09 (m, 4H), 4,06 –
 3,89 (m, 4H), 3,77 – 3,45 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,17 – 2,99 (m, 4H), 2,96 (s, 1H),
 2,95 – 2,86 (m, 4H), 2,77 – 2,75 (m, 3H), 2,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,34 – 2,24 (m,
 4H), 2,05 – 1,97 (m, 2H), 1,95 – 1,76 (m, 4H), 1,55 – 1,43 (m, 8H), 1,26 – 1,17 (m, 3H), 0,80 (d,
 15 *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1345,4 [M+H]⁺.**

Соединение 331:



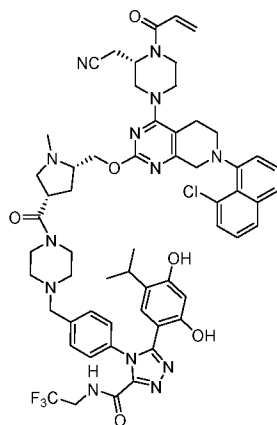
4-(4-{4-[(2R,5S)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-2-карбонил]пиперазин-1-карбонил}фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,15 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,64 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,32 (m, 7H), 6,85 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,96 – 4,76 (m, 1H), 4,39 – 4,13 (m, 3H), 3,99 – 3,95 (m, 6H), 3,74 – 3,63 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,21 – 3,08 (m, 5H), 2,97 – 2,92 (m, 2H), 2,70 – 2,66 (m, 1H), 2,50 (s, 4H), 2,30 – 2,29 (m, 3H), 2,08 – 1,99 (m, 2H), 1,73 (s, 2H), 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1144,2 [M+H]⁺.

Соединение 332:



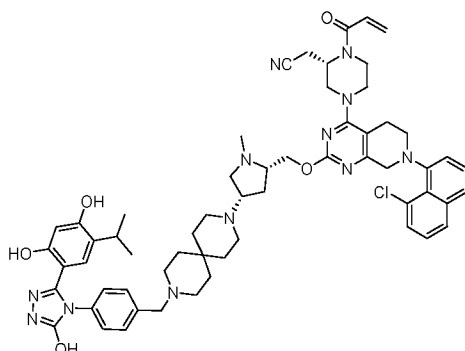
4-{4-[(4-{4-[(2R,5S)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-2-карбонил]пиперазин-1-карбонил}пиперидин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,06 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,60 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,23 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,97 – 4,78 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 4H), 4,01 – 3,92 (m, 4H), 3,81 – 3,77 (m, 2H), 3,53 – 3,48 (d, 7H), 3,42 – 3,39 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,10 – 3,07 (m, 5H), 2,78 – 2,66 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,00 (s, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,57 (s, 4H). LC-MS: *m/z* 1213,3 [M+H]⁺.

Соединение 333:



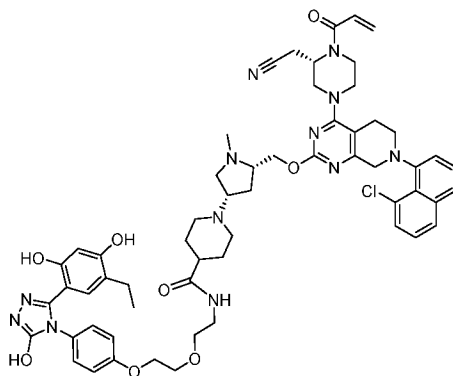
4-[4-({4-[(3S,5S)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3S)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5Н,6Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-карбонил]пиперазин-1-ил}метил)фенил]-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,41 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,59 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,96 – 7,86 (m, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,9, 4,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,96 – 4,77 (m, 1H), 4,52 – 4,08 (m, 4H), 4,05 – 3,91 (m, 4H), 3,90 – 3,62 (m, 2H), 3,55 – 3,41 (m, 7H), 3,26 – 2,98 (m, 2H), 2,96 – 2,83 (m, 2H), 2,68 (m, 3H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,35 – 2,33 (m, 2H), 2,31 – 2,29 (m, 4H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,89 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1130,2 [M+H]⁺.

Соединение 334:



- 5 **2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,4*S*)-4-[9-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H**
- 10 NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,0, 3,9$ Hz, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,96 – 4,78 (m, 1H), 4,41 – 4,14 (m, 4H), 4,03 – 3,94 (m, 3H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,16 – 3,05 (m, 3H), 3,00 – 2,94 (m, 3H), 2,87 – 2,85 (m, 2H), 2,34 (p, $J = 1,9$ Hz, 9H), 2,03 – 1,99 (m, 2H), 1,52 – 1,45 (m, 2H), 1,37 (s, 15 6H), 1,24 (s, 4H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1061,2 [M+H]⁺.

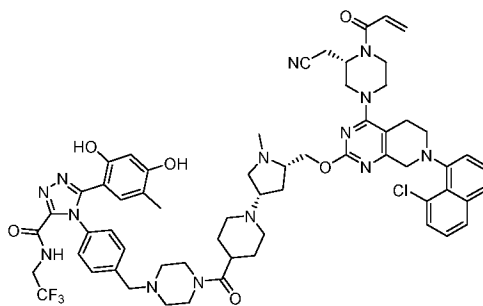
Соединение 335:



- 1-[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]-*N*-[2-(2-{4-[3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-1,2,4-
- 20

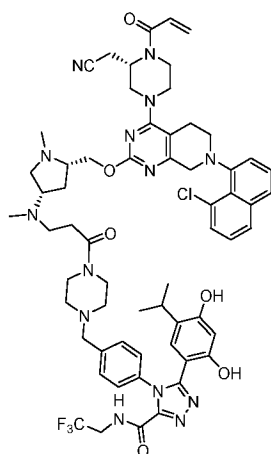
триазол-4-ил]фенокси}этокси)этил]пиперидин-4-карбоксамид. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,82 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 2H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,95 – 6,80 (m, 4H), 6,25 – 6,15 (m, 2H), 5,78 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,43 – 4,10 (m, 4H), 4,09 – 3,92 (m, 4H), 3,88 – 3,65 (m, 4H), 3,50 (s, 1H), 3,44 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,19 (q, $J = 6,0$ Hz, 3H), 3,12 – 2,93 (m, 5H), 2,92 – 2,78 (m, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,41 – 2,31 (m, 2H), 2,27 (d, $J = 3,0$ Hz, 4H), 2,06 – 1,99 (m, 2H), 1,90 – 1,87 (m, 2H), 1,56 – 1,48 (m, 5H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 1095,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Соединение 336:**



4-{4-[(4-{1-[(3*S*,5*S*)-5-({7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]пиперидин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,99 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,60 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 4,97 – 4,87 (m, 1H), 4,45 – 4,11 (m, 4H), 4,06 – 3,93 (m, 4H), 3,81 – 3,75 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,46 (s, 4H), 3,22 – 3,03 (m, 4H), 3,01 – 2,65 (m, 6H), 2,55 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,14 – 2,01 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,54 (s, 5H). LC-MS: m/z 1185,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

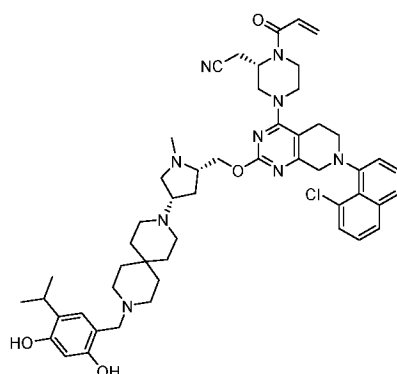
25 **Соединение 337:**



4-(4-{[4-(3-{[(3*S*,5*S*)-5-({[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил](метил)амино}пропаноил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,39 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 5H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,46 – 4,08 (m, 4H), 4,06 – 3,92 (m, 4H), 3,83 – 3,69 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,45 (s, 5H), 3,20 – 3,05 (m, 4H), 3,04 – 2,82 (m, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,45 – 2,37 (m, 4H), 2,27 (d, *J* = 3,8 Hz, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,54 (s, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1187,3 [M+H]⁺.

Соединение 338:

15

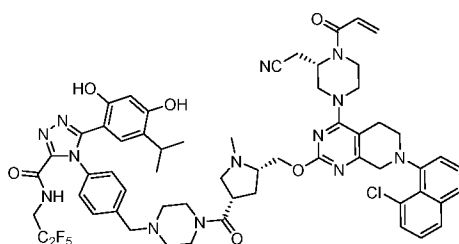


2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,4*S*)-4-{9-[(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)метил]-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,50 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,92 (d, *J* =

20

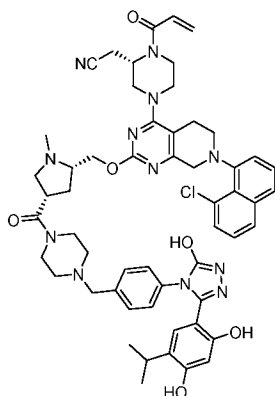
8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,1, 4,3$ Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,21 – 6,16 (m, 2H), 5,78 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,96 – 4,76 (m, 1H), 4,41 – 3,93 (m, 7H), 3,80 – 3,62 (m, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,16 – 3,04 (m, 5H), 2,98 – 2,96 (m, 2H), 2,88 – 2,86 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,34 – 2,26 (m, 9H), 2,02 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 1,55 – 1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 8H), 1,24 (s, 2H), 1,09 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 902,3 $[M+H]^+$.

Соединение 339



10 **4-[4-({4-[(3*S*,5*S*)-5-({7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(пр-оп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-карбонил]пиперазин-1-ил}метил)фенил]-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.** ^1H
15 NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,59 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,99 – 7,86 (m, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,1, 4,3$ Hz, 1H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,78 (dd, $J = 10,4, 2,3$ Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,48 – 3,91 (m, 8H), 3,90 – 3,60 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,46 (s, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,15 – 3,02 (m, 4H), 2,99 – 2,83 (m, 3H), 2,76 – 2,56 (m, 2H), 2,41 – 2,36 (m,
20 2H), 2,35 – 2,24 (m, 5H), 2,14 (s, 1H), 1,87 (q, $J = 10,5, 9,3$ Hz, 1H), 0,84 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1180,2 $[M+H]^+$.

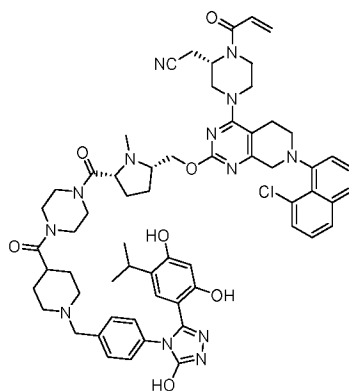
Соединение 340:



2-[(2S)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{(2S,4S)-4-[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-
 5 изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-
 карбонил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5H,6H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-
 ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ
 11,93 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 8,1, 2,7 Hz, 1H),
 7,59 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 25,7,
 8,0 Hz, 3H), 7,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,85 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,4
 10 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,97 – 4,77 (m, 1H), 4,47 – 4,25 (m, 2H), 4,25 – 3,92 (m,
 5H), 3,90 – 3,64 (m, 2H), 3,55 – 3,35 (m, 8H), 3,17 (s, 3H), 3,13 – 3,03 (m, 4H), 3,02 – 2,83 (m,
 3H), 2,68 (p, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,39 – 2,22 (m, 5H), 2,10 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 1,89 (d, *J* = 18,1
 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1021.2 [M+H]⁺.

Соединение 341:

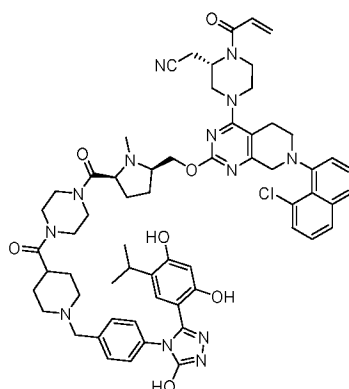
15



2-[(2S)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{(2S,5R)-5-{4-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-
 20 изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-
 карбонил]пиперазин-1-карбонил]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-5H,6H,8H-
 пири-до[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H
 NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H),

7,74 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 18,9, 7,7$ Hz, 2H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,25 – 6,15 (m, 1H), 5,77 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,02 – 4,72 (m, 1H), 4,51 – 3,93 (m, 6H), 3,92 – 3,80 (m, 2H), 3,76 – 3,48 (m, 6H), 3,46 – 3,42 (m, 2H), 3,26 (s, 4H), 3,22 – 3,02 (m, 5H), 2,96 (p, $J = 6,7$ Hz, 3H), 2,86 – 2,66 (m, 4H), 2,32 – 2,20 (m, 3H), 2,08 – 1,82 (m, 4H), 1,72 (s, 2H), 1,55 (s, 4H), 1,24 (s, 1H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1132,3 $[M+H]^+$.

Соединение 342:

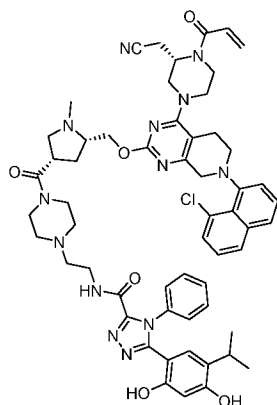


10

2-[(2S)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2R,5S)-5-{4-[1-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперидин-4-карбонил]пиперазин-1-карбонил}-1-метилпирролидин -2-ил]метокси}-5H,6H,8H-пири-до[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H

15 NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,93 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,19 (m, 3H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,24 – 6,13 (m, 1H), 5,84 – 5,70 (m, 1H), 5,02 – 4,82 (m, 1H), 4,53 – 3,93 (m, 6H), 3,83 (s, 2H), 3,68 – 3,40 (m, 7H), 3,30 – 3,26 (m, 4H), 3,20 – 2,89 (m, 7H) 2,88 – 2,65 (m, 4H), 2,48 – 2,44 (m, 2H), 2,38 – 2,22 (m, 3H), 2,04 – 1,80 (m, 4H),
20 1,72 (s, 2H), 1,56 (s, 4H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1132,2 $[M+H]^+$.

Соединение 343:

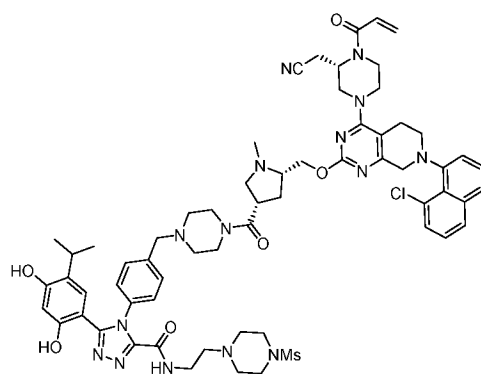


N-(2-{4-[(3*S*,5*S*)-5-({7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(пр-оп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-карбонил]пиперазин-1-ил}этил)-5-(2,4-дигидрокси-5-

5 изопропилфенил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,39 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,82 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 4H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,98 – 4,78 (m, 1H), 4,46 – 3,91 (m, 6H), 3,90 – 3,55 (m, 2H), 3,54 – 3,36 (m, 5H), 3,28 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,14 – 2,99 (m, 4H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,74 – 2,55 (m, 2H), 2,42 (t, *J* = 7,1 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 1,87 (s, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1062.2 [M+H]⁺.

Соединение 344:

15



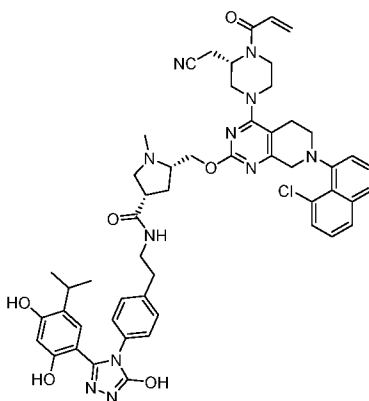
4-[4-({4-[(3*S*,5*S*)-5-({7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(пр-оп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-карбонил]пиперазин-1-ил}метил)фенил]-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-[2-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)этил]-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,50 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,81 (t, *J* = 5,9 Hz,

20

1H), 7,93 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,3, 4,4$ Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,51 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 5,81 – 5,74 (m, 1H), 4,98 – 4,78 (m, 1H), 4,47 – 4,26 (m, 2H), 4,24 – 3,98 (m, 3H), 3,92 – 3,65 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,47 (s, 5H), 3,28 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,08 (s, 9H), 2,91 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,47 (t, $J = 6,4$ Hz, 8H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (d, $J = 3,9$ Hz, 4H), 2,13 (s, 1H), 1,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 1238.3 [M+H]⁺.

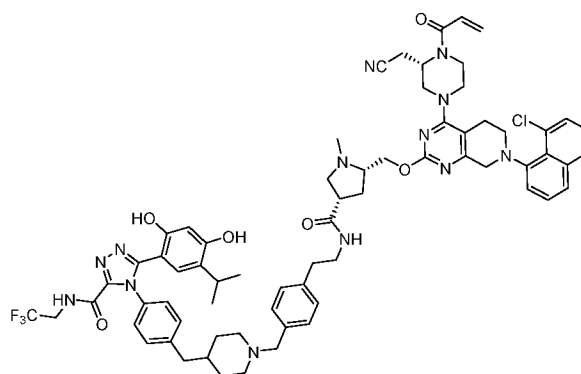
Соединение 345:

10



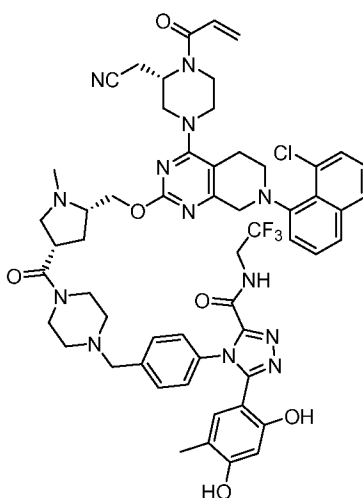
(3*S*,5*S*)-5-([7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси)метил)-*N*-(2-{4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}этил)-1-метилпирролидин-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,89 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,92 (dt, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,2, 4,4$ Hz, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 17,9, 7,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,23 – 6,14 (m, 1H), 5,77 (dd, $J = 10,3, 2,3$ Hz, 1H), 5,06 – 4,69 (m, 1H), 4,50 – 4,09 (m, 4H), 4,02 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 3,88 – 3,56 (m, 2H), 3,48 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 3H), 3,15 – 2,90 (m, 7H), 2,78 – 2,63 (m, 3H), 2,57 (dd, $J = 13,1, 7,1$ Hz, 1H), 2,38 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,29 (dd, $J = 7,2, 3,8$ Hz, 4H), 2,13 (dd, $J = 12,6, 8,2$ Hz, 1H), 1,82 (dt, $J = 13,6, 7,4$ Hz, 1H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 966.2 [M+H]⁺.

25 Соединение 346:



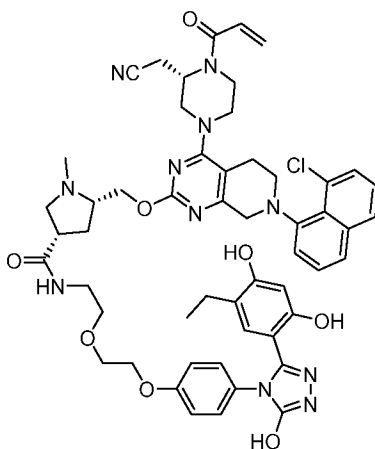
4-**4-[(1-[[4-(2-[(3*S*,5*S*)-5-([7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]формамидо}этил)фенил]метил}пиперидин-4-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триazol-3-карбоксамид.** ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,54 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,58 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,80 – 7,69 (m, 2H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,17 (m, 6H), 7,13 (q, *J* = 8,0 Hz, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,50 – 4,22 (m, 2H), 4,18 – 3,85 (m, 7H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,67 – 3,41 (m, 2H), 3,28 – 3,24 (m, 2H), 3,06 (m, 6H), 2,95 – 2,82 (m, 3H), 2,75 – 2,70 (m, 4H), 2,44 – 2,30 (m, 1H), 2,29 – 2,26 (m, 3H), 2,20 – 2,04 (m, 3H), 1,85 – 1,72 (m, 3H), 1,61 – 1,38 (m, 4H), 1,30 – 1,09 (m, 3H), 0,84 – 0,78 (m, 6H). LC-MS: *m/z* 1262.3 [M+H]⁺.

15 **Соединение 347:**



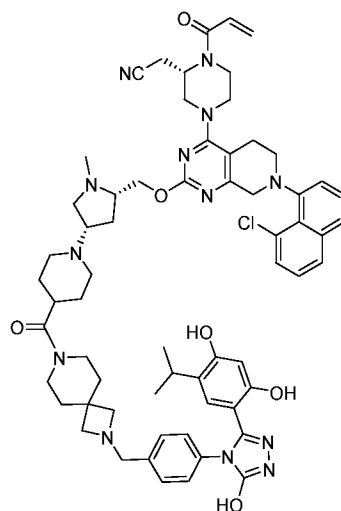
4-**4-[(4-[(3*S*,5*S*)-5-([7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси}метил)-1-метилпирролидин-3-ил]формамидо}этил)фенил]метил}пиперидин-4-ил)метил]фенил}-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триazol-3-карбоксамид.**

Соединение 349:



- 5 (3*S*,5*S*)-5-([7-(8-хлорнафталин-1-ил)-4-[(3*S*)-3-(цианометил)-4-(проп-2-
еноил)пиперазин-1-ил]-5*H*,6*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]окси)метил)-*N*-[2-(2-
10 {4-[3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-
ил]фенокси}этокси)этил]-1-метилпирролидин-3-карбоксамид. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400
MHz): δ 11,83 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,81 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H),
15 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,06 (d, *J*
= 8,7 Hz, 2H), 6,91 – 6,83 (m, 4H), 6,24 (s, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,8 Hz,
1H), 5,02 – 4,75 (m, 1H), 4,54 – 3,96 (m, 9H), 3,91 – 3,54 (m, 5H), 3,52 – 3,46 (m, 3H), 3,26 –
3,20 (m, 3H), 3,16 – 2,96 (m, 5H), 2,95 – 2,83 (m, 1H), 2,80 – 2,75 (m, 1H), 2,62 (d, *J* = 1,8 Hz,
1H), 2,45 – 2,36 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 3,8 Hz, 3H), 2,20 – 2,05 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (s, 1H), 0,99
(t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LC-MS: *m/z* 1012,1 [M+H]⁺.

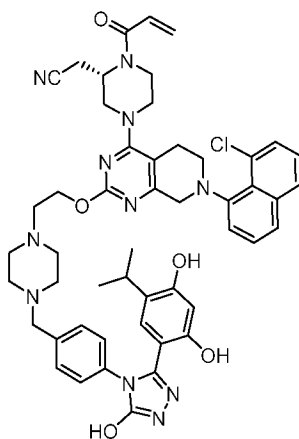
Соединение 350:



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{(2*S*,4*S*)-4-{4-[2-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-
 5 ил]метокси}-5*H*,6-*H*,8*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-
 ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,91 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,40 (s, 1H),
 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz,
 1H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,84 – 6,77 (m, 2H),
 6,26 (s, 1H), 6,21 – 6,16 (m, 1H), 5,79 – 5,76 (m, 1H), 4,95 – 4,76 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,40 –
 10 4,11 (m, 4H), 4,08 – 3,91 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,74 – 3,42 (m, 5H), 3,20 – 3,02 (m,
 5H), 3,01 – 2,85 (m, 9H), 2,81 (s, 3H), 2,35 – 2,25 (m, 4H), 2,14 – 1,87 (m, 4H), 1,73-1,45 (m,
 10H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 1144,2 [M+H]⁺.

