

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392977 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.22

(22) Дата подачи заявки
2022.04.29

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07F 9/53 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ ФОСФОНИЛА, КОМПОЗИЦИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ И ЕГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110470748.8; 202110570092.7;
202110651028.1; 202110824204.7;
202111025788.8; 202111214457.9;
202210000254.8

(32) 2021.04.30; 2021.05.25; 2021.06.11;
2021.07.22; 2021.09.03; 2021.10.22;
2022.01.06

(33) CN

(86) PCT/CN2022/090243

(87) WO 2022/228547 2022.11.03

(71) Заявитель:

СИЦЗАН ХАЙСКО
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:

Чжан Чэнь, Ван Цзяньминь, Чжао
Чэньфэй, Цянь Гофэй, Ма Цзюньцзе,
Хуан Чжэнган, Юань Шуай, Хуан
Аньбан, Чжэн Шаолун, Ли Кай, Юй
Янь, Е Фэй, Тан Пинмин, Ли Яо, Ни
Цзя, Янь Панкэ (CN)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Предусмотрены соединение, показанное в общей формуле (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, его промежуточное соединение и его применение при связанных с EGFR заболеваниях, таких как рак.

B-L-K (I)

A1

202392977

202392977

A1

ПРОИЗВОДНОЕ ФОСФОНИЛА, И КОМПОЗИЦИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ, И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к соединению, показанному в общей формуле (I), или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству, метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу и его промежуточному соединению и способу его получения, а также его применению при связанных с EGFR заболеваниях, таких как рак.

Уровень техники

[0002] Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой трансмембранную белковую тирозинкиназу, которая действует в качестве рецептора для представителей семейства EGF для запуска сигнального пути EGFR в эпителиальных клетках человека с регуляцией, тем самым, клеточной пролиферации, инвазии, метастазирования, апоптоза и ангиогенеза (*Nat. Rev. Cancer*, **2007**, 7, 169-181; *Expert Opin. Ther. Targets*, **2012**, 16, 15-31). Чрезмерная экспрессия, мутация или амплификация генов EGFR в теле человека приводит к аномальному увеличению активности EGFR, что может обуславливать появление множества злокачественных опухолей, таких как рак пищевода, глиобластома, рак анального канала, эпителиальный рак головы и шеи, рак молочной железы и рак легкого, особенно немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) (*Cells*, **2019**, 8, 350-361).

[0003] Молекулы PROTAC (химерные молекулы выборочного протеолиза белков) представляют собой класс соединений с двойной функцией, которые могут одновременно связывать как целевые белки, так и убиквитинлигазы E3. Такие соединения могут распознаваться протеасомами клеток, обуславливая разрушение целевых белков, и могут эффективно снижать содержание целевых белков в клетках. Посредством введения в молекулы PROTAC лиганда, обладающего способностью к связыванию с различными целевыми белками, обеспечивают возможность применения технологии PROTAC в лечении различных заболеваний, и в последние годы данная технология привлекает повышенное внимание (*ACS Chem. Biol.* **2017**, 12, 892-898; *Drug Discovery Today Technol.* **2019**, 31, 15-27).

[0004] Разработка новых лекарственных средств на основе PROTAC, которые связывают белки EGFR и убиквитинлигазы E3, для лечения связанных с белками EGFR заболеваний будет иметь надлежащие перспективы для применения.

Сущность изобретения

[0005] Целью настоящего изобретения является обеспечение соединения с новой структурой, надлежащей эффективностью, высокой биологической доступностью и более высоким уровнем безопасности, которое может ингибировать и разрушать EGFR, для применения в лечении связанных с EGFR заболеваний, таких как рак.

[0006] В настоящем изобретении предусмотрено соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где соединение выбрано из соединения, показанного в общей формуле (I),

B-L-K (I),

в некоторых вариантах осуществления L выбран из связи или нециклического углеводородного радикала $-C_{1-50}-$, где нециклический углеводородный радикал имеет от 0 до 20 метиленовых звеньев, необязательно дополнительно замененных -Ak- или -Су-;

в некоторых вариантах осуществления L выбран из связи или нециклического углеводородного радикала $-C_{1-20}-$, где нециклический углеводородный радикал имеет от 0 до 20 метиленовых звеньев, необязательно дополнительно замененных -Ak- или -Су-;

в некоторых вариантах осуществления L выбран из связи или нециклического углеводородного радикала $-C_{1-10}-$, где нециклический углеводородный радикал имеет от 0 до 10 (как, например, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) метиленовых звеньев, необязательно дополнительно замененных -Ak- или -Су-;

в некоторых вариантах осуществления каждый -Ak- независимо выбран из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 или Ak5;

в некоторых вариантах осуществления каждый -Ak- независимо выбран из $-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_q-O-$, $-O-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_q-NR^L-$, $-NR^L-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_q-NR^L C(=O)-$, $-NR^L(CH_2)_q C(=O)-$, $-(CH_2)_q-C(=O)NR^L-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-(CH_2)_q-NR^L-$, $-(C\equiv C)_q-$, $-CH=CH-$, $-Si(R^L)_2-$, $-Si(OH)(R^L)-$, $-Si(OH)_2-$, $-P(=O)(OR^L)-$, $-P(=O)(R^L)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ или связи, где $-CH_2-$ необязательно дополнительно замещен 0-2 (как, например, 0, 1 или 2) заместителями, выбранными из H, галогена, OH, CN, NH₂, C₁-алкила, C₁-алкокси, галогензамещенного C₁-алкила, гидроксилзамещенного C₁-алкила или цианозамещенного C₁-алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо выбран из Су1, Су2, Су3, Су4 или Су5;

в некоторых вариантах осуществления каждый -Су- независимо выбран из связи, 4–8-членного моногетероциклического кольца, 4–10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5–12-членного спирогетероциклического кольца, 7–10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3–7-членного моноциклоалкила, 4–10-членного конденсированного циклоалкила, 5–12-членного спироциклоалкила, 7–10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5–10-членного гетероарила или 6–10-членного арила, при этом арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, COOH, CN, NH₂, =O, C_{1–4}алкила, галогензамещенного C_{1–4}алкила, гидроксилзамещенного C_{1–4}алкила или C_{1–4}алкокси, и гетероарил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью содержат 1–4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N, и необязательно дополнительно замещены 0, 1 или 2 =O, если гетероатом выбран из S;

в некоторых вариантах осуществления каждый Су1, Су2, Су3, Су4 или Су5 независимо выбран из связи, 4–7-членного моногетероциклического кольца, 4–10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5–12-членного спирогетероциклического кольца, 7–10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3–7-членного моноциклоалкила, 4–10-членного конденсированного циклоалкила, 5–12-членного спироциклоалкила, 7–10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5–10-членного гетероарила или 6–10-членного арила, при этом арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, COOH, CN, NH₂, =O, C_{1–4}алкила, галогензамещенного C_{1–4}алкила, гидроксилзамещенного C_{1–4}алкила или C_{1–4}алкокси, и гетероарил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью содержат 1–4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N, и необязательно дополнительно замещены 0, 1 или 2 =O, если гетероатом выбран из S;

в некоторых вариантах осуществления каждый Cy1, Cy2, Cy3, Cy4 или Cy5 независимо выбран из связи, 4–7-членного азотсодержащего моногетероциклического кольца, 4–10-членного азотсодержащего конденсированного гетероциклического кольца, 5–12-членного азотсодержащего спирогетероциклического кольца, 7–10-членного азотсодержащего гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3–7-членного моноциклоалкила, 4–10-членного конденсированного циклоалкила, 5–12-членного спироциклоалкила, 7–10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5–10-членного гетероарила или 6–10-членного арила, при этом моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, COOH, CN, NH₂, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо или гетероарил содержат 1–4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N, и необязательно дополнительно замещены 0, 1 или 2 =O, если гетероатом выбран из S;

в некоторых вариантах осуществления L выбран из -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Cy5-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-, -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-, -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy1-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-

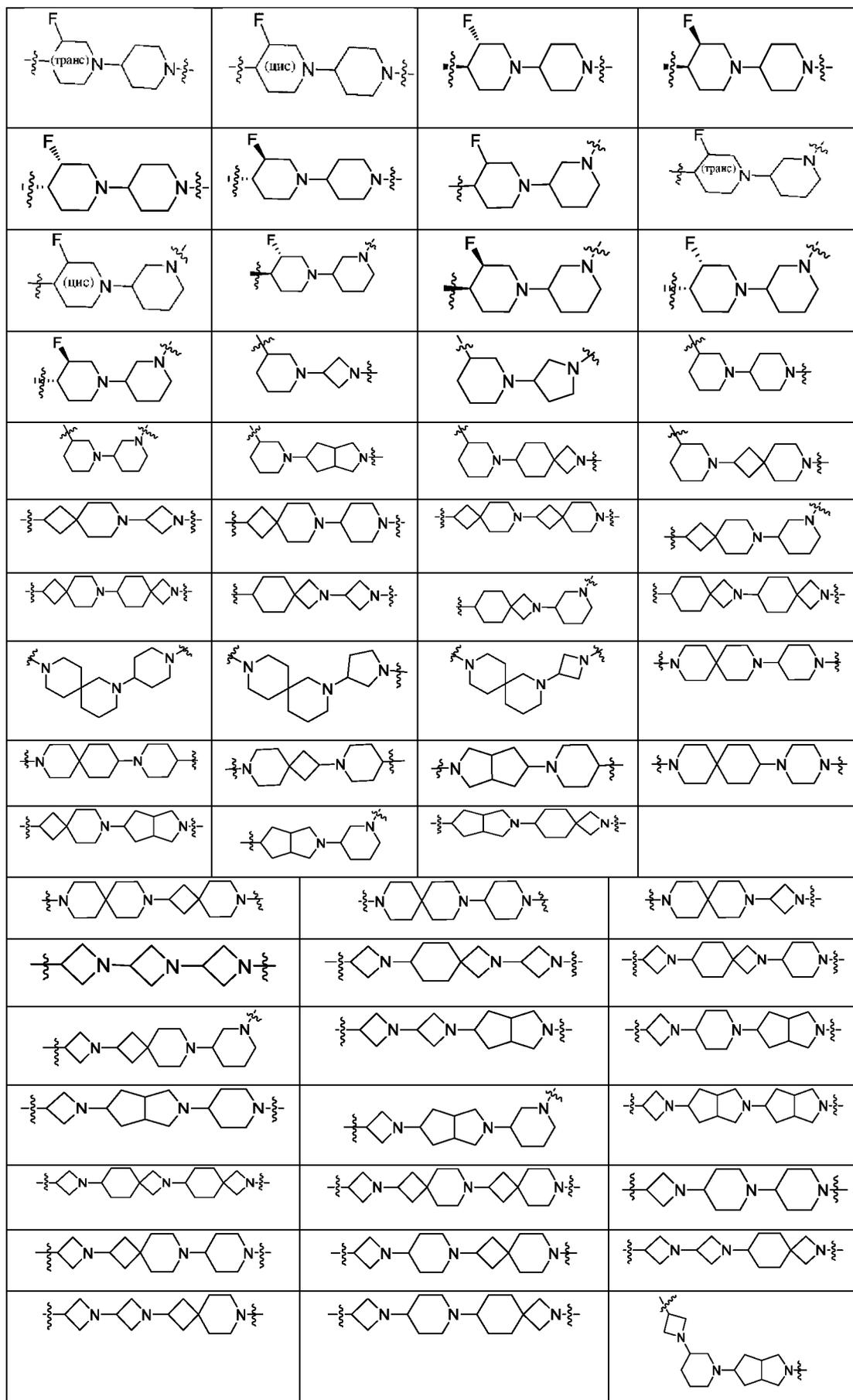
Ak4-Ak5-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Ak5-Cy3-Cy4- или -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Ak5-Cy4-;

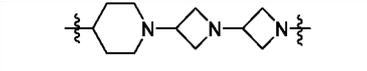
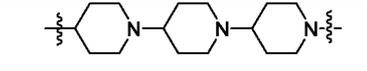
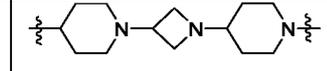
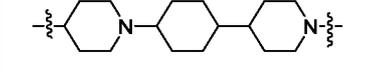
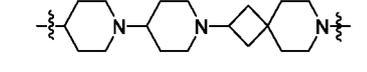
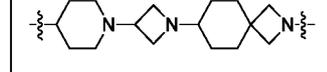
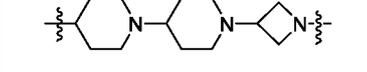
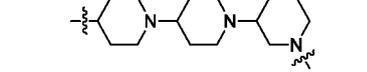
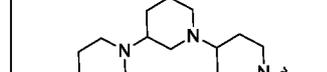
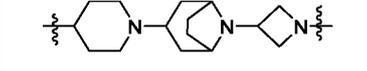
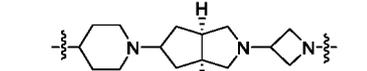
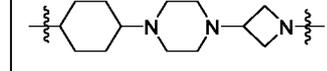
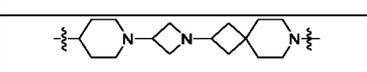
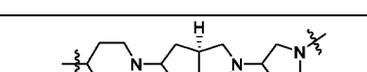
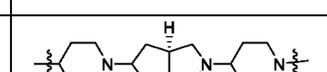
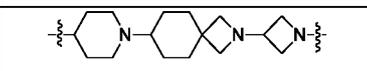
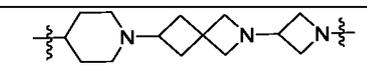
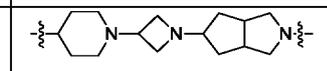
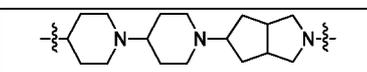
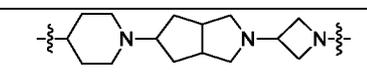
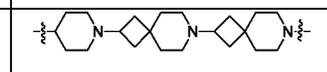
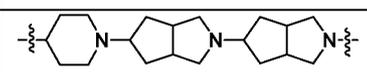
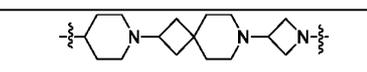
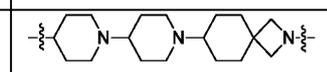
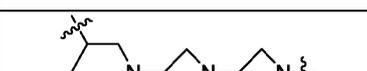
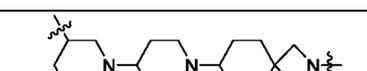
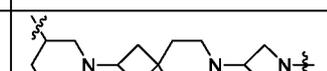
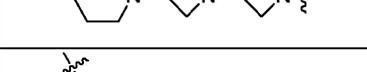
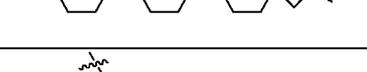
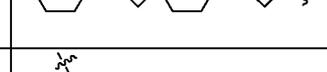
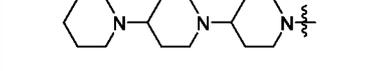
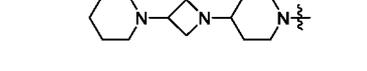
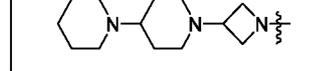
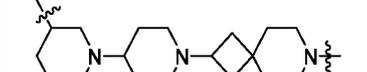
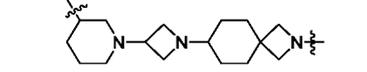
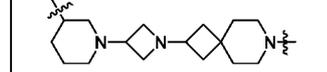
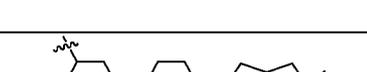
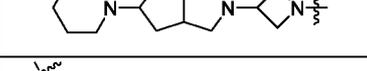
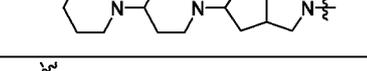
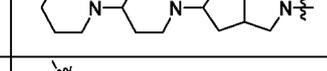
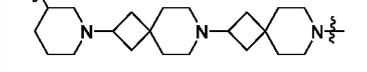
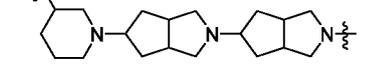
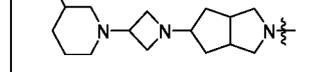
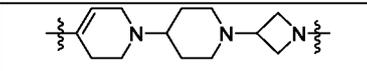
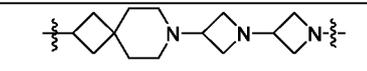
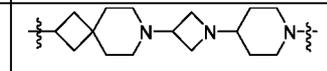
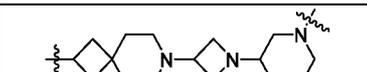
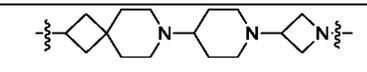
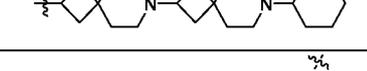
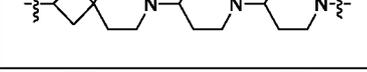
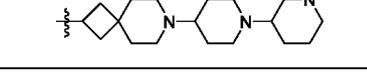
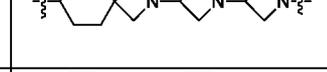
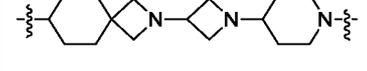
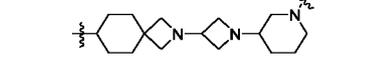
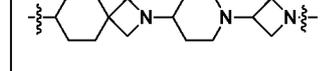
в некоторых вариантах осуществления L выбран из -Cy1-, -Cy1-Ak1-, -Cy1-Ak1-Ak2-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-, -Cy1-Ak1-Cy2-, -Cy1-Cy2-Ak2-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-, -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-, -Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Cy2-Cy3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-, -Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Cy5-, -Ak1-Cy2-Ak2-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-, -Ak1-Ak2-Ak3-, -Ak1-Ak2-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Cy2-, -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4- или -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-;

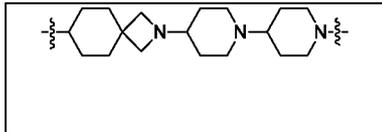
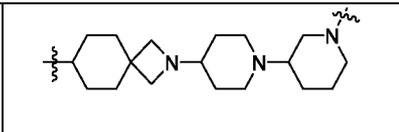
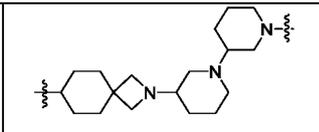
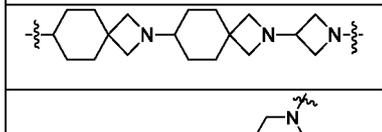
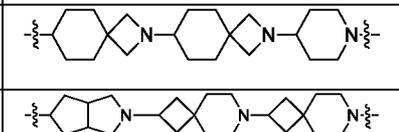
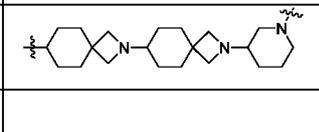
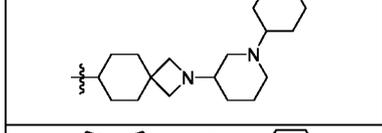
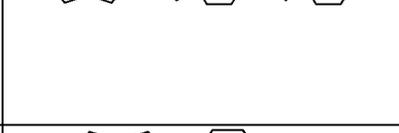
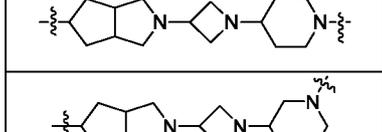
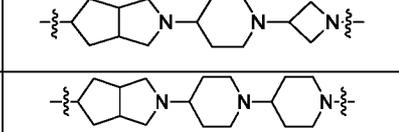
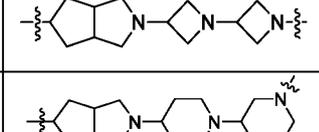
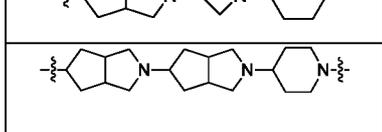
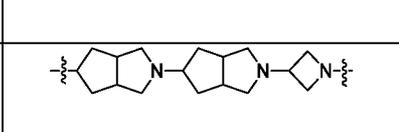
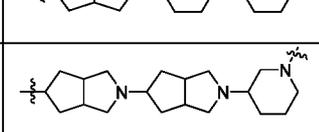
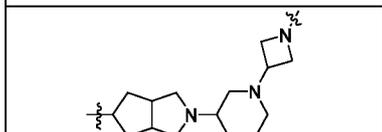
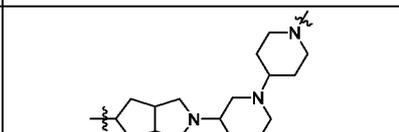
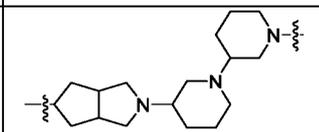
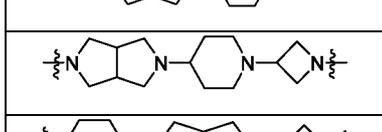
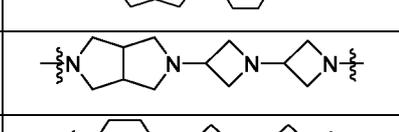
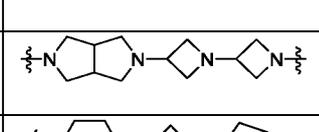
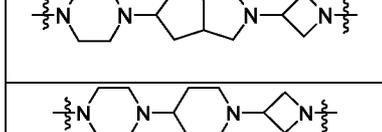
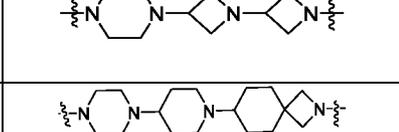
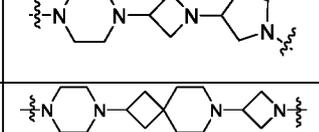
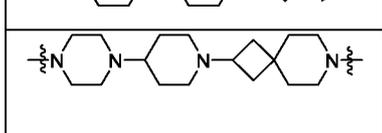
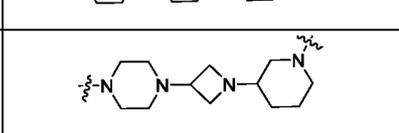
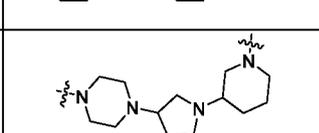
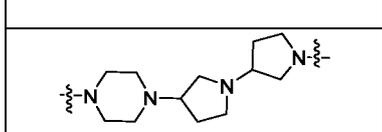
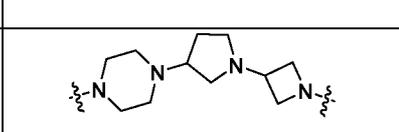
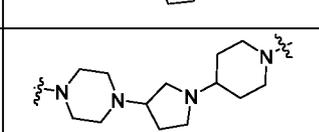
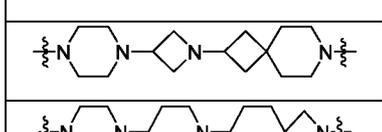
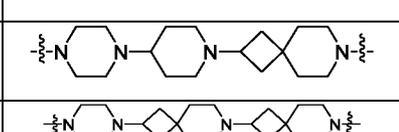
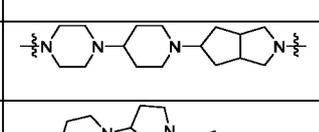
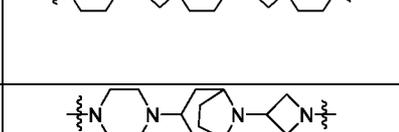
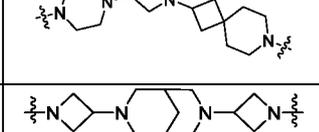
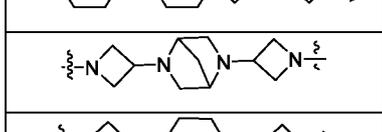
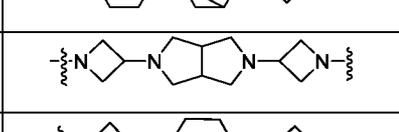
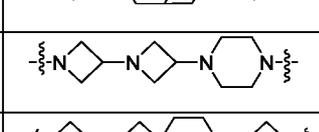
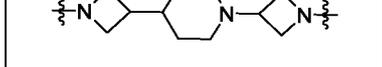
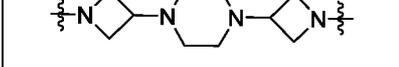
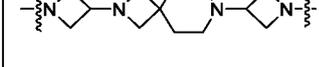
в некоторых вариантах осуществления L выбран из -Cy1-Cy2- или -Cy1-CH₂-Cy2-, где каждый из Cy1 и Cy2 независимо выбран из пиперазина, пиперидина, азетидинила, азациклопентила, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклогексилем, азетидинила, соединенного спиросвязью с азациклогексилем, циклобутила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилем, циклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилем, циклопентила, конденсированного с азациклопентилом, или азациклопентила, конденсированного с азациклопентилом, и Cy1 и Cy2 необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH, CN, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси;

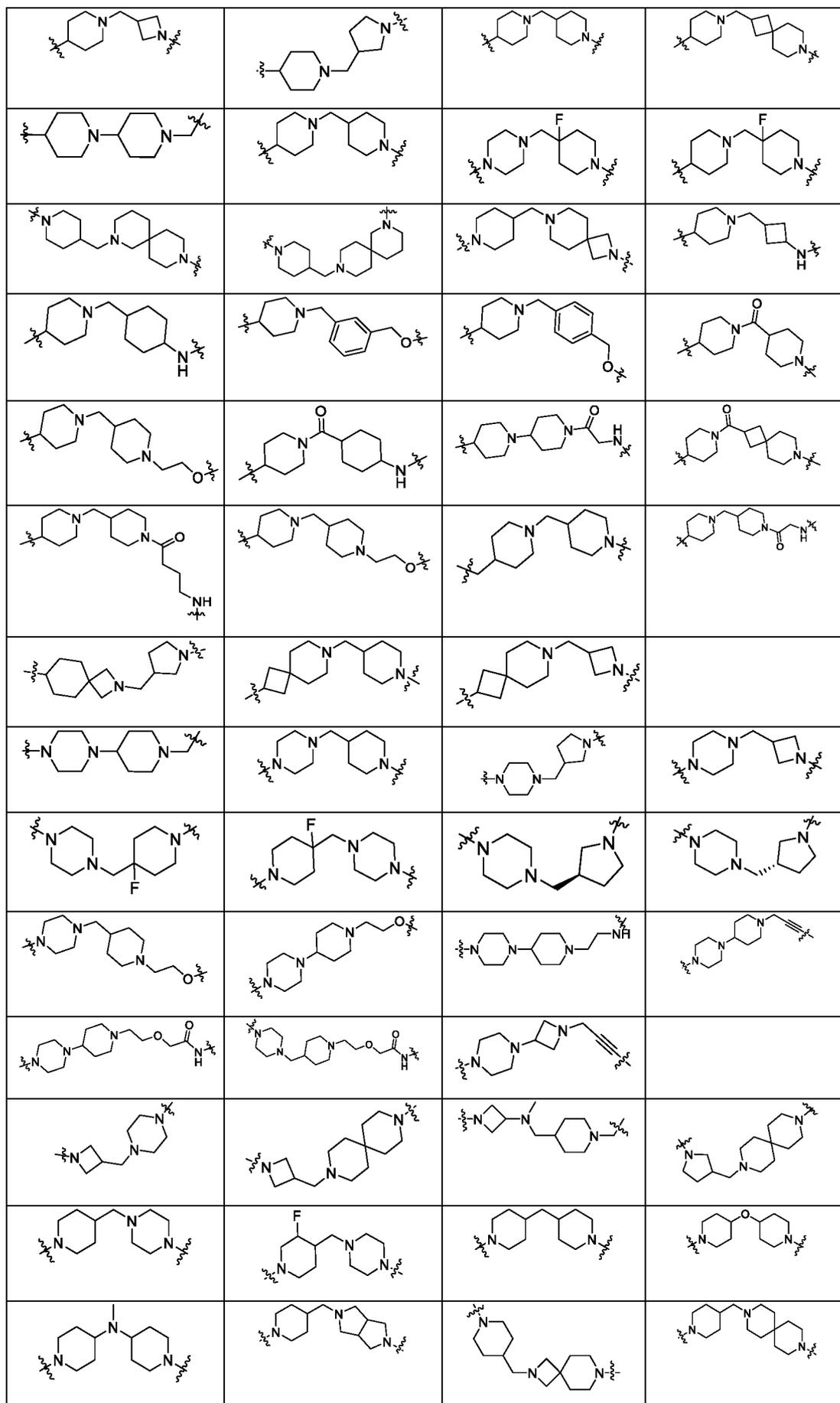
в некоторых вариантах осуществления L выбран из связи или группы в таблице А, где левая сторона группы связана с В;

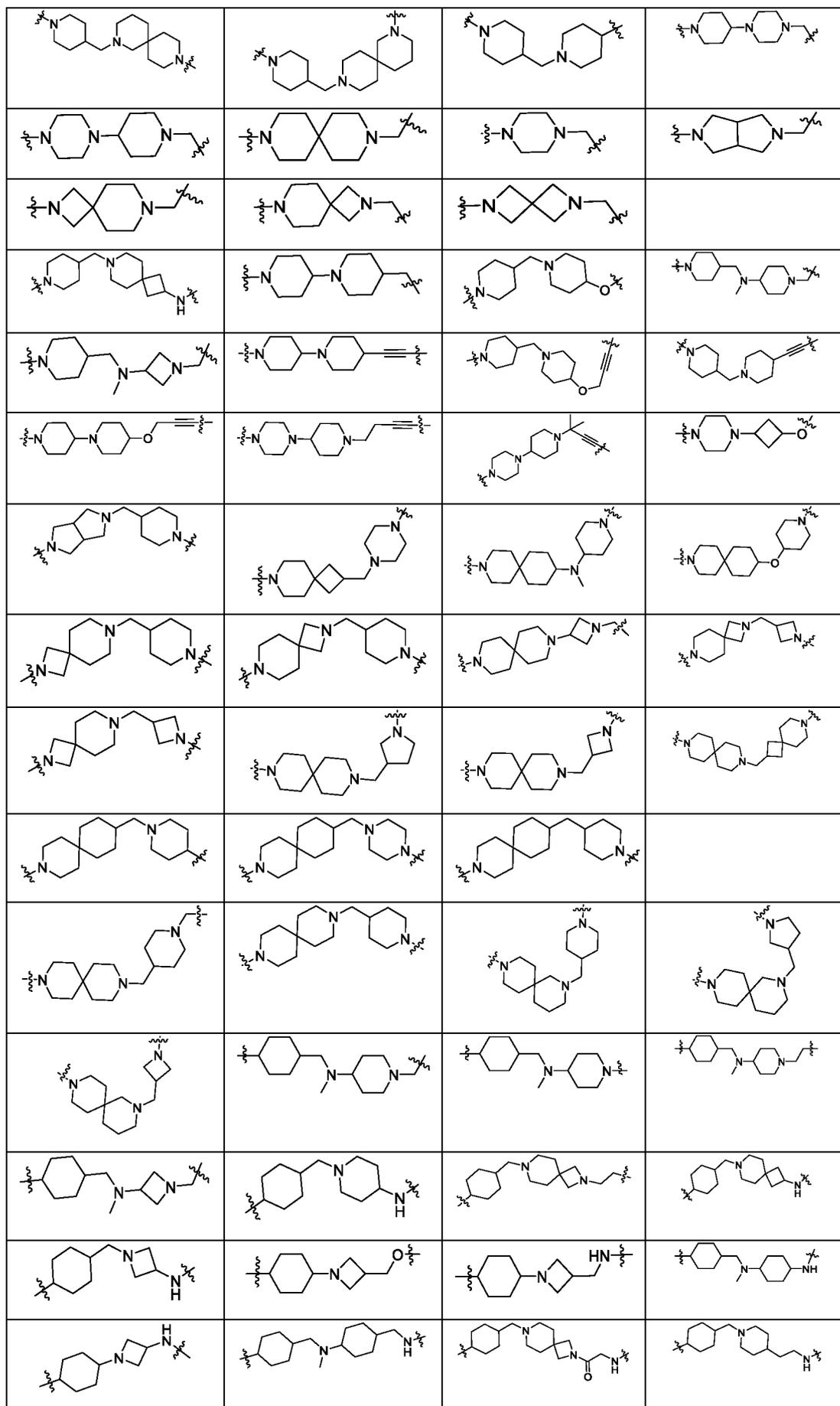
таблица А, группа L

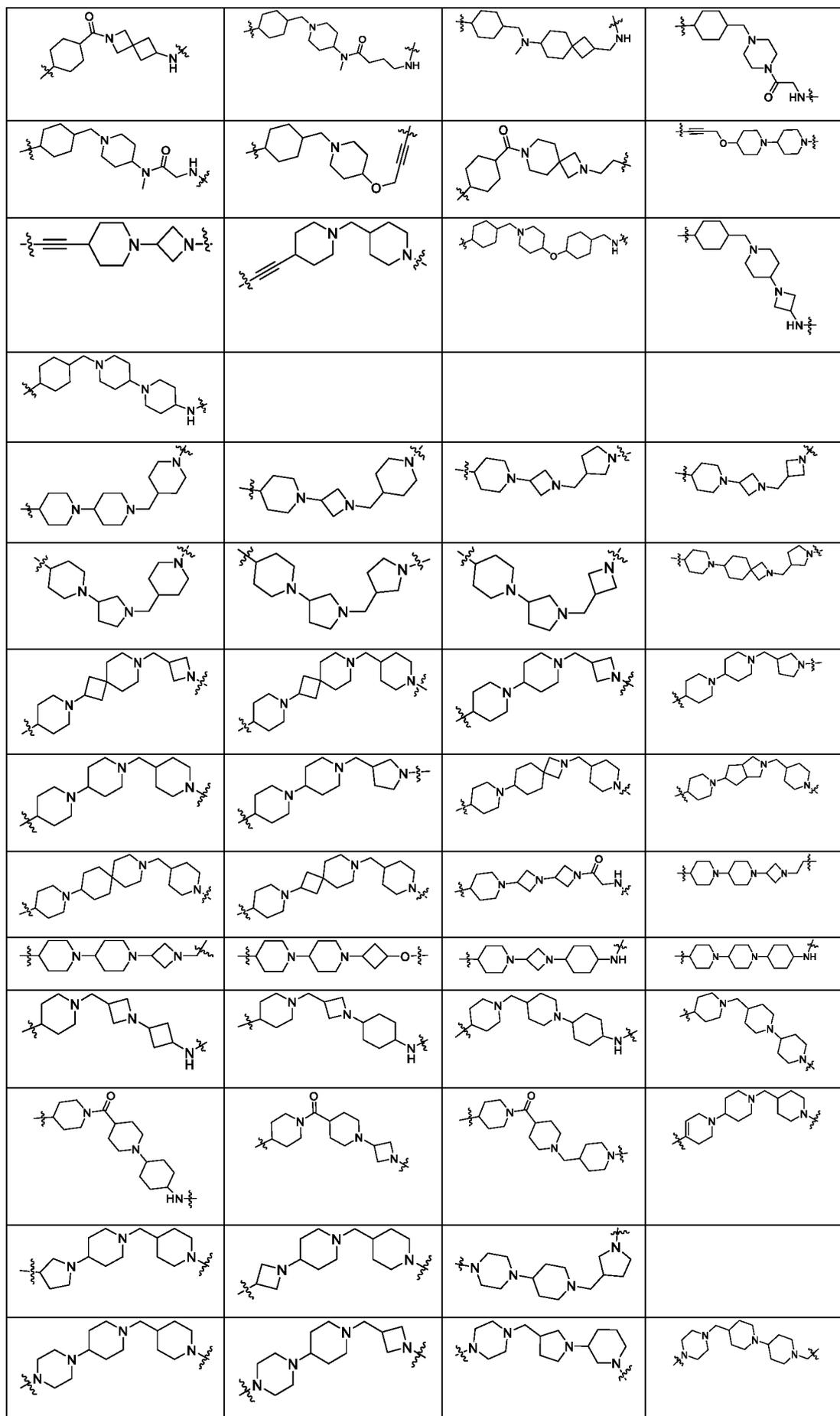


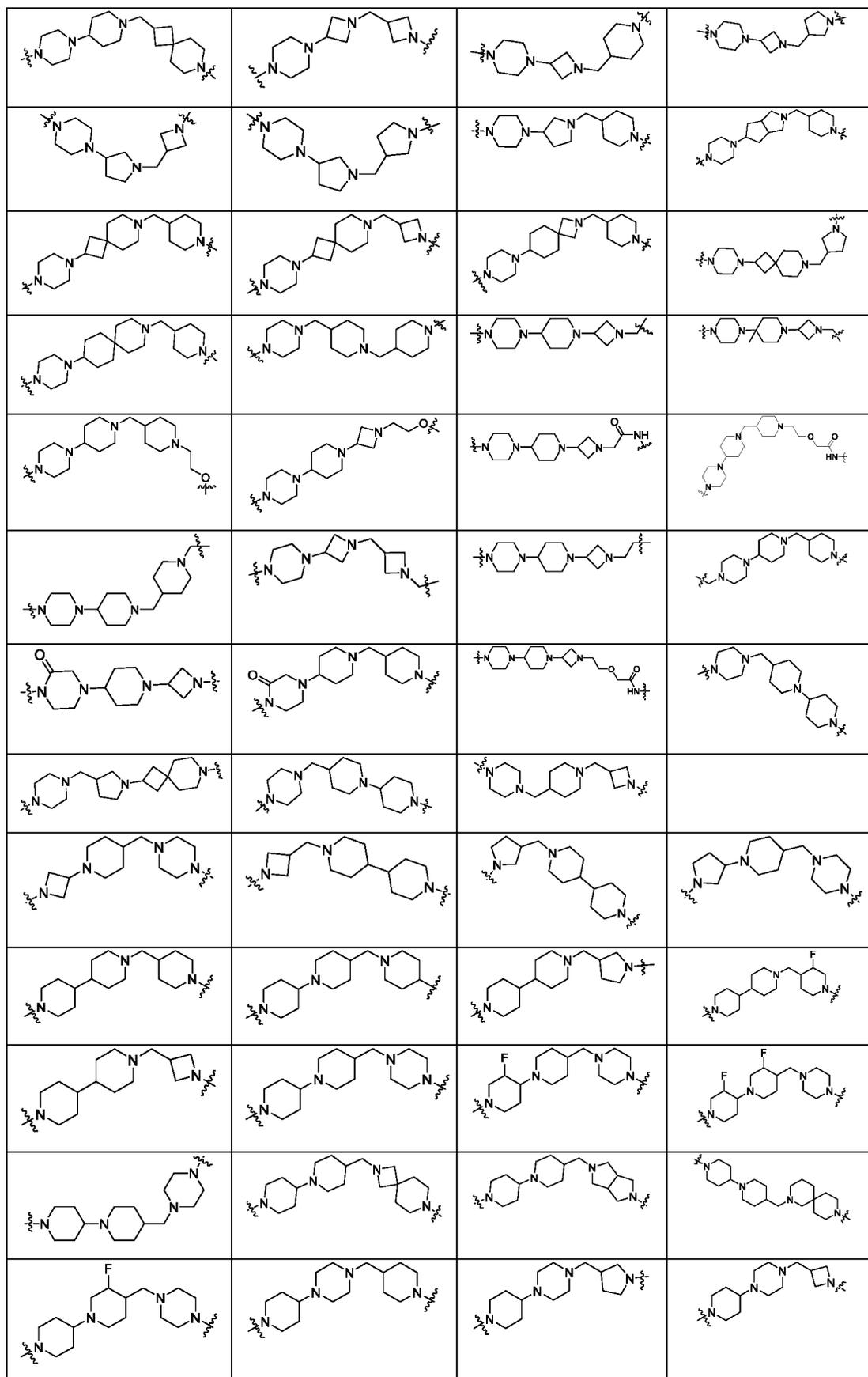
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

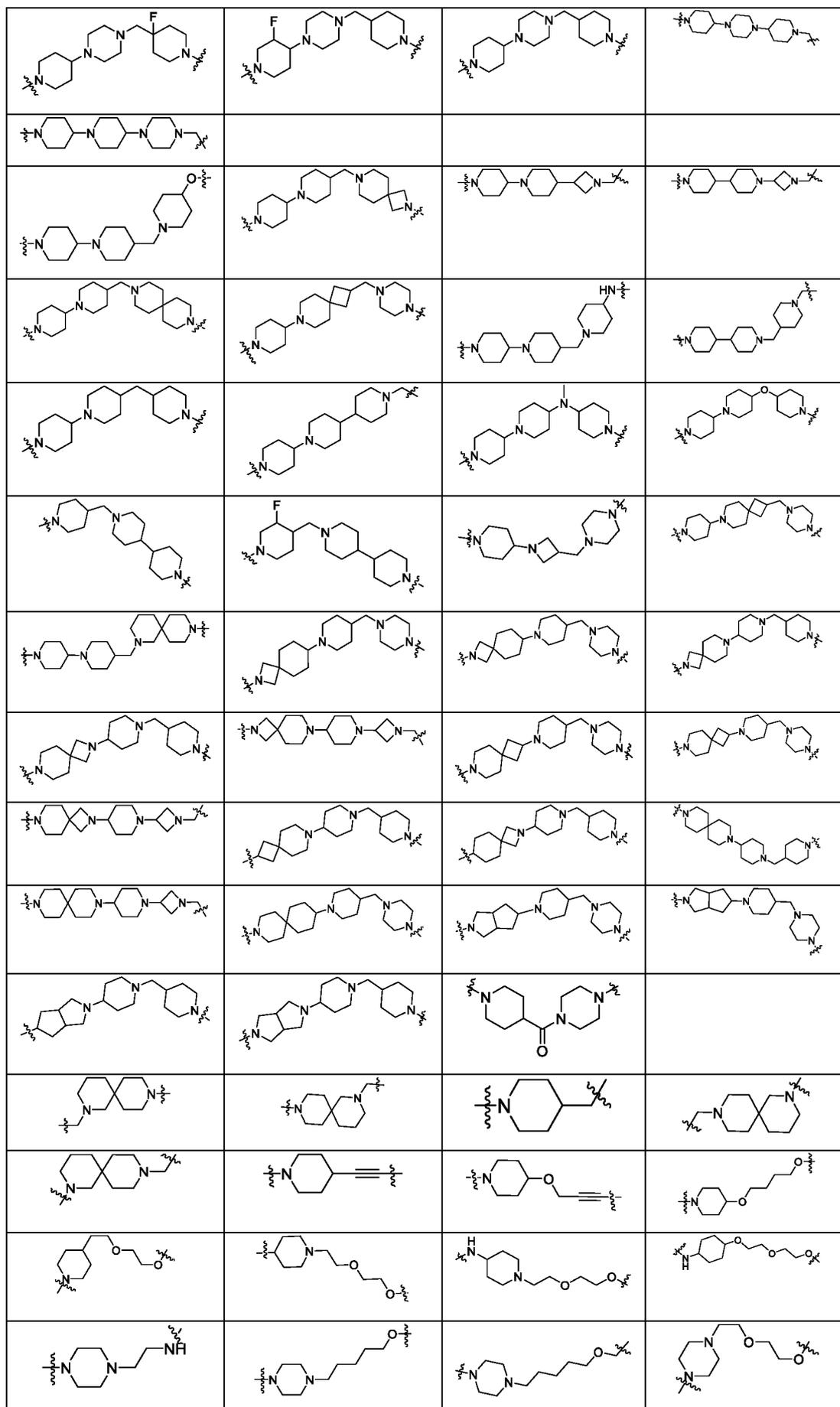
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

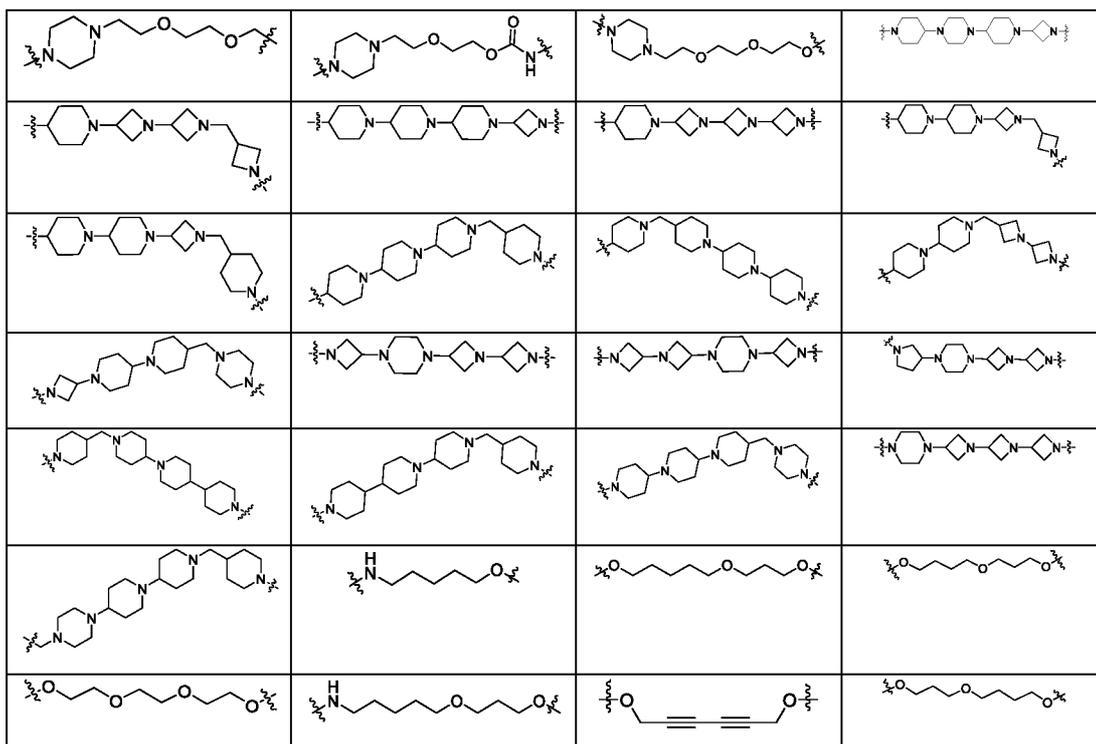












в некоторых вариантах осуществления каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из $-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_q-O-$, $-O-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_q-NR^L-$, $-NR^L-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_q-NR^L-C(=O)-$, $-(CH_2)_q-C(=O)NR^L-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-(CH_2)_q-NR^L-$, $-(C\equiv C)_q-$ или связи, где $-CH_2-$ необязательно дополнительно замещен 0-2 (как, например, 0, 1 или 2) заместителями, выбранными из H, галогена, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из $-O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-C\equiv C-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-$, $-NH-$, $-CH_2N(CH_3)-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2CH_2N(CH_3)-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-NHCH_2CH_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)CH_2NH-$, $-CH_2C(=O)NH-$, $-C(=O)N(CH_3)-$, $-N(CH_3)C(=O)-$, $-C(=O)NH-$ или $-NHC(=O)-$;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^L независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, 3–7-членного гетероциклила, 3–7-членного циклоалкила, фенила или 5–6-членного гетероарила;

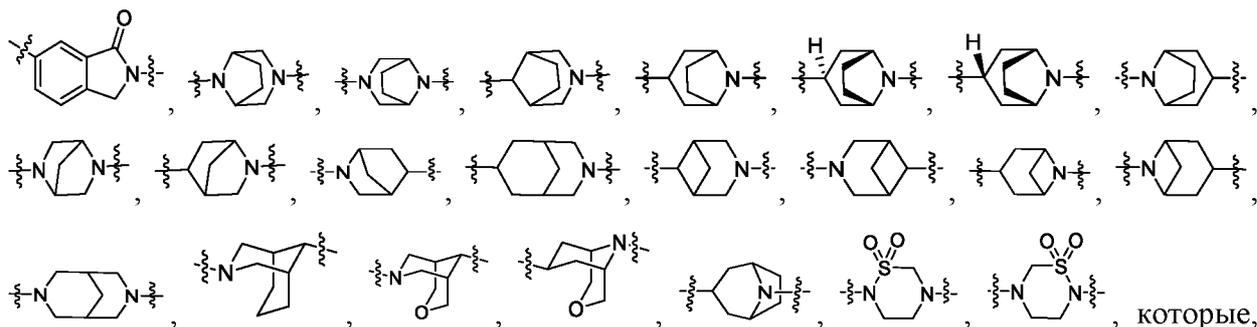
в некоторых вариантах осуществления каждый R^L независимо выбран из H или C_{1-6} алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^L независимо выбран из H или C_{1-4} алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^L независимо выбран из H, метила или этила;

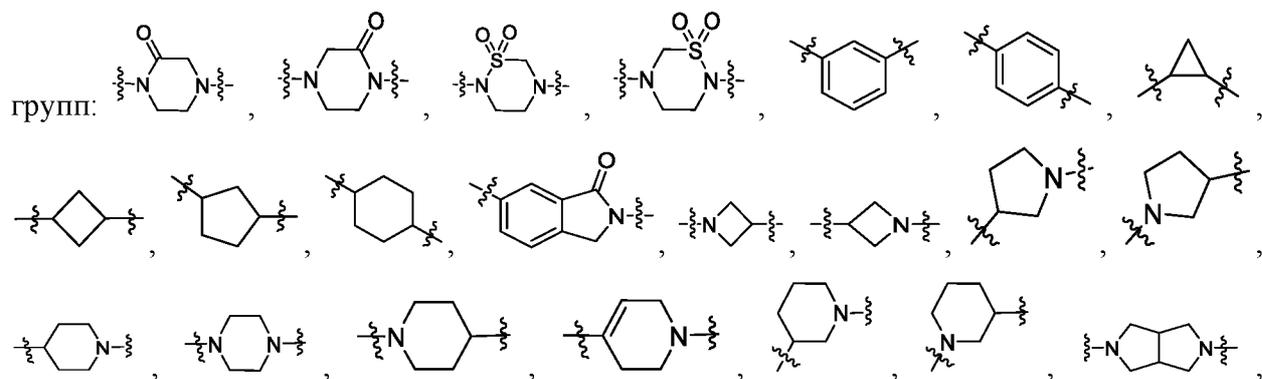
в некоторых вариантах осуществления каждый Cy_1 , Cy_2 , Cy_3 , Cy_4 или Cy_5 независимо выбран из связи или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азацклопентила, азацклогексенила, пиперидина, морфолина, пиперазина, фенила, циклопропила, конденсированного с циклопропилом, циклопропила, конденсированного с циклобутилом, циклопропила, конденсированного с циклопентилом, циклопропила, конденсированного с циклогексилом, циклобутила, конденсированного с циклобутилом, циклобутила, конденсированного с циклопентилом, циклобутила, конденсированного с циклогексилом, циклопентила, конденсированного с циклопентилом, циклопентила, конденсированного с циклогексилом, циклогексила, конденсированного с циклогексилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопропилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклопропила, конденсированного с азетидинилом, циклопропила, конденсированного с азацклопентилом, циклопропила, конденсированного с азацклогексилом, циклобутила, конденсированного с азетидинилом, циклобутила, конденсированного с азацклопентилом, циклобутила, конденсированного с азацклогексилом, циклопентила, конденсированного с азетидинилом, циклопентила, конденсированного с азацклопентилом, циклопентила, конденсированного с азацклогексилом, циклогексила, конденсированного с азетидинилом, циклогексила, конденсированного с азацклопентилом, циклогексила, конденсированного с азацклогексилом, циклогексила, конденсированного с пиперидином, азетидинила, конденсированного с азетидинилом, азетидинила, конденсированного с азацклопентилом, азетидинила, конденсированного с азацклогексилом, азацклопентила, конденсированного с азетидинилом, азацклопентила, конденсированного с азацклопентилом, азацклопентила, конденсированного с азацклогексилом, азацклогексила, конденсированного с азетидинилом, азацклогексила, конденсированного с азацклопентилом, азацклогексила,

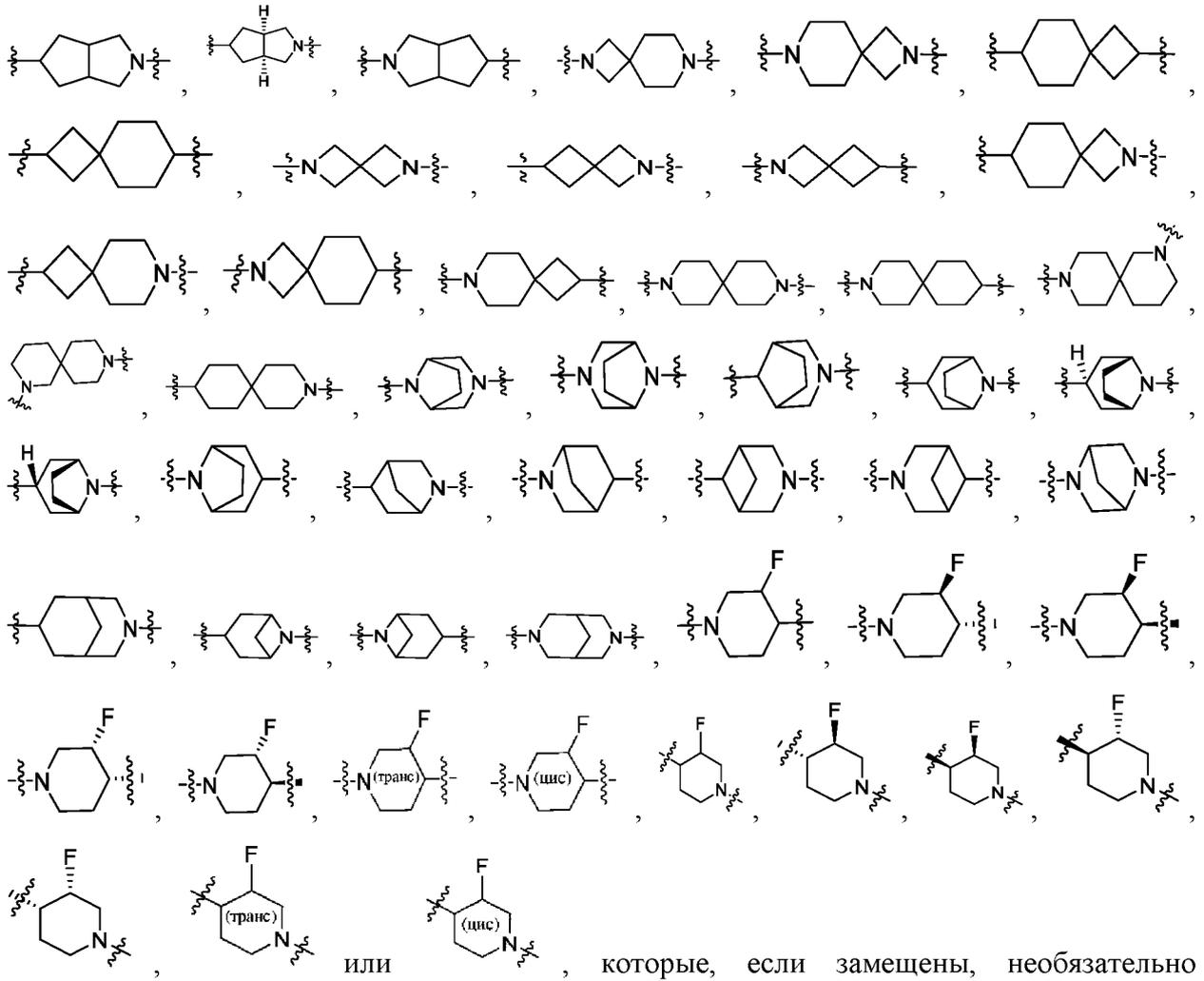
конденсированного с азациклогексилон, циклобутила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклогексилон, циклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклогексилон, циклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилон, азетидинила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азациклогексилон, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклогексилон, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилон,



если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH, CN, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси;

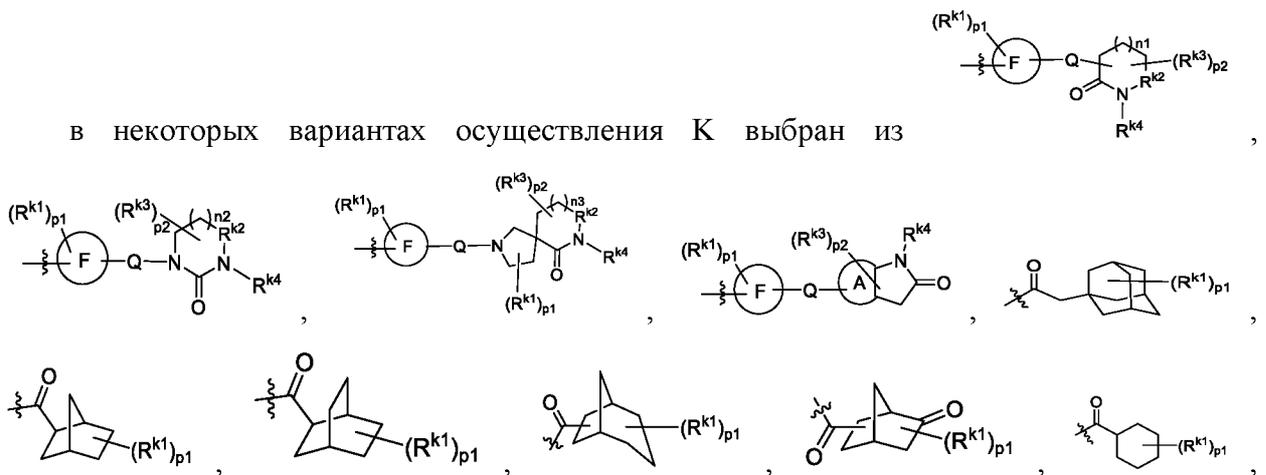
в некоторых вариантах осуществления каждый Cy1, Cy2, Cy3, Cy4 или Cy5 независимо выбран из связи или одной из следующих замещенных или незамещенных

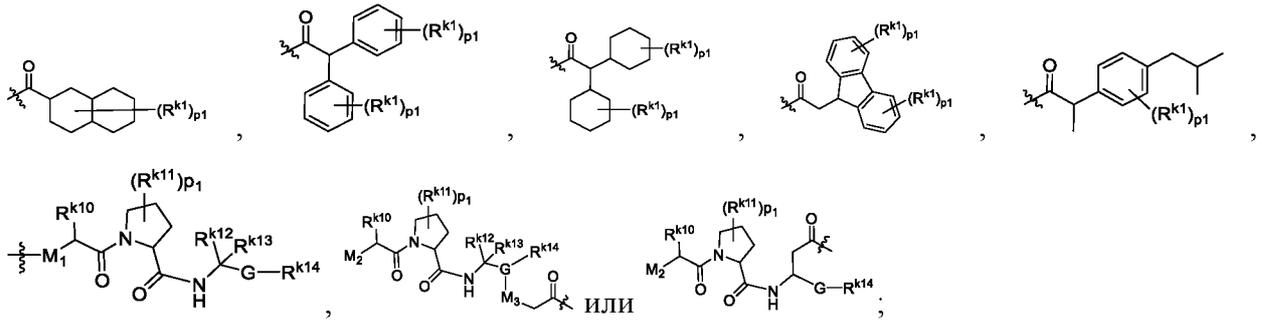




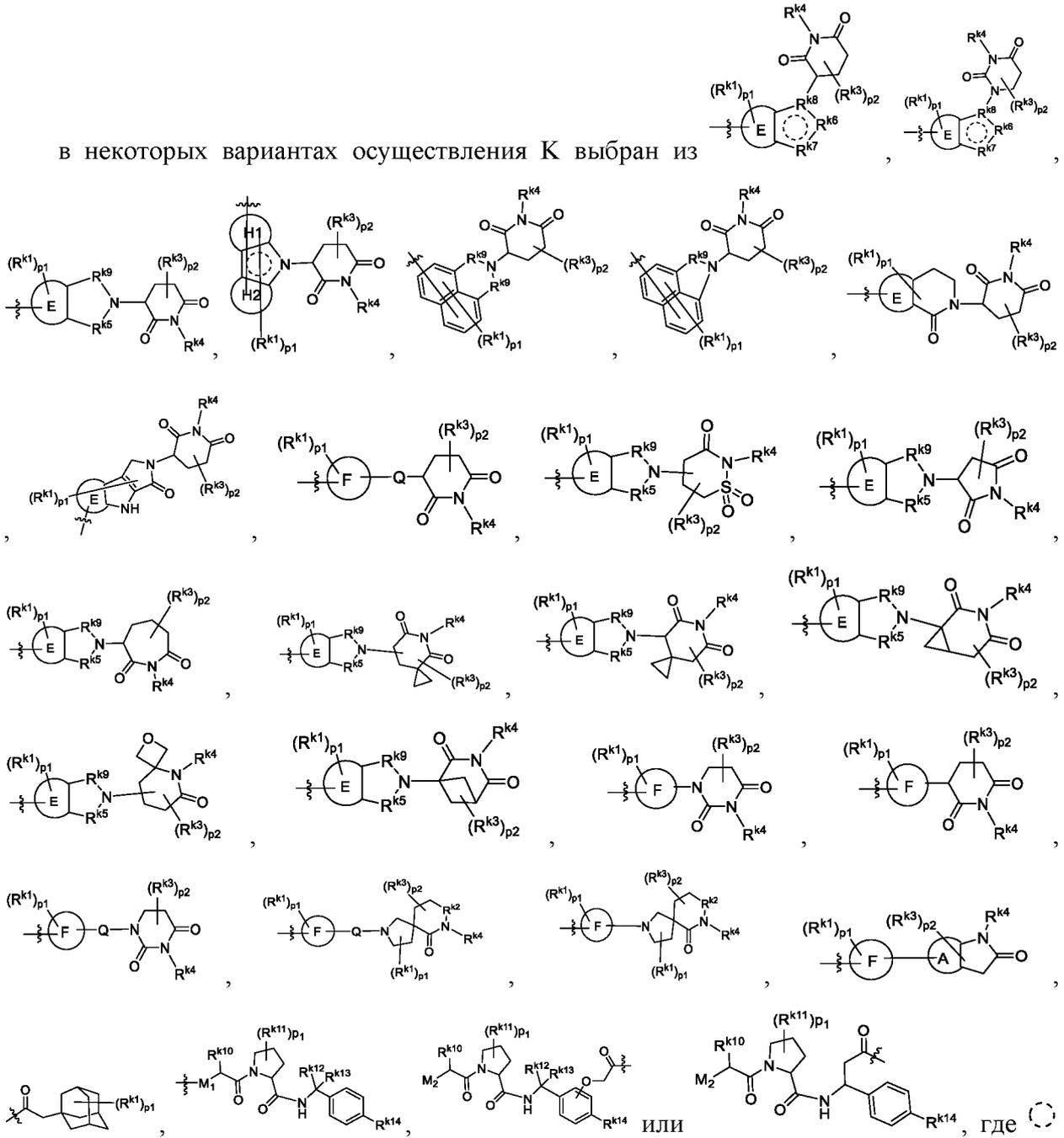
или , которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, CF₃, метила, =O, гидроксиметила, COOH, CN или NH₂;