Соединение 351:

15



2-[(2*S*)-4-[7-(8-хлорнафталин-1-ил)-2-{{2-[4-({4-[3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-
 5-гидрокси-1,2,4-триазол-4-ил]фенил}метил)пиперазин-1-ил]этокс]}-5*H*,6-*H*,8*H*-

пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,92 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,0, 3,8$ Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,21 – 6,16 (m, 1H), 5,78 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,96 – 4,76 (m, 1H), 4,54 – 4,13 (m, 4H), 4,11 – 3,92 (m, 2H), 3,91 – 3,59 (m, 2H), 3,58 – 3,46 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,25 – 3,02 (m, 4H), 3,01 – 2,81 (m, 3H), 2,68 (p, $J = 1,9$ Hz, 3H), 2,64 (s, 4H), 2,36 (s, 2H), 2,34 (p, $J = 1,9$ Hz, 2H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z 924,2 [M+H]⁺.

10 Пример 4: Тестирование различных молекул CHAMP

Материалы и методы

Клеточные линии

Использовали следующие линии раковых клеток: карциному молочной железы человека BT-474 (ATCC, #HTB-20); карциному поджелудочной железы человека MIA PaCa-2 [2 копии KRAS(G12C)] (ATCC, #CRL-1420); немелкоклеточный рак легкого человека NCI-H23 [1 копия KRAS(G12C)] (ATCC, #CRL-5800); немелкоклеточный рак легкого человека NCI-H358 [1 копия KRAS(G12C)] (ATCC, #CRL-5807); карциному легкого человека LU65A (Pharmaron, Пекин, Китай). Линии клеток культивировали в основном в соответствии с рекомендациями ATCC и Pharmaron.

Анализ связывания HSP90 α с помощью флуоресцентной поляризации (FP)

Связывание тестируемых соединений с белком HSP90 α измеряли с помощью флуоресцентной поляризации (FP) с применением набора для анализа HSP90 α (N-концевой) (BPS Bioscience, #50298) в соответствии с инструкциями производителя, если не указано иное. Использовали флуоресцентно меченные HSP90-связывающие соединения, либо представленный FITC-гельданамицин (конечная концентрация 5 нМ), либо RNK04010, небольшая молекула на основе триазолона, связывающая HSP90, меченная BODIPY через пиперизин-фенильный линкер (конечная концентрация 5 нМ). 2,5-кратное серийное разведение каждого тестируемого соединения в пределах от 20 мкМ до 5,2 нМ анализировали на связывание с HSP90 α . После заключительного этапа добавления белка HSP90 α в каждую лунку для анализа планшеты перемешивали кратковременным встряхиванием, инкубировали при 25°C в течение 120 мин для FITC-гельданамицина или 300 мин для RNK04010 и измеряли флуоресценцию с помощью

планшет-ридера PerkinElmer EnVision. Значения mP за вычетом фона рассчитывали из необработанных данных и строили четырехпараметрическую кривую «логарифм [ингибитора] против ответа», а значения IC50 (концентрация, при которой происходит 50% максимального ингибирования) рассчитывали с помощью программного обеспечения 5 GraphPad Prism 7.

Анализ KRAS(G12C)/SOS1 гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF)

Связывание тестируемых соединений с белком KRAS(G12C), который, в свою очередь, блокирует взаимодействие KRAS(G12C) с белком SOS1, измеряли в отсутствие 10 GTP с помощью гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) с использованием анализа связывания KRAS-G12C/SOS1. Комплект (Cisbio, № 63ADK000CB16PEG), следуя инструкциям производителя, если не указано иное. Приготовлены 3-кратные серийные разведения каждого тестируемого соединения в пределах от 20 мкМ до 1,02 нМ. Тестируемое соединение смешивали и инкубировали с 15 реакционными компонентами, инкубировали в закрытом планшете при 4°C в течение 3 часов и измеряли флуоресценцию с помощью планшет-ридера PerkinElmer EnVision. Значения % ингибирования и IC50 (концентрация, при которой происходит 50% максимального ингибирования) рассчитывали и наносили на график с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7.

20

Вестерн-блот анализ деградации белка KRAS(G12C)

Линию клеток карциномы поджелудочной железы человека MIA PaCa-2 и линию клеток рака легкого человека LU65A, которые экспрессируют KRAS(G12C), высевали в 6- или 12-луночные планшеты для культур тканей, через 1 час добавляли тестируемые 25 соединения в различных концентрациях и инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 48 часов (MIA PaCa-2) и 6 часов (LU65A) соответственно. Затем клетки промывали холодным PBS, аспирировали и добавляли холодный буфер RIPA для лизиса клеток, содержащий смесь ингибиторов протеазы/фосфатазы. После центрифугирования определяли концентрацию общего белка в клеточных лизатах с применением анализа белка BCA. 30 Образцы нормализовали по эквивалентным концентрациям белка, добавляли загрузочный буфер 5X SDS-PAGE и денатурировали при 100°C в течение 10 мин. 20 мкл каждого из образца/луночки загружали в гель SDS-PAGE и подвергали электрофорезу в течение 20 минут при 80 В, затем при 120 В в течение 1,5 часов. Затем гели электроблоттировали на нитроцеллюлозные мембраны методом влажного переноса при 250 мА в течение 2,5 часов. 35 Мембраны инкубировали с блокирующим буфером в течение 1 часа и промывали 3 раза

TBST по 5 минут. Затем мембраны инкубировали с моноклональными антителами анти-KRAS (Sigma-Aldrich, #SAB1404011) и анти-β-Актин (Cell Signaling Technology, #3700), разведенными в блокирующем буфере при 4°C в течение ночи в соответствии с рекомендациями производителя. После 3-кратной промывки блоты инкубировали с соответствующим образом мечеными вторичными антителами в течение 1 часа при комнатной температуре и снова промывали. Визуализацию флуоресценции и количественный анализ проводили с помощью LI-COR Odyssey. Результаты анализировали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7. Разложение соединения определяли по следующему уравнению и значениям DC50 (концентрация, при которой происходит 50% максимальной деградации KRAS), рассчитанным с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7:

$$\% \text{ ингибирования} = 100 - (D - B) / (S - B) * 100\%.$$

S: Интенсивность флуоресценции клеток с антителом

D: Интенсивность флуоресценции обработанных соединением клеток с антителом

B: Интенсивность флуоресценции клеток без антитела

Анализ деградации белка ERBB2 (HER2) методом проточной цитометрии

Клетки карциномы молочной железы человека BT-474 высевали в 24-луночные планшеты для тканевых культур по 250 000 клеток на лунку и инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 24 часов. Затем клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в различных концентрациях и инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 24 часов. Для анализа изменений уровней белка ERBB2 с помощью проточной цитометрии клетки отделяли трипсином, промывали, подсчитывали и обрабатывали 10 μl/10⁶ клеток PE-конъюгированным моноклональным антителом анти-ERBB2 (R&D Systems, #FAB1129P) в течение 30 мин при 25 °C в темноте. Затем клетки промывали, ресуспендировали в 200 μl 1% параформальдегида и анализировали с помощью проточной цитометрии.

Ингибирование соединением определяли по следующему уравнению и значениям DC50 (концентрация, при которой происходит 50% максимальной деградации ERBB2), рассчитанным с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7:

$$\% \text{ деградации} = 100 - (D - B) / (S - B) * 100\%.$$

S: Интенсивность флуоресценции клеток с антителом

D: Интенсивность флуоресценции обработанных соединением клеток с антителом

B: Интенсивность флуоресценции клеток без антитела

35 Анализ пролиферации линии раковых клеток (ССК-8)

Клетки высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур в количестве 4000 клеток на лунку и инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 24 часов. Приготовили 3-кратные серийные разведения каждого тестируемого соединения в пределах от 20 мкМ до 1,02 нМ. Затем клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в различных концентрациях с конечной концентрацией 0,5% DMSO/лунку, а затем инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 72 часов. 10 мкл реагента для обнаружения клеточной пролиферации ССК-8 (Dojindo Molecular Technologies, #СК04) добавляли в каждую лунку и инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 3-4 часов и измеряли оптическую плотность при 450 нм с помощью планшет-ридера PerkinElmer EnVision. Ингибирование соединением определяли по следующему уравнению и значениям EC₅₀ (концентрация, при которой происходит 50% максимального ингибирования), рассчитанным с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7:

$$\% \text{ ингибирования} = 100 - (D - B) / (S - B) * 100\%.$$

S: Поглощение клеток, обработанных DMSO

15 D: Поглощение клеток, обработанных соединением

B: Поглощение среды с DMSO без клеток

Полученные результаты

20 Был разработан ряд синтетических схем для конструирования различных молекул CHAMP, предназначенных для деградации KRAS(G12C), которые называются молекулами KRAS(G12C)-CHAMP. Продемонстрированы репрезентативные примеры, каждый из которых состоит из вещества, связывающего HSP90, связанного с веществом, связывающим KRAS(G12C). Аналогичная химия может быть применена к другим молекулам CHAMP, не ограничиваясь этими специфическими HSP90- и KRAS(G12C)-связывающими фрагментами.

Анализы связывания HSP90α с помощью флуоресцентной поляризации (FP), измеряющие конкуренцию с флуоресцентно мечеными веществами, связывающими HSP90, FITC-гелданамицином или RNK04010 (меченый BODIPY), применяли для оценки способности связывания молекул CHAMP с HSP90. Как приведено в Таблице 1, молекулы 30 CHAMP, содержащие фрагменты, связывающие HSP90, задокументированные в литературе, в целом согласуются с опубликованным соотношением структуры и активности (SAR).

Включение связывающего вещества KRAS(G12C) с молекулярной массой, сходной со связывающим веществом HSP90, в CHAMP обычно оказывало лишь минимальное влияние на связывание молекул CHAMP с HSP90α в этом анализе (Таблица 1). На это есть ряд

причин: во-первых, доступны сокристаллические структуры этих фрагментов с соответствующими им белками, что позволяет создавать молекулярные конструкции на основе точной структуры; и, во-вторых, линкер сконструирован для обеспечения жесткости при подходящей длине.

5 Связывание различных молекул CHAMP с KRAS(G12C) оценивали путем измерения ингибирования взаимодействия KRAS(G12C) с SOS1 в биохимическом анализе HTRF, как продемонстрировано в Таблице 1. Молекулы CHAMP, содержащие KRAS(G12C)-связывающие фрагменты, задокументированные в литературе, в целом соответствовали опубликованным SAR.

10 Включение шаперонового связывающего фрагмента, такого как вещество, связывающее HSP90, обычно оказывало лишь минимальное влияние на связывание молекул CHAMP с KRAS(G12C), как было измерено с помощью этого анализа. На это есть ряд причин: во-первых, доступны сокристаллические структуры этих фрагментов с соответствующими им белками, что позволяет создавать молекулярные конструкции на
15 основе точной структуры; и, во-вторых, линкер сконструирован для обеспечения жесткости при подходящей длине.

 Гетеробифункциональные молекулы CHAMP, содержащие как фрагмент, связывающий KRAS(G12C), так и фрагмент, связывающий HSP90, предназначены для индукции направленной деградации белка (TPD) KRAS(G12C). Как приведено в Таблице
20 2, клетки карциномы поджелудочной железы человека MIA PaCa-2, которые экспрессируют KRAS(G12C), обрабатывали в течение 48 часов различными концентрациями соединений CHAMP, и с помощью вестерн-блоттинга наблюдали деградацию KRAS(G12C).

 Молекулы CHAMP могут включать шапероны или шапероновые комплексные
25 связующие вещества, которые имеют диапазон различной аффинности связывания. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения желательно применять связующие вещества с высокой аффинностью, связующие вещества со средней аффинностью или связующие вещества с низкой аффинностью. Поскольку HSP90-связывающий фрагмент, который взаимодействует с N-концевым АТФ-связывающим
30 карманом HSP90, может ингибировать активность HSP90 и индуцировать деградацию белков-клиентов HSP90, некоторые молекулы CHAMP могут не только индуцировать деградацию желаемого белка или белков-мишеней (которые могут быть или не быть белками-клиентами HSP90), но также одновременно индуцируют деградацию белков-клиентов HSP90. Как приведено в Таблице 2, соединения CHAMP также демонстрировали
35 различные уровни деградации HSP90 белков-клиентов ERBB2, что оценивалось с

помощью проточной цитометрии в клетках карциномы молочной железы человека BT-474, экспрессирующих ERBB2.

Как приведено в Таблице 1, различные молекулы KRAS(G12C)-CHAMP также ингибировали рост и/или выживание ряда линий раковых клеток, что измеряли с

5 помощью анализа пролиферации клеточной линии ССК-8.

Таблица 1: Биохимические и клеточные анализы соединений

Соединение #	Связывание HSP90a (BODIPY) ¹	Связывание HSP90a (FITC) ²	Связывание KRAS (G12C) ³	MIA PaCa-2 ССК-8 ⁴	NCI-H23 ССК-8 ⁵	NCI-H358 ССК-8 ⁶
1	B					C
2	B					C
3	B					C
4	B					C
5	C					C
6	C					C
7	B					C
8	B					B
9	B					C
10	B				B	B
11	C				C	B
12	B					C
13	C					C
14	A		C	C	C	B
15	A				B	B
16	C		C	A	B	B
17	B		C		B	B
18	B				B	B
19	B				B	B
20	C					C
21	A			B	B	B
22	A					C
23	B		C		B	B
24	B		C	B	C	B
25	A			B	B	B
26	B					C
27	C					C
28	B					C
29	B					C

Соединение #	Связывание HSP90a (BODIPY) ¹	Связывание HSP90a (FITC) ²	Связывание KRAS (G12C) ³	MIA PaCa-2 CCK-8 ⁴	NCI-H23 CCK-8 ⁵	NCI-H358 CCK-8 ⁶
30	C					C
31	C					C
32	C					C
33	B					C
34	C					C
35	B					C
36	B					C
37	B					C
38	B					C
39	C					C
40	B					C
41	B					C
42	B					C
43	C					C
44	C					C
45	C					C
46	B					C
47	B					C
48	B					C
49	B					C
50	B					C
51	B					C
52	B					C
53	C					C
54	B		C	A	B	B
55	A		C		B	B
56	B					C
57	B					C
58	B					C
59	B				C	B
60	A				C	B
61	A				C	B
62	B		C		B	B
63	B			C		B
64	B		C		B	B
65	B					C
66	C					C

Соединение #	Связывание HSP90a (BODIPY) ¹	Связывание HSP90a (FITC) ²	Связывание KRAS (G12C) ³	MIA PaCa-2 ССК-8 ⁴	NCI-H23 ССК-8 ⁵	NCI-H358 ССК-8 ⁶
67	B					C
68	C					C
69	A				C	B
70	B					C
71	A				C	B
72	A					C
73	B					C
74	B					C
75	A				C	B
76	B		C		B	B
77	B					B
78	A				B	B
79	B		C		B	B
80	B		C			B
81	C					C
82	B					C
83	C					C
84	B					B
85	B					C
86	C					C
87	B				B	B
88	B					C
89	C					C
90	B					C
91	C					C
92	A					C
93	B					C
94	C					C
95	B		C		B	B
96	B					C
97	B					C
98	A				B	B
99	B				B	B
100	B					C
101	A					C
102	A					C
103	A					C

Соединение #	Связывание HSP90a (BODIPY) ¹	Связывание HSP90a (FITC) ²	Связывание KRAS (G12C) ³	MIA PaCa-2 ССК-8 ⁴	NCI-H23 ССК-8 ⁵	NCI-H358 ССК-8 ⁶
104	A					C
105	C					C
106	C					C
107	C					C
108	B				B	B
109	B				B	B
110	C			C		C
111	C					C
112	B			B	B	B
113	B					B
114	C					C
115	B				B	B
116	A			B	B	B
117	B					B
118	C				B	B
119	B				B	B
120	B			B	B	A
121	A			B	B	A
122	C					C
123	C			B		B
124	B					B
125	B					B
126	B					
127	B					C
128	B				B	B
129	A					B
130	A					C
131	C				B	C
132	B				B	B
133		B				B
134		B				C
135		B				C
136		C				B
137		B				B
138		C				C
139		B	C	C		B
140		B				B

Соединение #	Связывание HSP90a (BODIPY) ¹	Связывание HSP90a (FITC) ²	Связывание KRAS (G12C) ³	MIA PaCa-2 ССК-8 ⁴	NCI-H23 ССК-8 ⁵	NCI-H358 ССК-8 ⁶
141		B				B
142		C				C
143		C				C
144		B				C
145		B		B		B
146		B				B
147		A		B		B
148	A		B	B		B
149		B				B
150		A				B
151		B				B
152		A				C
153	C			C		C
154	B					B
155	B		C			C
156	B		C			B
157	C		C			C
158	C		C	C		C
159	C		C			C
160	A		C	C		C
161	B		B	C		C
162	C					C
163	C					C
164	C					C
165		B		C		
166		B		A		
167		A		B		
168		B		A		
169		A		B		
170		B		C		
171		C		C		
172	C	B		B		
173	C	C		C		
174	C	C		C		
175	C					
176	C					
177	B					

Соединение #	Связывание HSP90a (BODIPY) ¹	Связывание HSP90a (FITC) ²	Связывание KRAS (G12C) ³	MIA PaCa-2 ССК-8 ⁴	NCI-H23 ССК-8 ⁵	NCI-H358 ССК-8 ⁶
178	C			C		
179	A			B		
180	B			C		
181	C			C		
182	A			C		
183	B			B		
184	B			B		
185	B		B	A		
186	C		B			
187						
188	A		C	B		
189	A		C	C		
190			B	B		
191						
192	A		A	B		
193	A		A	B		
194	A		B	B		
195	A		C	C		
196	A		B	C		
197	A		C	C		
198	A		B	B		
199	A			B		
200	A		A	A		
201	A		B	C		
202	A		B	C		
203	A		B	C		
204	A			C		
205	A		B	B		
206	A		B	B		
207	A		B	A		
208	A		C	A		
209	A		A	A		
210	A		A	A		
211	A		B	C		
212	A		B	B		
213	A		B	C		
214	A		A	B		

Соединение #	Связывание HSP90a (BODIPY) ¹	Связывание HSP90a (FITC) ²	Связывание KRAS (G12C) ³	MIA PaCa-2 CCK-8 ⁴	NCI-H23 CCK-8 ⁵	NCI-H358 CCK-8 ⁶
215	A		B	B		
216	B		A	B		
217	B		A	C		
218	A		A	C		
219	A		B	C		
220	A		B	B		
221	A		C	C		
222	A		B	B		
223	A		A	C		
224	A		C	B		
225	A		C	B		
226	A			C		
227	A		A	B		
228	A		A	B		
229	A		A	C		
230	A		A	B		
231	A		B	C		
232	A		A	C		
233	A		A	C		
234	A		A	B		
235			B	B		
236			A	C		
237			B	B		
238			B	C		
239			A	B		
240			A	A		
241			A	B		
242			A	B		
243			A	B		
244			A	A		
245			A	B		
246			A	B		
247			A	C		
248			B	B		
249			A	B		
250			A	B		
251			A	B		

Соединение #	Связывание HSP90a (BODIPY) ¹	Связывание HSP90a (FITC) ²	Связывание KRAS (G12C) ³	MIA PaCa-2 CCK-8 ⁴	NCI-H23 CCK-8 ⁵	NCI-H358 CCK-8 ⁶
252			A	C		
253				B		
254				C		
255			A	B		
256			A	C		
257			A	B		
258			A	B		
259			A	A		
260				A		
261			A	A		
262			A	B		
263			A	A		
264			A	B		
265			A	C		
266			B	C		
267			A	C		
268			A	B		
269			A	A		
270				C		
271				B		
272				A		
273				B		
274			A	B		
275			A	B		
276			A	A		
277			A	B		
278			A	B		
279			A	B		
280			A	A		
281			A	B		
282			A	B		
283			A	B		
284			A	B		
285			A	A		
286			B	A		
287			B	A		
288			A	A		

Соединение #	Связывание HSP90a (BODIPY) ¹	Связывание HSP90a (FITC) ²	Связывание KRAS (G12C) ³	MIA PaCa-2 CCK-8 ⁴	NCI-H23 CCK-8 ⁵	NCI-H358 CCK-8 ⁶
289			A	A		
290			A	A		
291				A		
292				B		
293	A		C	B		
294	A		C	C		
295	A		B	C		
296	A		B	C		
297	A		C	C		
298	A		C	B		
299	A		B	C		
300	A		A	A		
301	A		B	B		
302	A		B	B		
303	A		B	B		
304	A		B	A		
305	A			B		
306	A			C		
307	A		A	A		
308	A		A	A		
309	A		A	B		
310	A		A	A		
311	A		A	A		
312	A		A	C		
313	A		A	A		
314	A		A	A		
315	A		A	C		
316						
317	A		A	B		
318	A		A	B		
319	A		A	B		
320	A		A	B		
321	A		A	B		
322						
323	A		A	A		
324	A		B	B		
325	A		A	C		

Соединение #	Связывание HSP90a (BODIPY) ¹	Связывание HSP90a (FITC) ²	Связывание KRAS (G12C) ³	MIA PaCa-2 CCK-8 ⁴	NCI-H23 CCK-8 ⁵	NCI-H358 CCK-8 ⁶
326	A		A	B		
327	A		A	B		
328	A		A	C		
329	A		B	C		
330	A		B	B		
331	A		A	A		
332	A		A	A		
333	A		B	A		
334	A		A	A		
335	A		A	C		
336	A		A	B		
337	A		B	B		
338	B		A	C		
339	A		B	B		
340	A		A	B		
341	A		A	B		
342	A		A	B		
343	A		A	B		
344	A		A	B		
345	A		A	B		
346	A		A	B		
347	A		A	B		
348	A		A	B		
349	A		A	C		
350	A		A	B		
351	A		A	B		

¹ Анализ связывания HSP90 α с помощью FP (BODIPY): A. IC50<100 нМ; B. IC50=100-1000 нМ; C. IC50>1000 нМ; ² Анализ связывания HSP90 α с помощью FP (FITC): A. IC50<100 нМ; B. IC50=100-1000 нМ; C. IC50>1000 нМ; ³ Анализ KRAS(G12C)/SOS1 HTRF: A. IC50<100 нМ; B. IC50=100-1000 нМ; C. IC50>1000 нМ; ⁴ Анализ пролиферации MIA PaCa-2 CCK-8: A. EC50<100 нМ; B. EC50=100-1000 нМ; C. EC50>1000 нМ; ⁵ Анализ пролиферации NCI-H23 CCK-8: A. EC50<100 нМ; B. EC50=100-1000 нМ; C. EC50>1000 нМ; ⁶ Анализ пролиферации NCI-H358 CCK-8: A. EC50<100 нМ; B. EC50=100-1000 нМ; C. EC50>1000 нМ

Таблица 2: Деградация ERBB2 и KRAS(G12C) соединениями

Соеди н#	Деграда ция ERBB2 ¹	Деграда ция KRAS (G12C) (10 000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (5000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (2500 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (1250 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (625 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (312,5 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (156,2 нМ) ²	LU65 А при 6Н DC50 (нМ) ³
10	С								
11	С								
12	С								
14	В								
16	С	С	С	С	С	С	С	С	
17	В								
18	С								
19	С								
21	В								
23	В								
24	В								
25	С								
53	С								
54	В								
55	В								
58	С								
60	В								
61	В								
62	В								
64	С								
76	В								
77	В								
78	В								
103	С								
104	С								
125	С								
139		С	С	С	С	С	С	С	
148	В	В	С	С	С	С	С	С	
152	С								
153	С	С	С	С	С	С	С	С	
154	С								
155	С								
156	В								

Соеди н#	Деграда ция ERBB2 ¹	Деграда ция KRAS (G12C) (10 000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (5000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (2500 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (1250 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (625 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (312,5 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (156,2 нМ) ²	LU65 А при 6Н DC50 (нМ) ³
157	С	С	С	С	С	С	С	С	
158		С	С	С	С	С	С	С	
159		С	С	С	С	С	С	С	
160	С								
161	С								
168		В	В	В	В	С	С	С	
172	С								
183		А	А	В	В	С	С	С	
185		А	А	А	В	С	С	С	
186		В							С
187									
188									
189									
190									
191									
192	В								В
193	В								В
194									
195									
196	С								
197									
198									
199									
200									
201									
202									
203									
204									
205	С								
206	В								С
207	В								
208	В								
209	С								
210	В								

Соеди н#	Деграда ция ERBB2 ¹	Деграда ция KRAS (G12C) (10 000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (5000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (2500 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (1250 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (625 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (312,5 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (156,2 нМ) ²	LU65 А при 6Н DC50 (нМ) ³
211									
212									
213									С
214									
215	С								
216									
217									
218									
219									С
220									С
221									
222									
223									В
224	В								С
225	В								С
226									
227	С								С
228									С
229									С
230									С
231									С
232									С
233									С
234									С
235									С
236									С
237									С
238									
239									
240	В								В
241									С
242									
243									
244	В								В

Соеди н#	Деграда ция ERBB2 ¹	Деграда ция KRAS (G12C) (10 000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (5000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (2500 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (1250 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (625 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (312,5 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (156,2 нМ) ²	LU65 А при 6Н DC50 (нМ) ³
245	В								С
246	В								С
247	С								С
248									В
249									
250									С
251									С
252									С
253									С
254									С
255									В
256									С
257									В
258									В
259									А
260									С
261									В
262									В
263									С
264									В
265									С
266									В
267									
268									С
269									С
270									В
271									В
272									А
273									В
274									С
275									В
276									С
277									С
278									В

Соеди н#	Деграда ция ERBB2 ¹	Деграда ция KRAS (G12C) (10 000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (5000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (2500 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (1250 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (625 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (312,5 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (156,2 нМ) ²	LU65 А при 6Н DC50 (нМ) ³
279									В
280									В
281									В
282									В
283									А
284									В
285									В
286									С
287									С
288									С
289									С
290									С
291									
292									
293									
294									
295									
296									
297									
298									
299									
300									
301									
302									
303									
304	В								
305									
306	С								
307	В								
308	В								
309									
310									
311									
312									

Соеди н#	Деграда ция ERBB2 ¹	Деграда ция KRAS (G12C) (10 000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (5000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (2500 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (1250 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (625 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (312,5 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (156,2 нМ) ²	LU65 А при 6Н DC50 (нМ) ³
313	В								
314	В								
315									
316									
317									
318									
319									В
320	С								
321									
322									
323	В								
324	В								
325									
326	С								В
327									
328									
329									
330									
331									
332									
333									
334	В								В
335									
336									С
337									
338									
339									
340									
341									
342									
343									
344									
345									
346									В

Соеди н#	Деграда ция ERBB2 ¹	Деграда ция KRAS (G12C) (10 000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (5000 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (2500 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (1250 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (625 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (312,5 нМ) ²	Деграда ция KRAS (G12C) (156,2 нМ) ²	LU65 А при 6Н DC50 (нМ) ³
347									С
348									В
349									В
350									В
351									В

¹ Анализ деградации белка методом проточной цитометрии ERBB2 в клетках BT-474: А. DC50<100 нМ; В. DC50=100-1000 нМ; С. DC50>1000 нМ; ² Вестерн-блот-анализ деградации белка KRAS(G12C) в клетках MIA PaCa-2: А. Деградация >66%; В.

5 Деградация 33-66%; С. Деградация <33%; ³ Вестерн-блот-анализ деградации белка KRAS(G12C) в клетках LU65A: А. DC50<100 нМ; В. DC50=100-1000 нМ; С. DC50>1000 нМ

10 Модификации и вариации описанных способов и композиций по настоящему изобретению будут очевидны для специалистов в данной области техники без отклонения от объема и сущности настоящего изобретения. Хотя изобретение было описано в связи с конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что заявленное изобретение не должно чрезмерно ограничиваться такими конкретными вариантами осуществления. Действительно, специалисты в соответствующей области, к которой относится данное

15 изобретение, предполагают, что различные модификации описанных способов осуществления изобретения находятся в пределах объема изобретения, представленного следующей формулой изобретения.

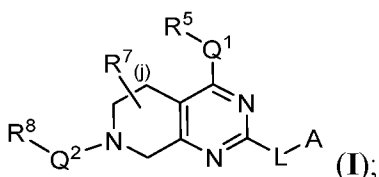
ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

20 Все патенты и публикации, упомянутые в этом описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый независимый патент и публикация были специально и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

Перечень пунктов формулы изобретения:

1. Соединение Формулы I:



5

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой химический фрагмент, который связывает белок HSP90;

L представляет собой линкер;

Q¹ представляет собой азотсодержащее гетероарильное или гетероциклическое
10 кольцо, каждое из которых необязательно замещено 1-3 группами, выбранными из R⁶;

R⁵ представляет собой -C(O)Y или -S(O)₂Y;

Y представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил,
галоген(C₂-C₆)алкенил, NH₂, -NH(C₁-C₆)алкил, -N[(C₁-C₆)алкил]₂, NHNH₂ или NHOH, при
этом указанный (C₂-C₆)алкенил сам по себе или как указано в галоген(C₂-C₆)алкениле,
15 необязательно замещен (C₁-C₆)алкилом, галоген(C₁-C₆)алкилом, гетероалкилом,
гидрокси(C₁-C₆)алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)алкилом или -C(O)N[(C₁-C₆)алкилом]₂;

R⁶ представляет собой (C₁-C₆)алкил, гало(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, гало(C₁-
C₆)алкокси, гидрокси(C₁-C₆)алкил, циано(C₁-C₆)алкил, оксо, циано, гетероалкил, -C(O)OH,
-C(O)O(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)алкил, или -C(O)N[(C₁-C₆)алкил]₂, при
20 этом указанный (C₁-C₆)алкил необязательно замещен гетероариллом;

R⁷ представляет собой галоген, гидроксил, (C₁-C₆)алкил, гало(C₁-C₆)алкил, (C₁-
C₆)алкокси, гало(C₁-C₆)алкокси, циклоалкил, гетероалкил, гидрокси(C₁-C₆)алкил или S(C₁-
C₆)алкил;

j равен 1 или 2;

Q² представляет собой связь, -C(O)- или (C₁-C₃)алкилен;

R⁸ представляет собой циклоалкил, гетероциклический, арил или гетероарил, каждый из
которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R⁹;

R⁹ представляет собой галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, галоген(C₂-
C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, оксо, циано, -(C₁-C₆)алкилOR^c, -(C₁-C₆)алкилN(R^d)₂, -(C₁-
30 C₆)алкилC(O)OR^d, OH, -(C₁-C₆)алкилC(O)N(R^d)₂, -(C₁-C₆)алкилO(C₁-C₆)алкилN(R^d)₂, -(C₁-
C₆)алкилSOR^d, -(C₁-C₆)алкилS(O)₂R^d, -(C₁-C₆)алкилSON(R^d)₂, -(C₁-C₆)алкилSO₂N(R^d)₂, -(C₁-
C₆)алкилциклоалкил, -(C₁-C₆)алкилгетероциклический, -(C₁-C₆)алкилгетероарил, -(C₁-

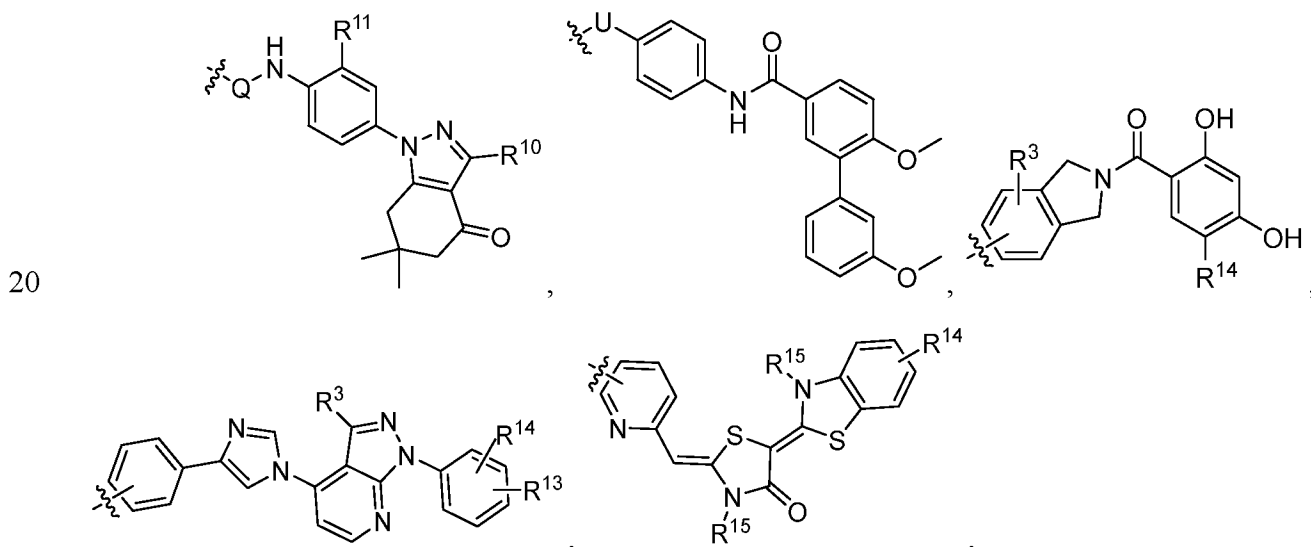
С₆)алкиларил, -(С₁-С₆)алкокси, гало(С₁-С₆)алкокси, CN, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)N(R^d)₂, N(R^d)₂, -C(O)NR^d(С₁-С₆)алкилN(R^d)₂, -NR^d(С₁-С₆)алкилN(R^d)₂, -NR^d(С₁-С₆)алкилOR^d, -SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, или CN, при этом каждый арил, циклоалкил, гетероциклоалкил и гетероарил
 5 отдельно и в сочетании с -(С₁-С₆)алкилциклоалкилом, -(С₁-С₆)алкилгетероциклоалкилом, -(С₁-С₆)алкилгетероариллом, -(С₁-С₆)алкилариллом необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из R^e;

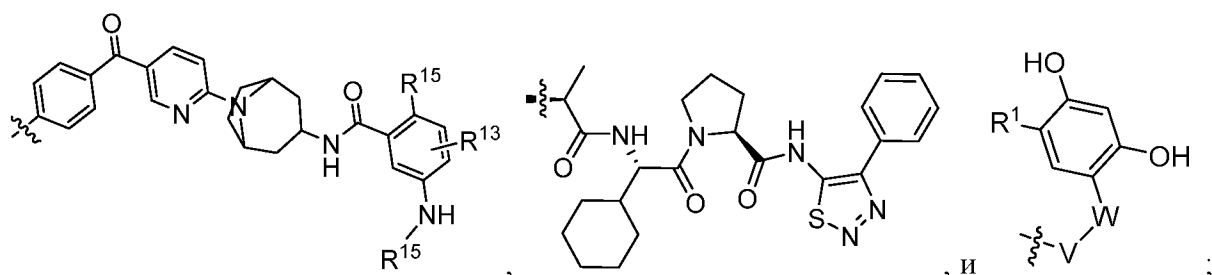
R^c и R^d каждый независимо выбран из водорода, С₁-С₆)алкила и гало(С₁-С₆)алкила;

и

10 R^e выбран из галогена, оксо, CN, NO₂, -N(R^d)₂, -OR^d, -C(O)OR^d, (С₁-С₆)алкила, -(С₁-С₆)алкилOR^c, гало(С₁-С₆)алкила, (С₁-С₆)алкокси, гало(С₁-С₆)алкокси, -(С₁-С₆)алкилC(O)OR^d, -(С₁-С₆)алкилC(O)N(R^d)₂, (С₂-С₆)алкенила, гало(С₂-С₆)алкенила, (С₂-С₆)алкинила, -(С₁-С₆)алкилSR^d, -(С₁-С₆)алкилOR^c, -(С₁-С₆)алкилN(R^d)₂, -C(O)N(R^d)₂, -C(O)NR^dС₁₋₆алкилN(R^d)₂, -NR^dС₁₋₆алкилN(R^d)₂, -NR^dС₁₋₆алкилOR^d, -
 15 SOR^d, -S(O)₂R^d, -SON(R^d)₂, -SO₂N(R^d)₂, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А выбран из





где

Q и U каждый независимо выбран из фенила, гетероарила, гетероциклила и циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R^2 ;

R^{13} и R^{14} каждый независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, (C_1-C_4) алкила, гало (C_1-C_4) алкила и $-C(O)NR^aR^b$;

R^{15} представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил или гало (C_1-C_4) алкил;

W представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^2 ;

V представляет собой фенил или 5-9-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^3 ;

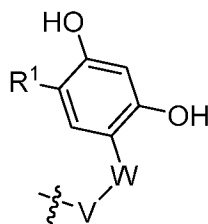
R^1 представляет собой галоген, (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси или гало (C_1-C_4) алкокси;

R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_6) алкенил, галоген (C_2-C_6) алкинил, (C_2-C_6) алкинил, галоген (C_2-C_6) алкинил, CN , $-C_{1-4}$ алкил OR^a , $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)NR^a(C_{1-4}$ алкилен) OR^a , $-C(O)NR^a(C_{1-4}$ алкилен) NR^aR^b , $-C(O)NR^a(C_{1-4}$ алкилен) OR , $-NR^aR^b$, $-O(C_{1-4}$ алкилен) NR^aR^b , $-SH$, $-S(C_{1-4}$ алкил), $-C_{1-4}$ алкил NR^aR^b , $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^a(C_{1-4}$ алкил) OR^a , $-NR^a(C_{1-4}$ алкил) NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, фенил или 5-7-членный гетероарил, при этом указанный фенил и 5-7-членный гетероарил необязательно и независимо замещены 1-3 группами, выбранными из R^4 ;

R^a и R^b каждый независимо выбран из водорода и (C_1-C_4) алкила, при этом указанный (C_1-C_4) алкил необязательно замещен одним или большим количеством атомов галогена или 3-7-членным гетероциклилом, или обоими; и

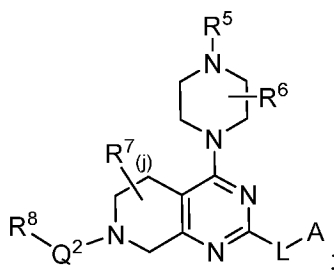
R^3 и R^4 каждый независимо представляют собой галоген, $-NR^aR^b$, (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкокси или галоген $((C_1-C_4))$ алкокси.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль,



отличающееся тем, что А представляет собой

5 4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что соединение имеет
Формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

10 5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль,
отличающееся тем, что R⁵ представляет собой –C(O)Y.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль,
отличающееся тем, что Y представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген(C₁-C₆)алкил, (C₂-
15 C₆)алкенил, галоген (C₂-C₆)алкенил или NH₂.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль,
отличающееся тем, что Y представляет собой C(O)CH₃, C(O)CHCH₂, C(O)CH₂CH₃,
C(O)CF₃, C(O)CFCH₂, C(O)CCH₃ или C(O)NH₂.

20

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль,
отличающееся тем, что Y представляет собой C(O)CHCH₂.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль,
25 отличающееся тем, что R⁶ представляет собой циано(C₁-C₆)алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^6 представляет собой CH_2CN .

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что j равен 0.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Q^2 представляет собой связь.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^8 представляет собой арил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^9 .

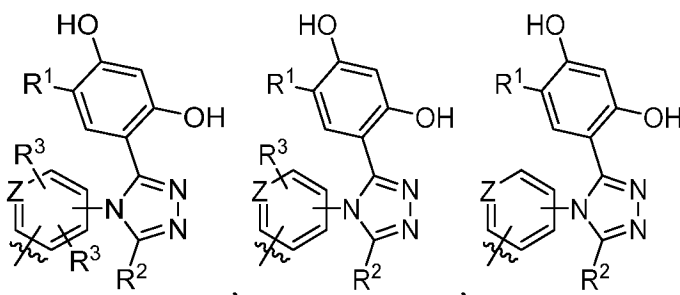
14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^8 представляет собой нафтил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R^9 .

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^9 выбран из галогена, (C_1-C_6) алкила и OH .

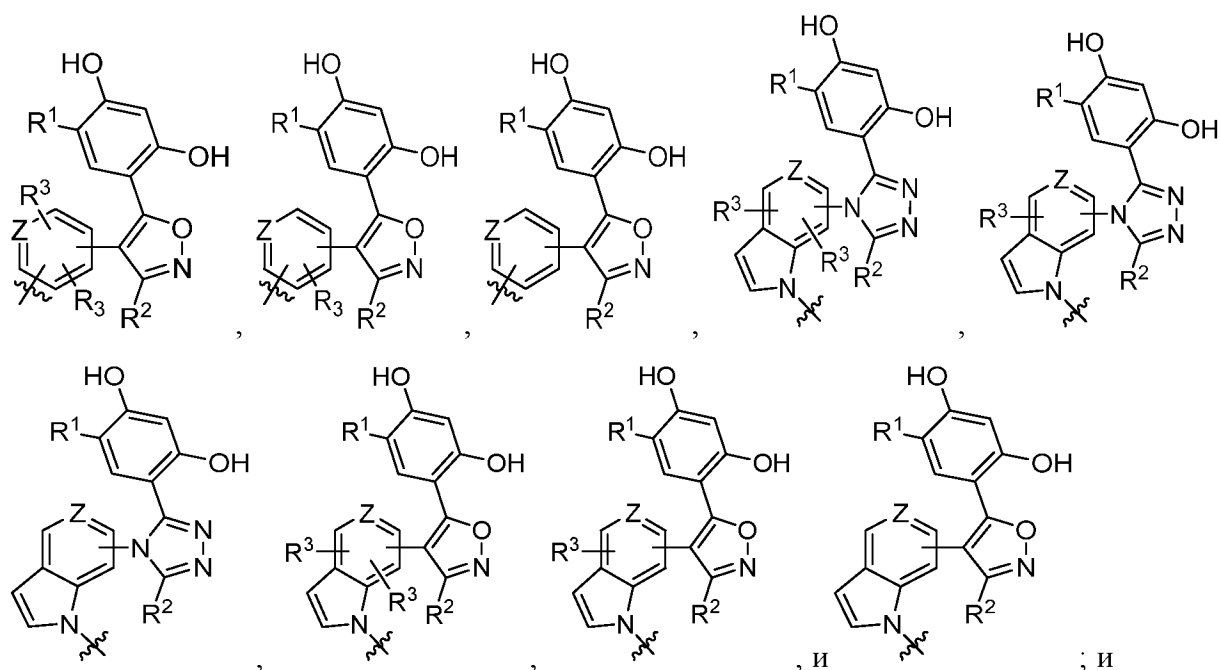
20

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^9 выбран из хлора и OH .

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль,



25 отличающееся тем, что A выбран из



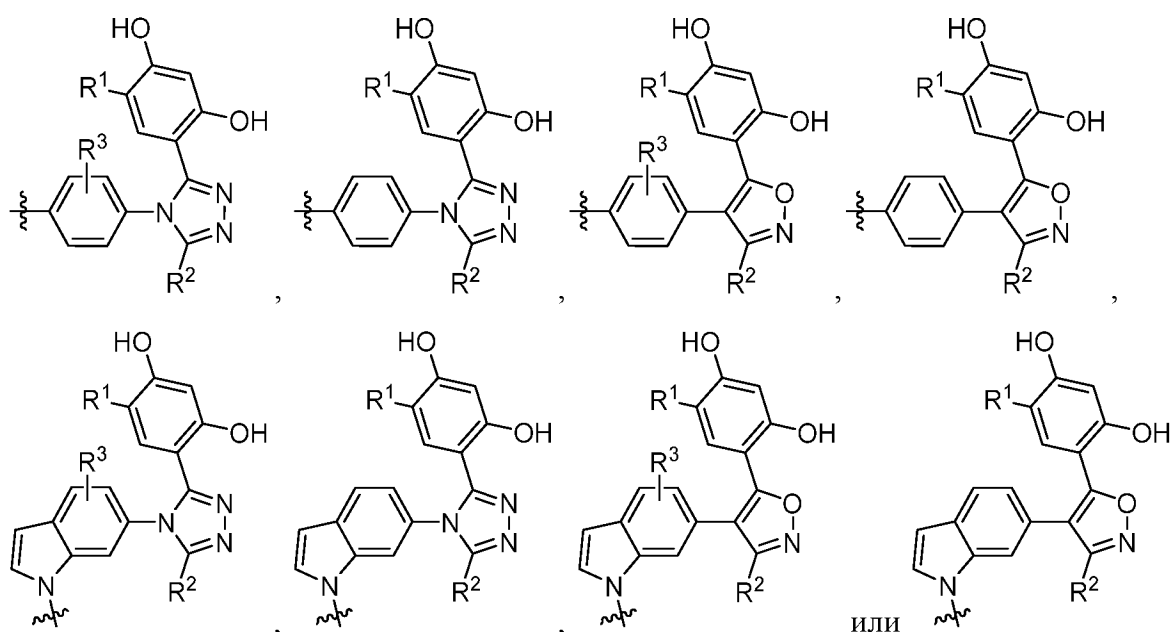
Z представляет собой N или CH.

5 18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z представляет собой CH.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что каждый R³ независимо представляет собой (C₁-C₄)алкил или галоген.

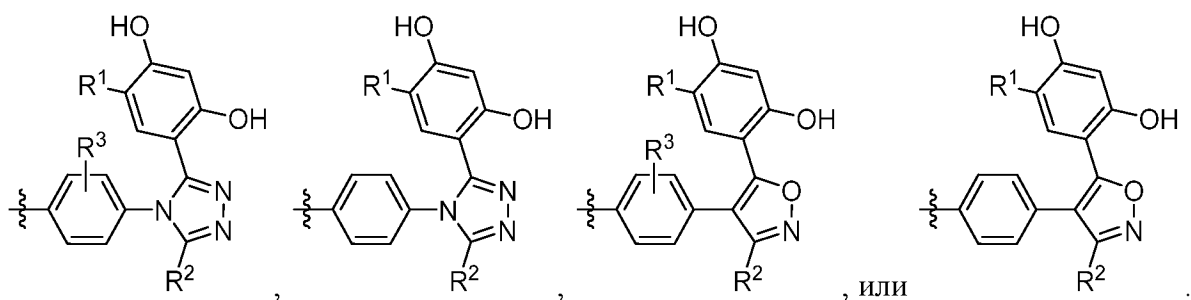
10

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что A представляет собой

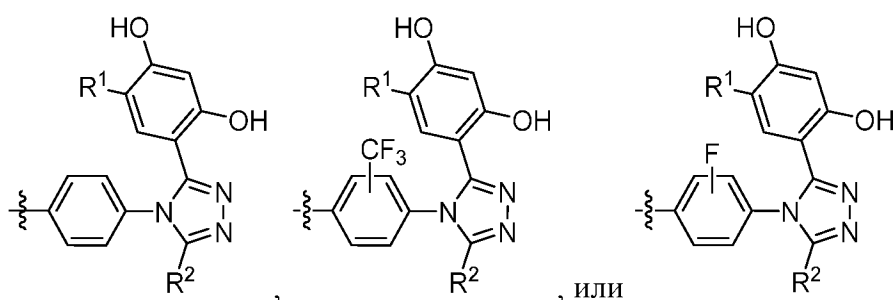


15

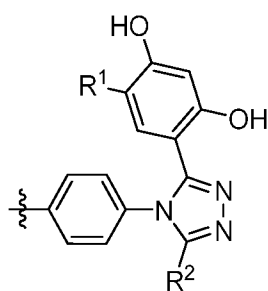
21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой



5 22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой



10 23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой



24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой галоген или (C₁-C₄)алкил.