в некоторых вариантах осуществления К выбран из



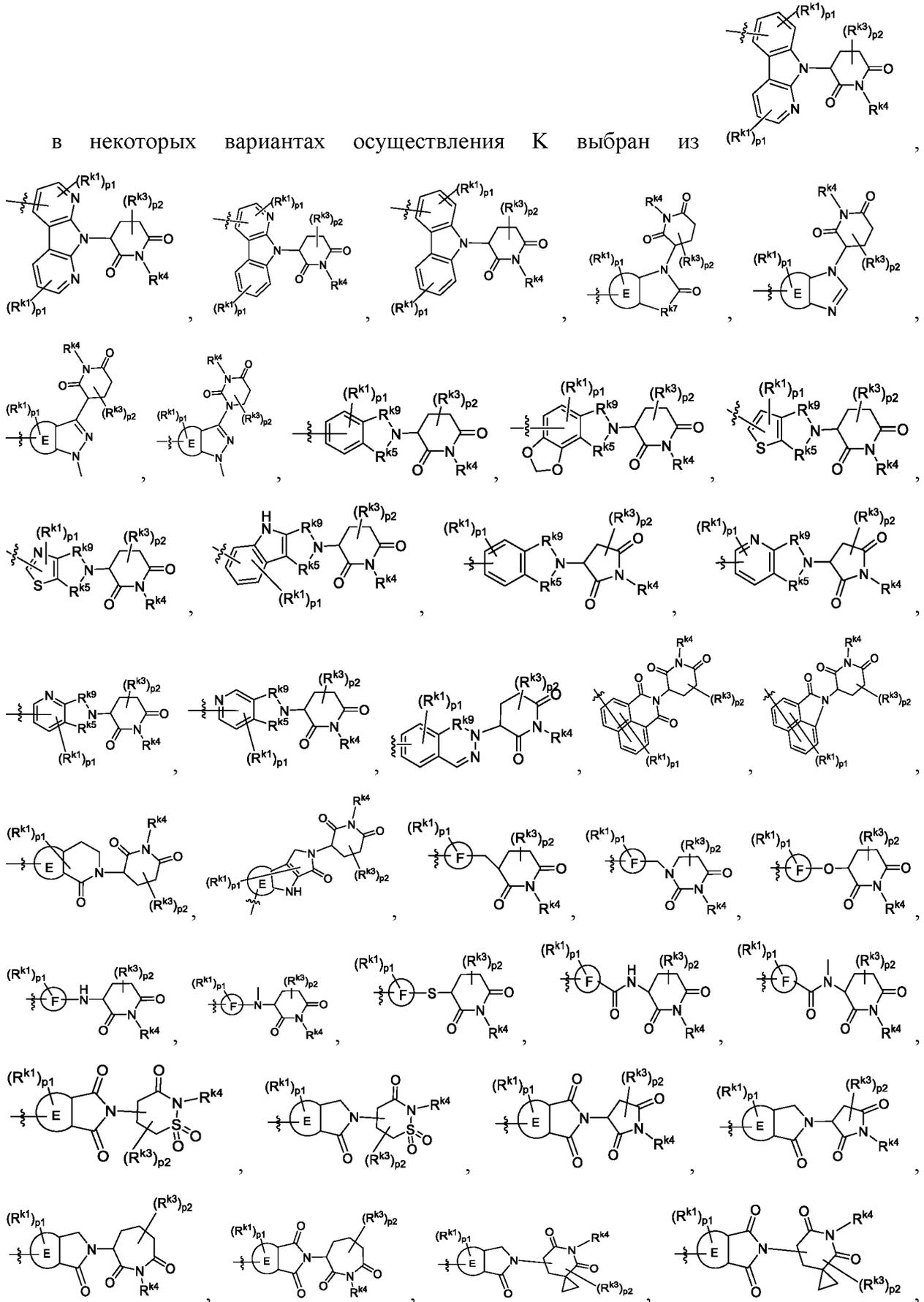


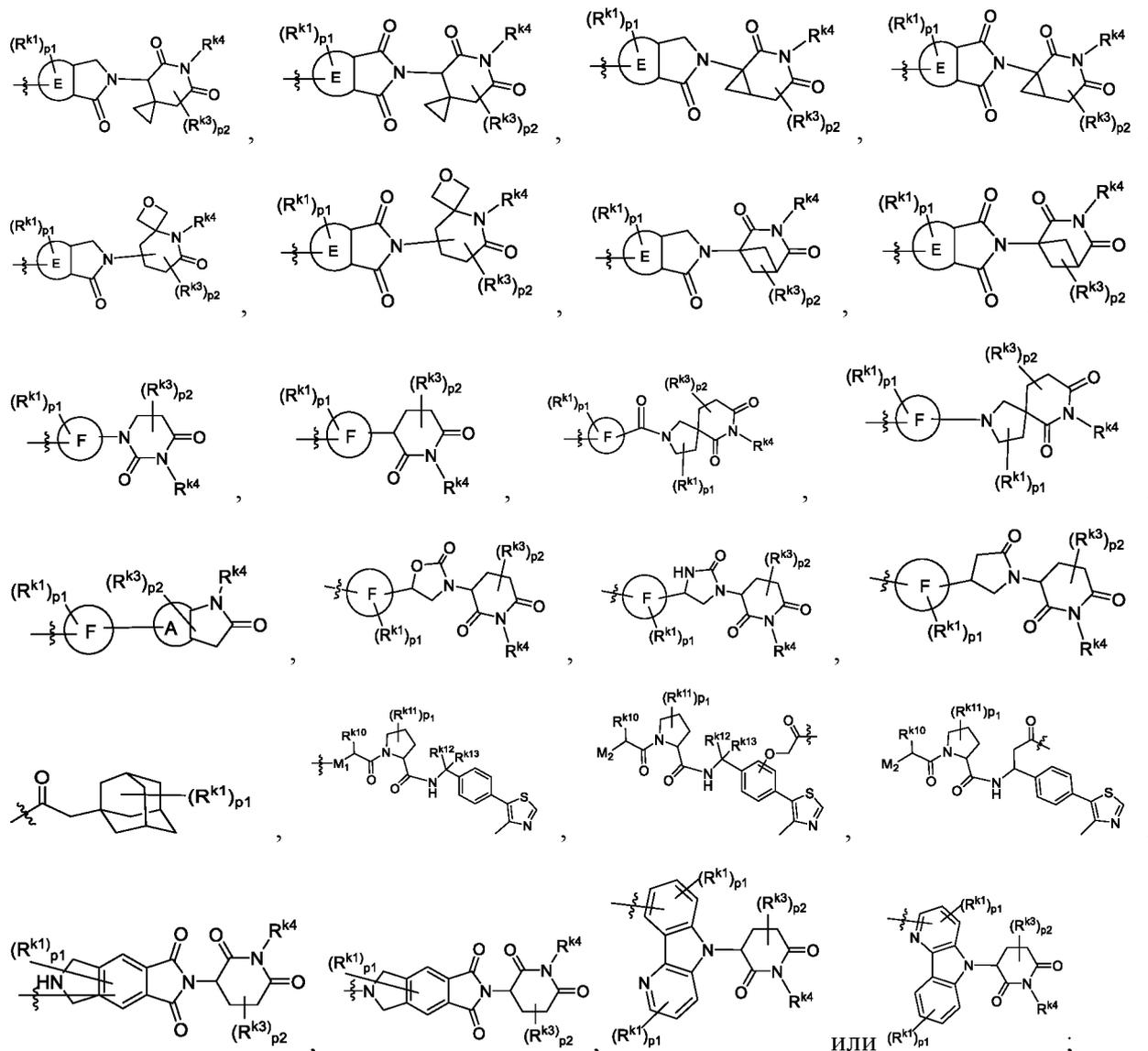
в некоторых вариантах осуществления К выбран из



представляет собой кольцо, выбранное из ароматического кольца или неароматического кольца;

в некоторых вариантах осуществления К выбран из





в некоторых вариантах осуществления каждый Q независимо выбран из связи, -O-, -S-, -CH₂-, -NR^q-, -CO-, -NR^qCO-, -CONR^q- или 3–12-членного гетероцикла, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероцикл содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый Q независимо выбран из -O-, -S-, -CH₂-, -NR^q-, -CO-, -NR^qCO-, -CONR^q- или 4–7-членного гетероцикла, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероцикл содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления R^q выбран из H или C₁₋₆алкила;

в некоторых вариантах осуществления R^q выбран из H или C_{1-4} алкила;

в некоторых вариантах осуществления R^q выбран из H, метила или этила;

в некоторых вариантах осуществления каждый E независимо выбран из C_{3-10} карбоцикла, C_{6-10} ароматического кольца, 3–12-членного гетероцикла или 5–12-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый E независимо выбран из C_{3-8} карбоцикла, бензольного кольца, 4–7-членного гетероцикла, 8–12-членного гетероцикла, 7–12-членного гетероароматического кольца или 5–6-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый E независимо выбран из фенила, пиридила, пиридазинила, пиразинила, пиримидинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, тиазолила, фурила, тиенила, оксазолила, индолинила, изоиндолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолила или 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила;

в некоторых вариантах осуществления каждый E независимо выбран из фенила, пиридила, пиридазинила, пиразинила, пиримидинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, тиазолила, фурила, тиенила или оксазолила;

в некоторых вариантах осуществления каждый E независимо выбран из фенила, пиридила, пиридазинила, пиразинила или пиримидинила;

в некоторых вариантах осуществления каждый E независимо выбран из бензольного кольца или пиридинового кольца;

в некоторых вариантах осуществления A выбран из C_{3-10} карбоцикла, C_{6-10} ароматического кольца, 3–10-членного гетероцикла или 5–10-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1–4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый A, H1 или H2 независимо выбран из C_{3-8} карбоцикла, бензольного кольца, 4–7-членного гетероцикла или 5–6-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый A, H1 или H2 независимо выбран из фенила, пиридила, пиридазинила, пиразинила, пиримидинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, тиазолила, фурила, тиенила или оксазолила;

в некоторых вариантах осуществления каждый А, Н1 или Н2 независимо выбран из фенила или пиридила;

в некоторых вариантах осуществления каждый F независимо выбран из C₃₋₂₀карбоциклила, C₆₋₂₀арила, 3–20-членного гетероциклила или 5–20-членного гетероароматического кольца, где гетероциклил или гетероароматическое кольцо содержат 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый F независимо выбран из 3–7-членного моноциклоалкила, 4–10-членного конденсированного циклоалкила, 5–12-членного спироциклоалкила, 5–10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 4–7-членного моногетероциклического кольца, 4–10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5–12-членного спирогетероциклического кольца, 5–10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, C₆₋₁₄ароматического кольца или 5–10-членного гетероароматического кольца, где моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью или гетероароматическое кольцо содержат 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый F независимо выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентила, 6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридила, 2,3-дигидро-1H-инденила, фенила, нафтила, антрила, фенантрила, азетидинила, азапентила, пиперидила, морфолинила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиазинила, триазинила, пирролила, пиазолила, имидазолила, триазолила, оксазолила, фурила, тиенила, тиазолила, 2-пиадона, бензоксазолила, пиадоимидазолила, бензоимидазолила, бензопиазолила, бензотиазолила, бензотиенила, бензофурила, бензопирролила, бензопиридила, бензопиазинила, бензопиримидинила, бензопиридазинила, бензотриазинила, пирролопирролила, пирролопиридила, пирролопиримидинила, пирролопиридазинила, пирролопиазинила, имидазопиримидинила, имидазопиридила, имидазопиазинила, имидазопиридазинила, пиазолопиридила, пиазолопиримидинила, пиазолопиридазинила, пиазолопиазинила, пиазидопиридила, пиазидопиазинила, пиазидопиридазинила, пиазидопиазинила, пиазидопиридазинила, пиазидопиазинила, пиазидопиридазинила или пиазинопиазинила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k2} независимо выбран из связи, -CO-, -SO₂-, -SO- или -C(R^{k3})₂-;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k2} независимо выбран из $-CO-$, $-SO_2-$ или $-C(R^{k3})_2-$;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k1} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CN, COOH, CONH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или C₃₋₆циклоалкила, где алкил, алкокси или циклоалкил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CN, COOH, CONH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероциклил содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{k1} и R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CF₃, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или NH_2 ;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{k1} и R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CF₃, CN, COOH, CONH₂, метила, этила, изопропила, метокси, этокси или изопропокси, где метил, этил, изопропил, метокси, этокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или NH_2 ;

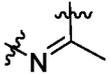
в некоторых вариантах осуществления два R^{k3} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3-8-членный карбоцикл или 3-8-членный гетероцикл, и два R^{k1} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3-8-членный карбоцикл или 3-8-членный гетероцикл, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероцикл содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

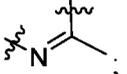
в некоторых вариантах осуществления два R^{k3} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3-6-членный

карбоцикл или 3–7-членный гетероцикл, и два R^{k1} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3–6-членный карбоцикл или 3–7-членный гетероцикл, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероцикл содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k4} независимо выбран из H, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкила или 3–8-членного гетероциклила, где алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероциклил содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k4} независимо выбран из H, OH, NH₂, CF₃, CN или C₁₋₄алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k5} независимо выбран из , C(CH₃)₂, CO, CH₂, SO₂, ,  или ;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k5} независимо выбран из CO, CH₂, SO₂ или ;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k6} независимо выбран из CO, CH, SO, SO₂, CH₂ или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k7} независимо выбран из , C(CH₃)₂, CO, CH, N, CH₂, O, S, N(CH₃), N(CH₂CH₃), N(циклопропил) или NH;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k7} независимо выбран из , C(CH₃)₂, CH₂, O, N(CH₃), N(CH₂CH₃), N(циклопропил) или NH;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k7} независимо выбран из CO, CH, N, CH₂, O, S, N(CH₃) или NH;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k7} независимо выбран из CH₂, O, N(CH₃) или NH;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k8} независимо выбран из C, N или CH;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k9} независимо выбран из связи, , $C(CH_3)_2$, CO, CH_2 , CH_2CH_2 или SO_2 ;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k9} независимо выбран из CO, SO_2 или CH_2 ;

в некоторых вариантах осуществления M_1 выбран из связи, $-CH_2-C(=O)NH-$ или $-C(=O)CH_2NH-$;

в некоторых вариантах осуществления M_2 выбран из $-NHC(=O)-C_{1-6}$ алкила, $-NHC(=O)-C_{3-6}$ циклоалкила или 4–10-членного гетероциклила, где алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, NH_2 , C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, и гетероциклил содержит 1–4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления M_3 выбран из $-NH-$ или $-O-$;

в некоторых вариантах осуществления R^{k10} выбран из C_{1-6} алкила, где алкил необязательно дополнительно замещен 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления G выбран из 6–10-членного ароматического кольца или 5–10-членного гетероароматического кольца, где ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CF_3 , CN, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила, где гетероароматическое кольцо содержит 1–4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из N, O или S;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k11} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, SH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио или $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкила, где алкил, алкокси или алкилтио необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{k12} и R^{k13} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где алкил или циклоалкил необязательно дополнительно

замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, NH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси;

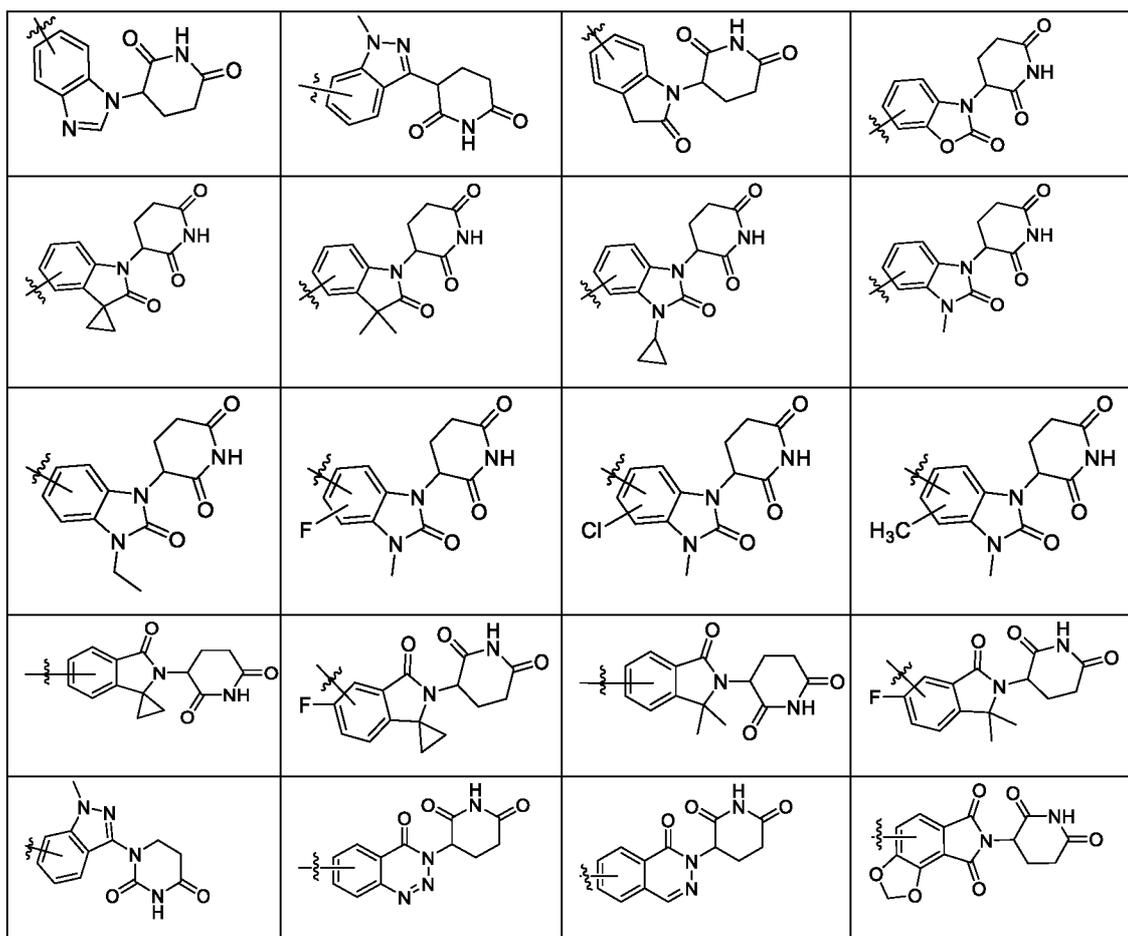
в некоторых вариантах осуществления R^{k14} выбран из 5–6-членного гетероарила, где гетероарил необязательно дополнительно замещен 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CF₃, CN, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила, и гетероарил содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из N, O или S;

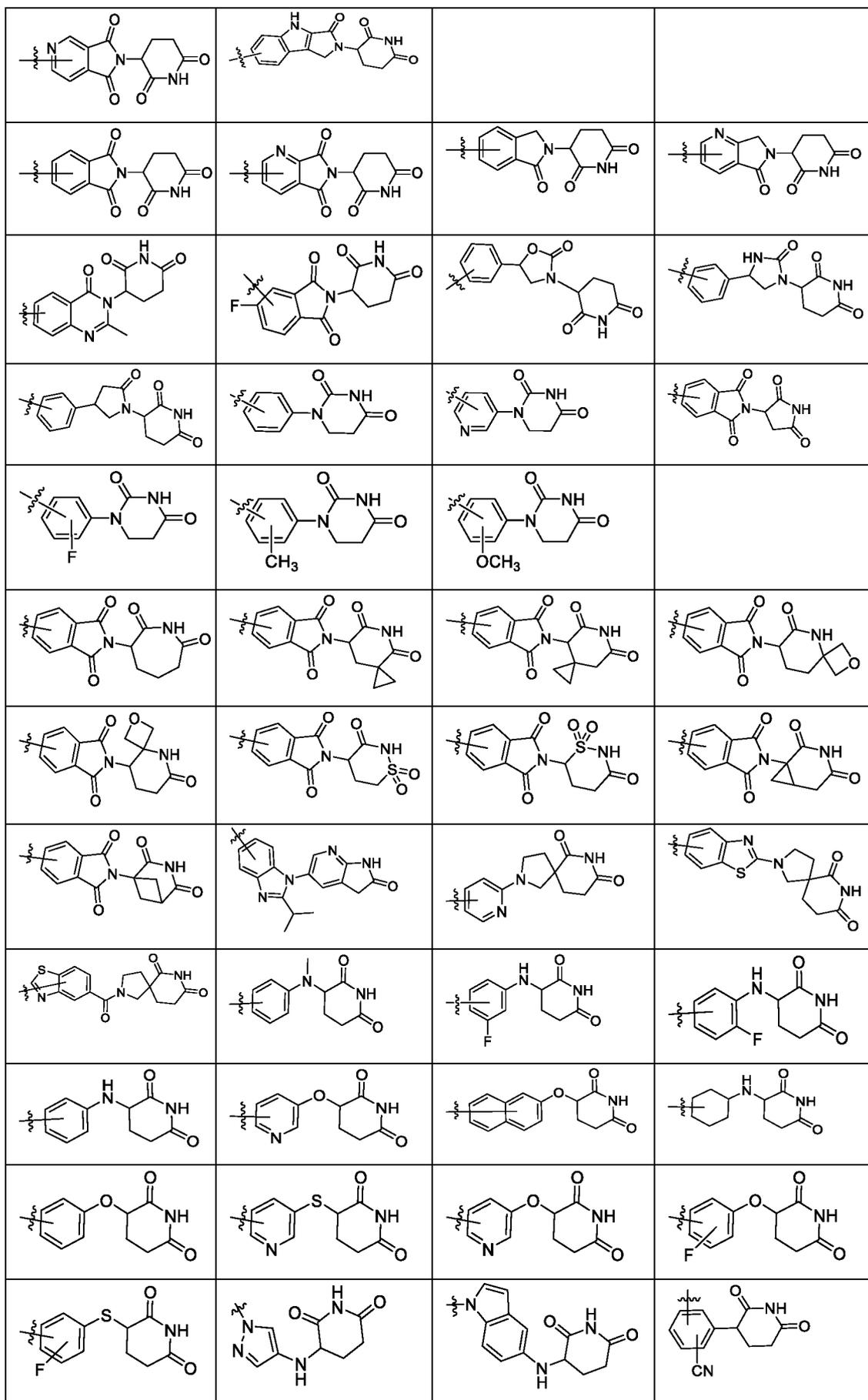
в некоторых вариантах осуществления К выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице К-1;

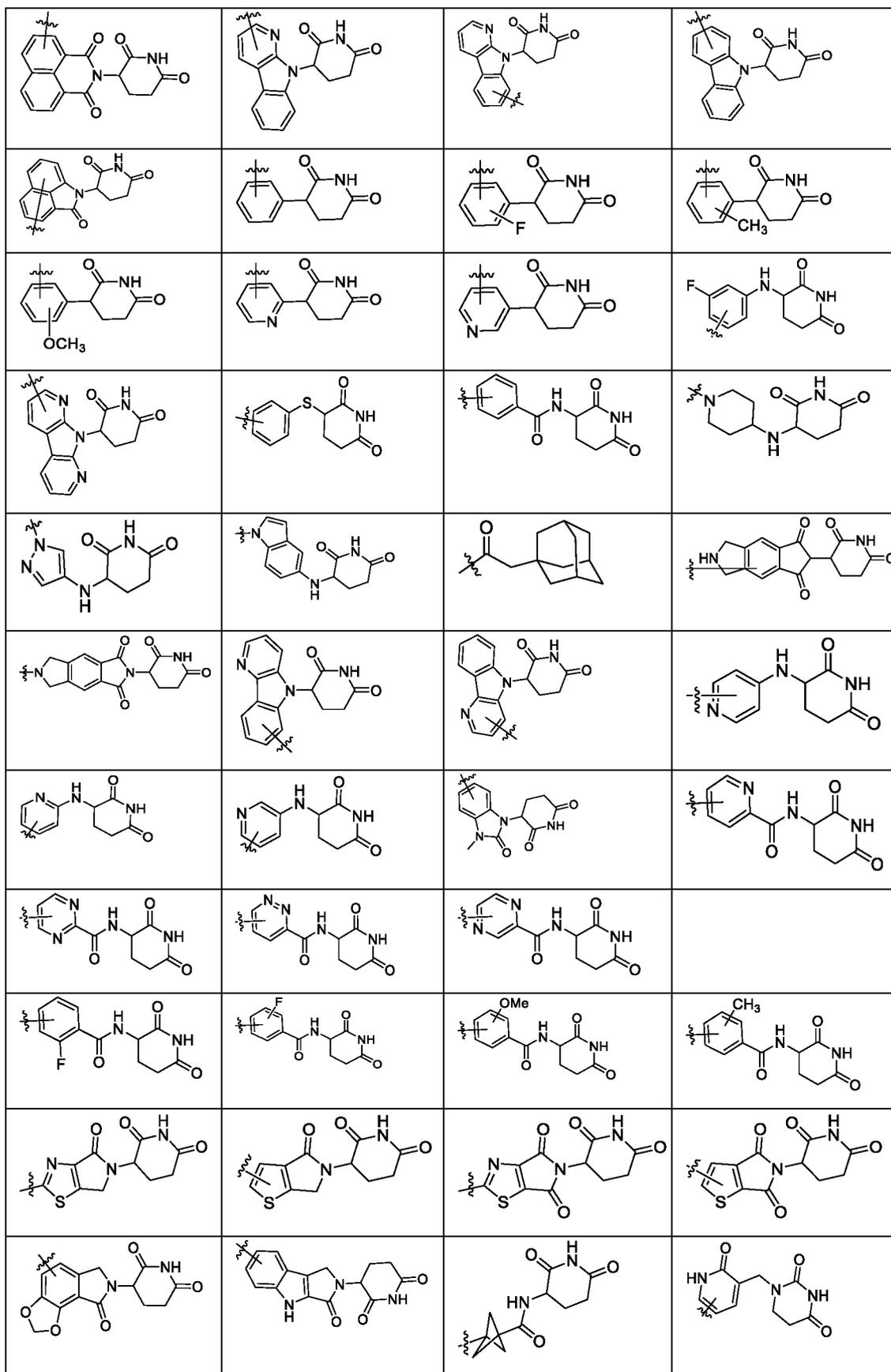
в некоторых вариантах осуществления К выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице К-2;

в некоторых вариантах осуществления К выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице К-3;