15

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой хлор, изопропил, метил, пропил или этил.

20 26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой изопропил или этил.

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $-OR^a$, $-SR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, или $-C(O)NR^a(C_{1-4}\text{алкилен})NR^aR^b$.
- 5 28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^a и R^b независимо выбран из водорода и (C_1-C_4) алкила, при этом указанный (C_1-C_4) алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена или 6-членным гетероциклом.
- 10 29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой OH , $-C(O)NHCH_2CF_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)NHCH(CH_3)CF_3$, $-C(O)NH$ циклопропил, $-C(O)NH$ метилциклопропил, $C(O)NH_2$ или $-C(O)NH(CH_2)_2$ пиперидинил.
- 15 30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $-C(O)NHCH_2CF_3$ или OH .
31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой OH .
- 20 32. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что
- L представляет собой $-Het^1-X^1-*$, $-Het^1-Het^2-X^1-*$, $*-X^1-Het^1-X^2-Het^2-(CH_2)_mO-$, $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-Het^1-X^2-*$, $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-*$, $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-NR^c-(CH_2)_p-*$, $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-Het^1-X^2-Het^2-X^3-*$, $-O(CH_2)_m-X^1-Het^1-X^2-Het^2-X^3-*$, $-O(CH_2)_m-X^1-NR^c-(CH_2)_p-Het^1-X^2-Het^2-X^3-*$, $*-X^1-NR^c-(CH_2)_m-Het^1-X^2-Het^2-X^3-(CH_2)_p-NR^d-(CH_2)_p-$, $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-(CH)CH_3-Het^1-X^2-Het^3-X^3-*$, $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_p-Het^1-X^2-Het^2-X^3-*$, $-NR^c-(CH_2)_m-X^1-NR^d-(CH_2)_p-Het^1-X^2-Het^2-X^3-*$, $-NR^c-(CH_2)_m-NR^d-X^1-Het^1-X^2-*$, $*Het^1-X^1-Het^2-X^2-$, $*-Het^1-X^1-Het^2-X^2-O-$, $*-O(CH_2)_m-Het^1-(CH_2)_p-O(CH_2)_m-NR^c-X^2-$, $-O(CH_2)_m-Het^1-(CH_2)_p-O(CH_2)_m-NR^c-X^2-*$, $*-Het^1-O-(CH_2)_m-X^1-Het^2-X^2-$, $*-Het^1-O-(CH_2)_m-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_m-Het^2-X^2-$, $*-Het^1-X^1-NR^c-(CH_2)_m-$, $*-Het^1-X^1-Het^2-Het^3-X^2-$, $*-Het^1-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_m-$, $*-Het^1-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_nHet^2-(CH_2)_m-X^2-$, $*-Het^1-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-$, $*-Het^1-X^1-NR^c-(CH_2)_m-Het^2-X^2-Het^3-(CH_2)_m-$, $*-Het^1-X^1-Het^2-(CH_2)_m-Het^3-X^2-$, $*-Het^1-X^1-Het^2-$, $*-Het^1-X^1-NR^c-$, $*-Het^1-X^1-NR^c-(CH_2)_m-Phe-X^2-Het^2-(CH_2)_m-$, $*-Het^1-X^1-Het^2-Het^3-$, $*-Het^1-X^1-Het^2-(CH_2)_m-Het^3-X^2-(CH_2)_p-NR^c-(CH_2)_m-$, $*-Het^1-X^1-Het^2-(CH_2)_m-Het^3-$
- 25
- 30
- 35

$(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$, $^*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^3\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-}$, $^*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$, $^*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$, $^*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Phe-X}^2\text{-NR}^c\text{-X}^3\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Phe-X}^2\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-Phe-X}^1\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-Phe-}$
 5 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-}$, $^*\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Phe-NH-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-}$, $^*\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Phe-NH-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Phe-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$, $^*\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-}$ или $^*\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$;

* указывает место присоединения к А;

15 Het^1 , Het^2 и Het^3 каждый независимо представляет собой фенил, 4-6-членный гетероцикл, 5-7-членный гетероарил или 4-6-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен ($\text{C}_1\text{-C}_4$)алкилом;

X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой C(O) или $(\text{CH}_2)_i$; и

20 m , n , o , p , q и r каждый независимо представляет собой целые числа, выбранные из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой $\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-}$, $\text{-Het}^1\text{-Het}^2\text{-X}^1\text{-}$, $^*\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-(CH}_2)_m\text{O-}$, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-}$, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_p\text{-}$, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-}$, $\text{-O(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-}$, $\text{-O(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-}$, $^*\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^d\text{-}$, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-(CH)CH}_3\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-}$, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-(CH}_2)_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-}$, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-NR}^d\text{-(CH}_2)_p\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-}$, $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^d\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-}$, $^*\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$, $^*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-O-}$, $^*\text{-O(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-(CH}_2)_p\text{-O(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-X}^2\text{-}$, или $^*\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-}$.

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_p\text{-}$ или $\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-X}^1\text{-Het}^1\text{-X}^2\text{-Het}^2\text{-X}^3\text{-}$.

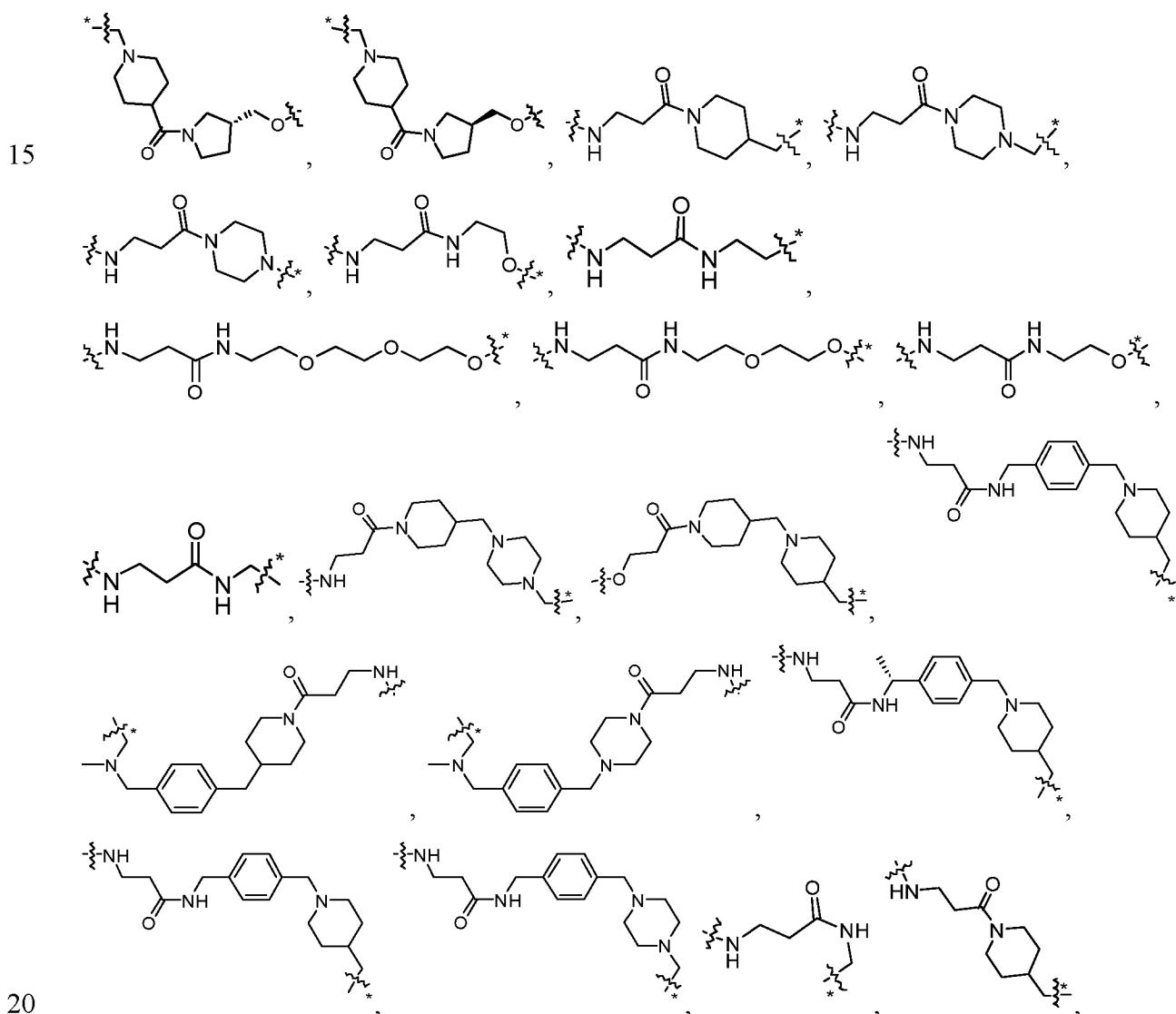
35

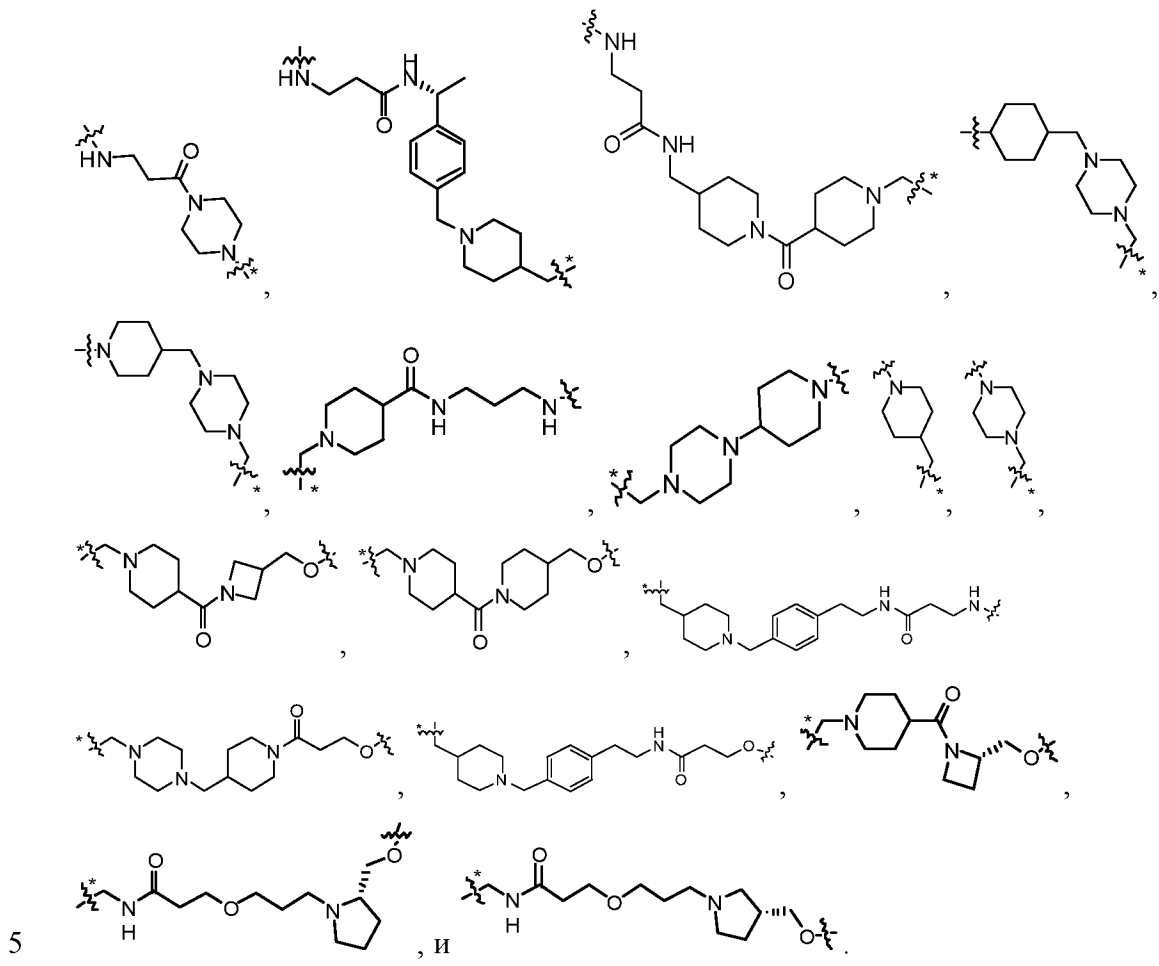
35. Соединение по любому из пп. 32-34 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Het¹ и Het² каждый независимо представляет собой фенил или 4-6-членный гетероциклил.

5 36. Соединение по любому из пп. 32-35 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый из Het¹ и Het² независимо представляет собой пиперидинил, фенил, азетидинил, пиперазинил или пирролидинил.

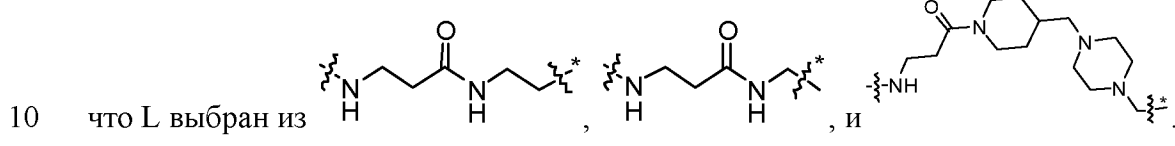
37. Соединение по любому из пп. 32-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый из m, n, o, p, q и r независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3.

38. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L выбран из

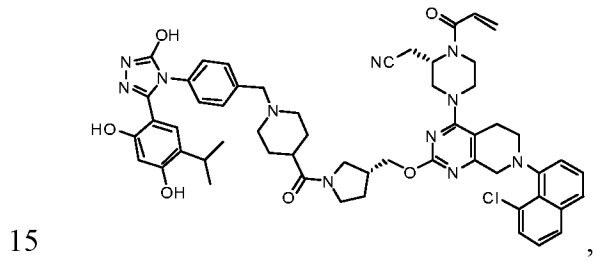


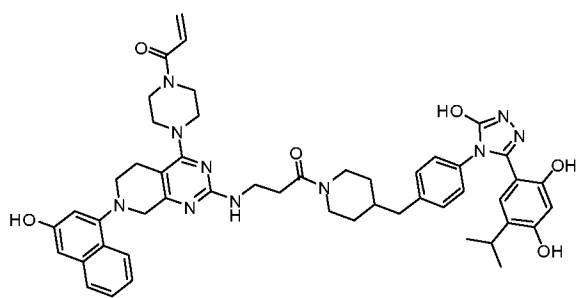


39. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем,

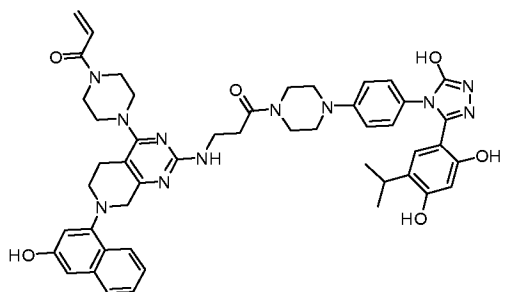


40. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выбрано из следующей структурной формулы:

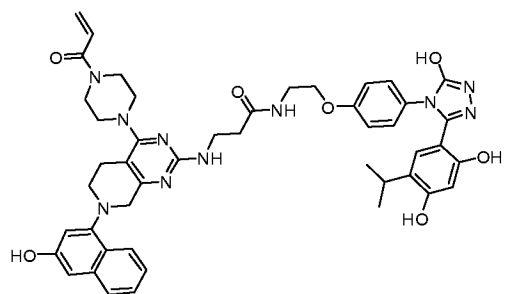




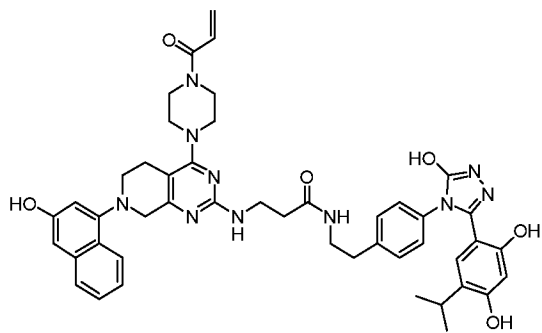
,



,

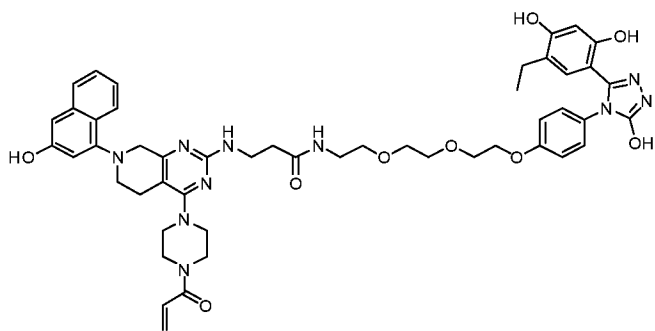


,

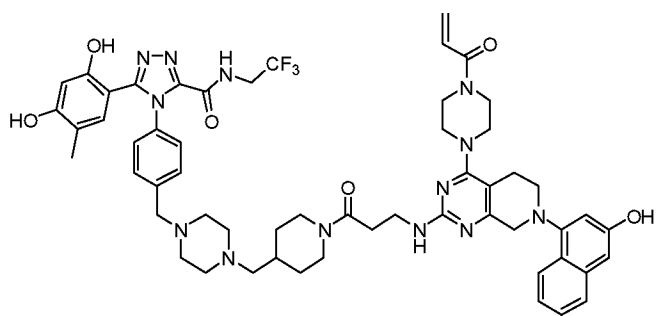
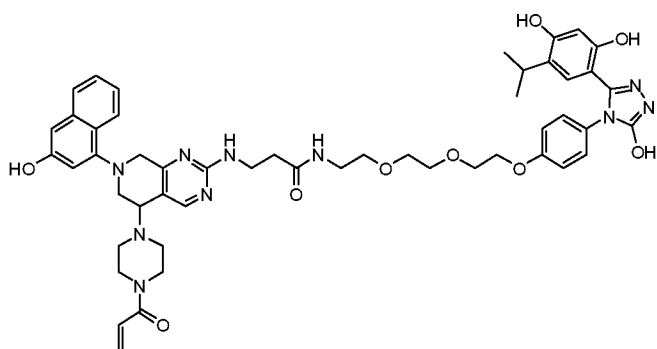
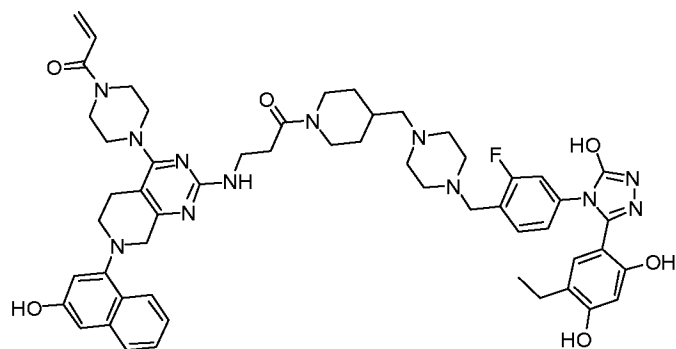
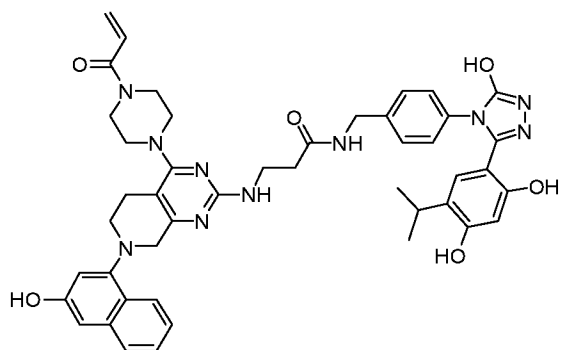
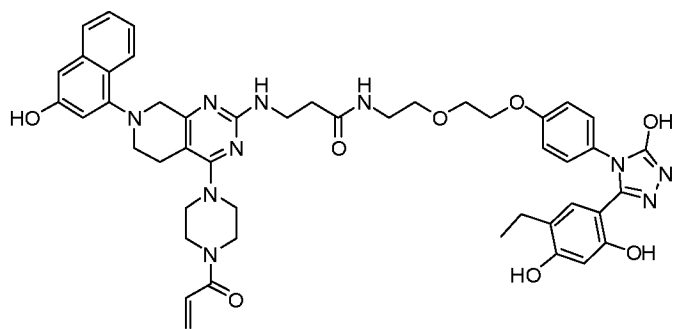


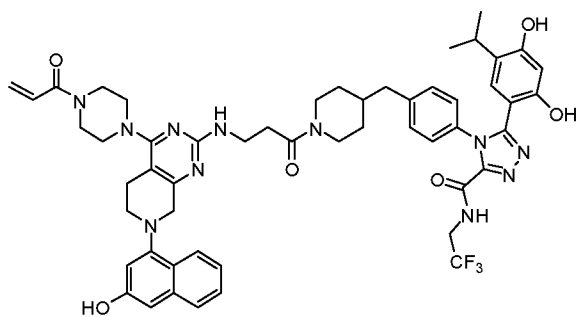
5

,

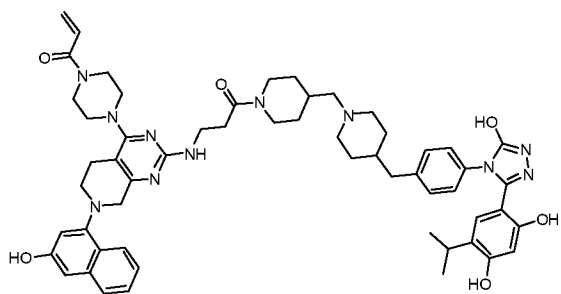


,

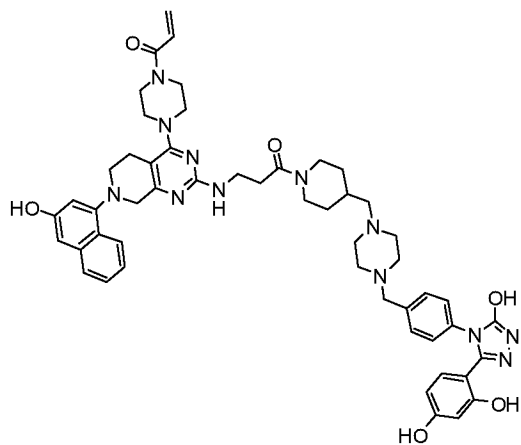




,

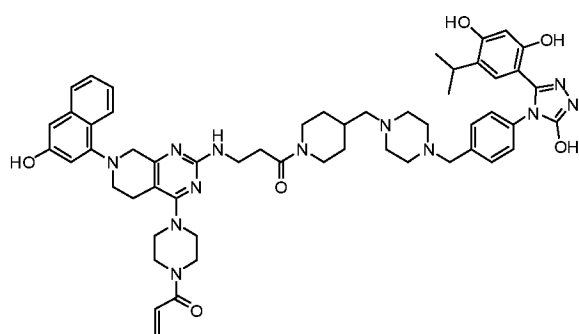


,

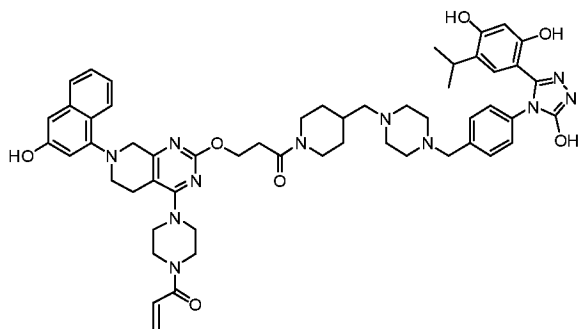


,

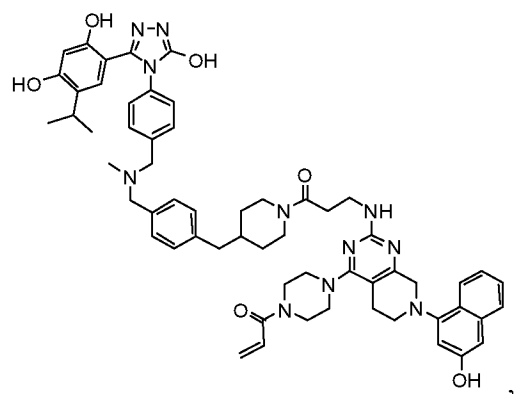
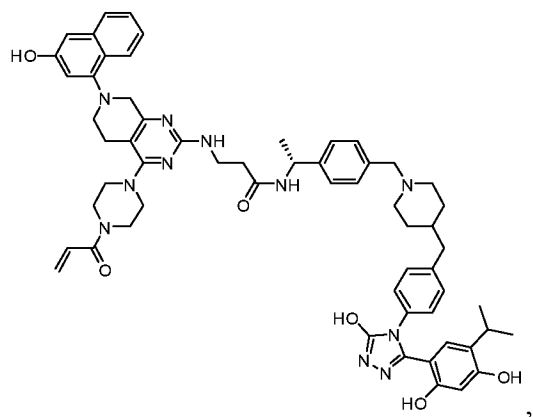
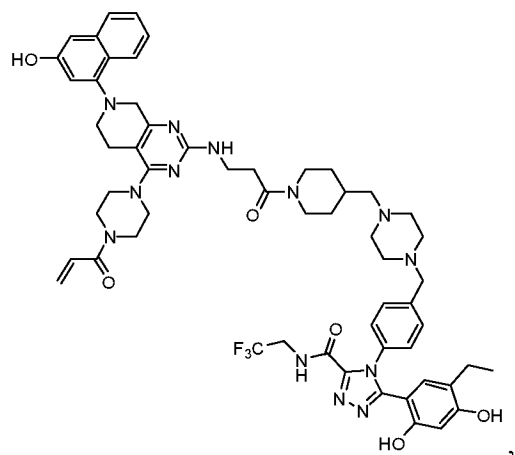
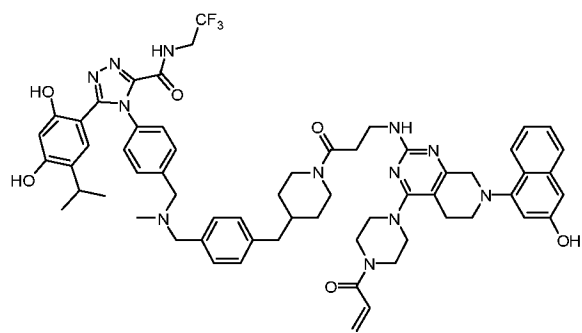
5