таблица К-1







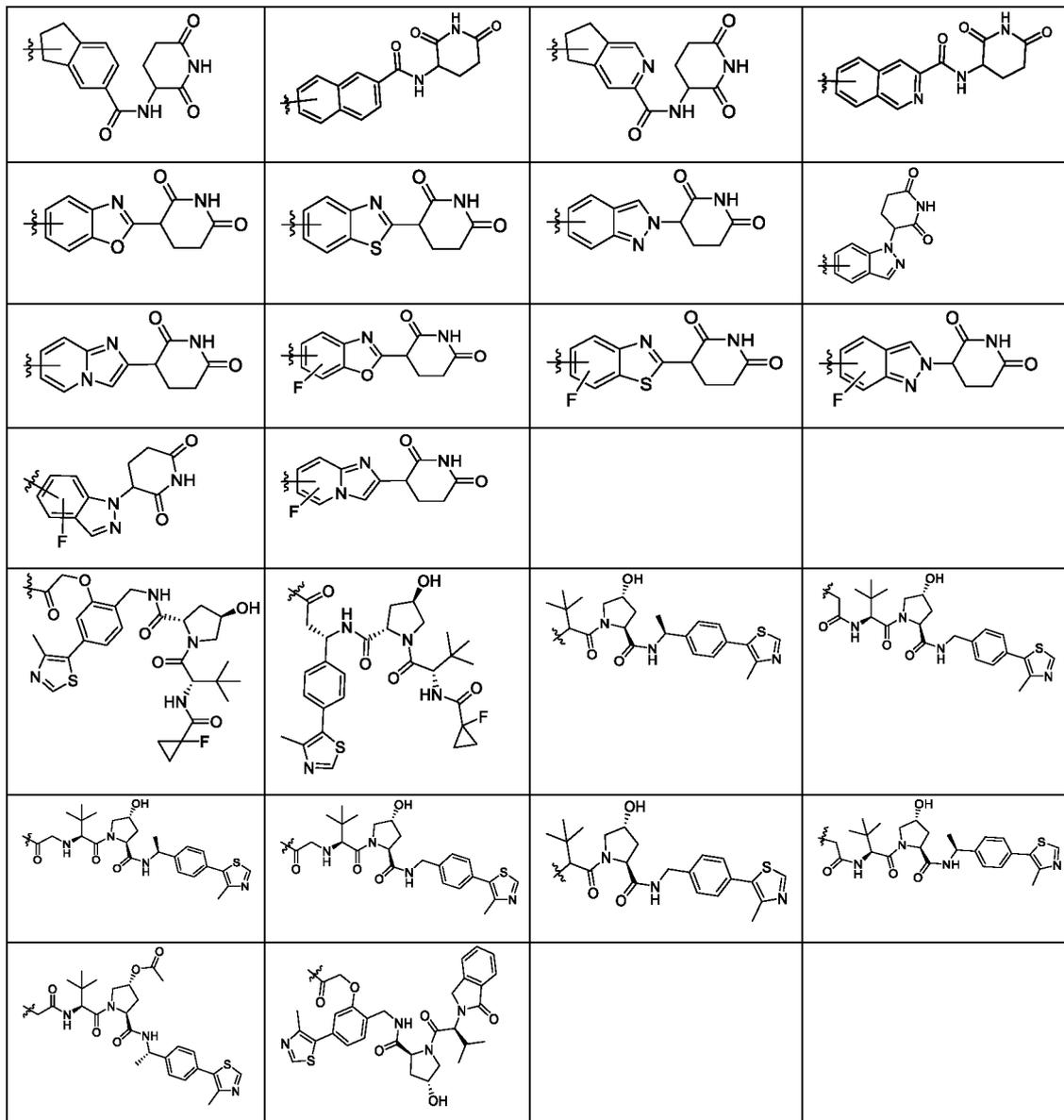
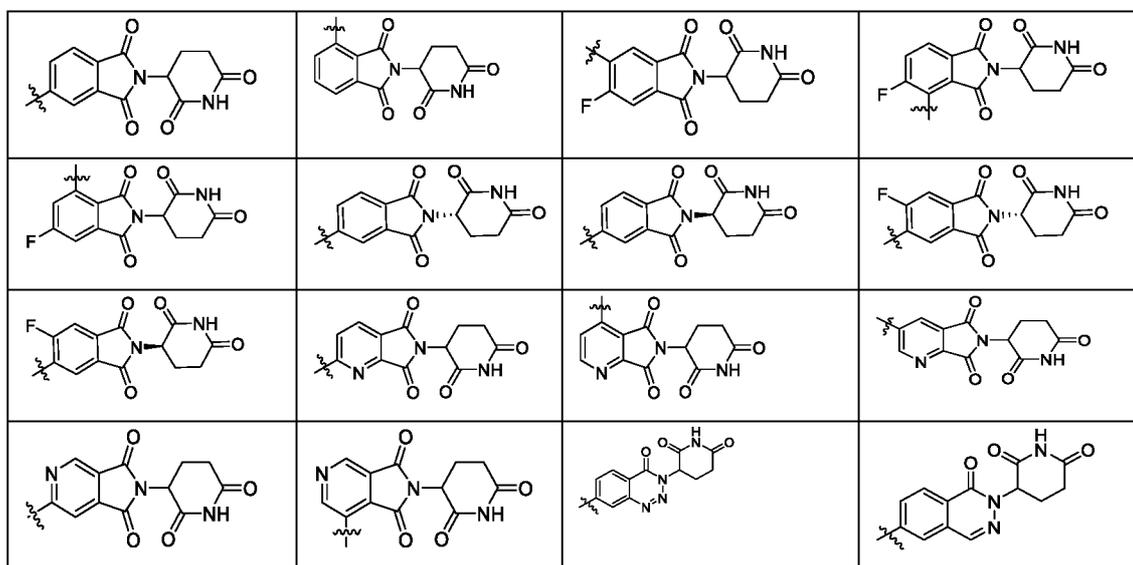
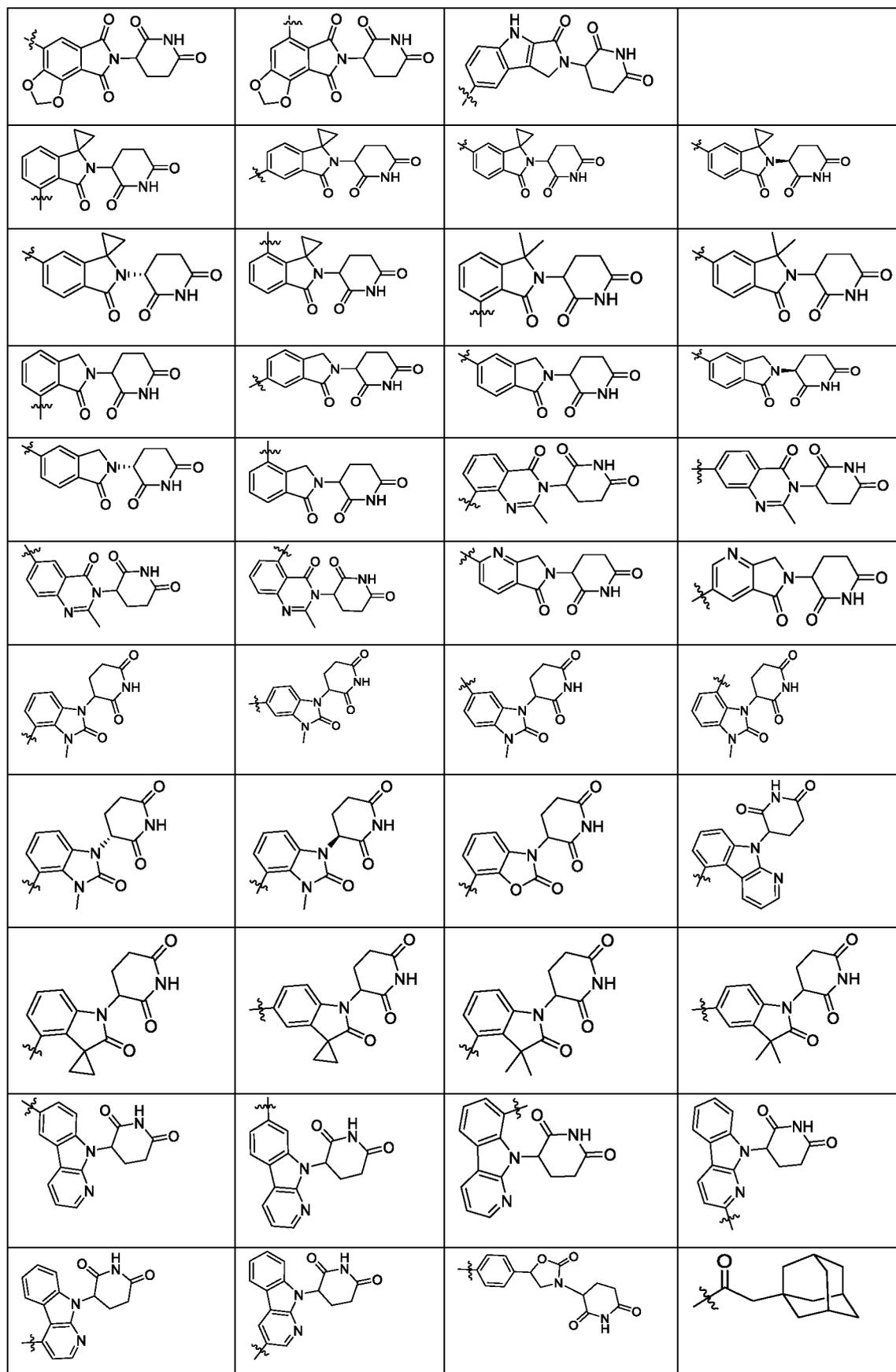
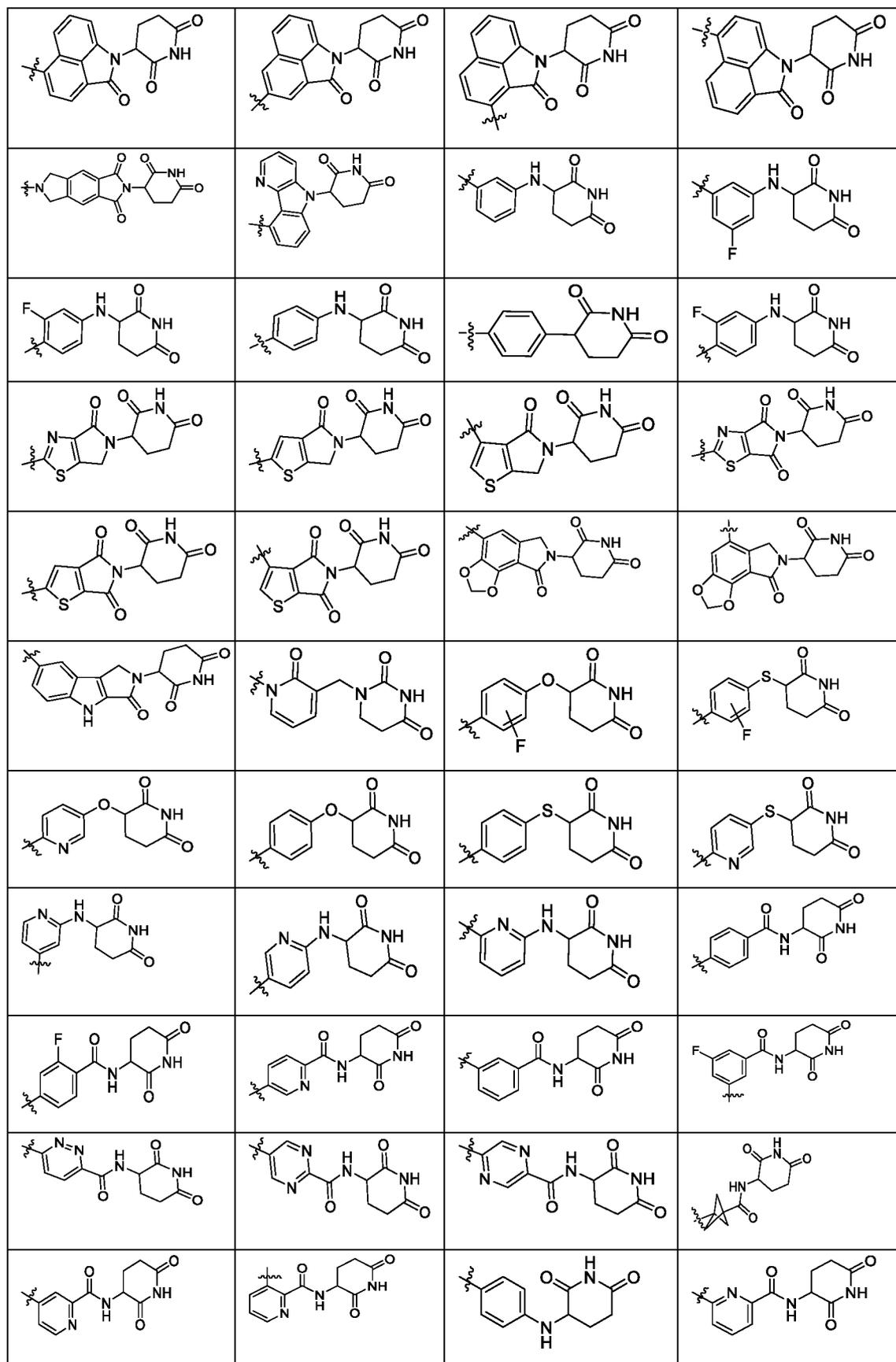


таблица К-2







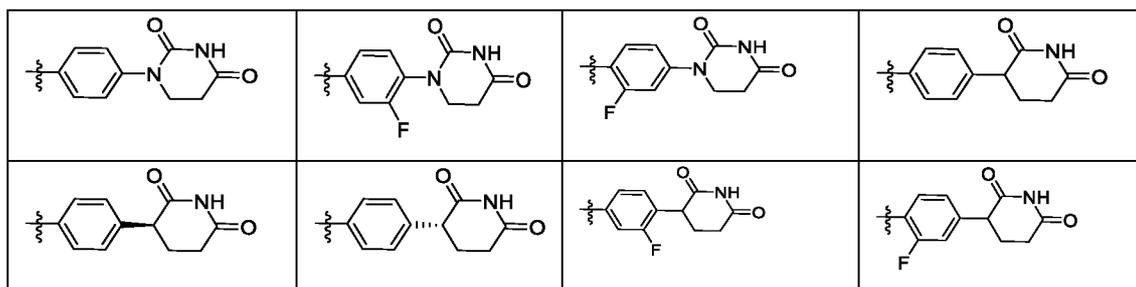
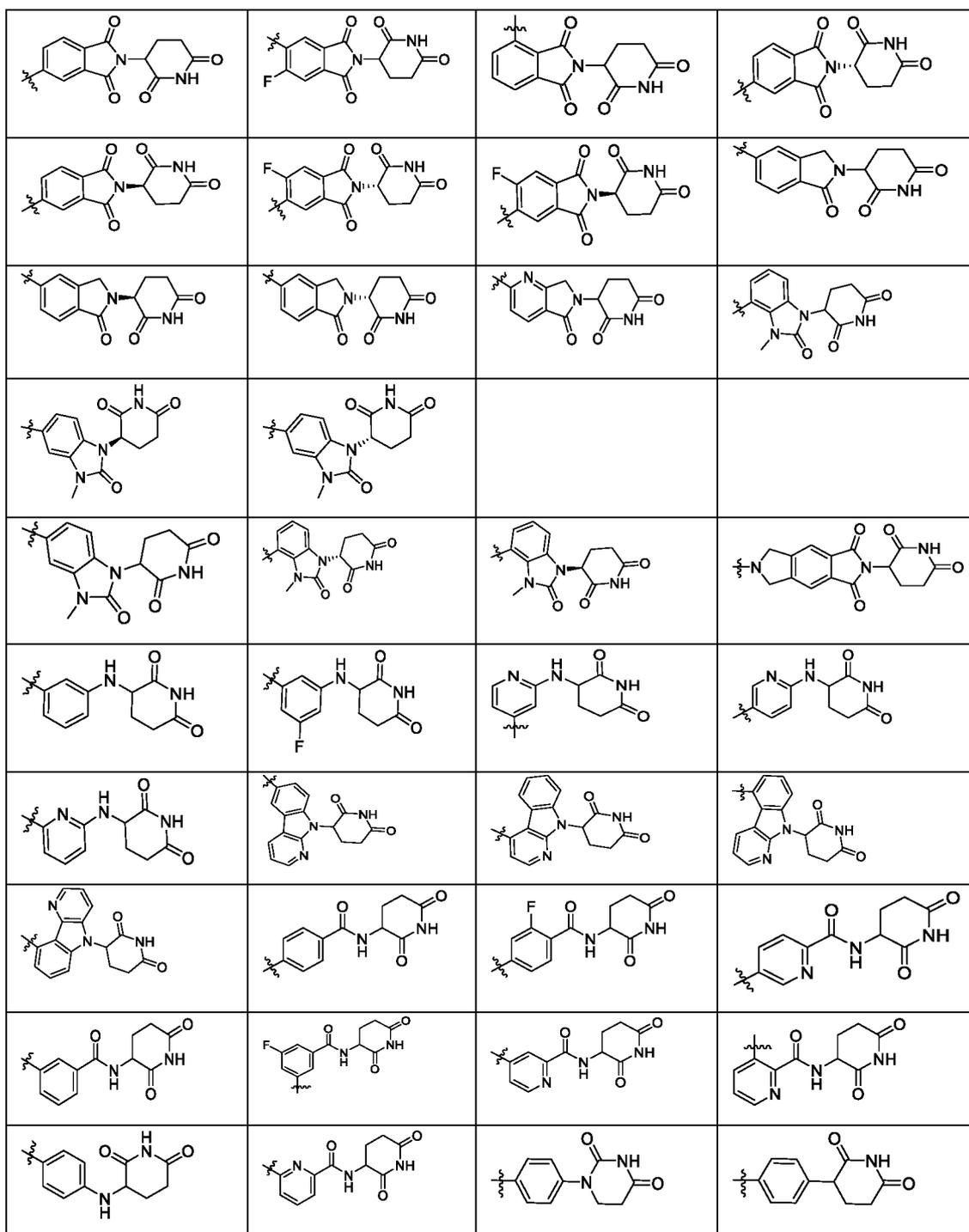
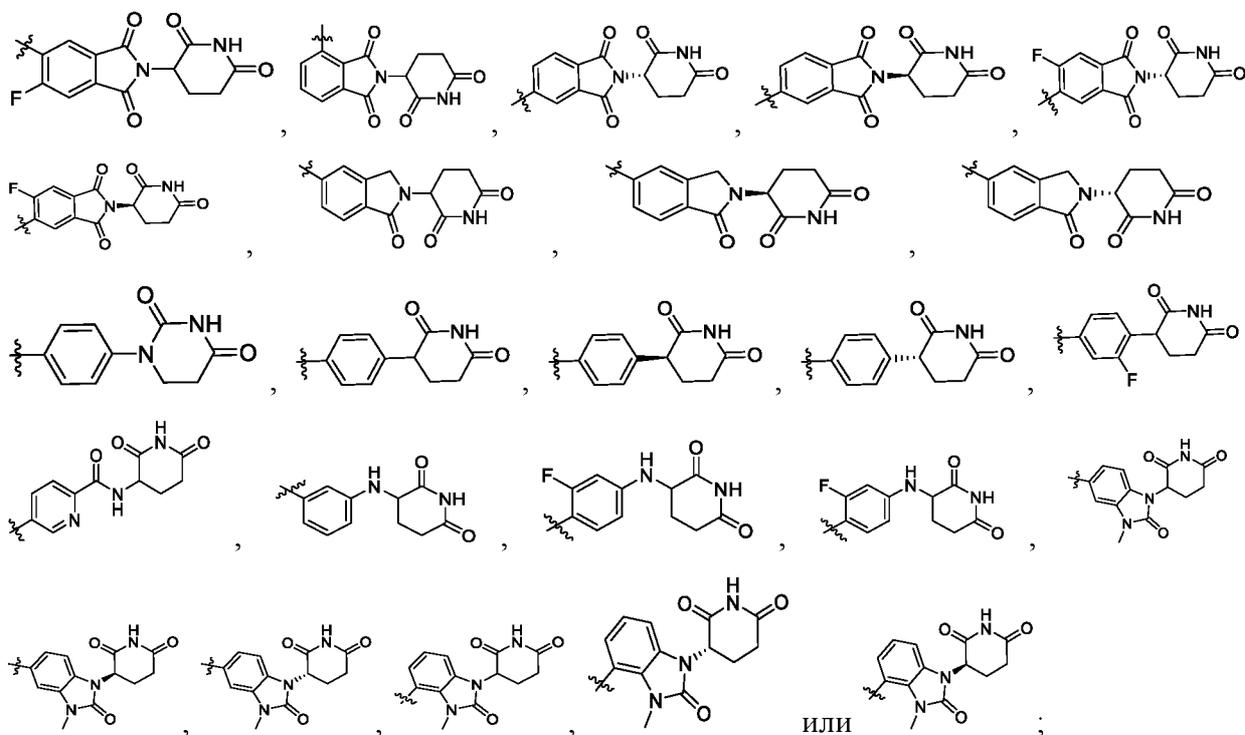
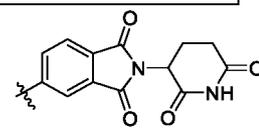


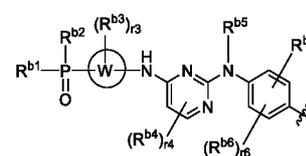
таблица К-3



в некоторых вариантах осуществления К выбран из

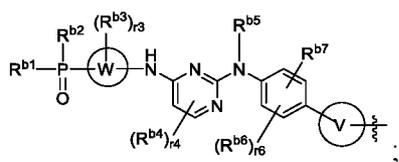


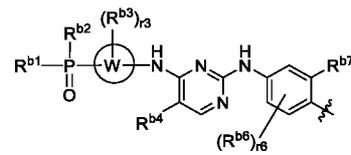
или



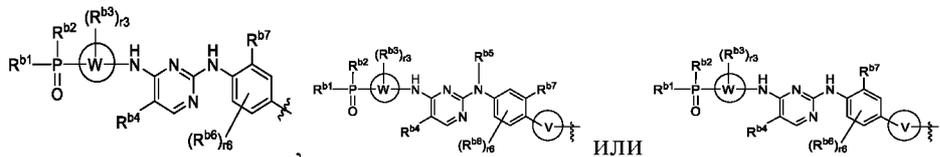
в некоторых вариантах осуществления В выбран из

или

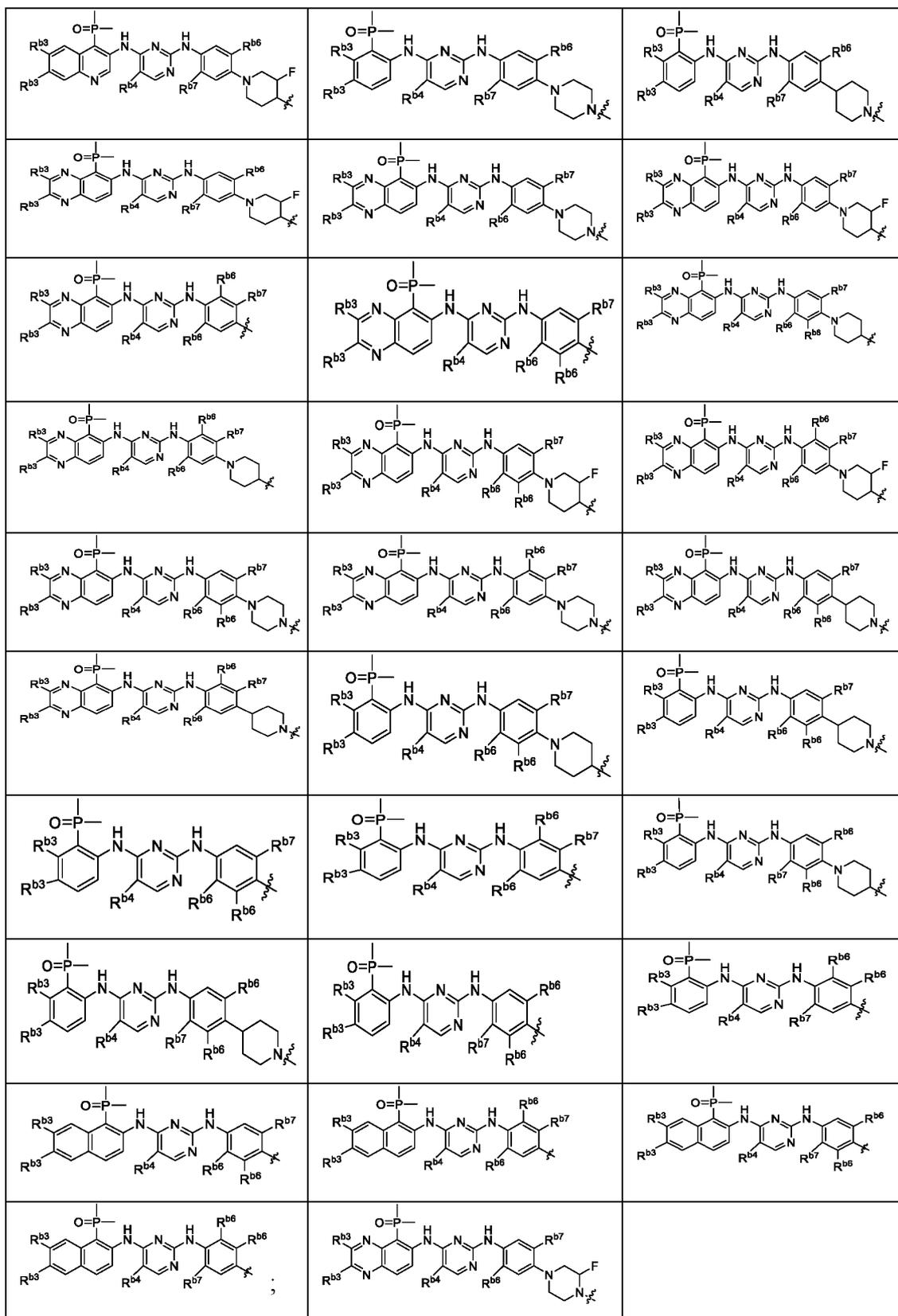




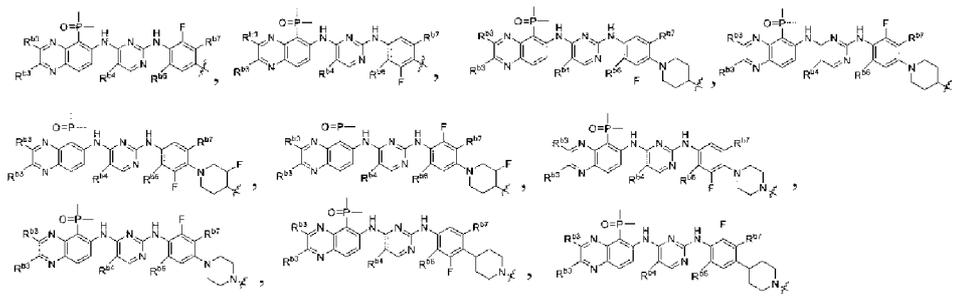
в некоторых вариантах осуществления В выбран из



в некоторых вариантах осуществления В выбран из одного из следующих структурных фрагментов:



в некоторых вариантах осуществления В выбран из одного из следующих структурных фрагментов:



в некоторых вариантах осуществления В выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице В-1;

таблица В-1

в некоторых вариантах осуществления В выбран из ;

в некоторых вариантах осуществления В выбран из ,

или ;

в некоторых вариантах осуществления L выбран из -Cu₁-CH₂-Cu₂-, Cu₁ выбран из 4-6-членного азотсодержащего гетероцикла (предпочтительно азетидинила,

азациклопентила, азациклогексила и пиперазина), и Su_2 выбран из 4–6-членного азотсодержащего гетероцикла (предпочтительно азетидинила, азациклопентила, азациклогексила и пиперазина);

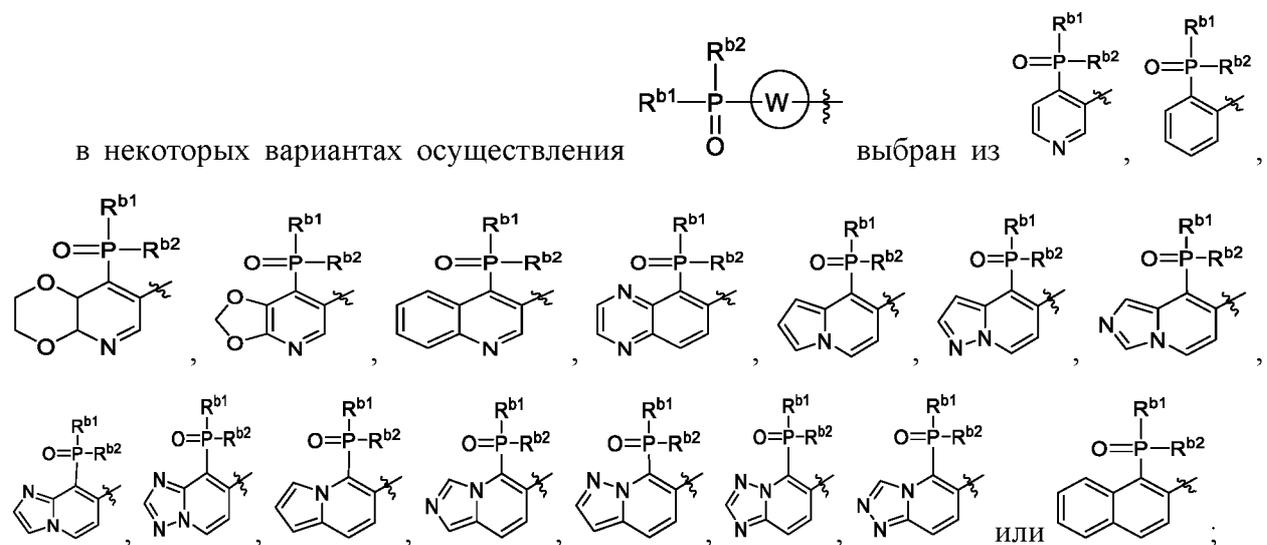
в некоторых вариантах осуществления r_3 выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

в некоторых вариантах осуществления r_4 выбран из 0, 1 или 2;

в некоторых вариантах осуществления r_6 выбран из 0, 1, 2 или 3;

в некоторых вариантах осуществления кольцо W выбрано из C_{6-10} карбоцикла, 5–10-членного гетероцикла, C_{6-10} ароматического кольца или 5–10-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1-5 (как, например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления кольцо W выбрано из бензольного кольца, нафталинового кольца, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, 9–10-членного конденсированного гетероароматического кольца или 9–10-членного гетероцикла, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1-5 (как, например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S или N;



в некоторых вариантах осуществления кольцо V выбрано из 4–10-членного гетероцикла или C_{3-10} карбоцикла, где гетероцикл или карбоцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления кольцо V выбрано из 4–6-членного гетероцикла или C_{3-6} карбоцикла, где гетероцикл или карбоцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными

из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления кольцо V выбрано из азетидинила, азациклопентила, пиперидила или пиперазинила, где азетидинил, азациклопентил, пиперидил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN или C₁₋₄алкила;

в некоторых вариантах осуществления кольцо V выбрано из пиперидина или пиперазина, где пиперидин или пиперазин необязательно дополнительно замещены 0-2 F;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из H, OH или C₁₋₄алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из метила или этила;

в некоторых вариантах осуществления R^{b1} и R^{b2} выбраны из метила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{b3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, фенила или 5-6-членного гетероарила, где алкил, алкинил, алкокси, циклоалкил, фенил, гетероциклил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила, и гетероциклил или гетероарил содержат 1-3 (как, например, 1, 2 или 3) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{b3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, метила, этила, изопропила, пропила, этинила, метокси, этокси, пропокси, изопропилокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, фенила или 5-6-членного гетероарила, где метил, этил, изопропил, пропил, этинил, метокси, этокси, пропокси, изопропилокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила, и гетероарил содержит 1-3 (как, например, 1, 2 или 3) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{b3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, метила, этила, изопропила, пропила, этинила, метокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, фенила или 5-6-членного гетероарила, где

фенил или 5–6-членный гетероарил (как, например, пиразол или пиррол) необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, метила, этила, метокси или этокси, и гетероарил содержит 1–3 (как, например, 1, 2 или 3) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, метила, этила, изопропила, пропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси, где метил, этил, изопропил, пропил, метокси, этокси, пропокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления R^{b4} выбран из H, F, Cl или Br;

в некоторых вариантах осуществления R^{b5} выбран из H или C_{1-4} алкила, где алкил необязательно дополнительно замещен 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления R^{b5} выбран из H;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила или C_{1-4} алкокси, где алкил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, метила, этила, изопропила, пропила, этинила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси, где метил, этил, изопропил, пропил, этинил, метокси, этокси, пропокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, метила, этила, метокси или этокси;

в некоторых вариантах осуществления R^{b7} выбран из 4–7-членного гетероцикла или C_{3-7} карбоцикла, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O,

CN, дейтерированного C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила, и гетероциклил содержит 1-3 (как, например, 1, 2 или 3) гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления R^{b7} выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пиррола, пиразола, пиридина или фенила, где R^{b7} необязательно дополнительно замещен 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, дейтерированного C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления R^{b7} выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пиррола, пиразола, пиридина или фенила, где R^{b7} необязательно дополнительно замещен 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, CH₂D, CHD₂, CD₃, метила или этила;

в некоторых вариантах осуществления каждый q независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

в некоторых вариантах осуществления каждый q независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

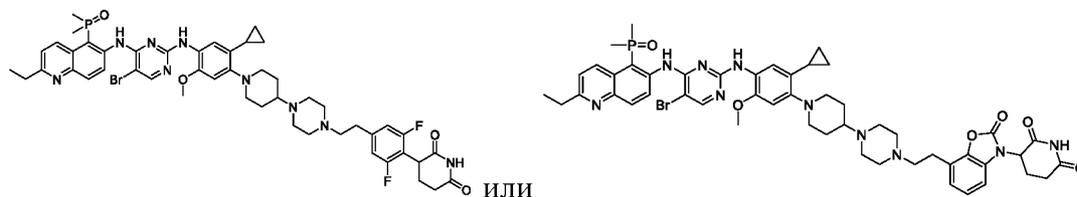
в некоторых вариантах осуществления каждый q независимо выбран из 0, 1 или 2;

в некоторых вариантах осуществления каждый из n₁, n₂ и n₃ независимо выбран из 0, 1, 2 или 3;

в некоторых вариантах осуществления каждый r₁ или r₂ независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

в некоторых вариантах осуществления каждый r₁ или r₂ независимо выбран из 0, 1 или 2;

необязательно соединение, показанное в общей формуле (I), не представляет собой



[0007] В качестве первого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрены вышеуказанное соединение, показанное в общей формуле (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, В-L-K (I),

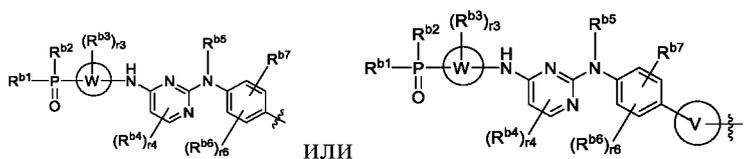
L выбран из связи или нециклического углеводородного радикала $-C_{1-50}-$, где нециклический углеводородный радикал имеет от 0 до 20 метиленовых звеньев, необязательно дополнительно замененных -Ak- или -Cy-;

каждый -Ak- независимо выбран из $-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_q-O-$, $-O-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_q-NR^L-$, $-NR^L-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_q-NR^L C(=O)-$, $-NR^L(CH_2)_q C(=O)-$, $-(CH_2)_q-C(=O)NR^L-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-(CH_2)_q-NR^L-$, $-(C\equiv C)_q-$, $-CH=CH-$, $-Si(R^L)_2-$, $-Si(OH)(R^L)-$, $-Si(OH)_2-$, $-P(=O)(OR^L)-$, $-P(=O)(R^L)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ или связи, где $-CH_2-$ необязательно дополнительно замещен 0-2 (как, например, 0, 1 или 2) заместителями, выбранными из H, галогена, OH, CN, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-6} алкила или цианозамещенного C_{1-6} алкила;

каждый q независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый R^L независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, 3-7-членного гетероцикла, 3-7-членного циклоалкила, фенила или 5-6-членного гетероарила;