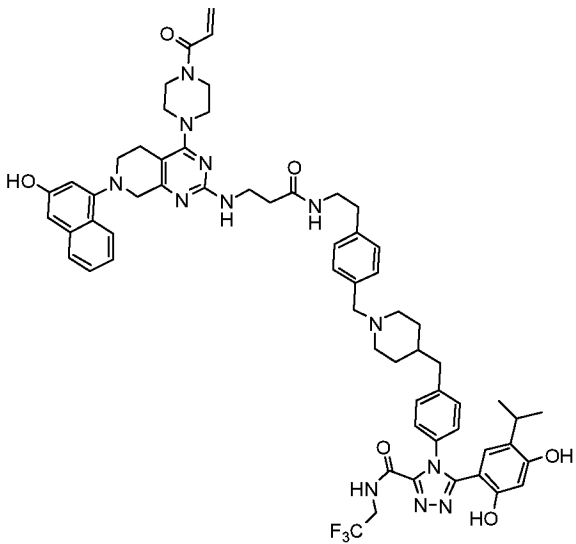
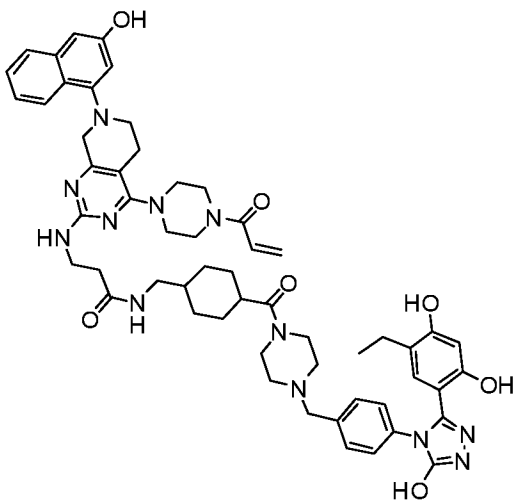
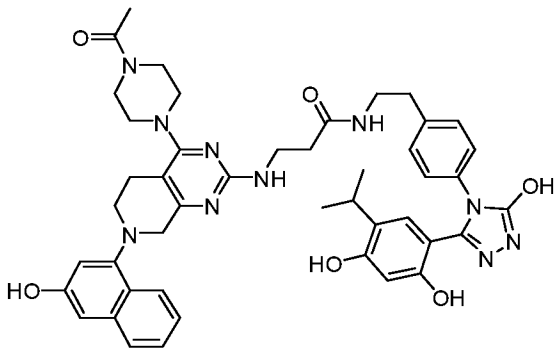
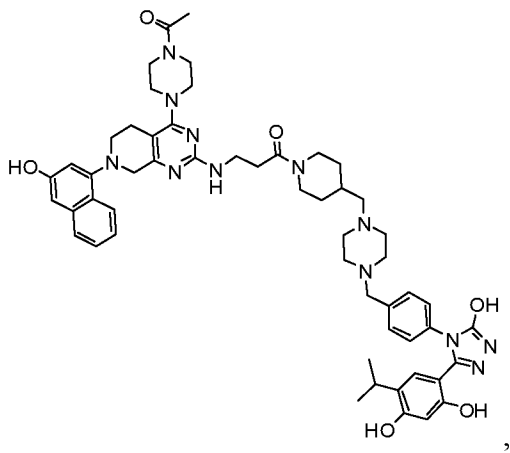


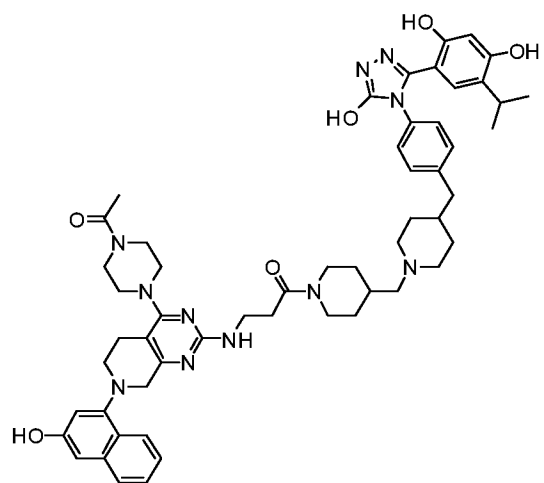
,



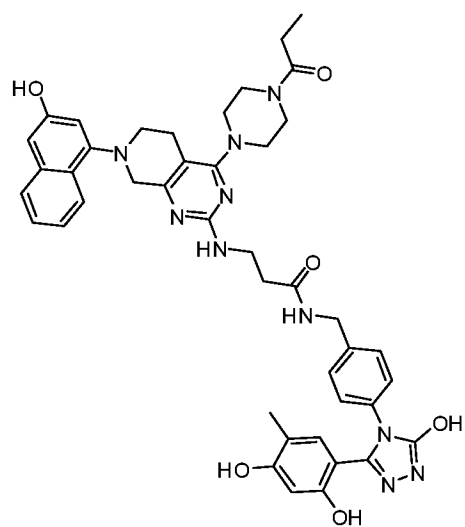
,



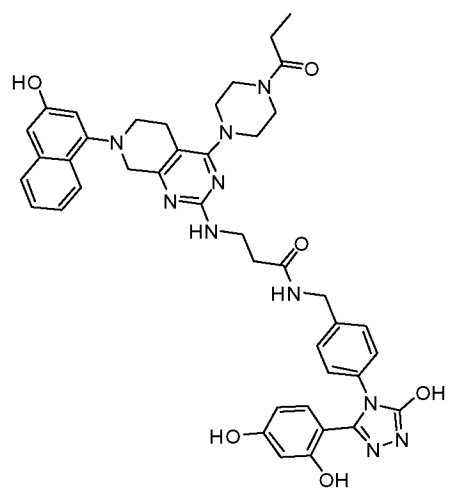




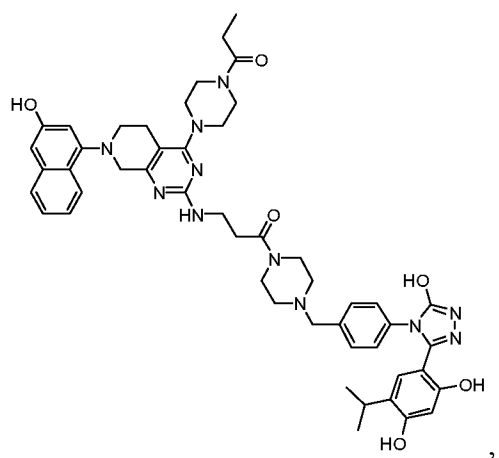
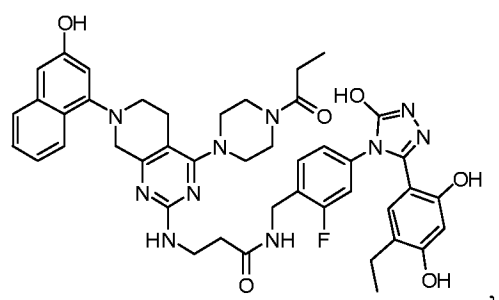
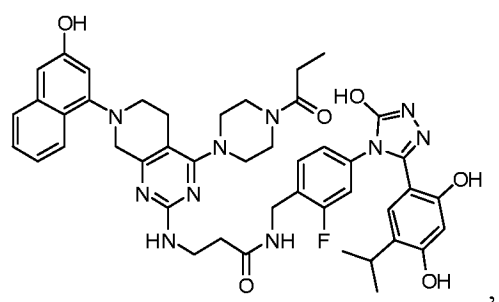
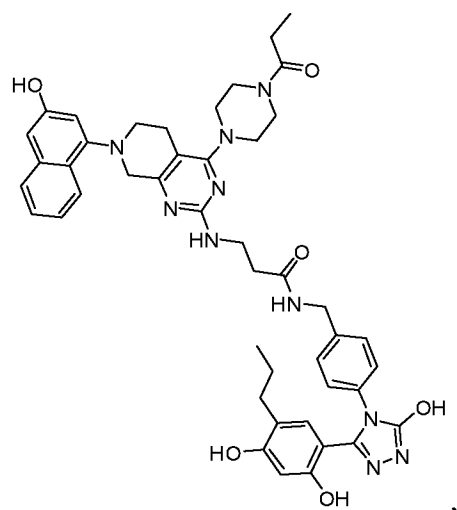
,

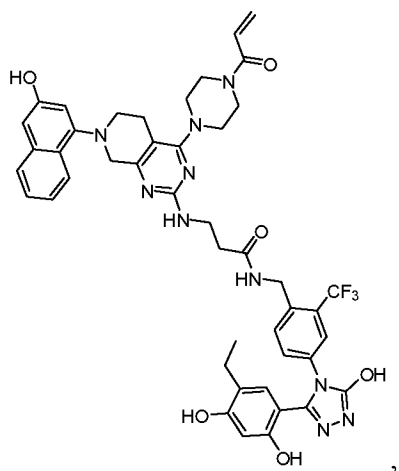
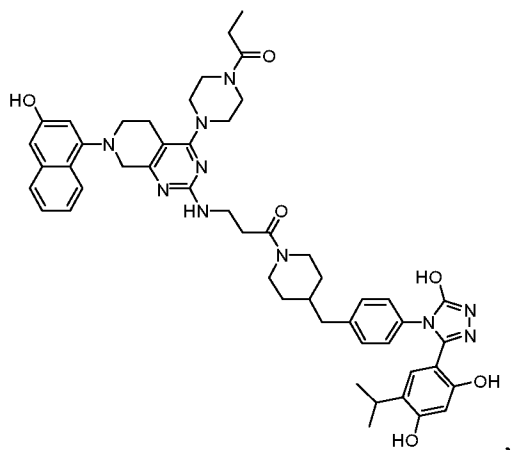
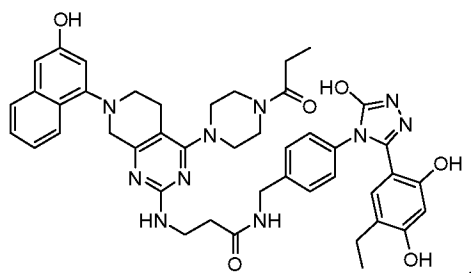
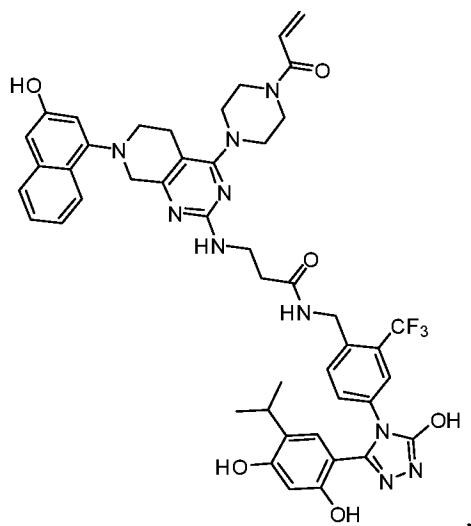


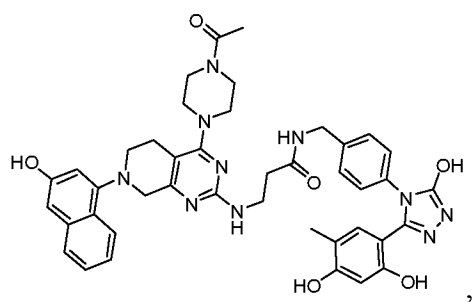
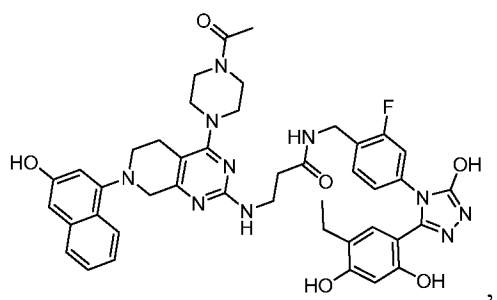
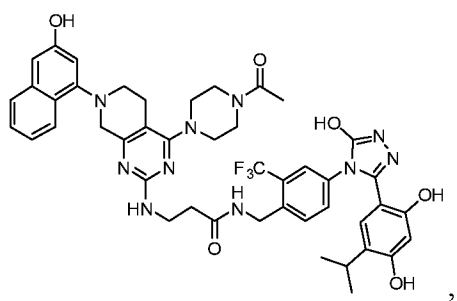
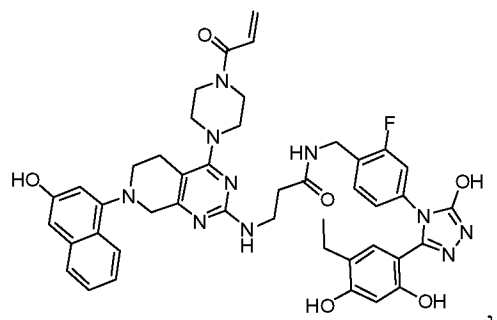
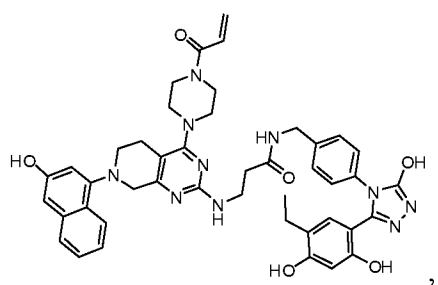
,



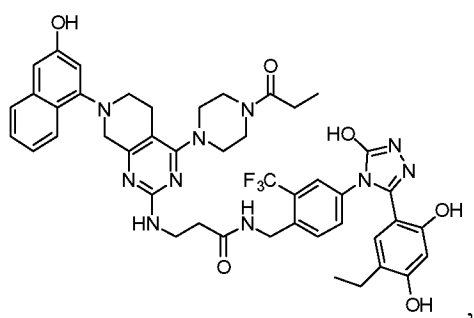
,

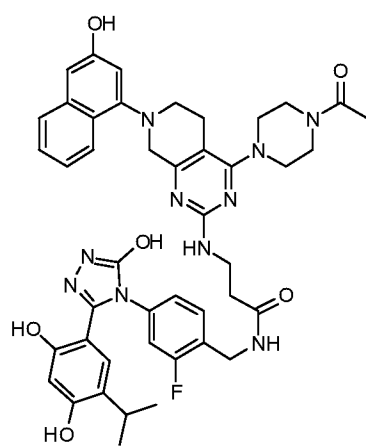
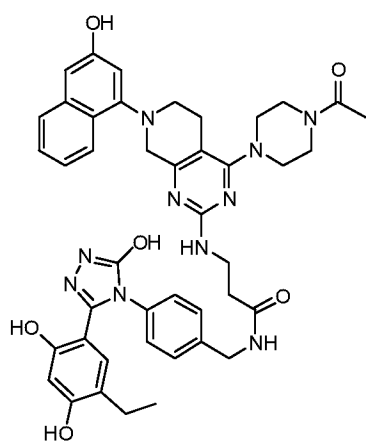
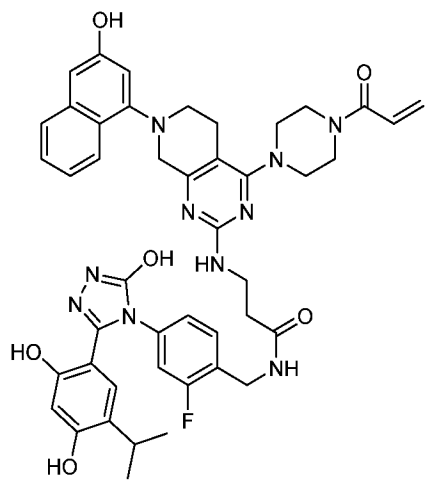
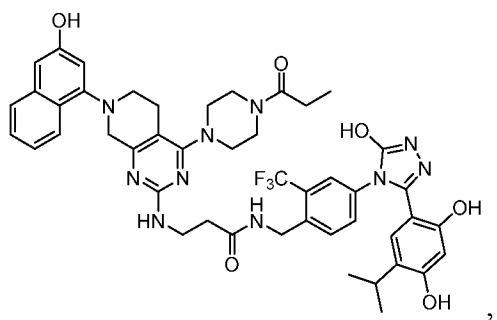


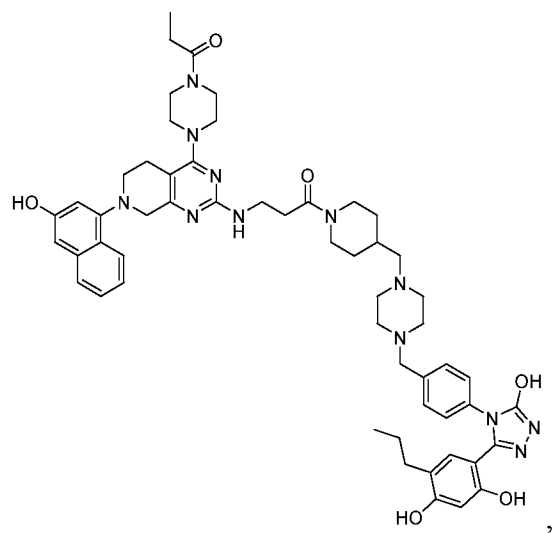
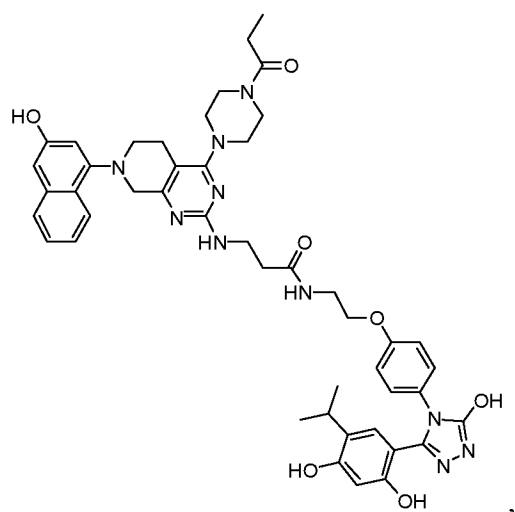
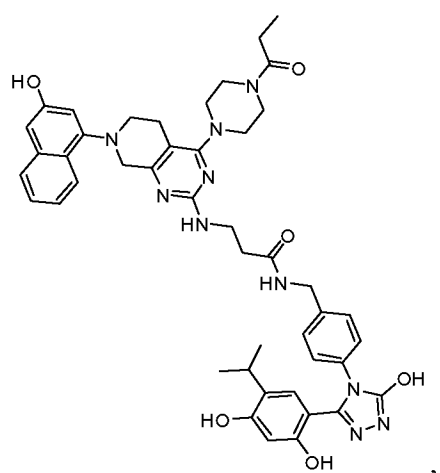


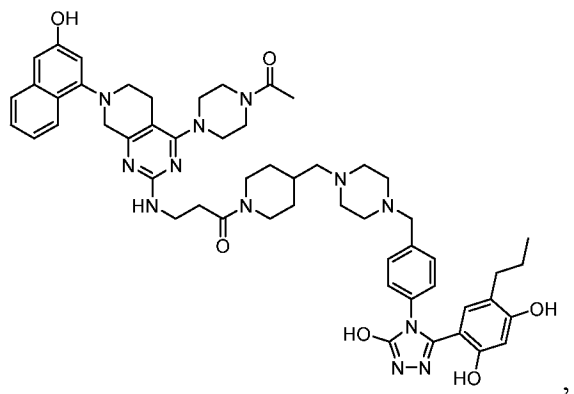
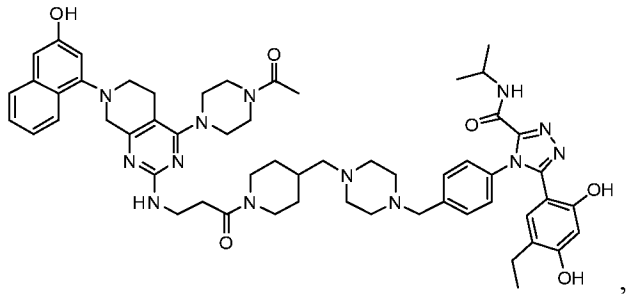
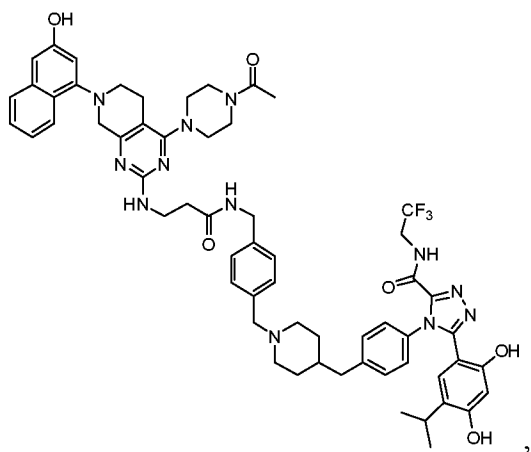
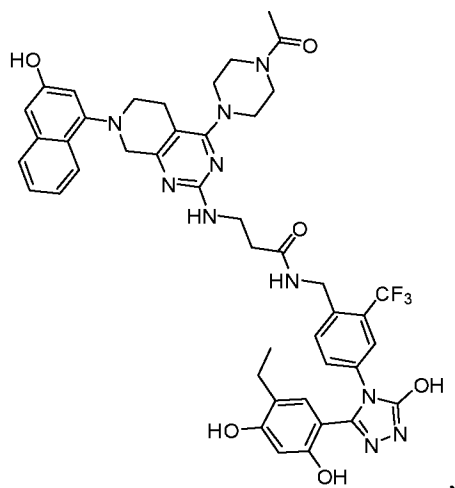