каждый -Cy- независимо выбран из связи, 4-8-членного моногетероциклического кольца, 4-10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5-12-членного спирогетероциклического кольца, 7-10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3-7-членного моноциклоалкила, 4-10-членного конденсированного циклоалкила, 5-12-членного спироциклоалкила, 7-10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5-10-членного гетероарила или 6-10-членного арила, где арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, COOH, CN, NH_2 , =O, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, и гетероарил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью содержат 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N, и необязательно дополнительно замещены 0, 1 или 2 =O, если гетероатом выбран из S;



r_3 выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

r_4 выбран из 0, 1 или 2;

r_6 выбран из 0, 1, 2 или 3;

кольцо W выбрано из C₆₋₁₀карбоцикла, 5–10-членного гетероцикла, C₆₋₁₀ароматического кольца или 5–10-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1-5 (как, например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S или N;

кольцо V выбрано из 4–10-членного гетероцикла или C₃₋₁₀карбоцикла, где гетероцикл или карбоцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила;

каждый из R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из H, OH или C₁₋₄алкила;

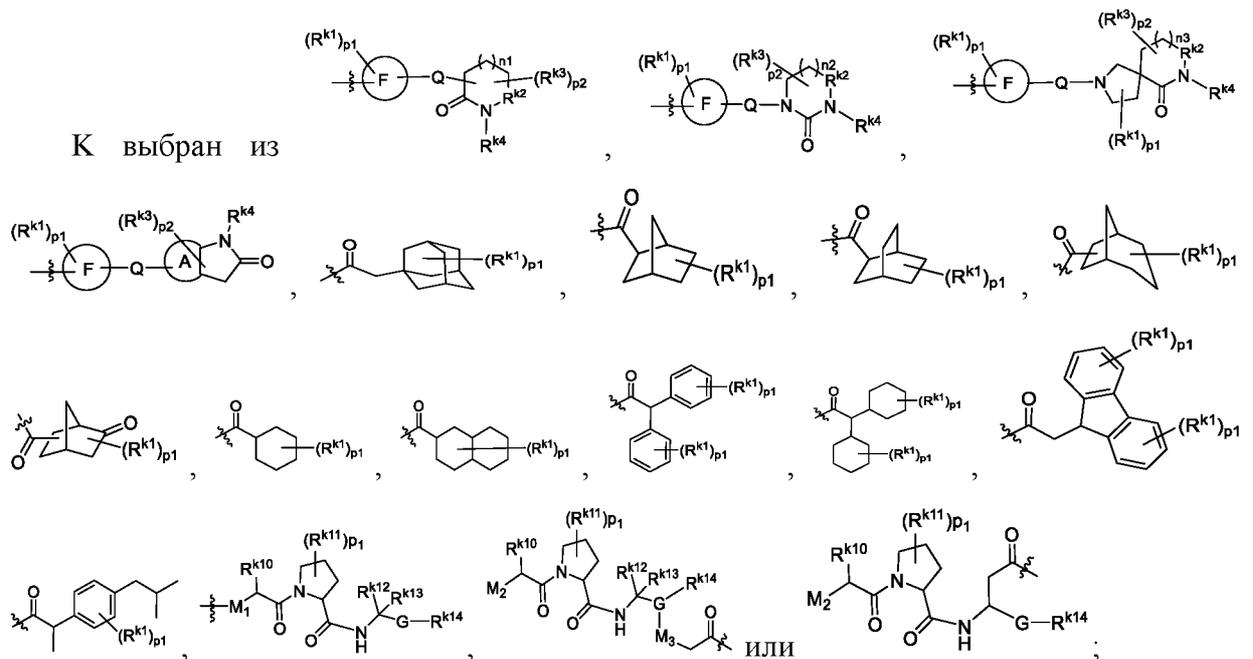
каждый R^{b3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила, 3–6-членного гетероциклила, фенила или 5–6-членного гетероарила, где алкил, алкинил, алкокси, циклоалкил, фенил, гетероциклил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила, и гетероциклил или гетероарил содержат 1-3 (как, например, 1, 2 или 3) гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила;

R^{b5} выбран из H или C₁₋₄алкила, где алкил необязательно дополнительно замещен 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила;

каждый R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, C₁₋₄алкила, C₂₋₄алкинила или C₁₋₄алкокси, где алкил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила;

R^{b7} выбран из 4–7-членного гетероцикла или C₃₋₇карбоцикла, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, дейтерированного C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила, и гетероциклил содержит 1-3 (как, например, 1, 2 или 3) гетероатома, выбранные из O, S или N;



каждый Q независимо выбран из связи, -O-, -S-, -CH₂-, -NR^q-, -CO-, -NR^qCO-, -CONR^q- или 3–12-членного гетероцикла, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁-алкила или C₁-алкокси, и гетероцикл содержит 1–4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^q выбран из H или C₁-алкила;

A выбран из C₃-10карбоцикла, C₆-10ароматического кольца, 3–10-членного гетероцикла или 5–10-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1–4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый F независимо выбран из C₃-20карбоцикла, C₆-20ароматического кольца, 3–20-членного гетероцикла или 5–20-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержит 1–4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{k2} независимо выбран из связи, -CO-, -SO₂-, -SO- или -C(R^{k3})₂-;

каждый R^{k1} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁-алкила, C₁-алкокси или C₃-6циклоалкила, где алкил, алкокси или циклоалкил необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁-алкила, C₁-алкокси или C₃-6циклоалкила;

каждый R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкила или 3–8-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероциклил содержат 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

или два R^{k3} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3–8-членный карбоцикл или 3–8-членный гетероцикл, и два R^{k1} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3–8-членный карбоцикл или 3–8-членный гетероцикл, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероцикл содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{k4} независимо выбран из H, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкила или 3–8-членного гетероциклила, где алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероциклил содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

M_1 выбран из связи, -CH₂-C(=O)NH- или -C(=O)CH₂NH-;

M_2 выбран из -NHC(=O)-C₁₋₆алкила, -NHC(=O)-C₃₋₆циклоалкила или 4–10-членного гетероциклила, где алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, NH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероциклил содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

M_3 выбран из -NH- или -O-;

R^{k10} выбран из C₁₋₆алкила, где алкил необязательно дополнительно замещен 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, C₁₋₆алкила или C₃₋₆циклоалкила;

каждый R^{k11} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, SH, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио или -O-C(=O)-C₁₋₆алкила, где алкил, алкокси или алкилтио необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси;

каждый из R^{k12} и R^{k13} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила или C_{3-6} циклоалкила, где алкил или циклоалкил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, NH_2 , C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси;

R^{k14} выбран из 5-6-членного гетероарила, где гетероарил необязательно дополнительно замещен 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CF_3 , CN, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила, и гетероарил содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из N, O или S;

G выбран из а 6-10-членного ароматического кольца или 5-10-членного гетероароматического кольца, где ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CF_3 , CN, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила, где гетероароматическое кольцо содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из N, O или S;

каждый из n_1 , n_2 и n_3 независимо выбран из 0, 1, 2 или 3;

каждый p_1 или p_2 независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

[0008] В качестве второго варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрены вышеуказанное соединение, показанное в общей формуле (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

L выбран из -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Cy5-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy3-Cy4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-

Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-, -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-, -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy1-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Ak5-Cy3-Cy4- или -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Ak5-Cy4-;

каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из $-(\text{CH}_2)_q-$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-O-}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^{\text{L}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}}(\text{CH}_2)_q-$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^{\text{L}}\text{C(=O)-}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)NR}^{\text{L}}-$, $-\text{C(=O)-}$, $-\text{C(=O)-}(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^{\text{L}}-$, $-(\text{C}\equiv\text{C})_q-$ или связи, где $-\text{CH}_2-$ необязательно дополнительно замещен 0-2 (как, например, 0, 1 или 2) заместителями, выбранными из H, галогена, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или цианозамещенного C₁₋₄алкила;

каждый Cy1, Cy2, Cy3, Cy4 или Cy5 независимо выбран из связи, 4–7-членного моногетероциклического кольца, 4–10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5–12-членного спирогетероциклического кольца, 7–10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3–7-членного моноциклоалкила, 4–10-членного конденсированного циклоалкила, 5–12-членного спироциклоалкила, 7–10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5–10-членного гетероарила или 6–10-членного арила, где арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, COOH, CN, NH₂, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероарил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью содержат 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N, и необязательно дополнительно замещены 0, 1 или 2 =O, если гетероатом выбран из S;

каждый q независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^L независимо выбран из H или C₁₋₆алкила;

определения других групп являются такими же, как в первом варианте осуществления настоящего изобретения.

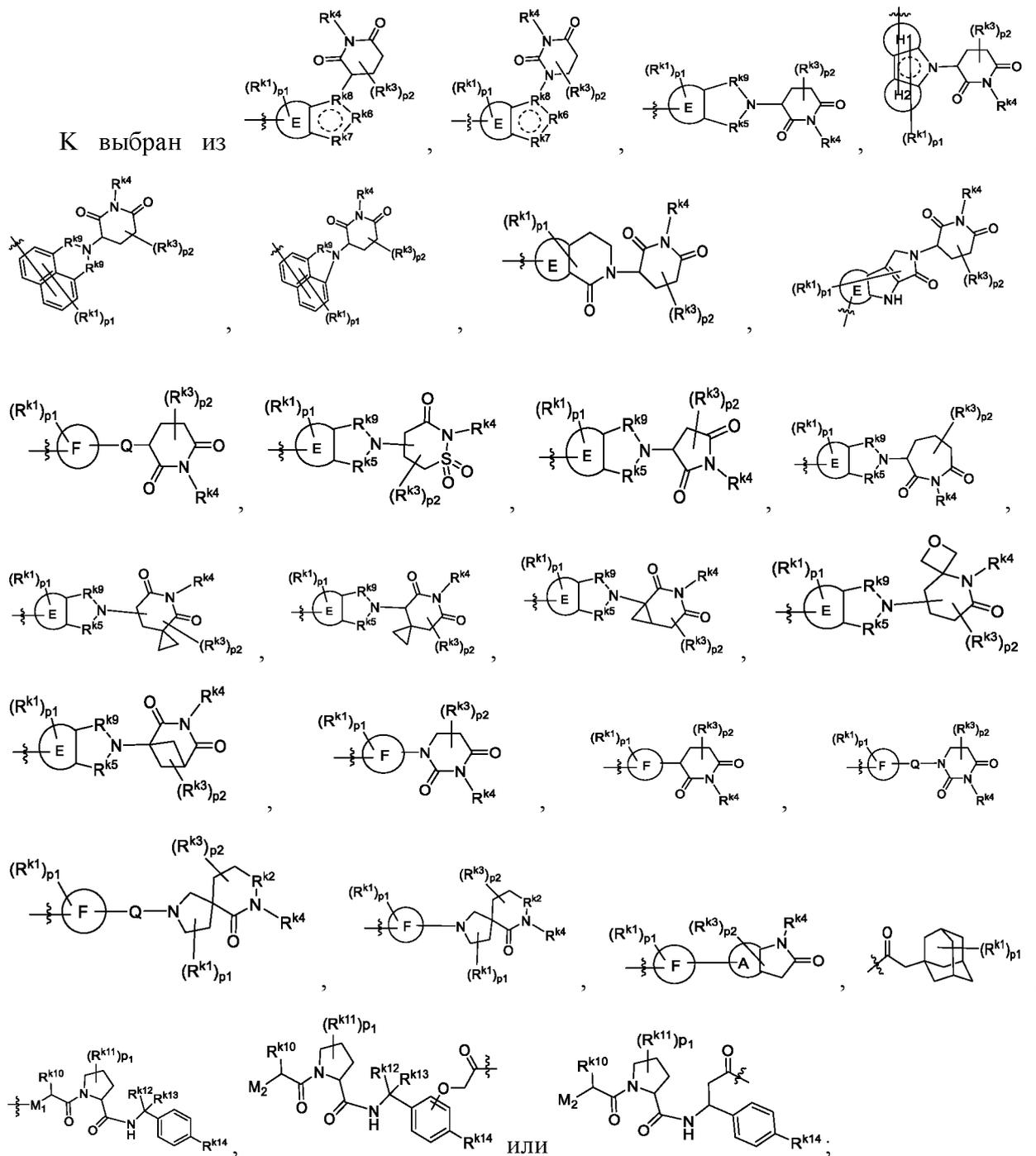
[0009] В качестве третьего варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрены вышеуказанное соединение, показанное в общей формуле (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

каждый Su_1 , Su_2 , Su_3 , Su_4 или Su_5 независимо выбран из связи, 4–7-членного азотсодержащего моногетероциклического кольца, 4–10-членного азотсодержащего конденсированного гетероциклического кольца, 5–12-членного азотсодержащего спирогетероциклического кольца, 7–10-членного азотсодержащего гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3–7-членного моноциклоалкила, 4–10-членного конденсированного циклоалкила, 5–12-членного спироциклоалкила, 7–10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5–10-членного гетероарила или 6–10-членного арила, где моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, COOH, CN, NH₂, =O, C_{1–4}алкила, галогензамещенного C_{1–4}алкила, гидроксилзамещенного C_{1–4}алкила или C_{1–4}алкокси, и моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо или гетероарил содержат 1–4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N, и необязательно дополнительно замещены 0, 1 или 2 =O, если гетероатом выбран из S;

каждый R^L независимо выбран из H или C_{1–4}алкила;

кольцо W выбрано из бензольного кольца, нафталинового кольца, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, 9–10-членного конденсированного гетероароматического кольца или 9–10-членного гетероцикла, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1–5 (как, например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S или N;

кольцо V выбрано из 4–6-членного гетероцикла или C_{3–6}карбоцикла, где гетероцикл или карбоцикл необязательно дополнительно замещены 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, C_{1–4}алкила, галогензамещенного C_{1–4}алкила, цианозамещенного C_{1–4}алкила или C_{3–6}циклоалкила;



⊙ представляет собой кольцо, выбранное из ароматического кольца или неароматического кольца;

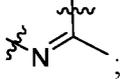
каждый Q независимо выбран из -O-, -S-, -CH₂-, -NR^q-, -CO-, -NR^qCO-, -CONR^q- или 4–7-членного гетероцикла, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен 0–4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁-алкила или C₁-алкокси, и гетероцикл содержит 1–4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^q выбран из H или C₁-алкила;

каждый из R^{k1} и R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CF_3 , CN, COOH, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или NH_2 ;

или два R^{k3} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл, и два R^{k1} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CN, COOH, $CONH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, и гетероцикл содержит 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{k4} независимо выбран из H, OH, NH_2 , CF_3 , CN или C_{1-4} алкила;

каждый R^{k5} независимо выбран из , $C(CH_3)_2$, CO, CH_2 , SO_2 , ,  или ;

каждый R^{k6} независимо выбран из CO, CH, SO, SO_2 , CH_2 или N;

каждый R^{k7} независимо выбран из , $C(CH_3)_2$, CO, CH, N, CH_2 , O, S, $N(CH_3)$, $N(CH_2CH_3)$, N(циклопропил) или NH;

каждый R^{k8} независимо выбран из C, N или CH;

каждый R^{k9} независимо выбран из связи, , $C(CH_3)_2$, CO, CH_2 , CH_2CH_2 или SO_2 ;

каждый A, H1 или H2 независимо выбран из C_{3-8} карбоцикла, бензольного кольца, 4-7-членного гетероцикла или 5-6-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый E независимо выбран из C_{3-8} карбоцикла, бензольного кольца, 4-7-членного гетероцикла, 8-12-членного гетероцикла, 7-12-членного гетероароматического кольца или 5-6-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый F независимо выбран из 3-7-членного моноциклоалкила, 4-10-членного конденсированного циклоалкила, 5-12-членного спироциклоалкила, 5-10-членного

циклоалкила с мостиковой связью, 4–7-членного моногетероциклического кольца, 4–10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5–12-членного спирогетероциклического кольца, 5–10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, С₆₋₁₄арила или 5–10-членного гетероарила, где моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью или гетероарил содержат 1-4 (как, например, 1, 2, 3 или 4) гетероатома, выбранные из O, S или N;

определения других групп являются такими же, как в первом или втором варианте осуществления настоящего изобретения.

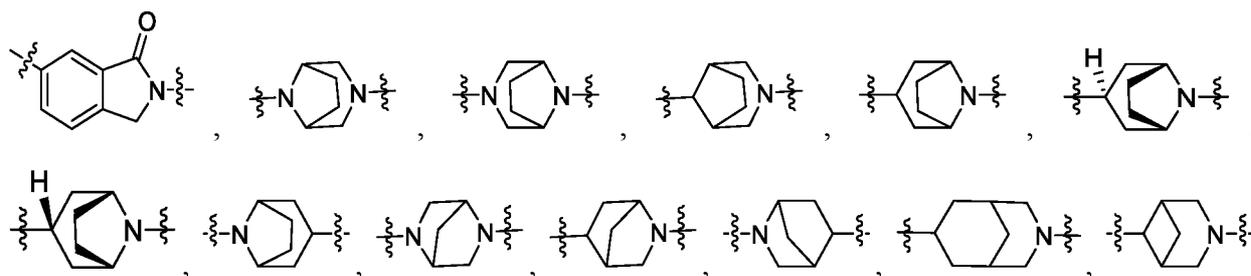
[0010] В качестве четвертого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрены вышеуказанное соединение, показанное в общей формуле (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

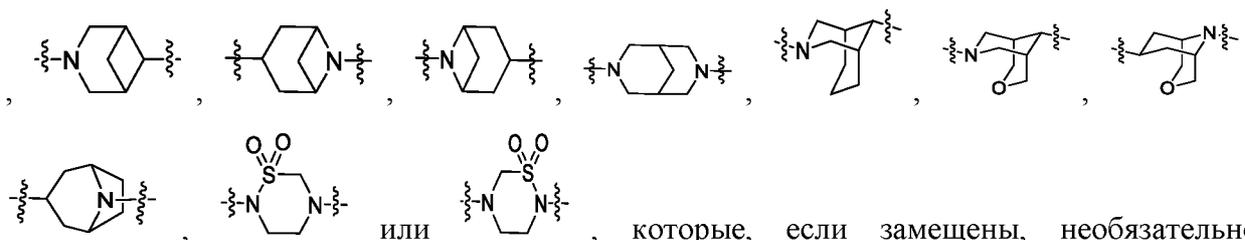
R^L выбран из H, метила или этила;

каждый q независимо выбран из 0, 1 или 2;

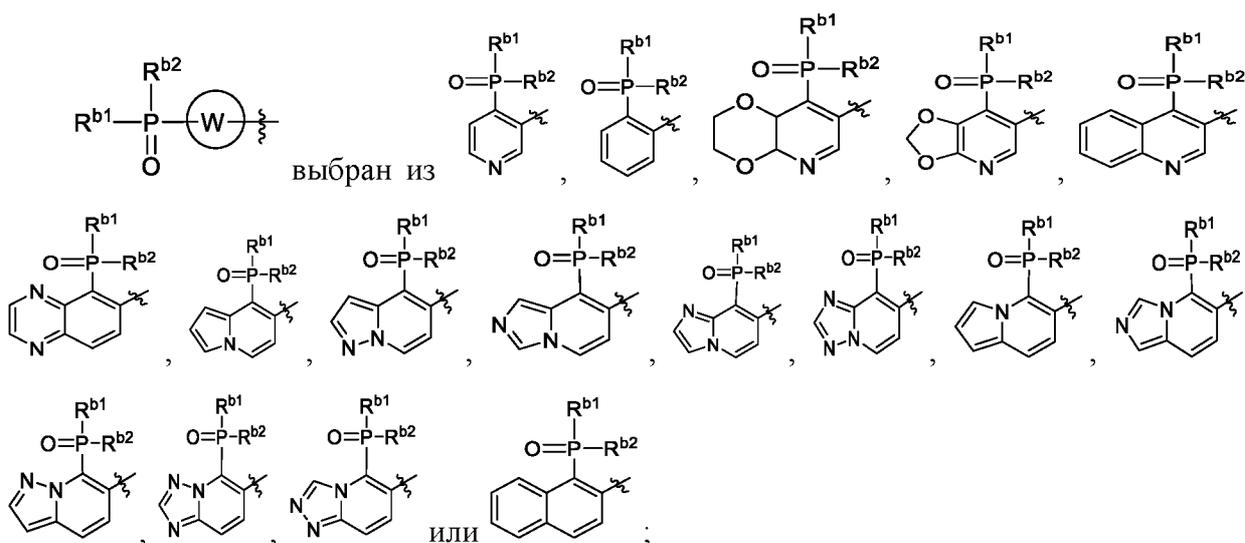
каждый Су₁, Су₂, Су₃, Су₄ или Су₅ независимо выбран из связи или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азацклопентила, азацклогексенила, пиперидина, морфолина, пиперазина, фенила, циклопропила, конденсированного с циклопропилом, циклопропила, конденсированного с циклобутилом, циклопропила, конденсированного с циклопентилом, циклопропила, конденсированного с циклогексилом, циклобутила, конденсированного с циклобутилом, циклобутила, конденсированного с циклопентилом, циклобутила, конденсированного с циклогексилом, циклопентила, конденсированного с циклопентилом, циклопентила, конденсированного с циклогексилом, циклогексила, конденсированного с циклогексилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопропилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклопропила, конденсированного с азетидинилом, циклопропила, конденсированного с

азациклопентилом, циклопропила, конденсированного с азациклогексилом, циклобутила, конденсированного с азетидинилом, циклобутила, конденсированного с азациклопентилом, циклобутила, конденсированного с азациклогексилом, циклопентила, конденсированного с азетидинилом, циклопентила, конденсированного с азациклопентилом, циклопентила, конденсированного с азациклогексилом, циклогексила, конденсированного с азетидинилом, циклогексила, конденсированного с азациклопентилом, циклогексила, конденсированного с азетидинилом, азетидинила, конденсированного с азациклопентилом, азетидинила, конденсированного с азациклогексилом, азациклопентила, конденсированного с азетидинилом, азациклопентила, конденсированного с азациклопентилом, азациклопентила, конденсированного с азациклогексилом, азациклогексила, конденсированного с азетидинилом, азациклогексила, конденсированного с азациклопентилом, азациклогексила, конденсированного с азациклогексилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилом,





, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH, CN, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси;



кольцо V выбрано из азетидинила, азациклопентила, пиперидила или пиперазинила, где азетидинил, азациклопентил, пиперидил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN или C₁₋₄алкила;

каждый из R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из метила или этила;

каждый R^{b3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, метила, этила, изопрпила, пропила, этинила, метокси, этокси, пропокси, изопрпилокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, фенила или 5-6-членного гетероарила, где метил, этил, изопрпил, пропил, этинил, метокси, этокси, пропокси, изопрпилокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила, и гетероарил содержит 1-3 (например, 1, 2 или 3) гетероатома, выбранные из O, S или N;

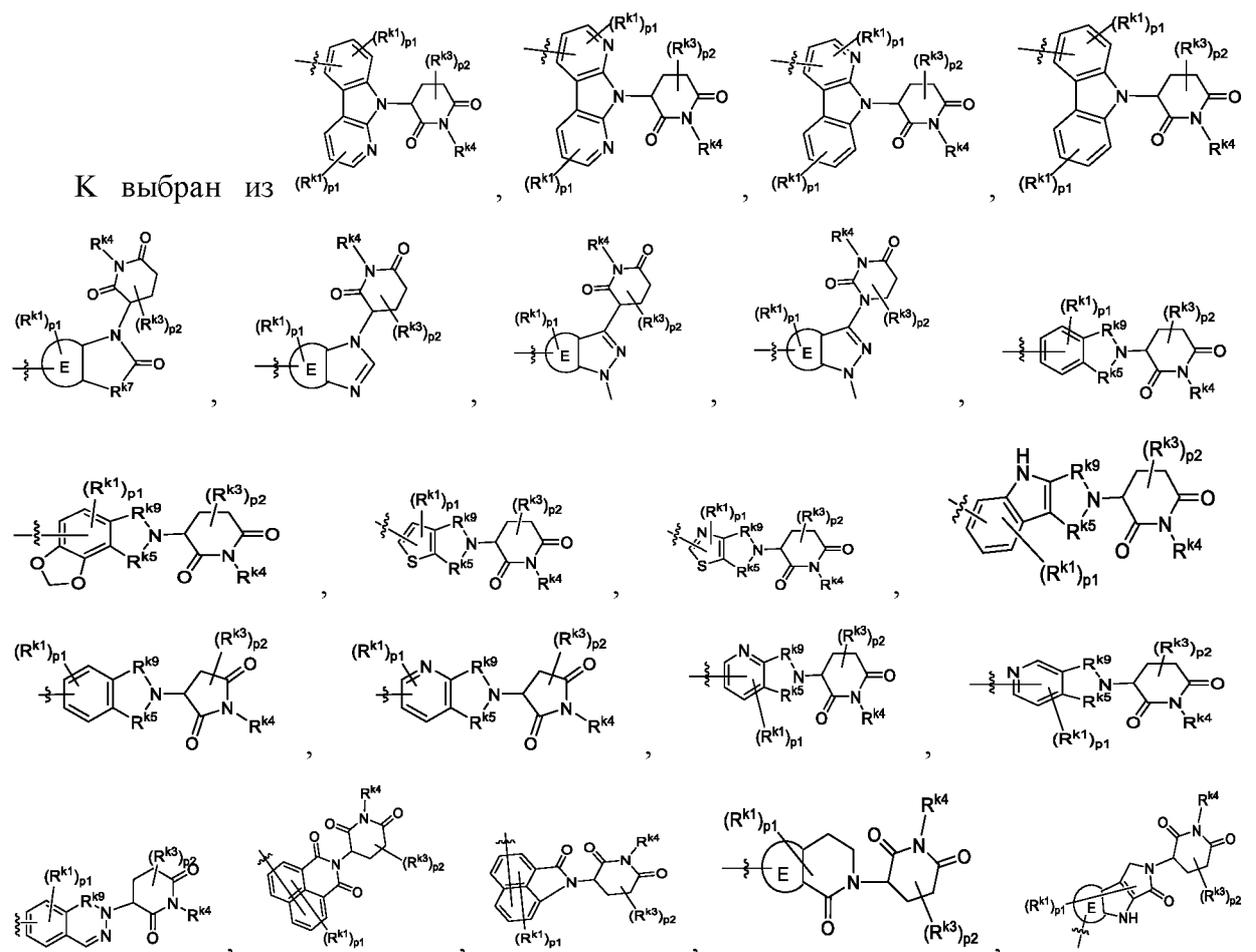
каждый R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, метила, этила, изопрпила, пропила, метокси, этокси, пропокси или изопрпрокси, где метил, этил, изопрпил, пропил,

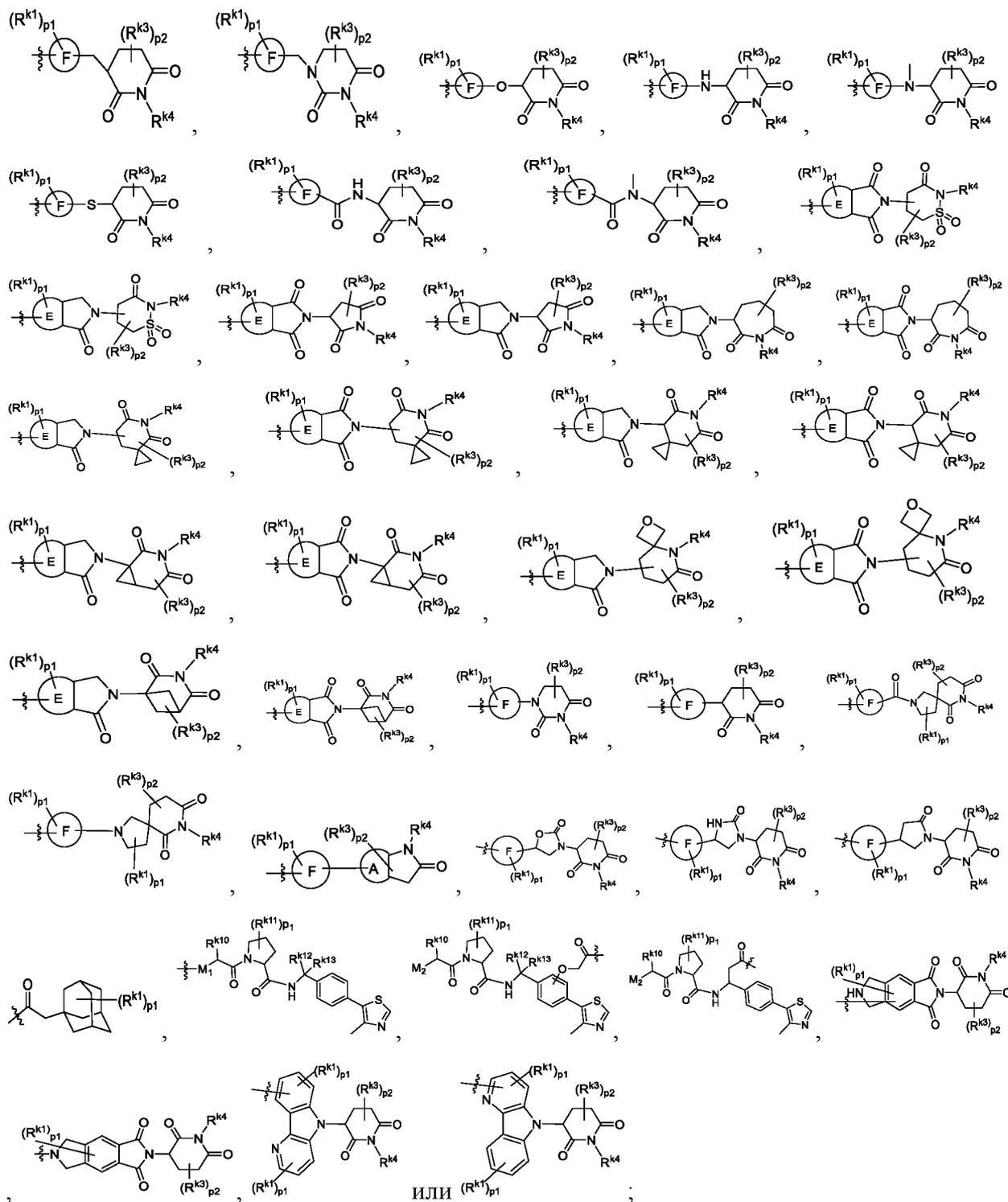
метокси, этокси, пропокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁-4алкила, C₁-4алкокси или C₃₋₆циклоалкила;

R^{b5} выбран из H;

каждый R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, метила, этила, изопропила, пропила, этинила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси, где метил, этил, изопропил, пропил, этинил, метокси, этокси, пропокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁-4алкила, C₁-4алкокси или C₃₋₆циклоалкила;

R^{b7} выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пиррола, пиразола, пиридина или фенила, где R^{b7} необязательно дополнительно замещен 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, дейтерированного C₁-4алкила, C₁-4алкила, C₁-4алкокси, галогензамещенного C₁-4алкила, цианозамещенного C₁-4алкила или C₃₋₆циклоалкила;





каждый E независимо выбран из фенила, пиридила, пиридазинила, пиазинила, пиридинила, пирролила, пиазолила, имидазолила, тиазолила, фурила, тиенила или оксазолила;

каждый A независимо выбран из фенила, пиридила, пиридазинила, пиазинила, пиридинила, пирролила, пиазолила, имидазолила, тиазолила, фурила, тиенила или оксазолила;