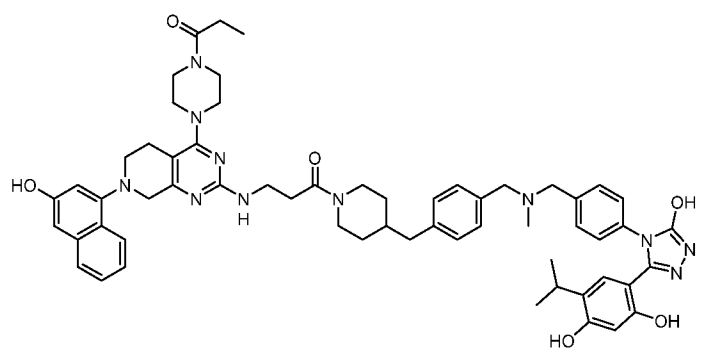
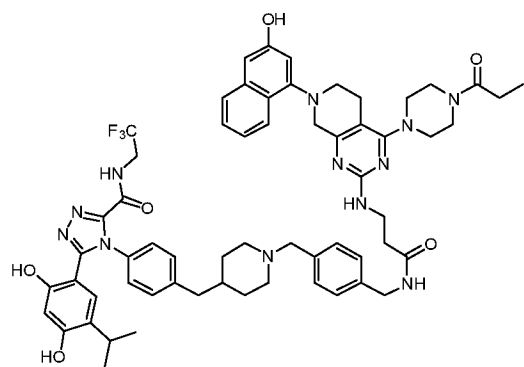
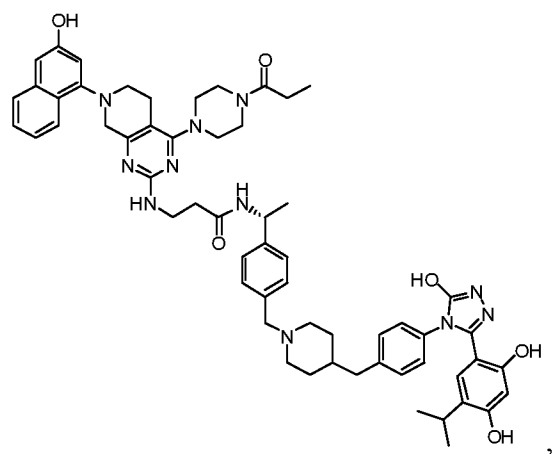
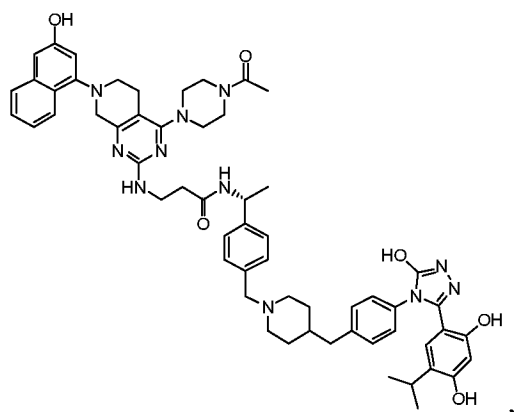
5

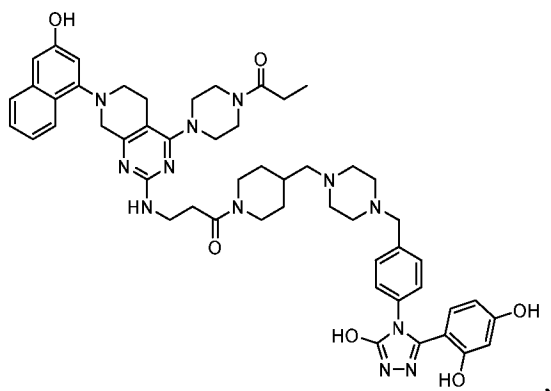
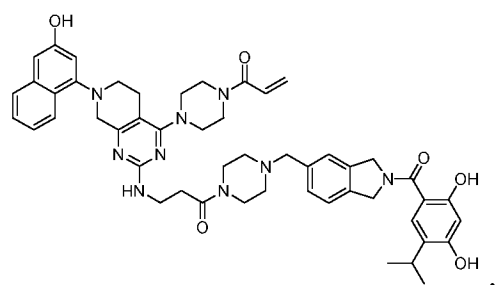
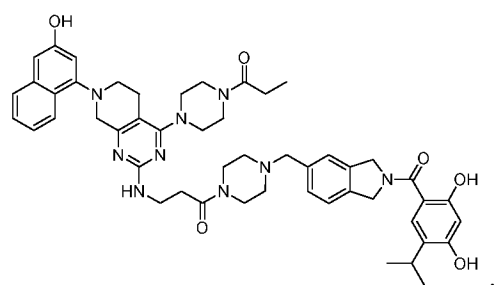
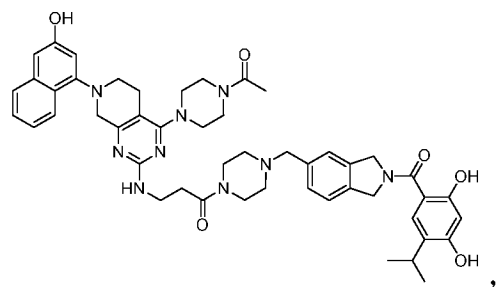
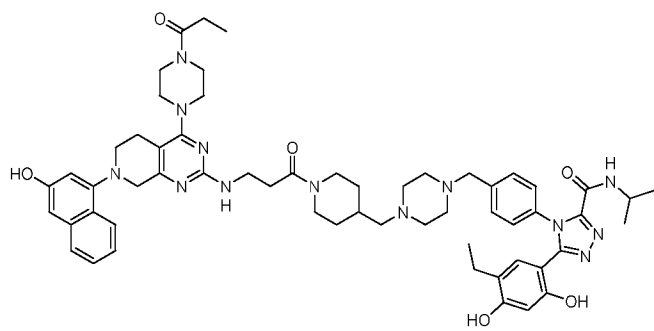




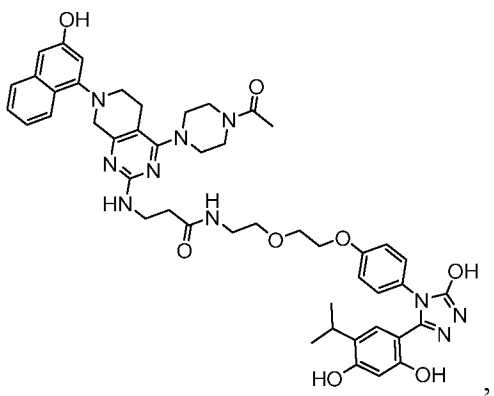
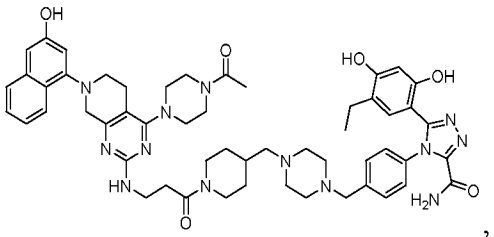
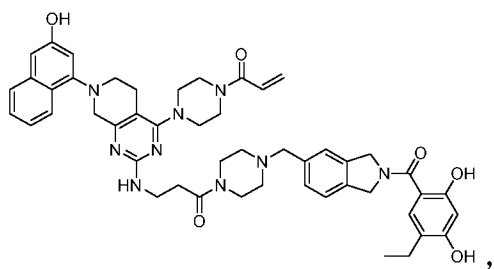
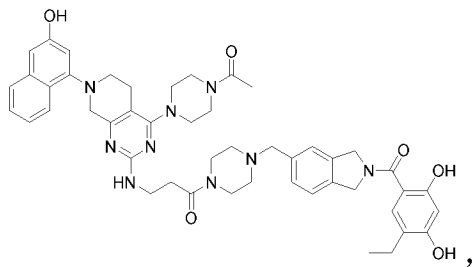
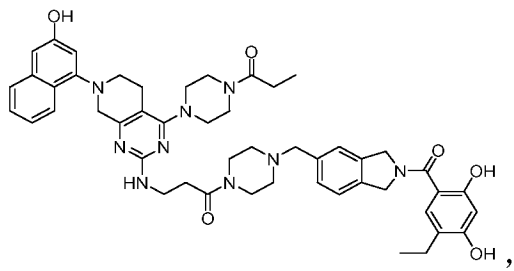




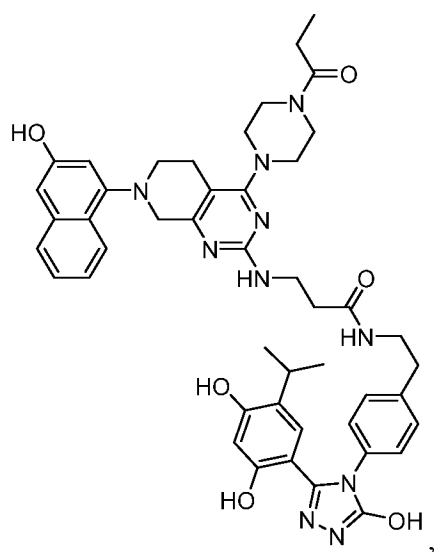
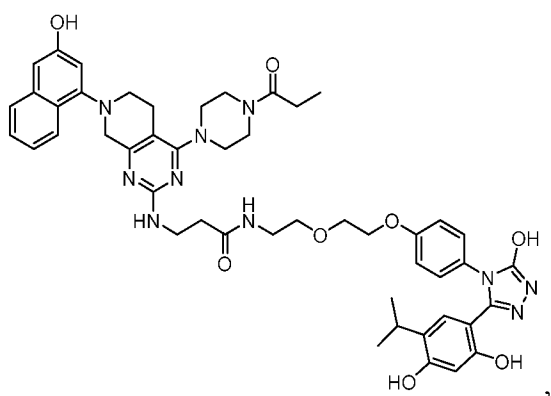
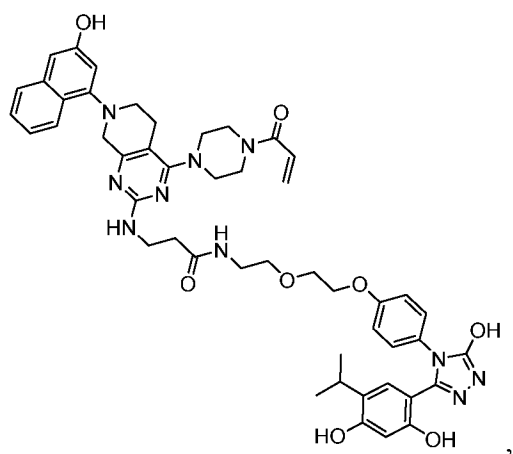
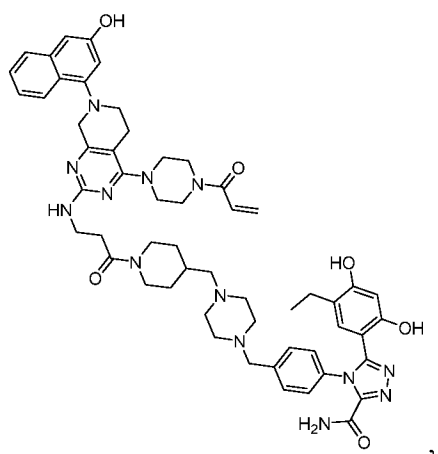


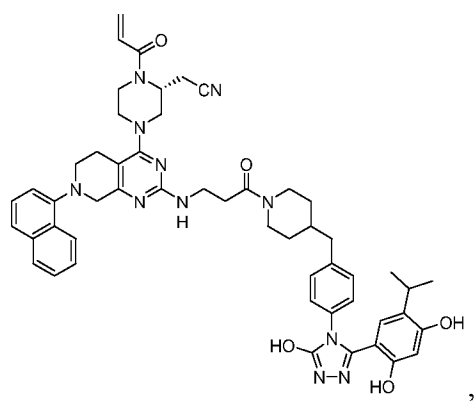
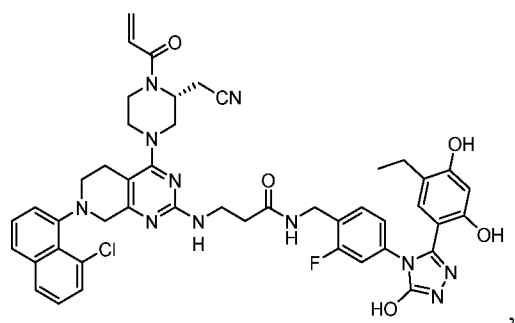
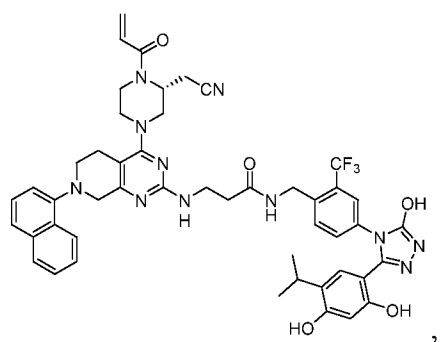
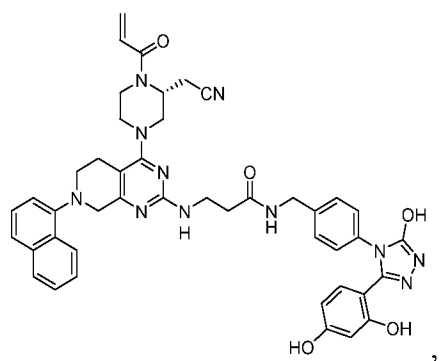
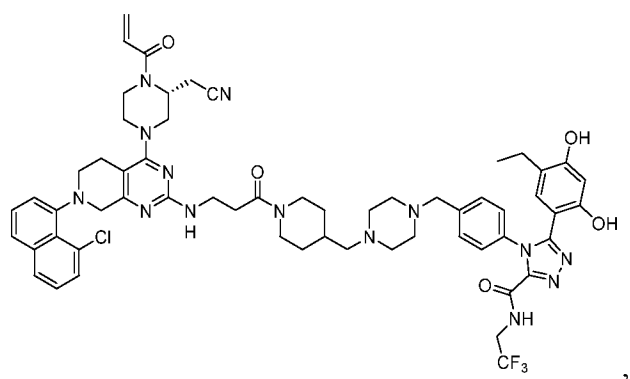


5

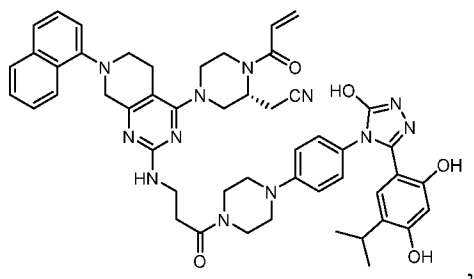
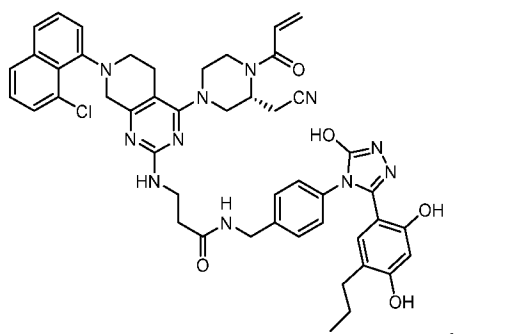
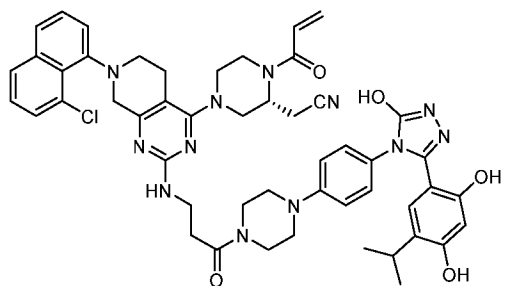
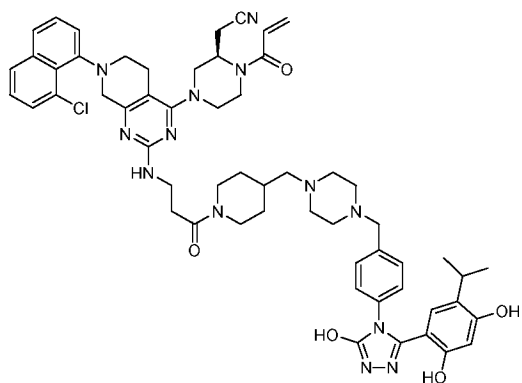
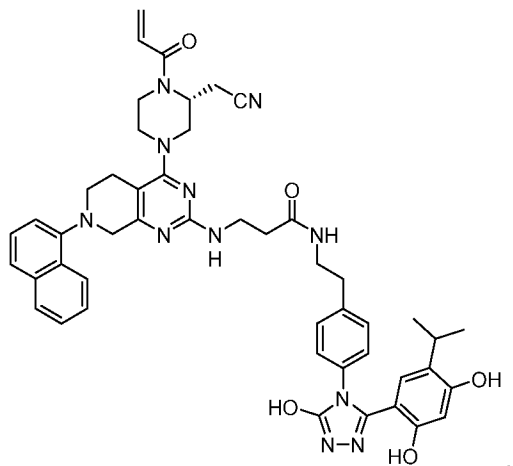


5

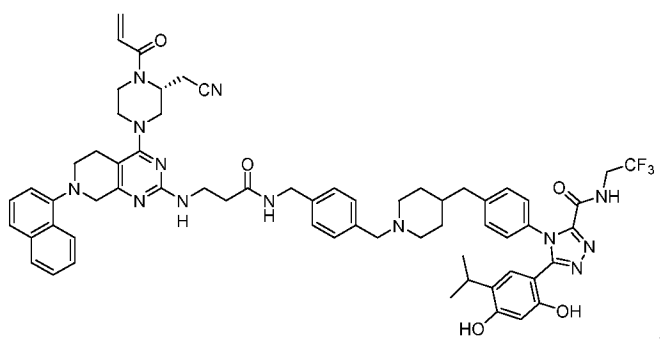
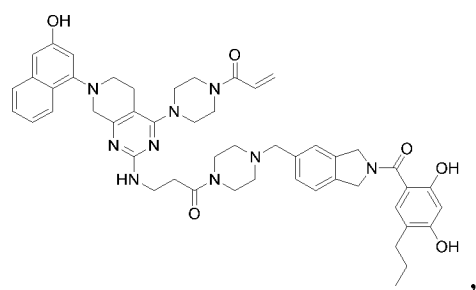
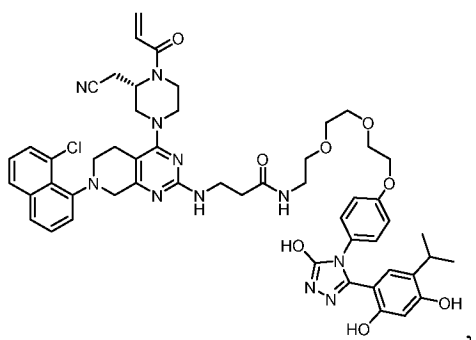
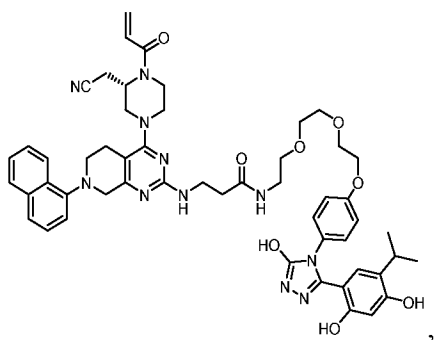
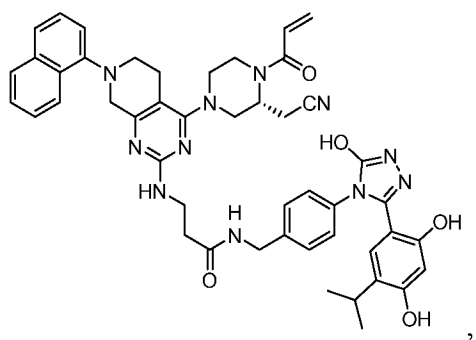




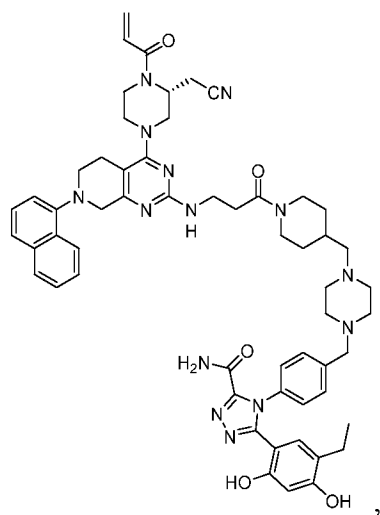
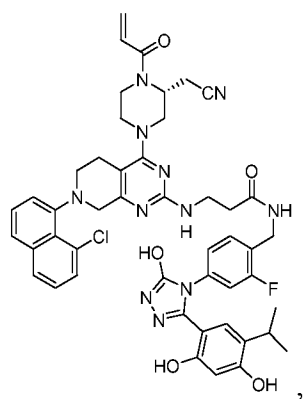
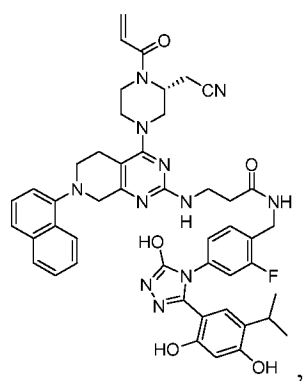
5

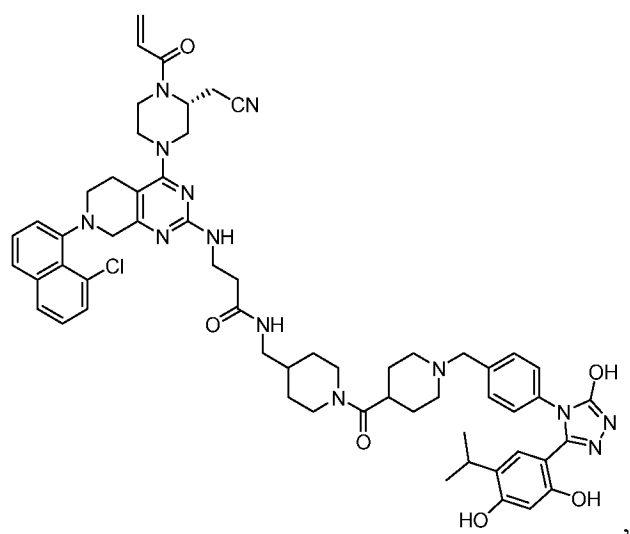
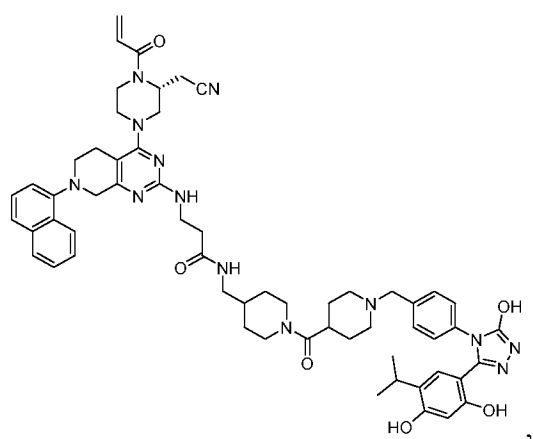
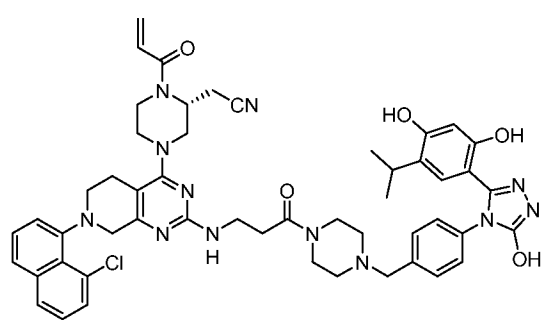
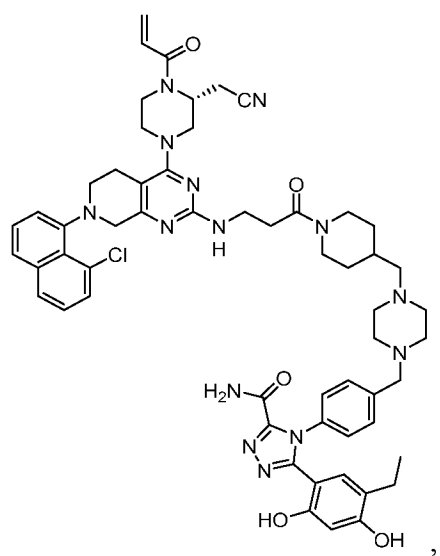