каждый F независимо выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[1.1.1]пентила, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридила, 2,3-дигидро-1Н-инденила, фенила, нафтила, антрила, фенантрила, азетидинила, азациклопентила, пиперидила, морфолина, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, триазинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, оксазолила, фурила, тиенила, тиазолила, 2-пиридона, бензоксазолила, пиридоимидазолила, бензоимидазолила, бензопиразолила, бензотиазолила, бензотиенила, бензофурила, бензопирролила, бензопиридила, бензопиразинила, бензопиримидинила, бензопиридазинила, бензотриазинила, пирролопирролила, пирролопиридила, пирролопиримидинила, пирролопиридазинила, пирролопиразинила, имидазопиримидинила, имидазопиридила, имидазопиразинила, имидазопиридазинила, пиразолопиридила, пиразолопиримидинила, пиразолопиридазинила, пиразолопиразинила, пиримидопиридила, пиримидопиразинила, пиримидопиридазинила, пиримидопиримидинила, пиридопиридила, пиридопиразинила, пиридопиридазинила, пиридазинопиридазинила, пиридазинопиразинила или пиразинопипразинила;

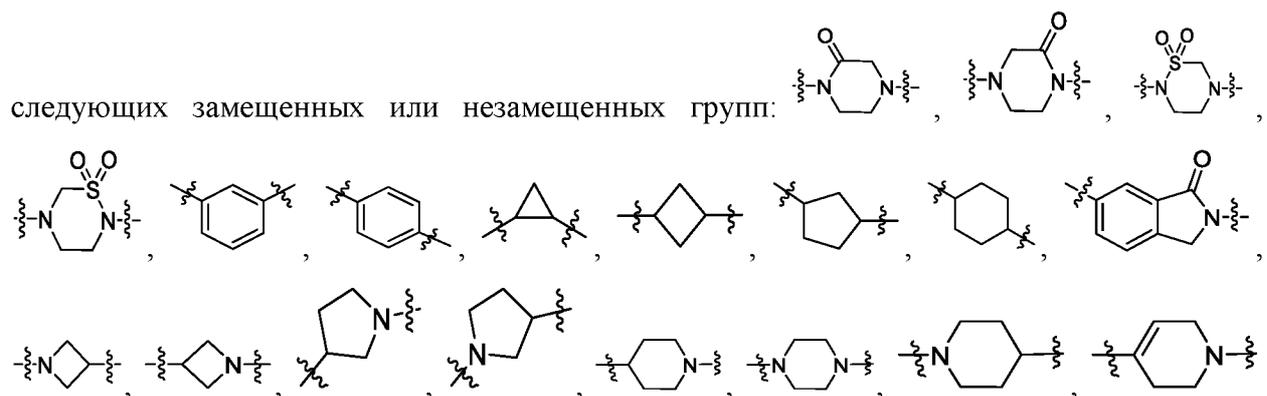
каждый R^{k7} независимо выбран из , C(CH₃)₂, CH₂, O, N(CH₃), N(CH₂CH₃), N(циклопропил) или NH;

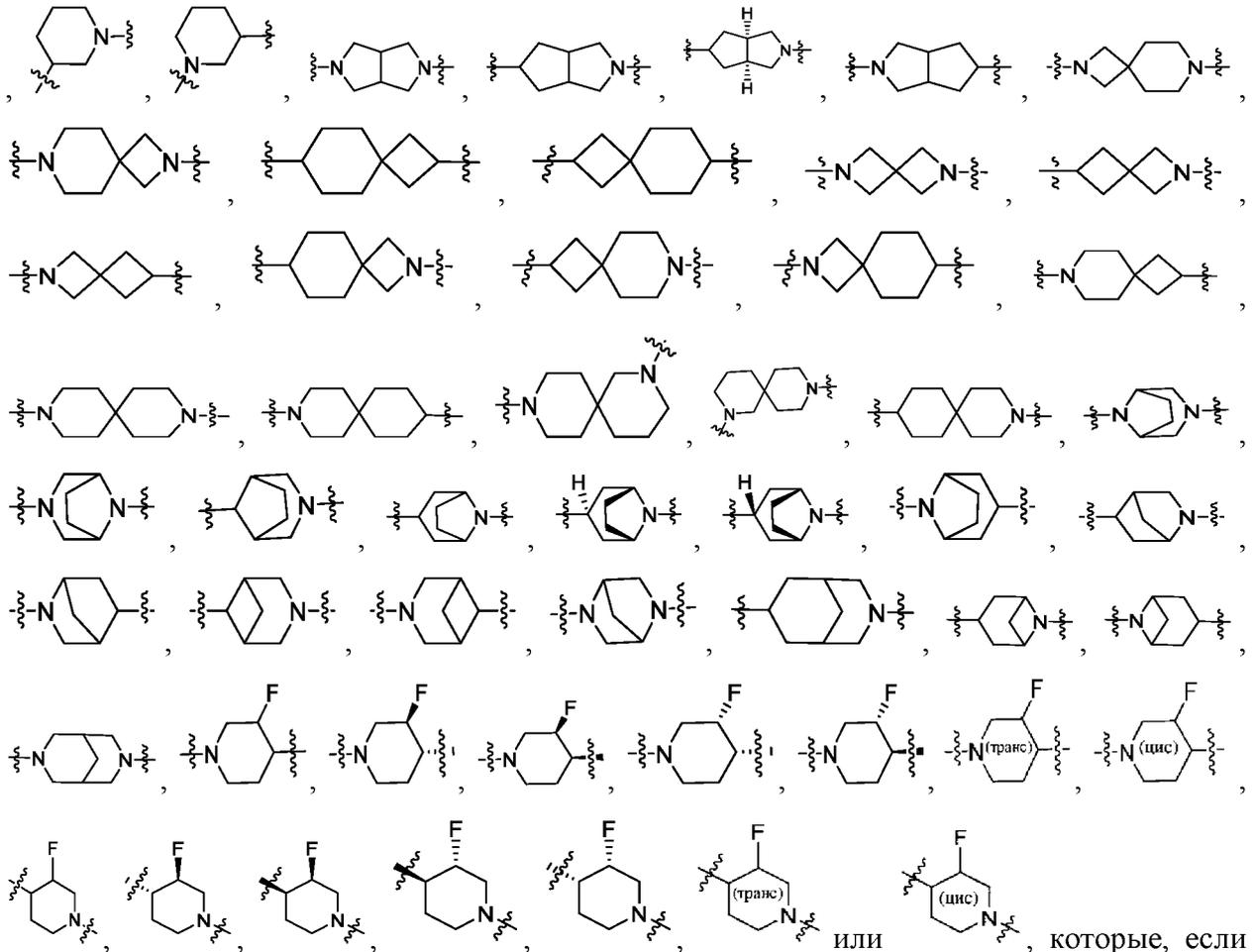
каждый p₁ или p₂ независимо выбран из 0, 1 или 2;

определения других групп являются такими же, как в любом из первого, второго и третьего вариантов осуществления настоящего изобретения.

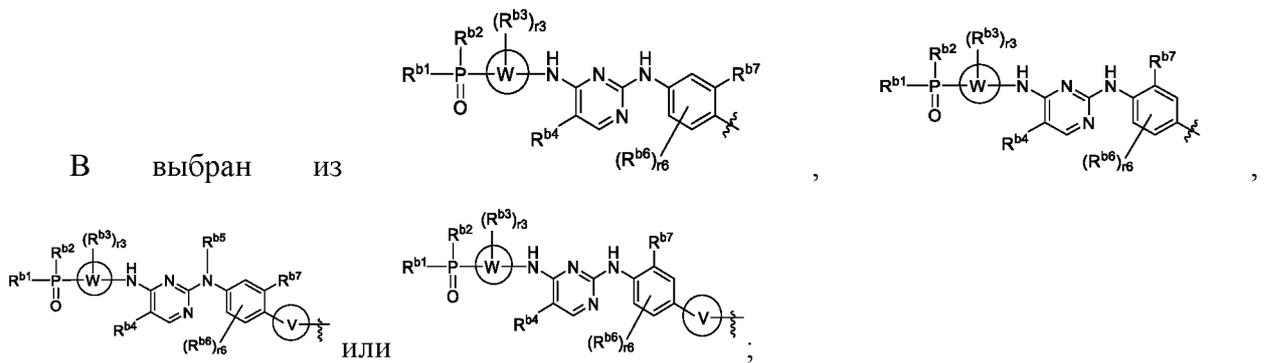
[0011] В качестве пятого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрены вышеуказанное соединение, показанное в общей формуле (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

каждый Cy₁, Cy₂, Cy₃, Cy₄ или Cy₅ независимо выбран из связи или одной из





которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, CF₃, метила, =O, гидроксиметила, COOH, CN или NH₂;



кольцо V выбрано из пиперидина или пиперазина, где пиперидин или пиперазин необязательно дополнительно замещены 0-2 (как, например, 0, 1 или 2) F;

R^{b1} и R^{b2} выбраны из метила;

K выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице K-1;

определения других групп являются такими же, как в любом из первого, второго, третьего и четвертого вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0012] В качестве шестого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрены вышеуказанное соединение, показанное в общей формуле (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

L выбран из -Cy1-, -Cy1-Ak1-, -Cy1-Ak1-Ak2-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-, -Cy1-Ak1-Cy2-, -Cy1-Cy2-Ak2-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-, -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-, -Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Cy2-Cy3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-, -Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Cy5-, -Ak1-Cy2-Ak2-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-, -Ak1-Ak2-Ak3-, -Ak1-Ak2-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Cy2-, -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4- или -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-;

каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -C≡C-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-, -NH-, -CH₂N(CH₃)-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -CH₂CH₂N(CH₃)-, -CH₂CH₂NH-, -NHCH₂CH₂-, -C(=O)-, -C(=O)CH₂NH-, -CH₂C(=O)NH-, -C(=O)N(CH₃)-, -N(CH₃)C(=O)-, -C(=O)NH- или -NHC(=O)-;

определения других групп являются такими же, как в любом из первого, второго, третьего, четвертого и пятого вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0013] В качестве седьмого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрены вышеуказанное соединение, показанное в общей формуле (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

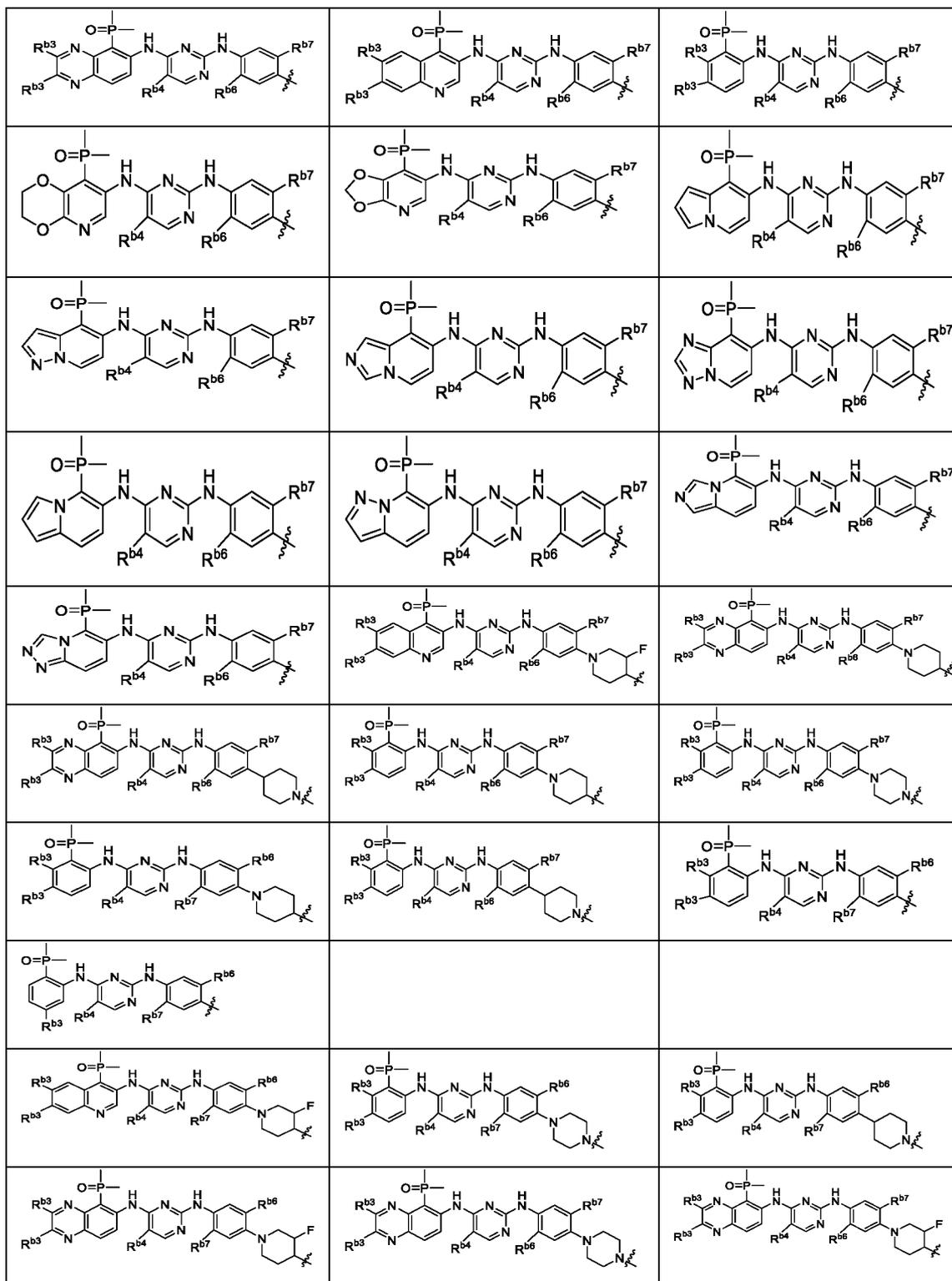
L выбран из связи или группы в таблице А, где левая сторона группы связана с В;

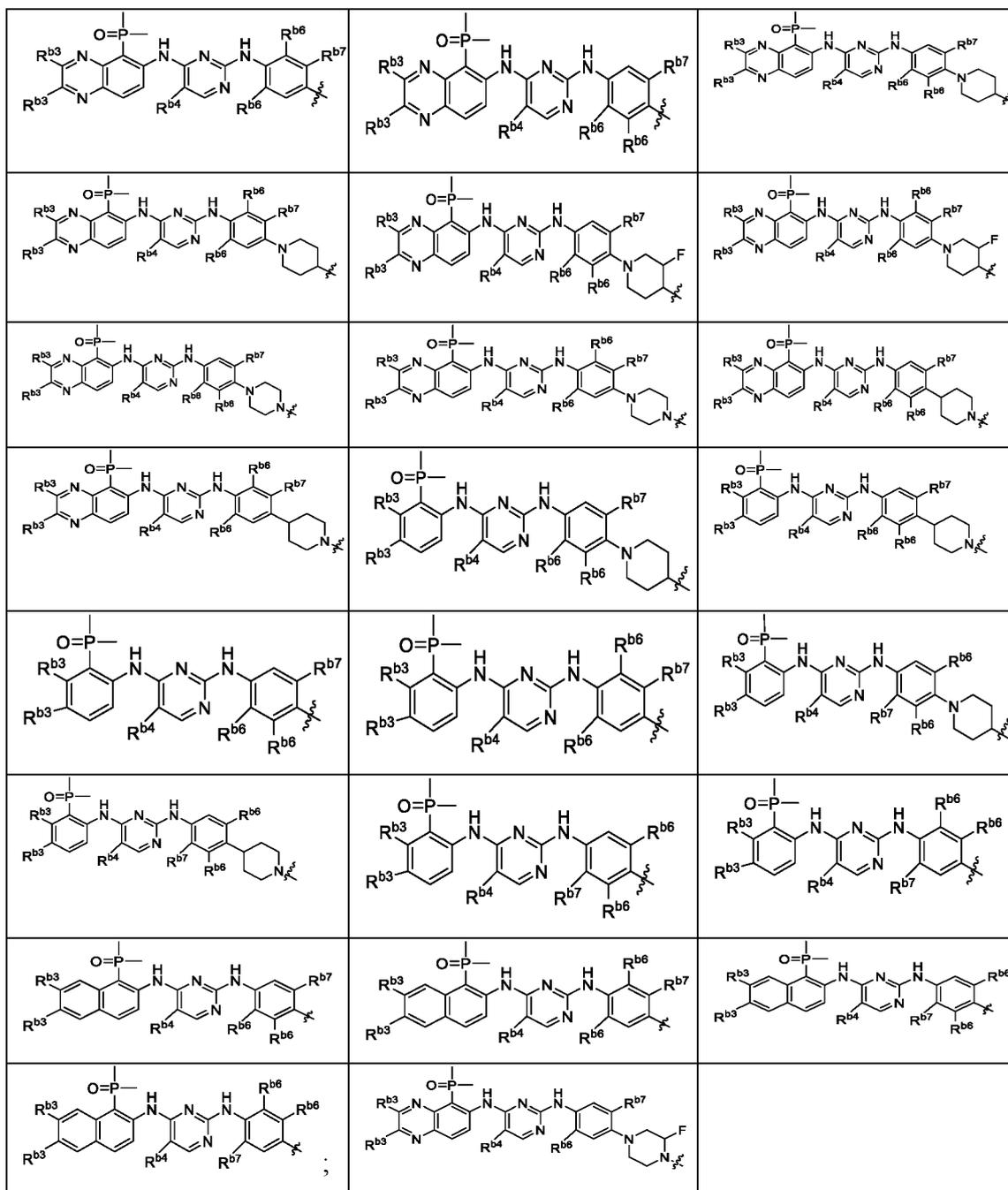
определения других групп являются такими же, как в любом из первого, второго, третьего, четвертого, пятого и шестого вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0014] В качестве восьмого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрены вышеуказанное соединение, показанное в общей формуле (I), или его

стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

В выбран из одного из следующих структурных фрагментов:





каждый R^{b3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, метила, этила, изопропила, пропила, этинила, метокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, фенила или 5–6-членного гетероарила, где фенил или 5–6-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, метила, этила, метокси или этокси, и гетероарил содержит 1-3 (как, например, 1, 2 или 3) гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^{b4} выбран из H, F, Cl или Br;

каждый R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, метила, этила, метокси или этокси;

R^{b7} выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пиррола, пиразола, пиридина или фенила, где R^{b7} необязательно дополнительно замещен 0-4 (как, например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, CH₂D, CHD₂, CD₃, метила или этила;

К выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице К-2;

определения других групп являются такими же, как в любом из первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого и седьмого вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0015] В качестве девятого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрены вышеуказанное соединение, показанное в общей формуле (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл,

В выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице В-1;

К выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице К-3;

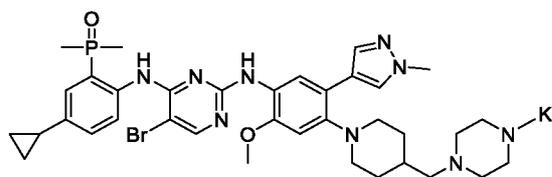
определения других групп являются такими же, как в любом из первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого и восьмого вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0016] Настоящее изобретение относится к соединению, которое описано ниже, или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству, метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу,

где соединение выбрано из одной из структур, показанных в таблице Е-1.

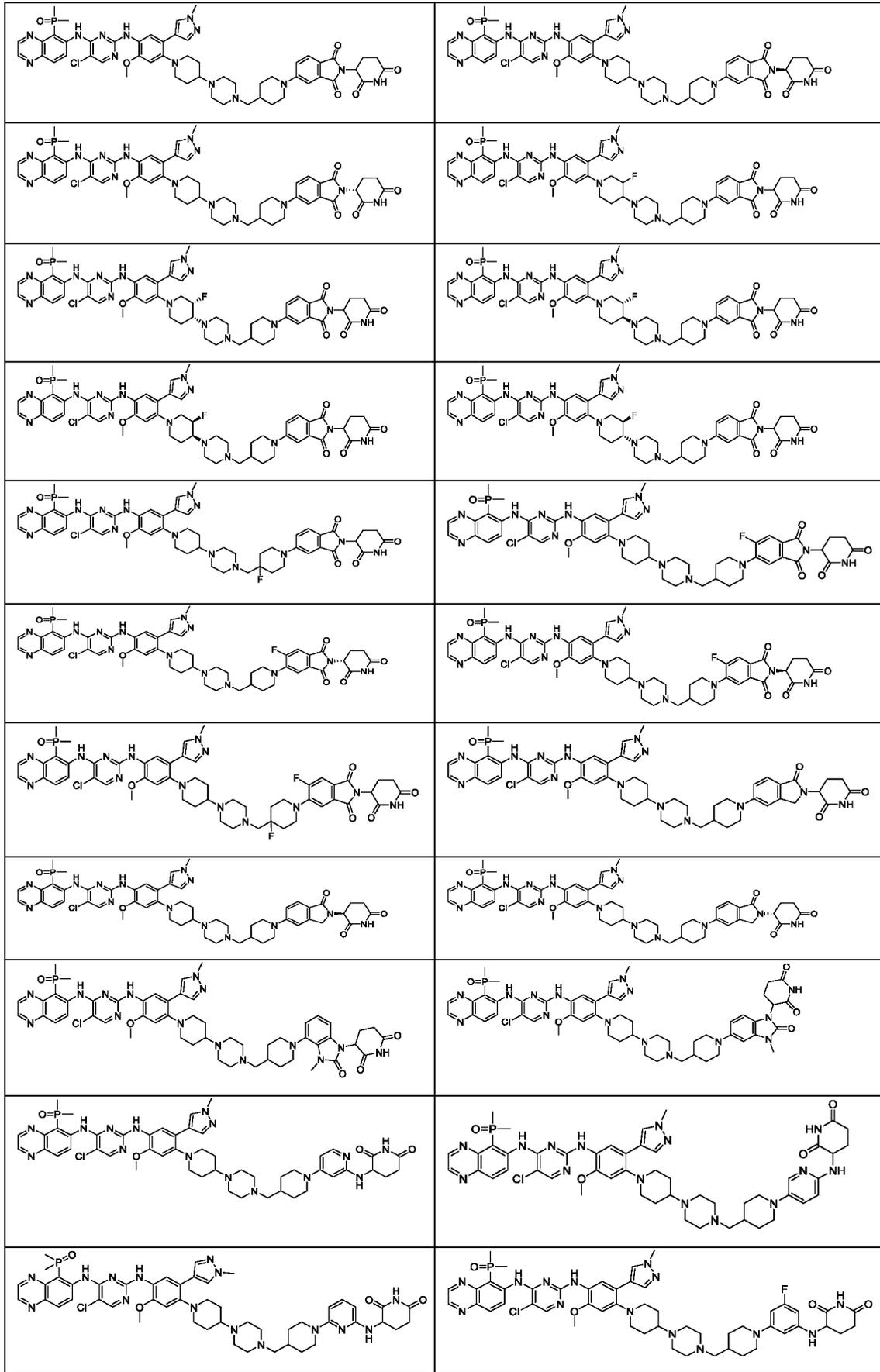
[0017] Настоящее изобретение относится к соединению, которое описано ниже, или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству, метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, где соединение выбрано из соединения примеров от примера 1 до примера 173.

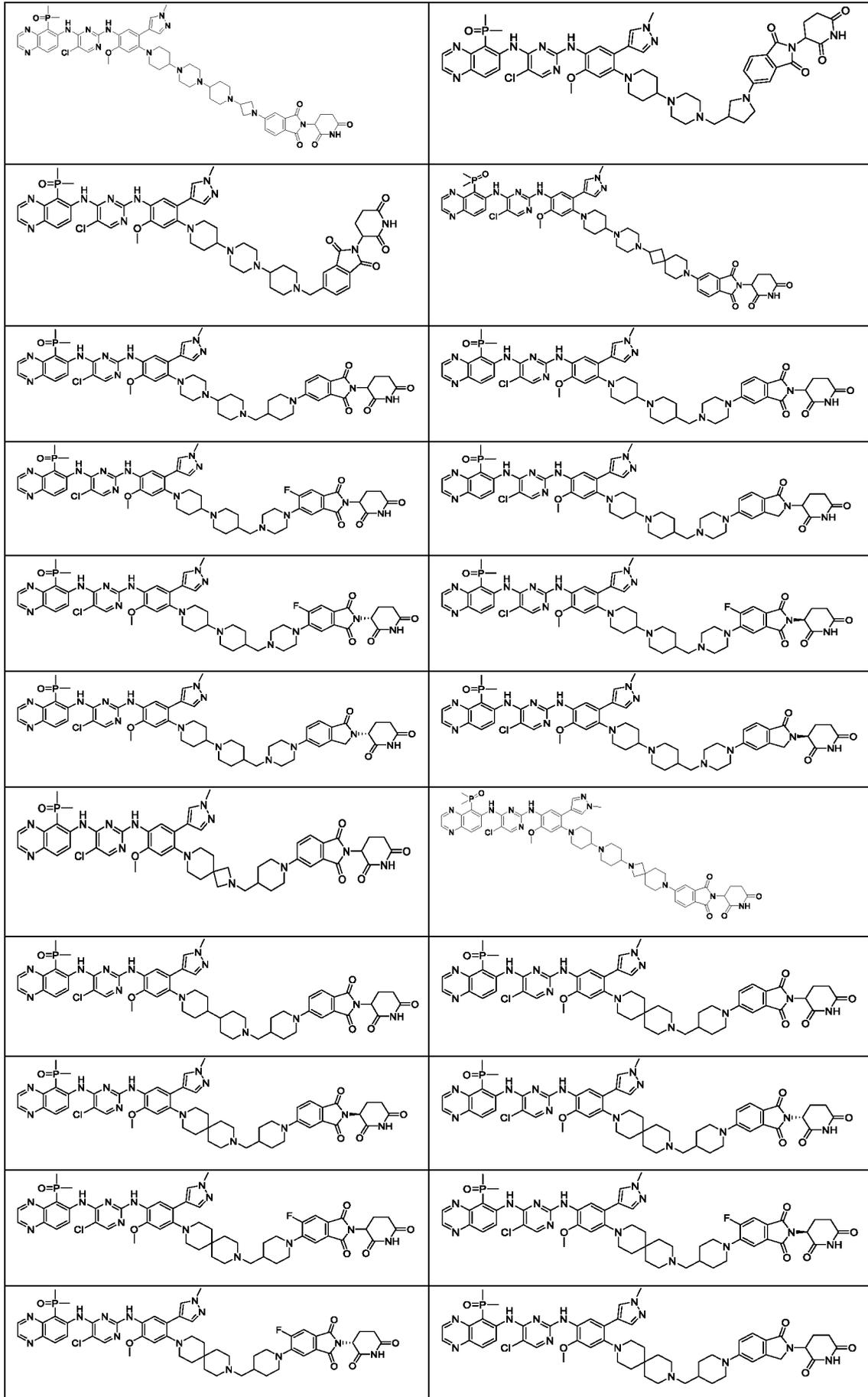
[0018] Настоящее изобретение относится к соединению, которое описано ниже, или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству, метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу где соединение выбрано из

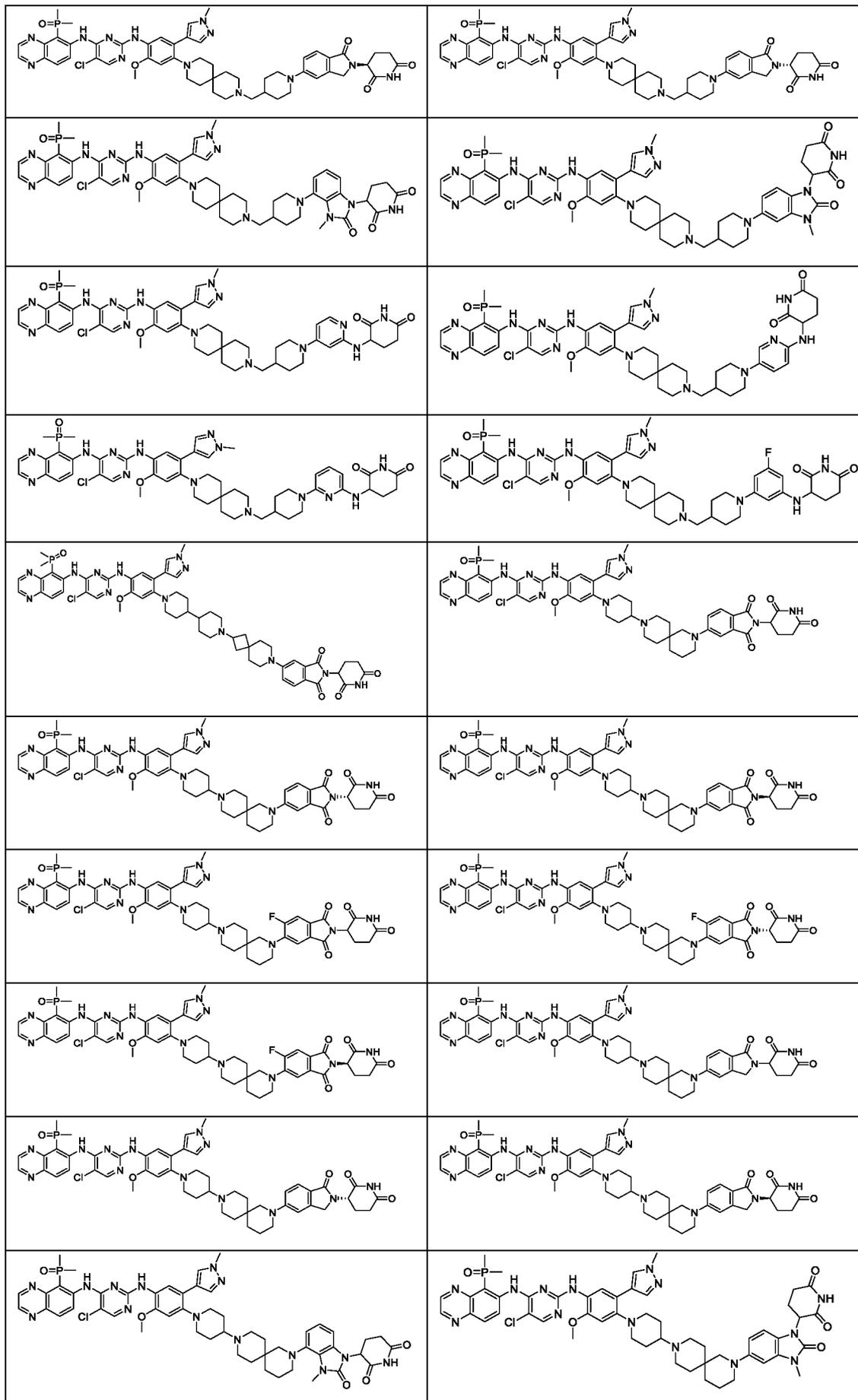


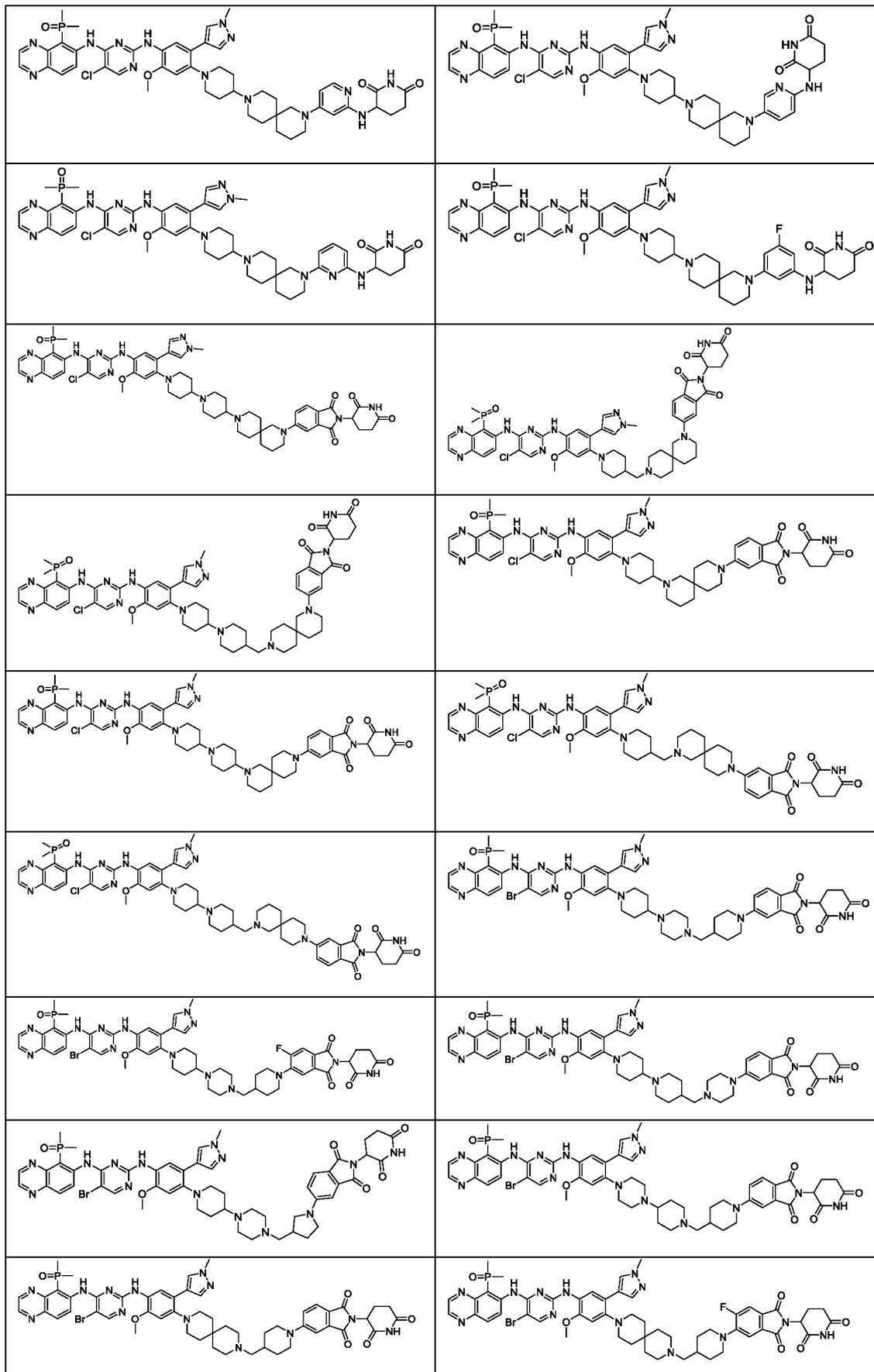
, где К является таким же как в таблице К-2.