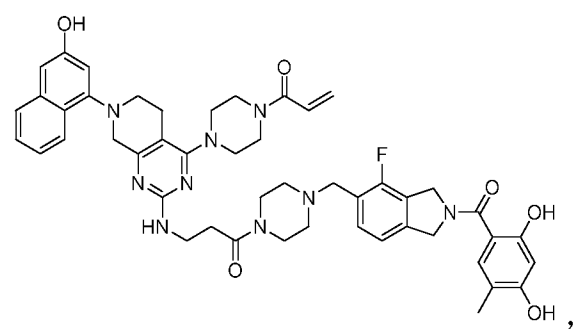
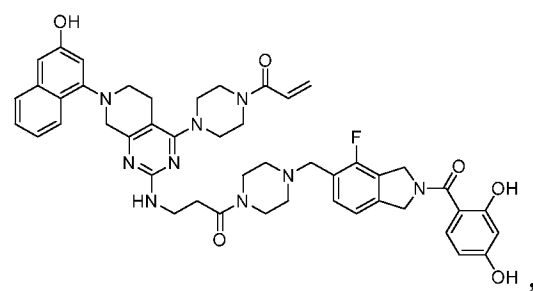
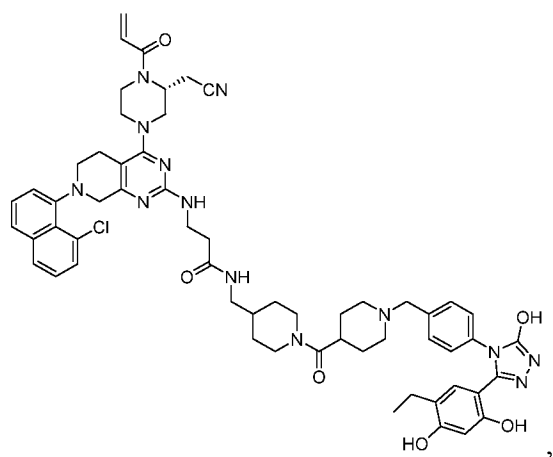
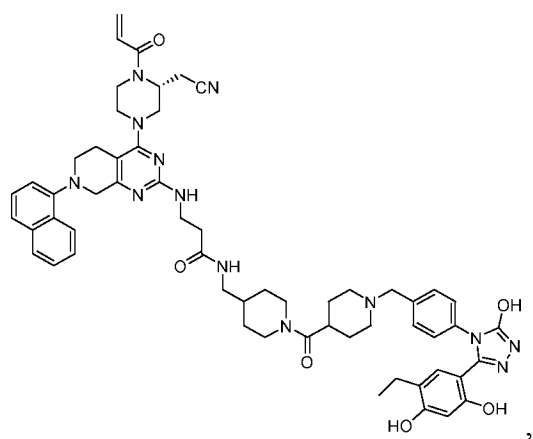
5

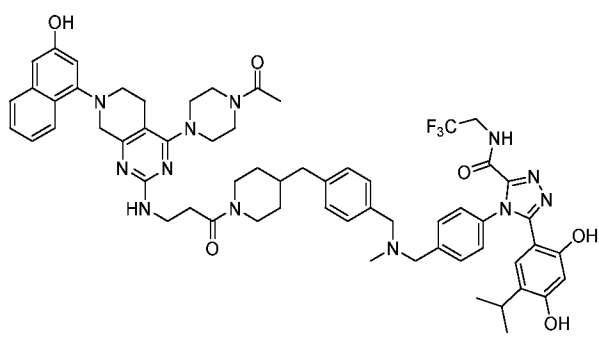
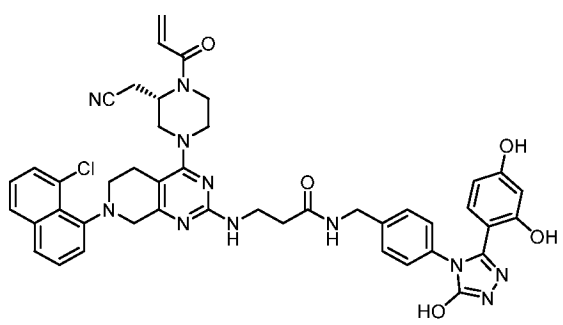
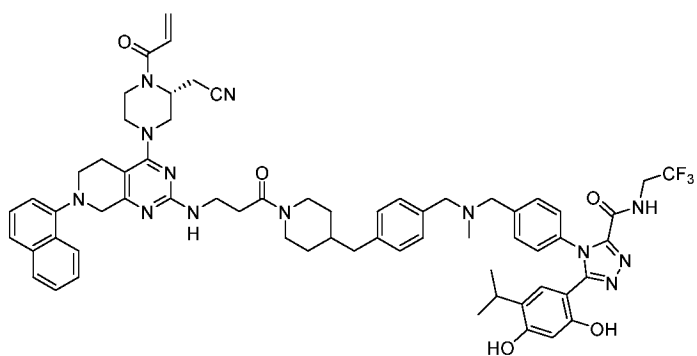
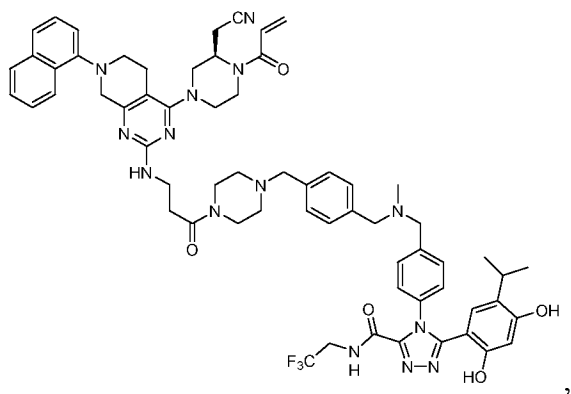
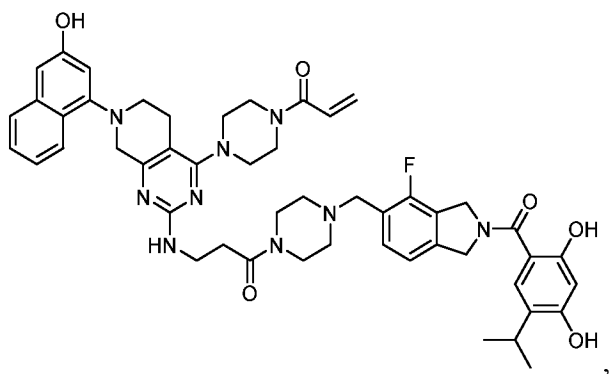


5

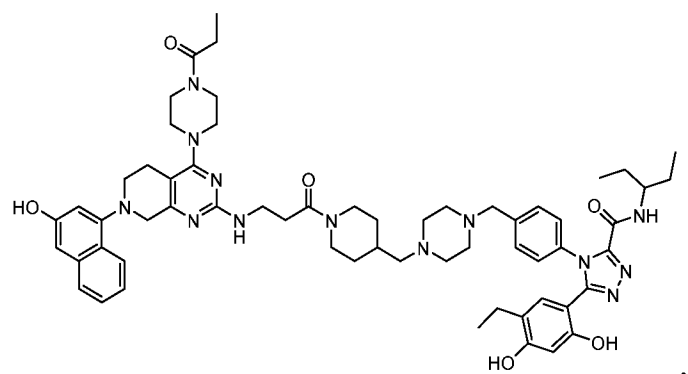
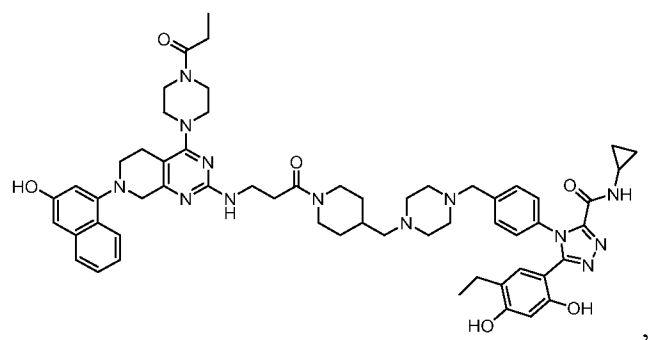
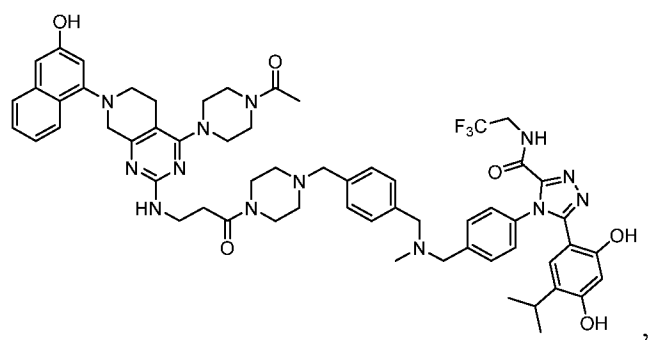
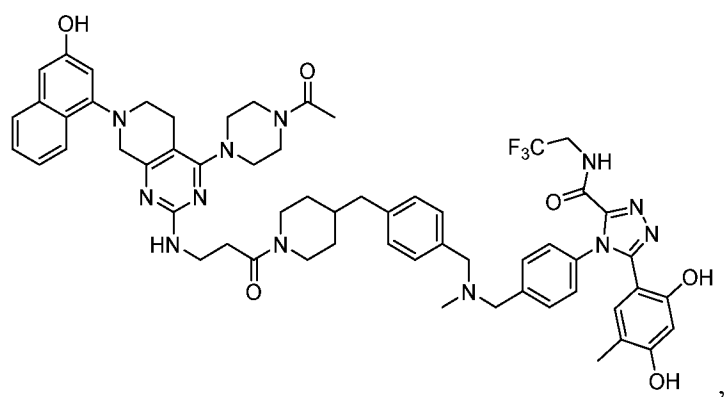
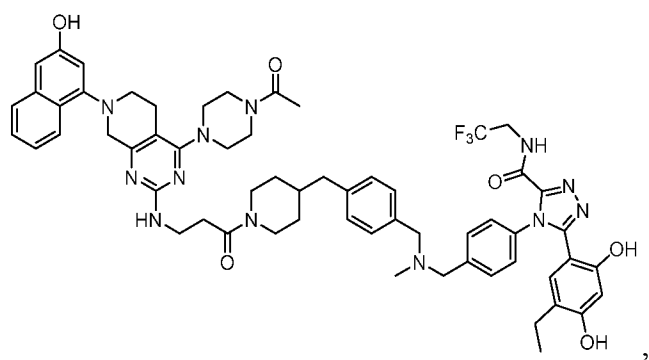




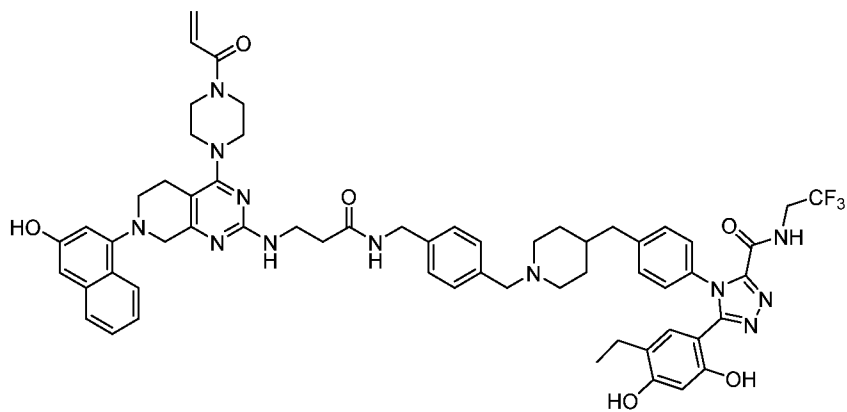
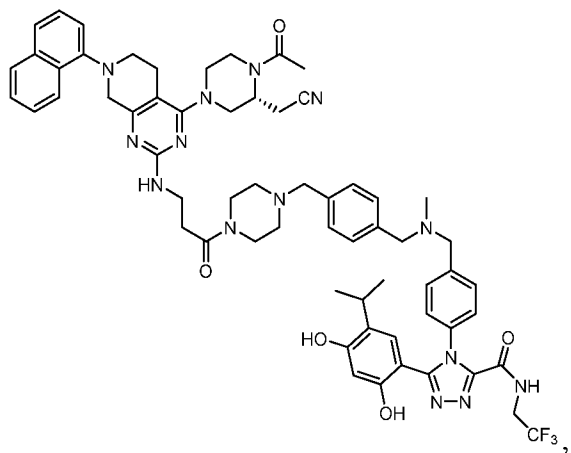
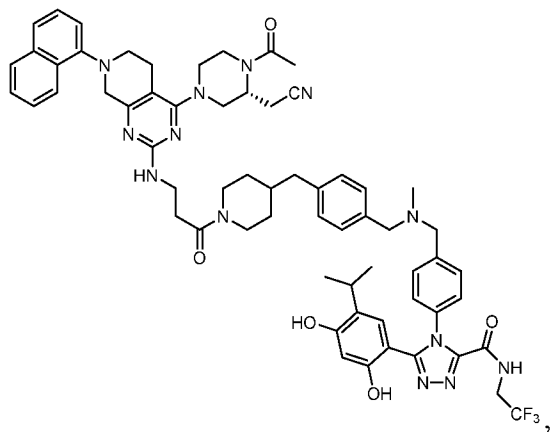
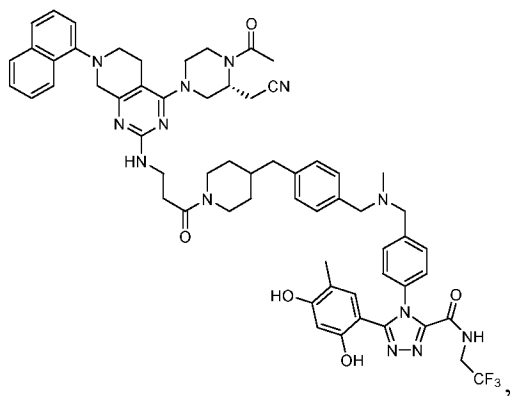




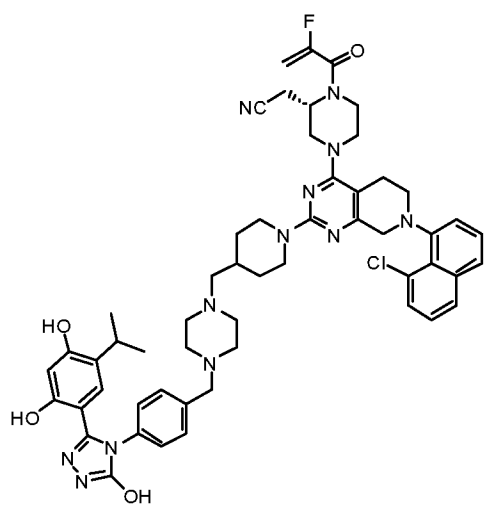
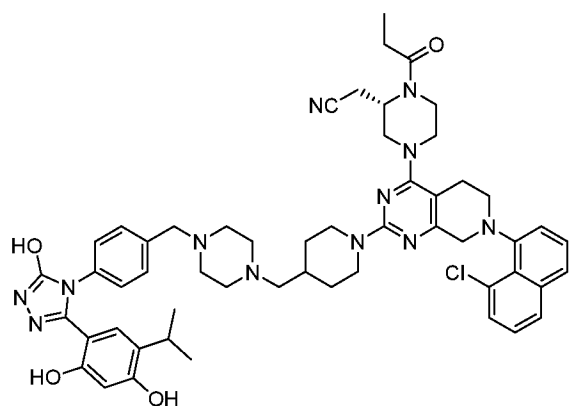
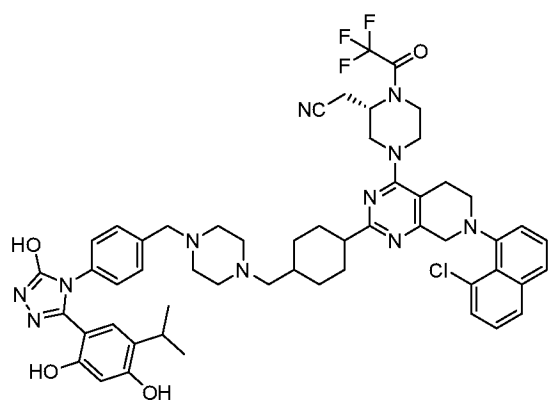
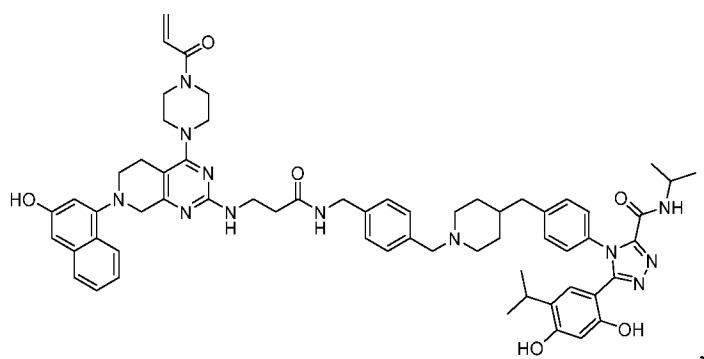
5

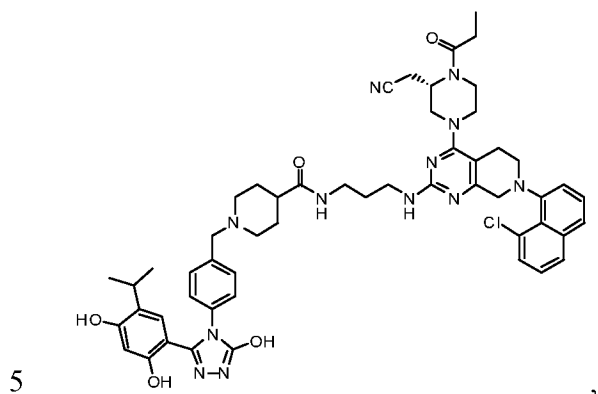
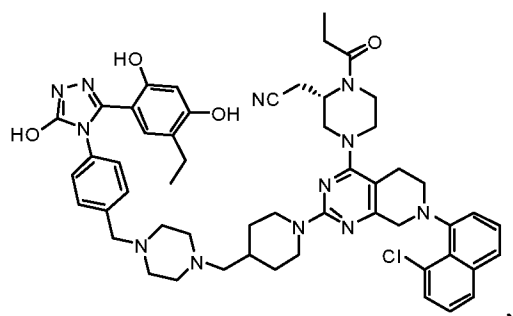
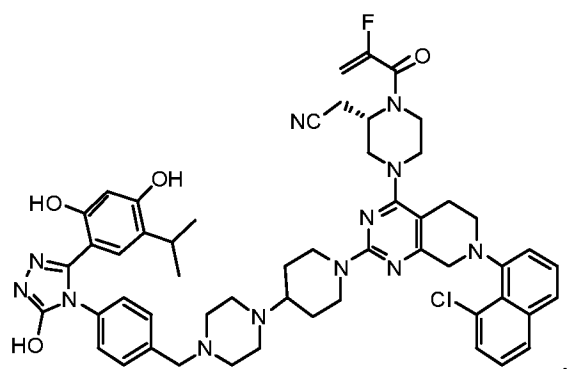
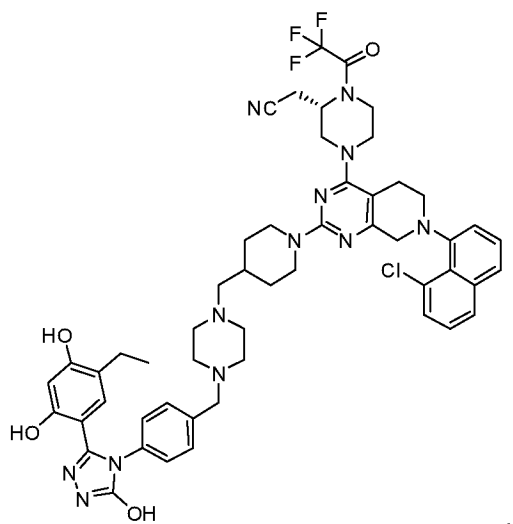


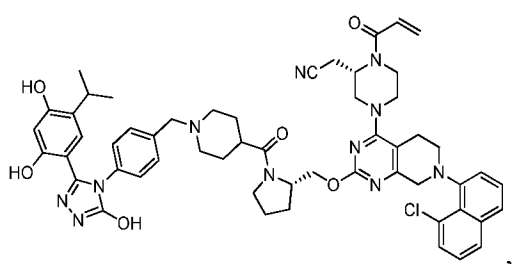
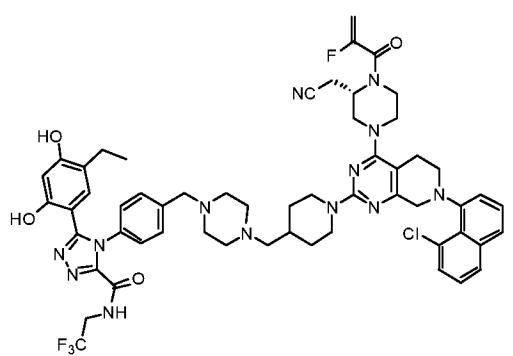
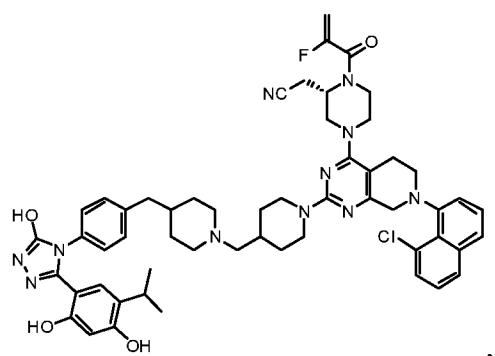
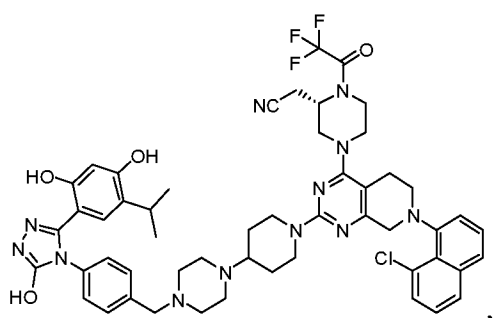
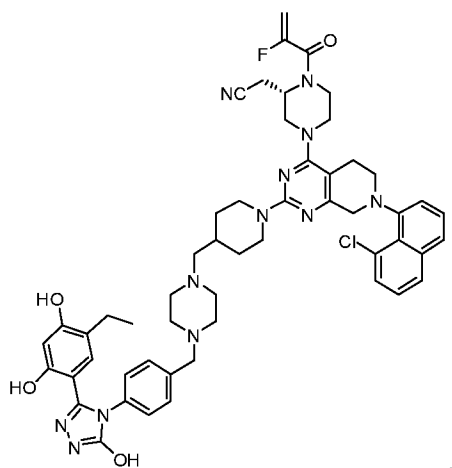
5



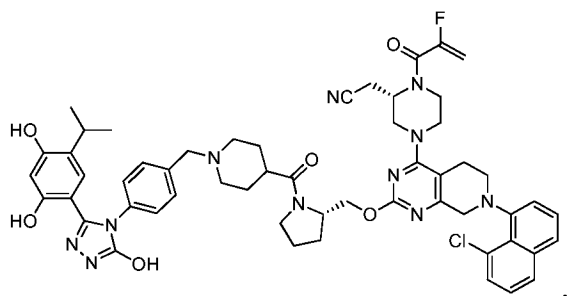
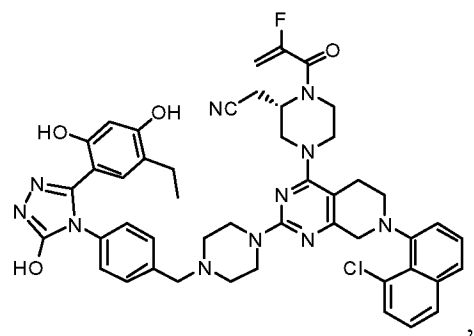
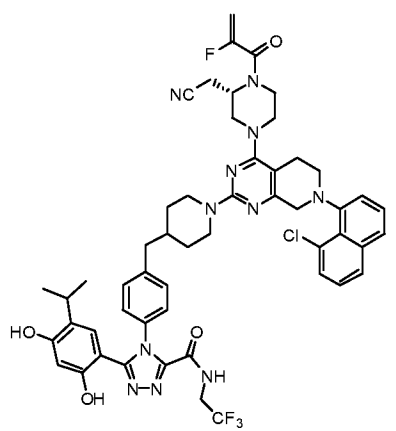
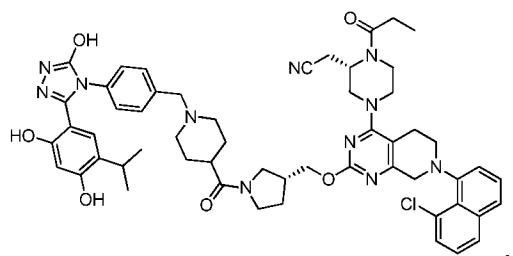
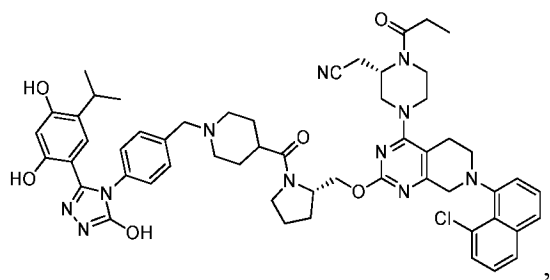
5



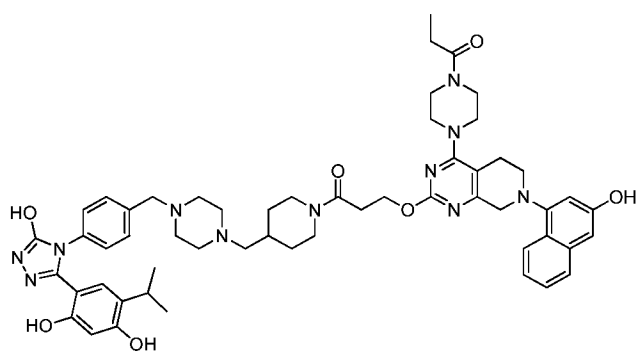




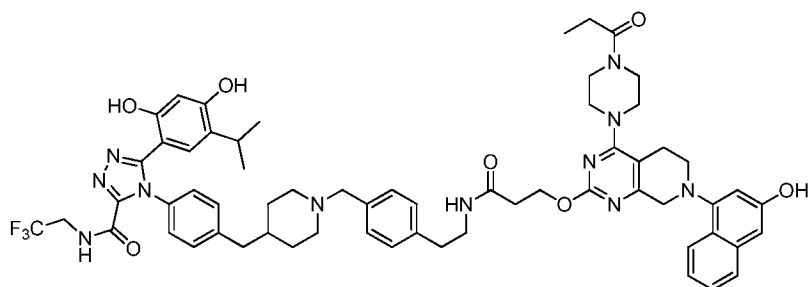
5



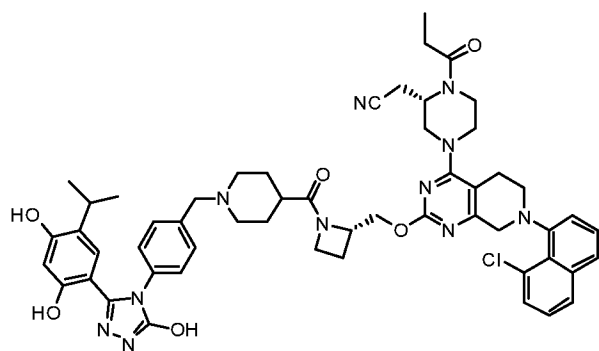
5



,

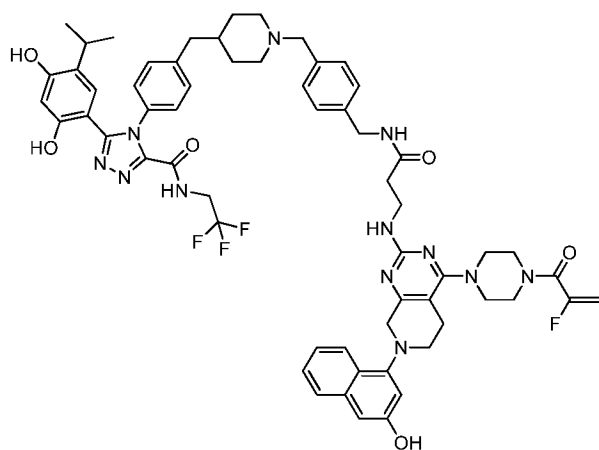


,

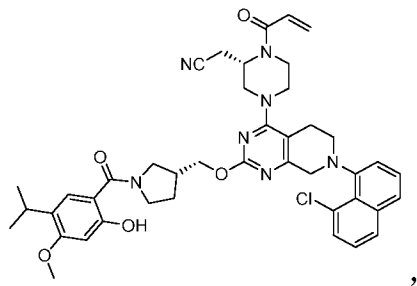
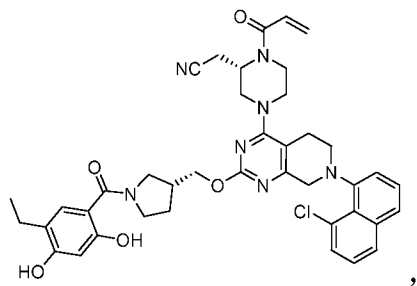
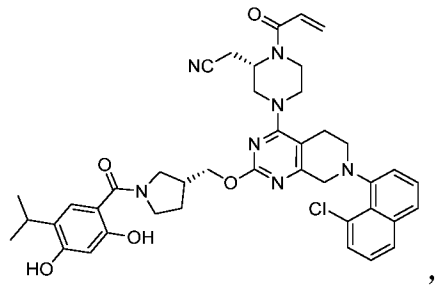
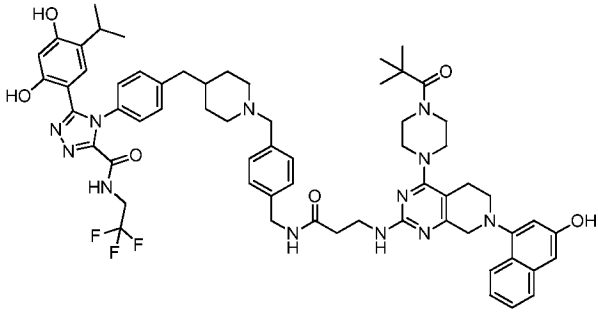
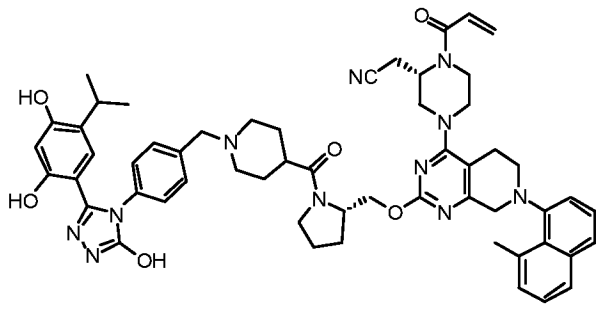


,

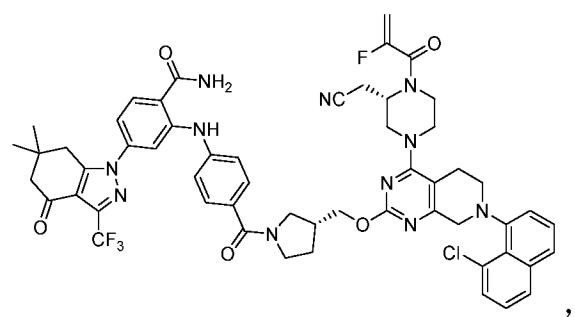
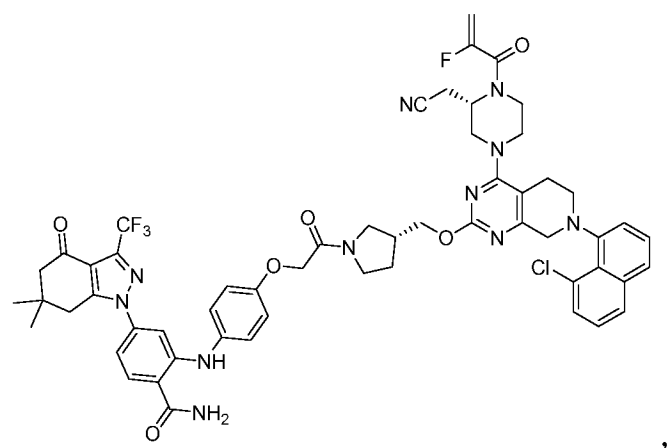
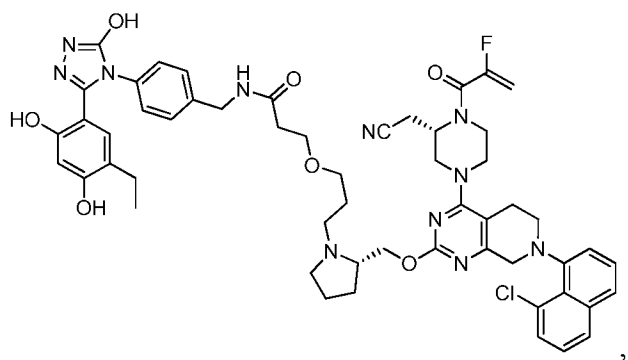
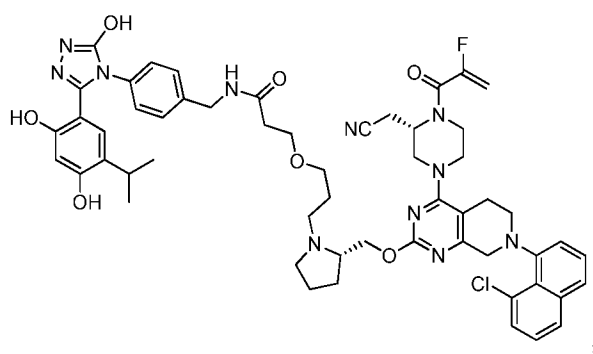
5

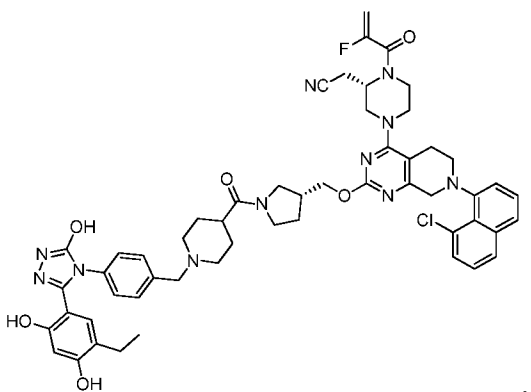
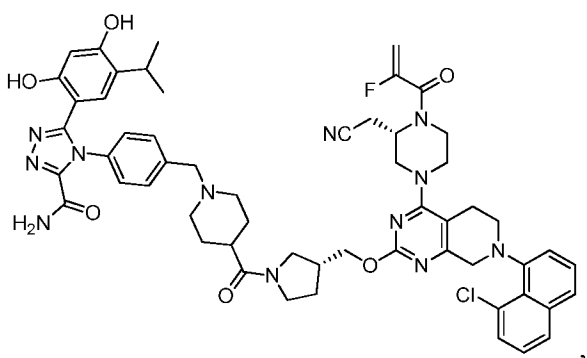
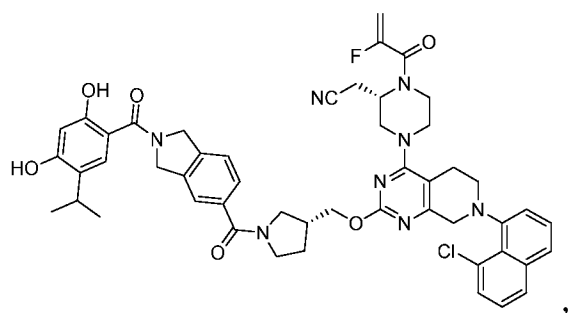
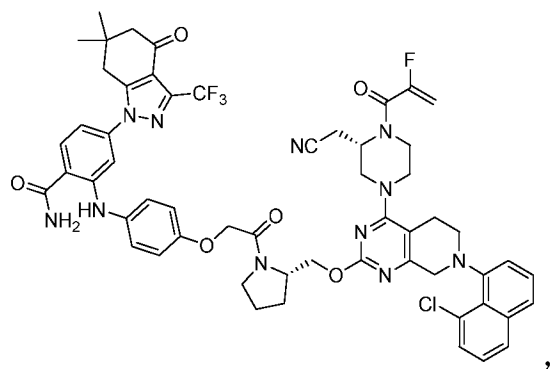


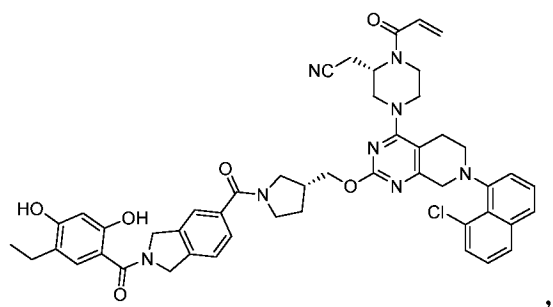
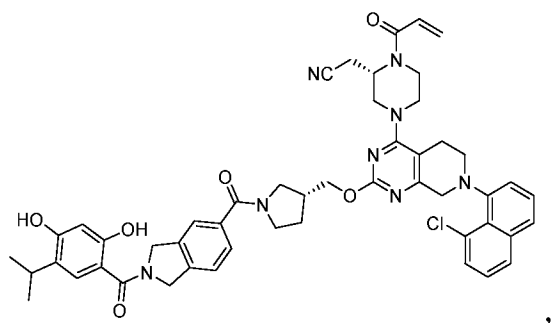
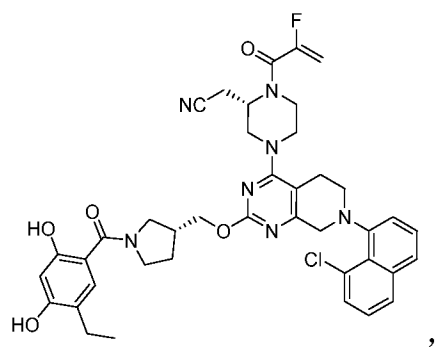
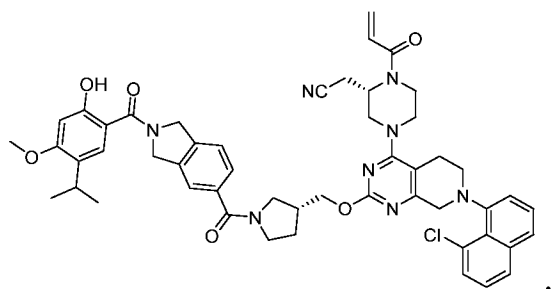
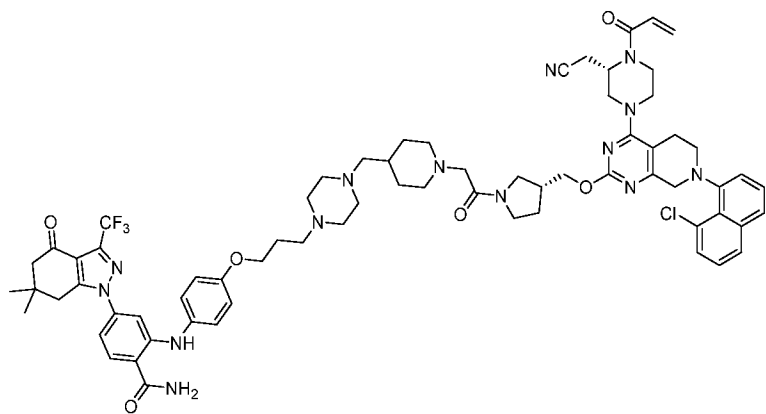
,



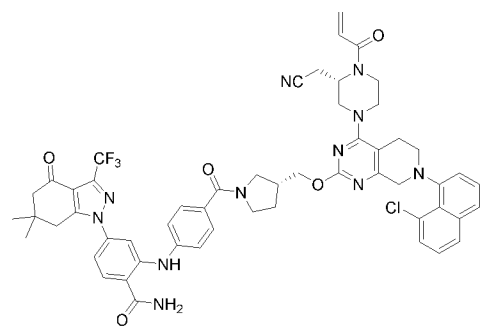
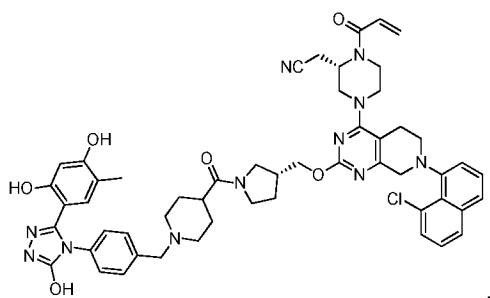
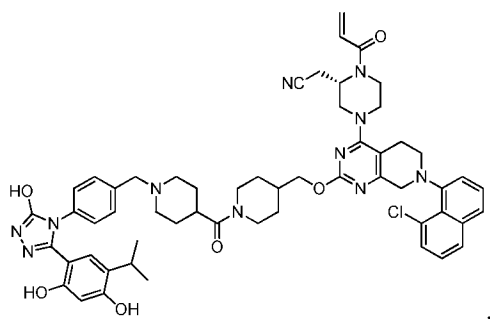
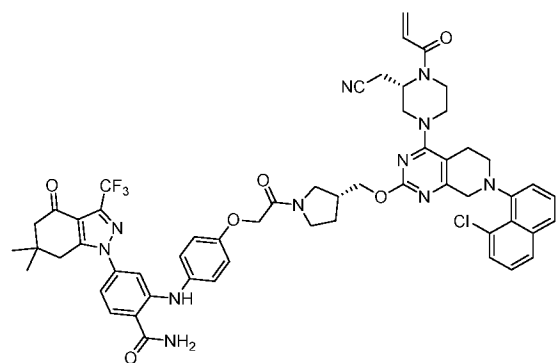
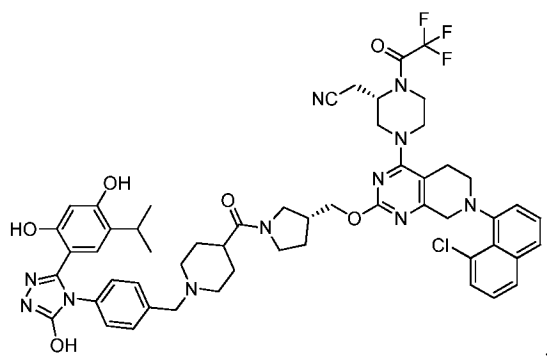
5



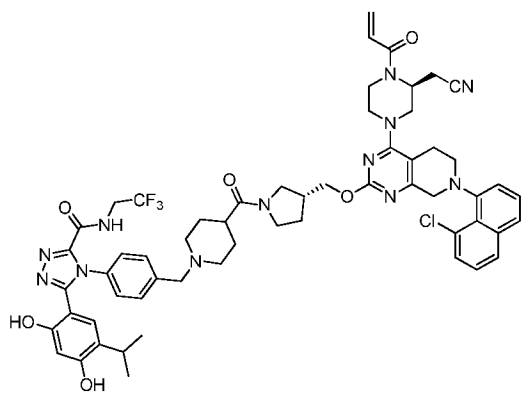
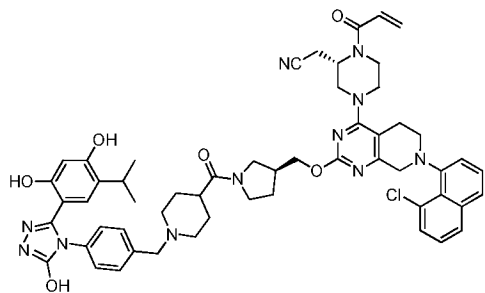
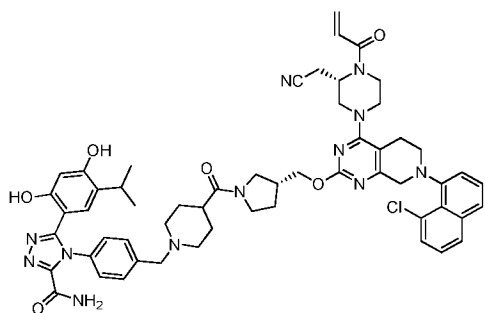
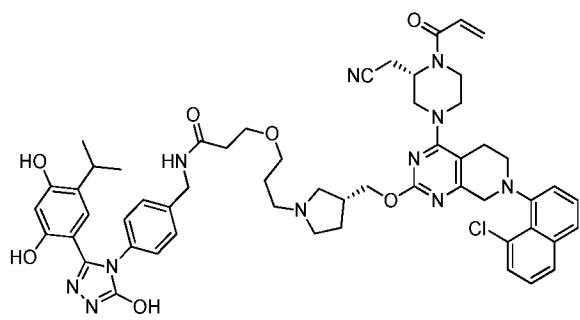




5

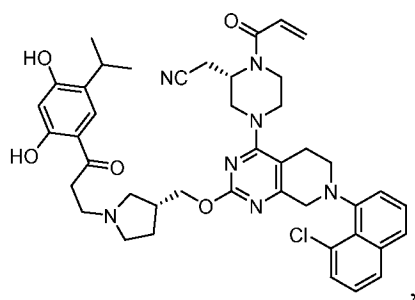


5



5

, И



или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных.

41. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выбрано из соединений с 187 по 351 или фармацевтически приемлемой соли любого из соединений с 187 по 351.

5 42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

43. Способ лечения рака, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-41, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 42.

10

15