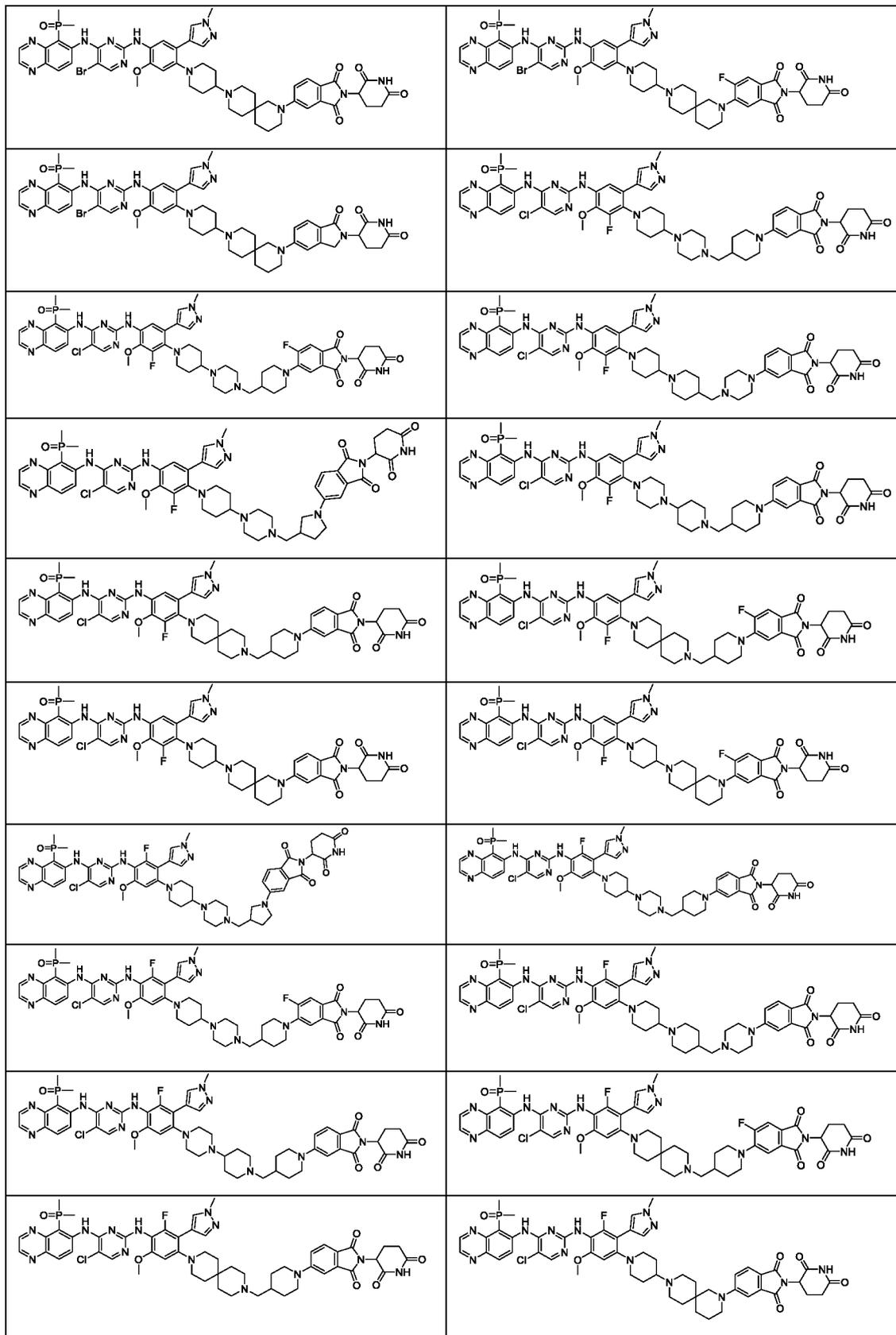
Таблица Е-1

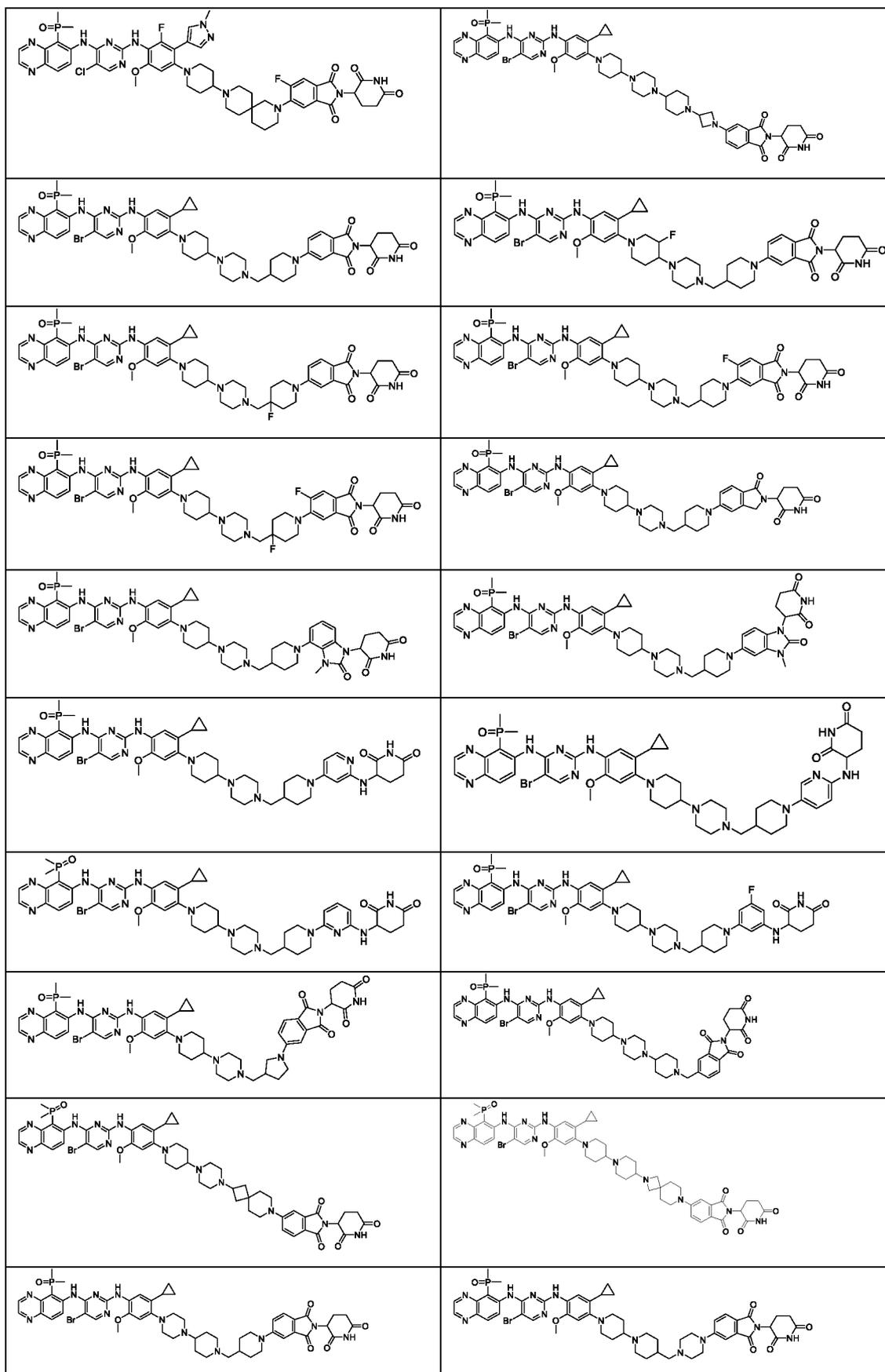


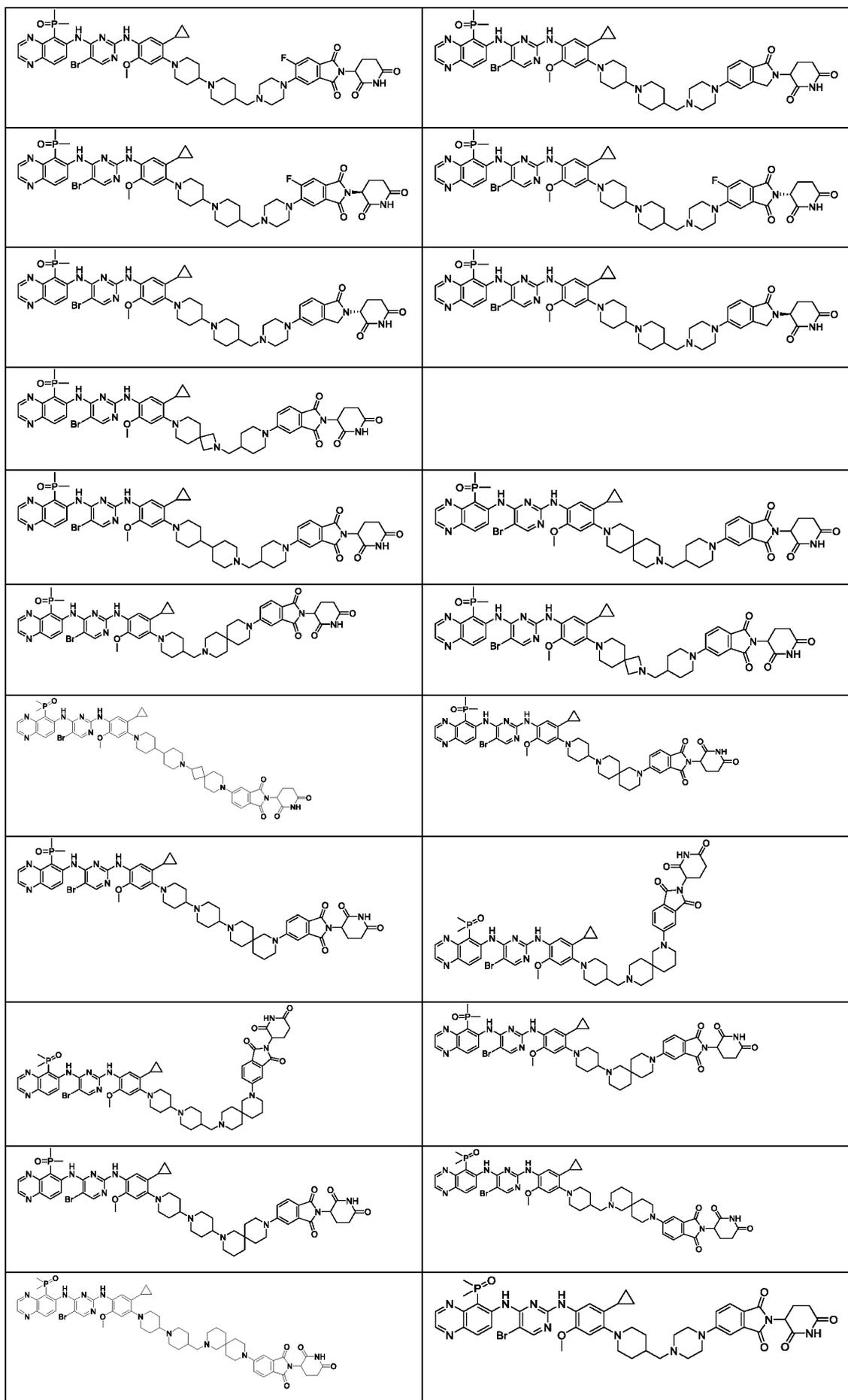


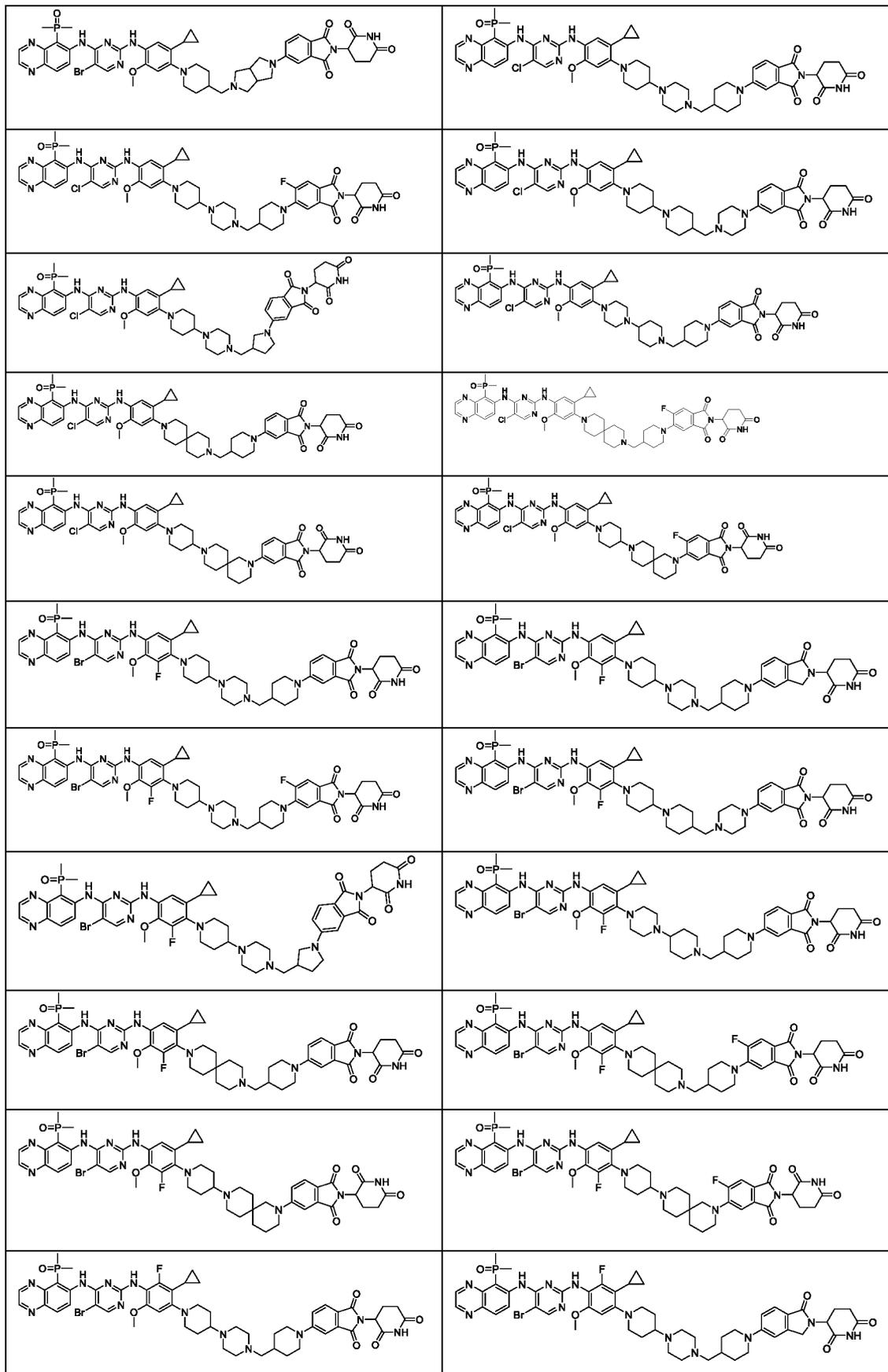


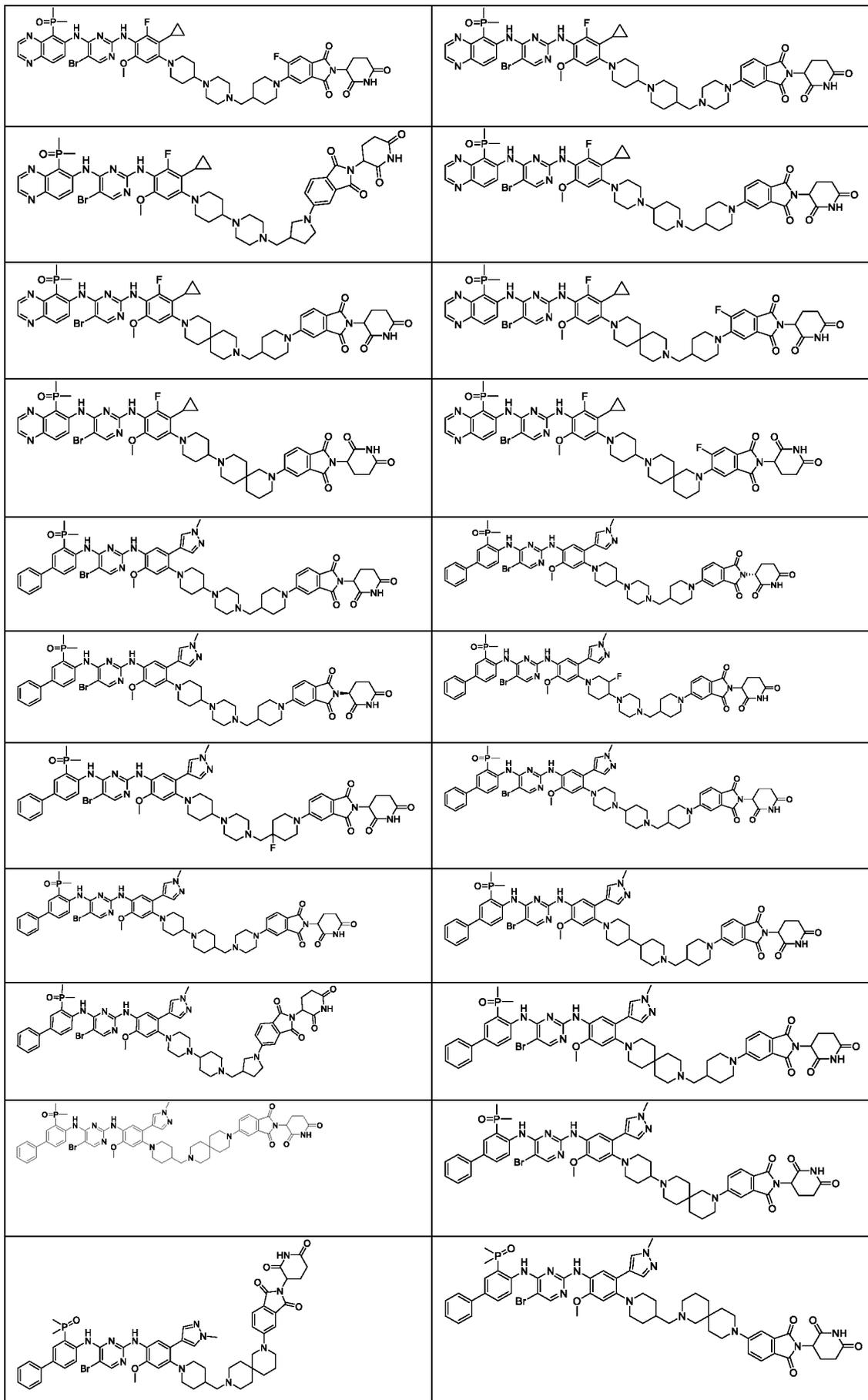


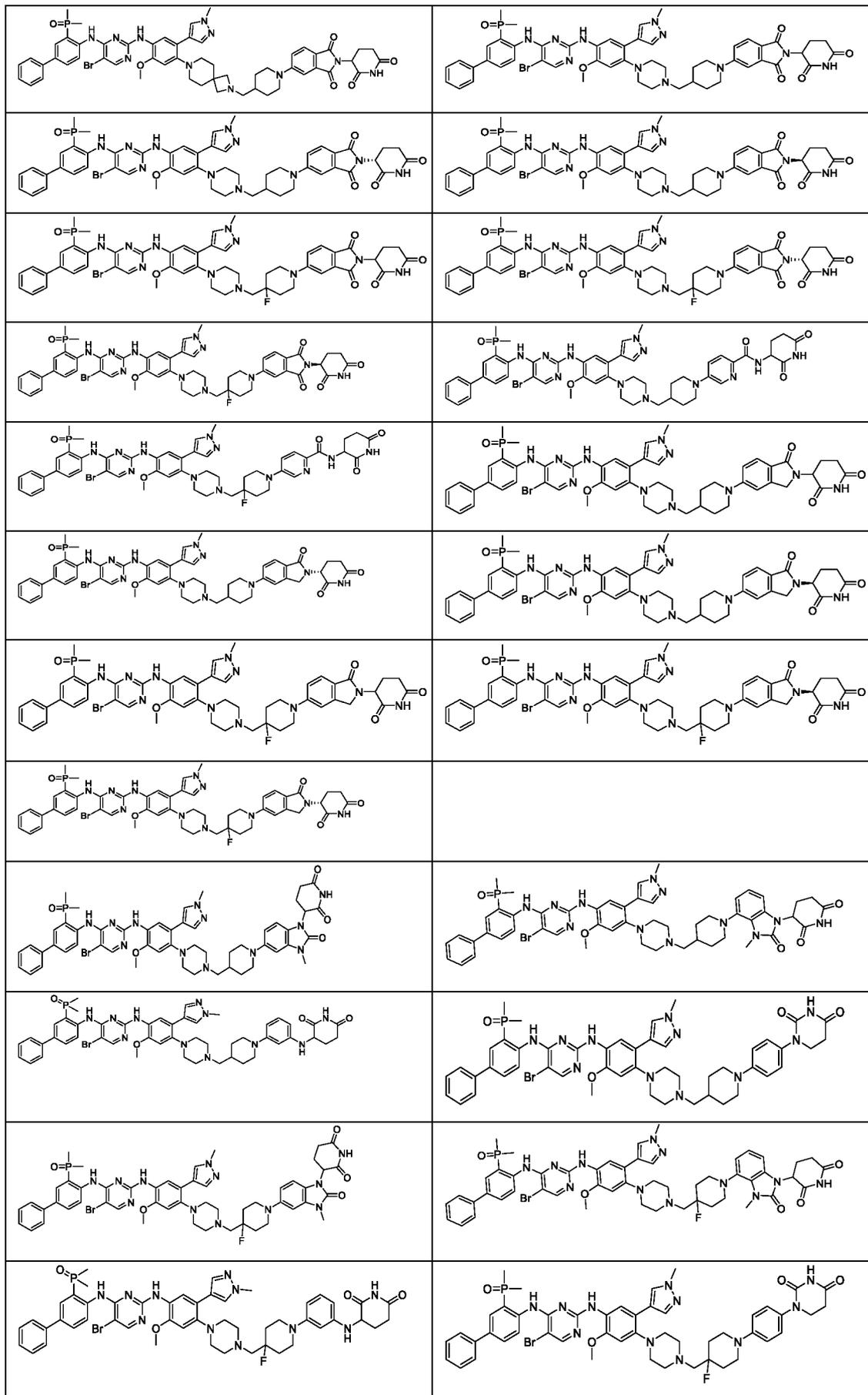


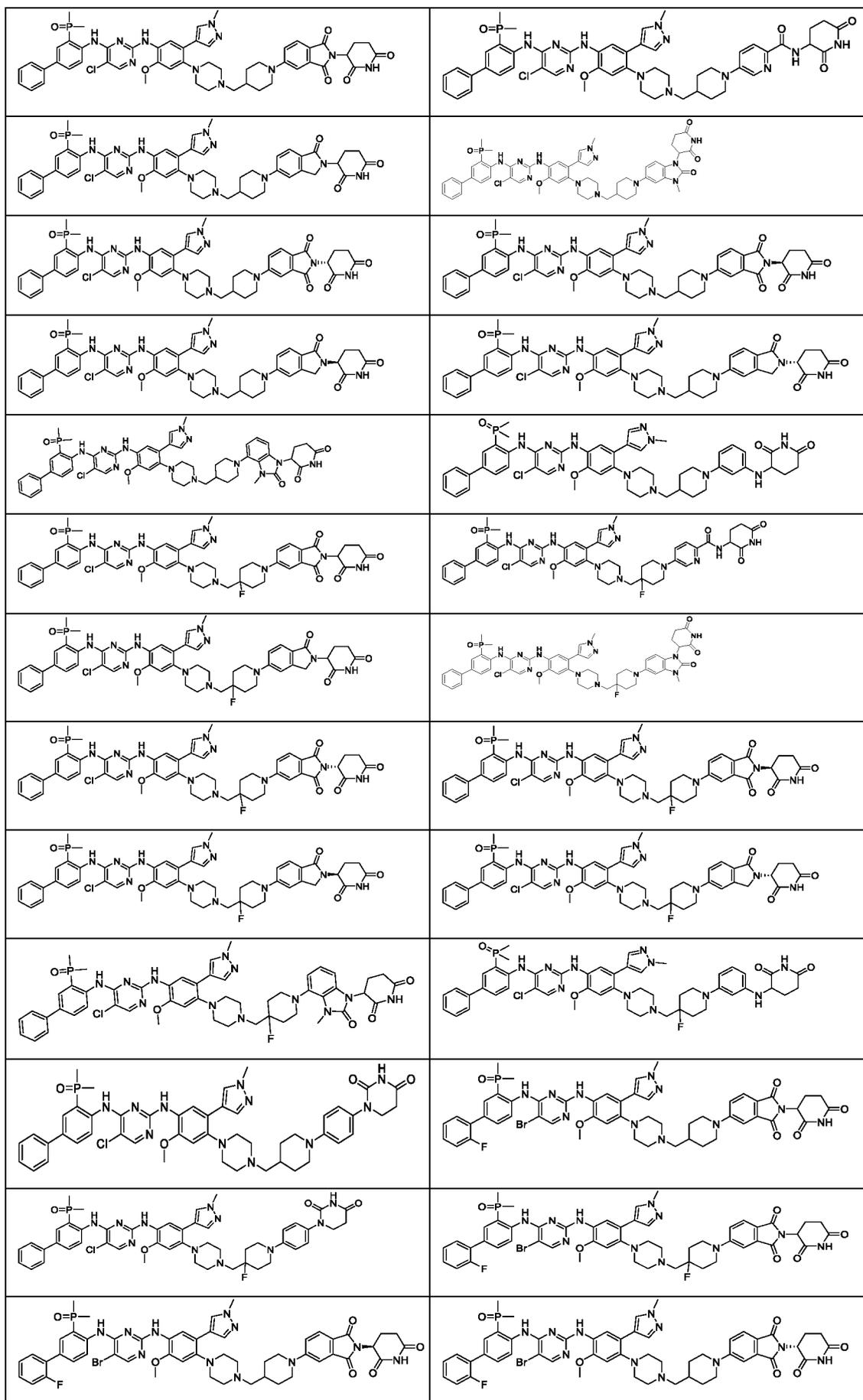


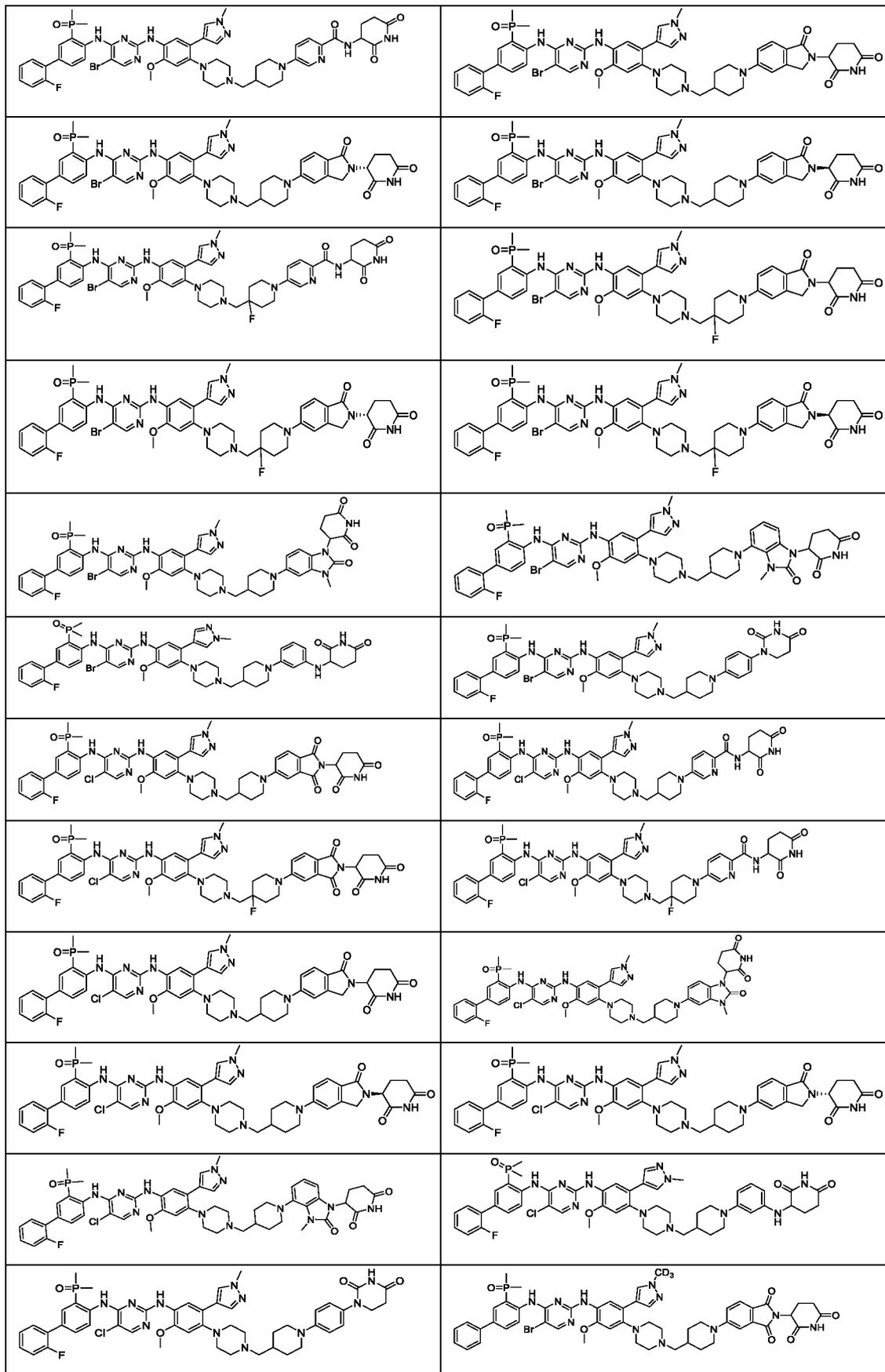


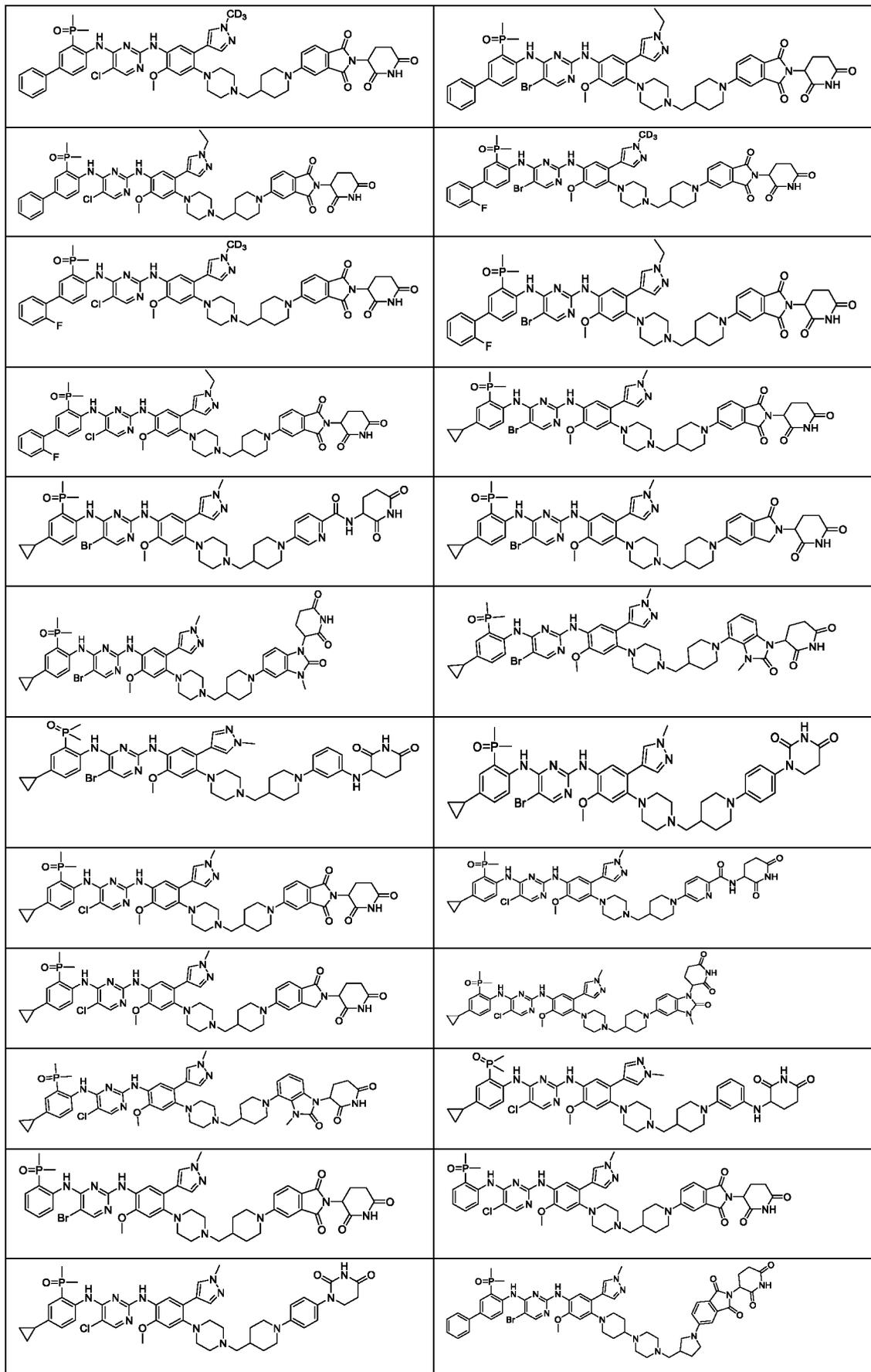


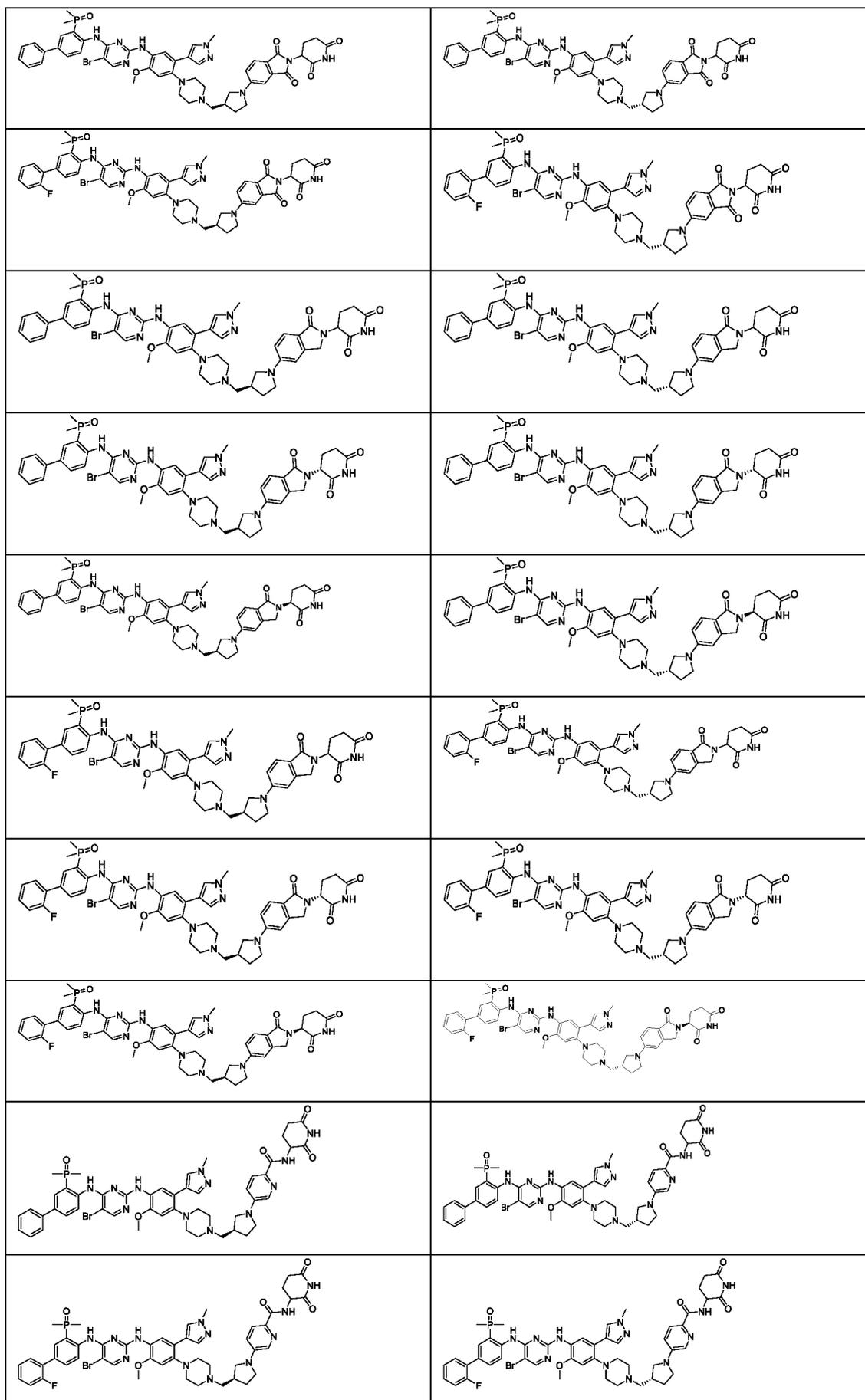


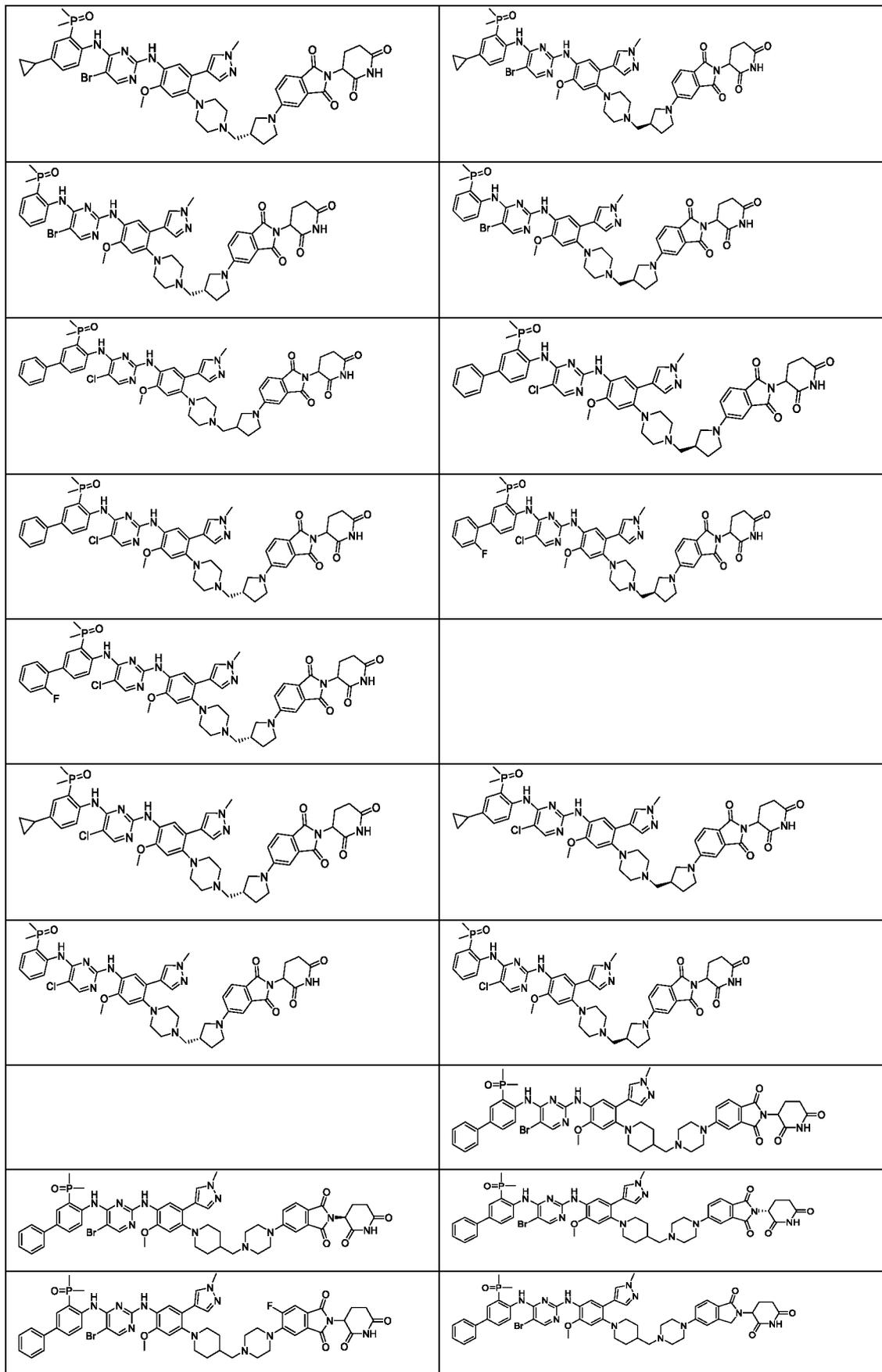


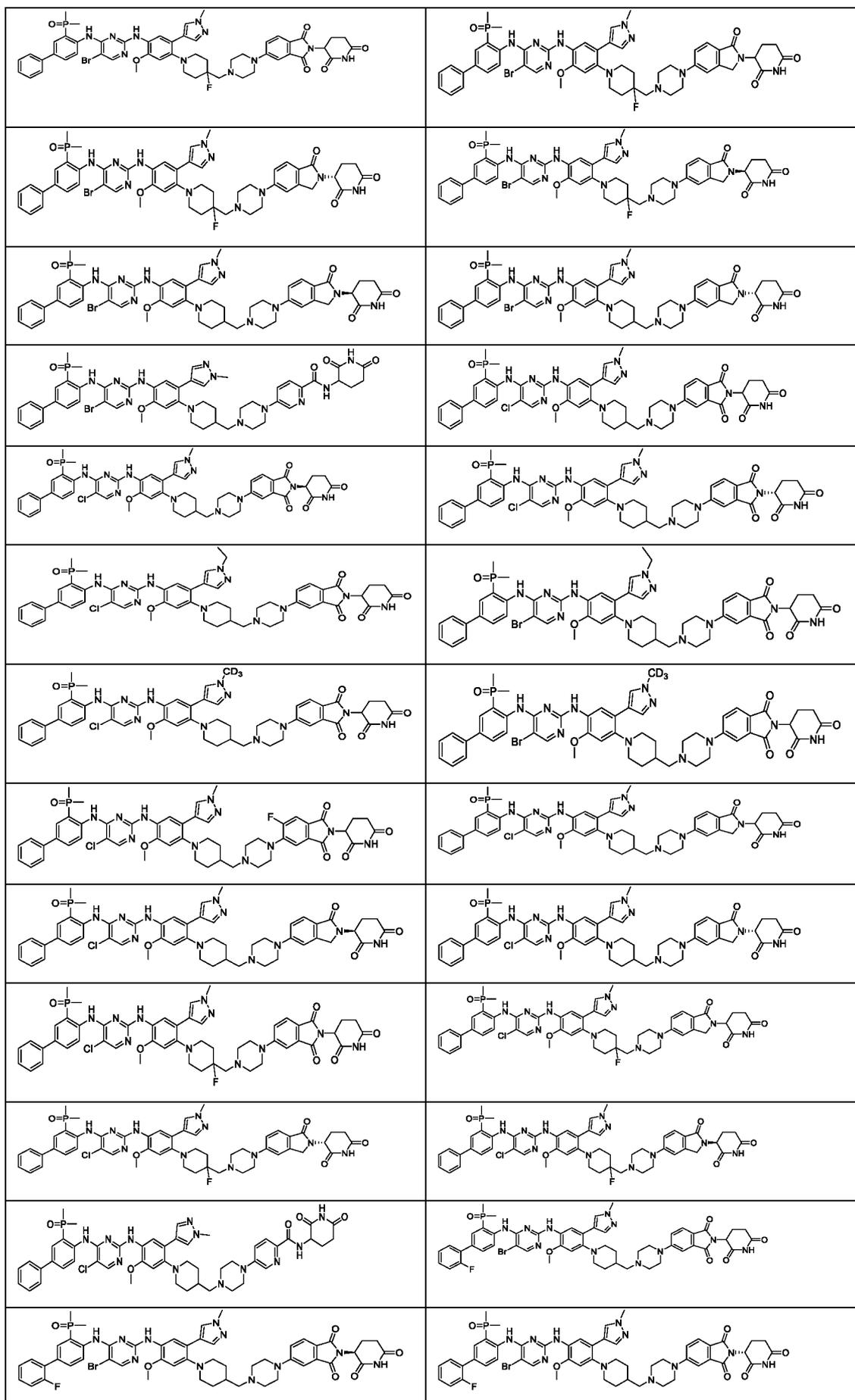


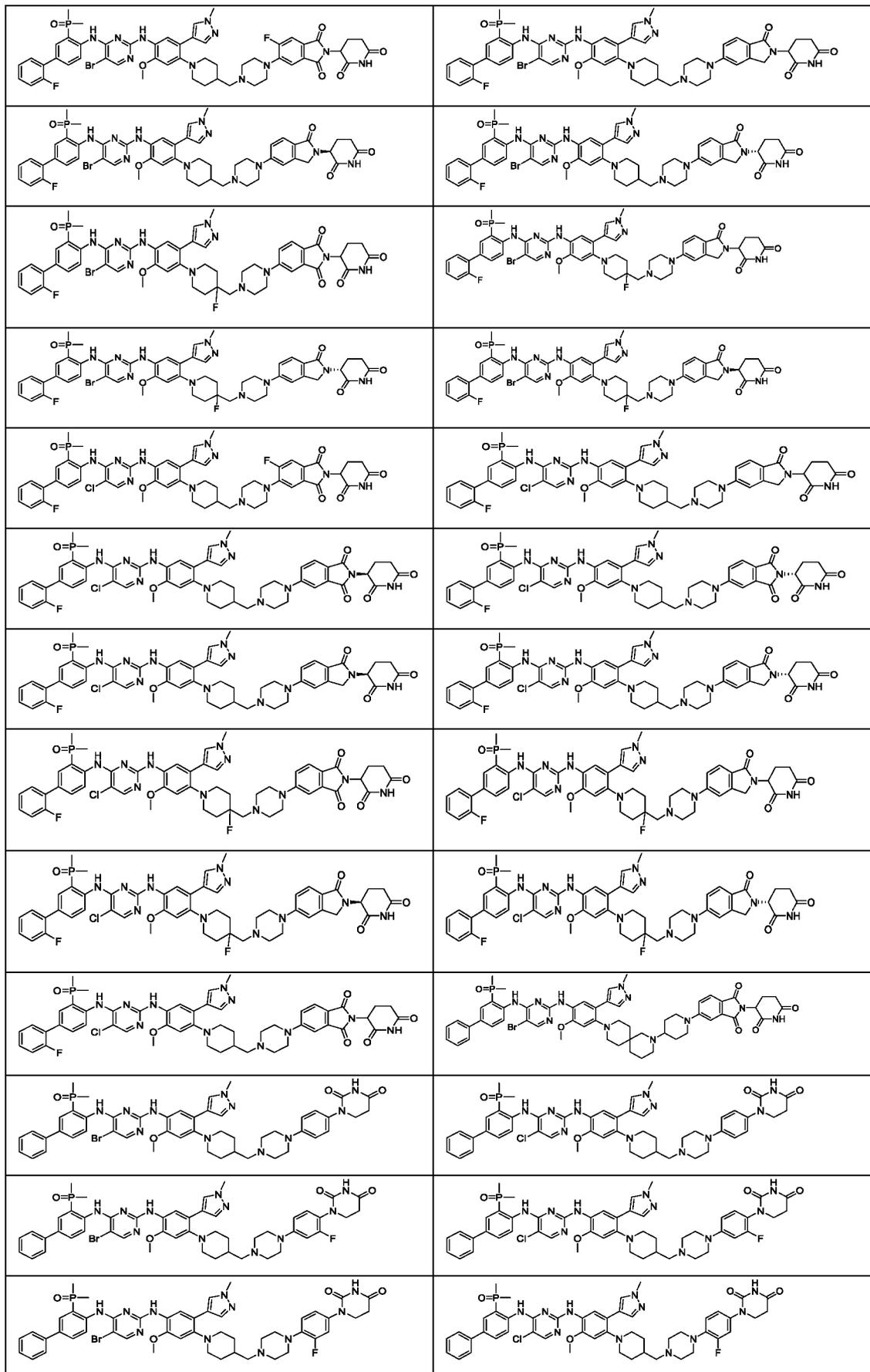




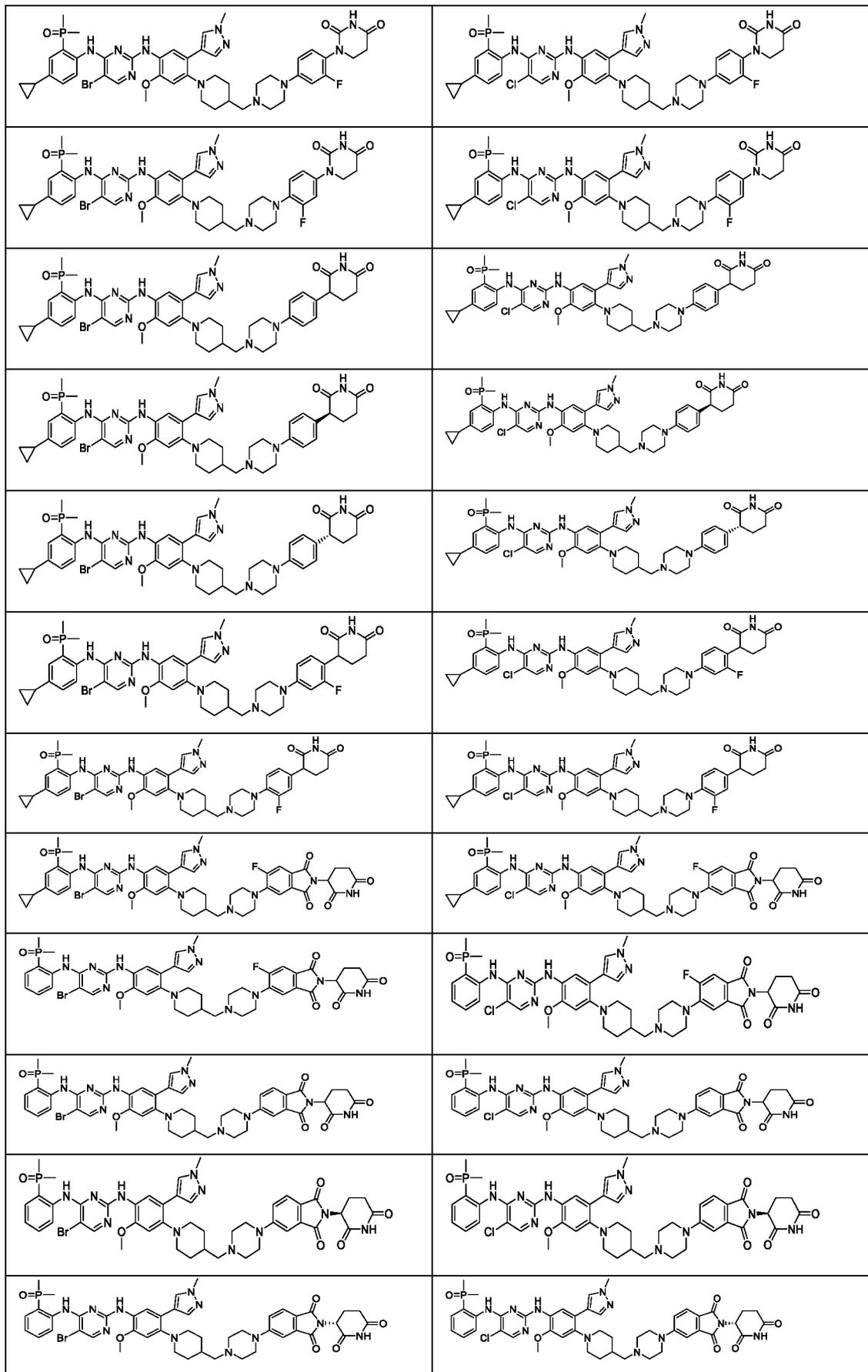


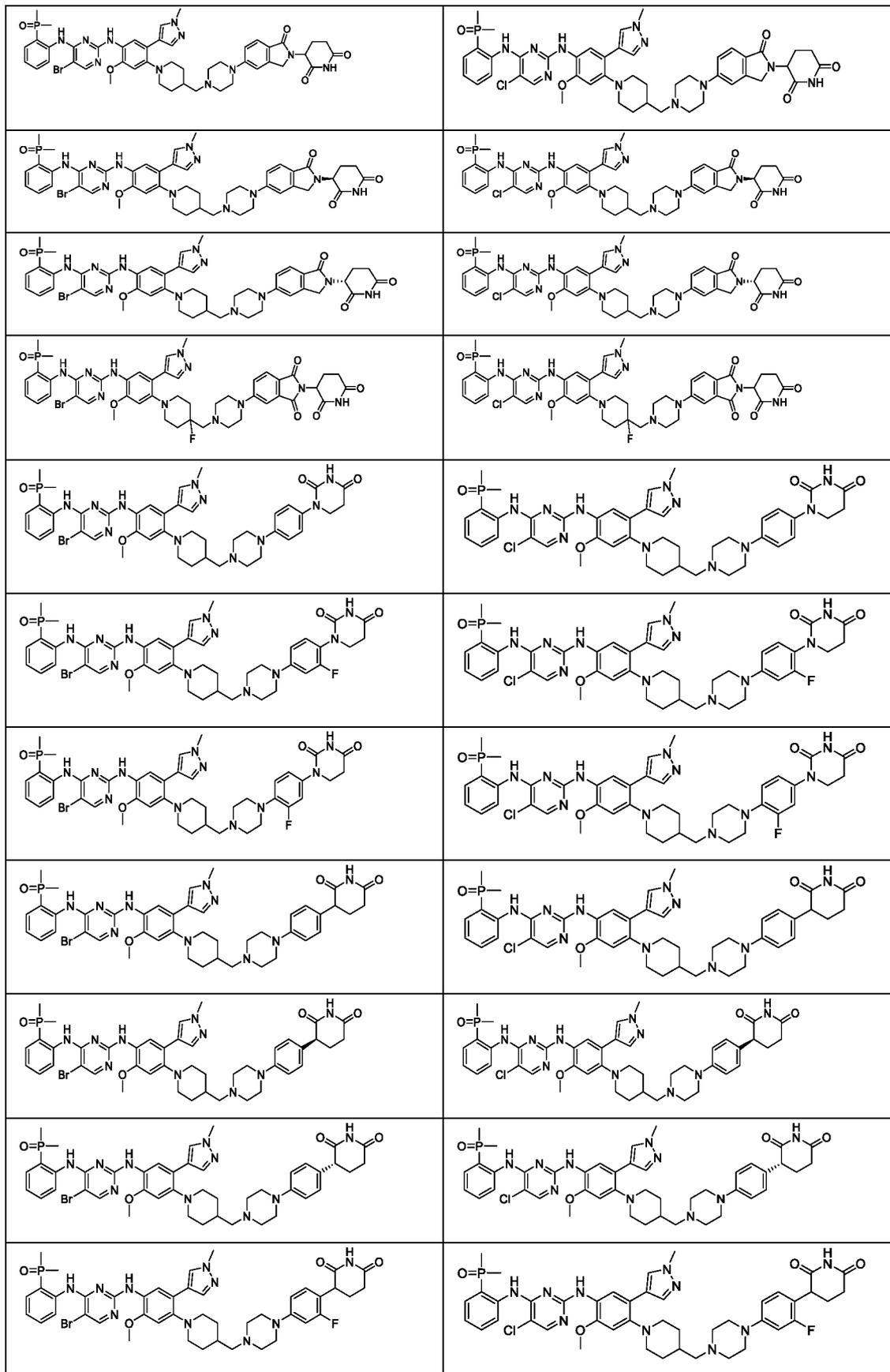


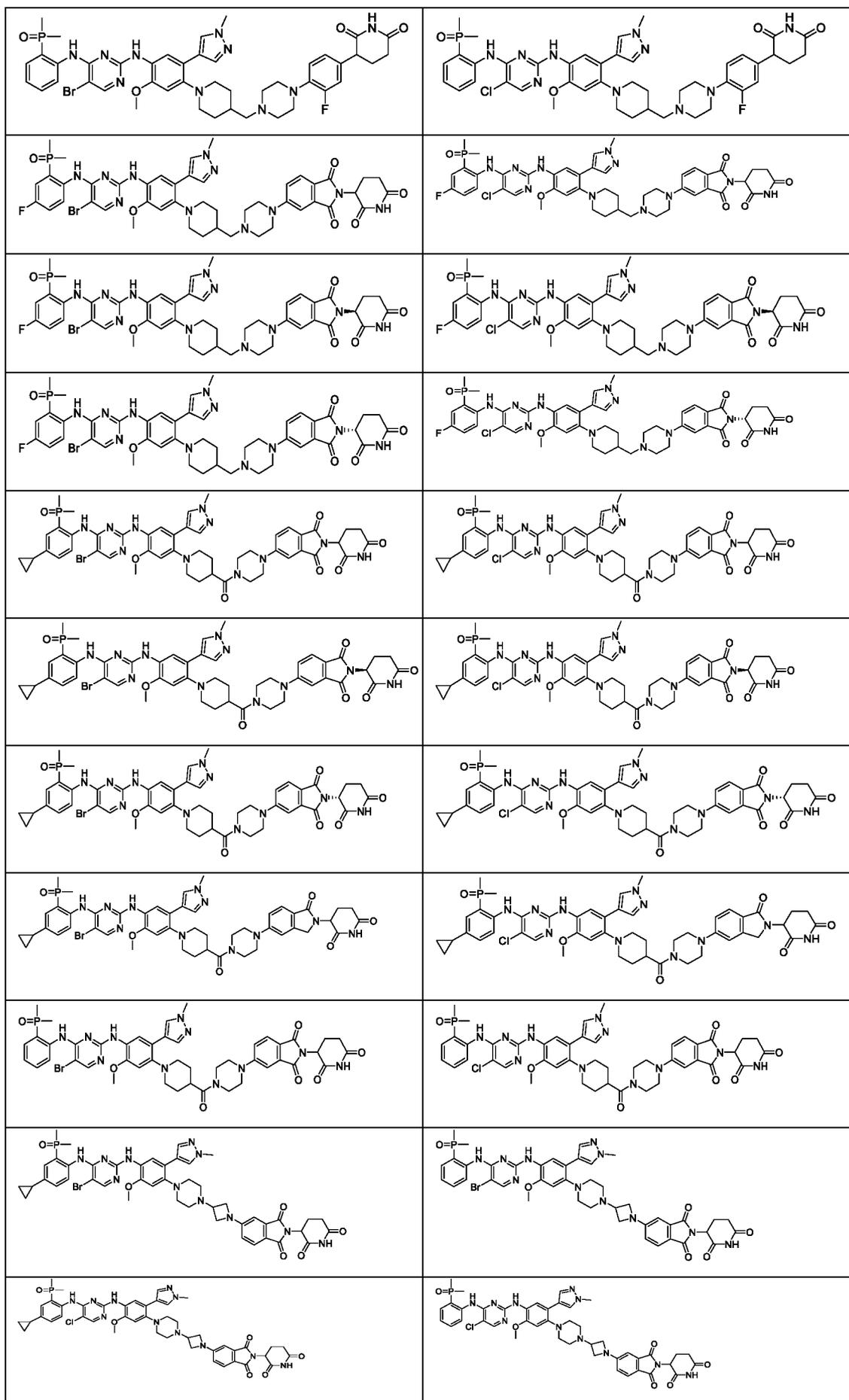


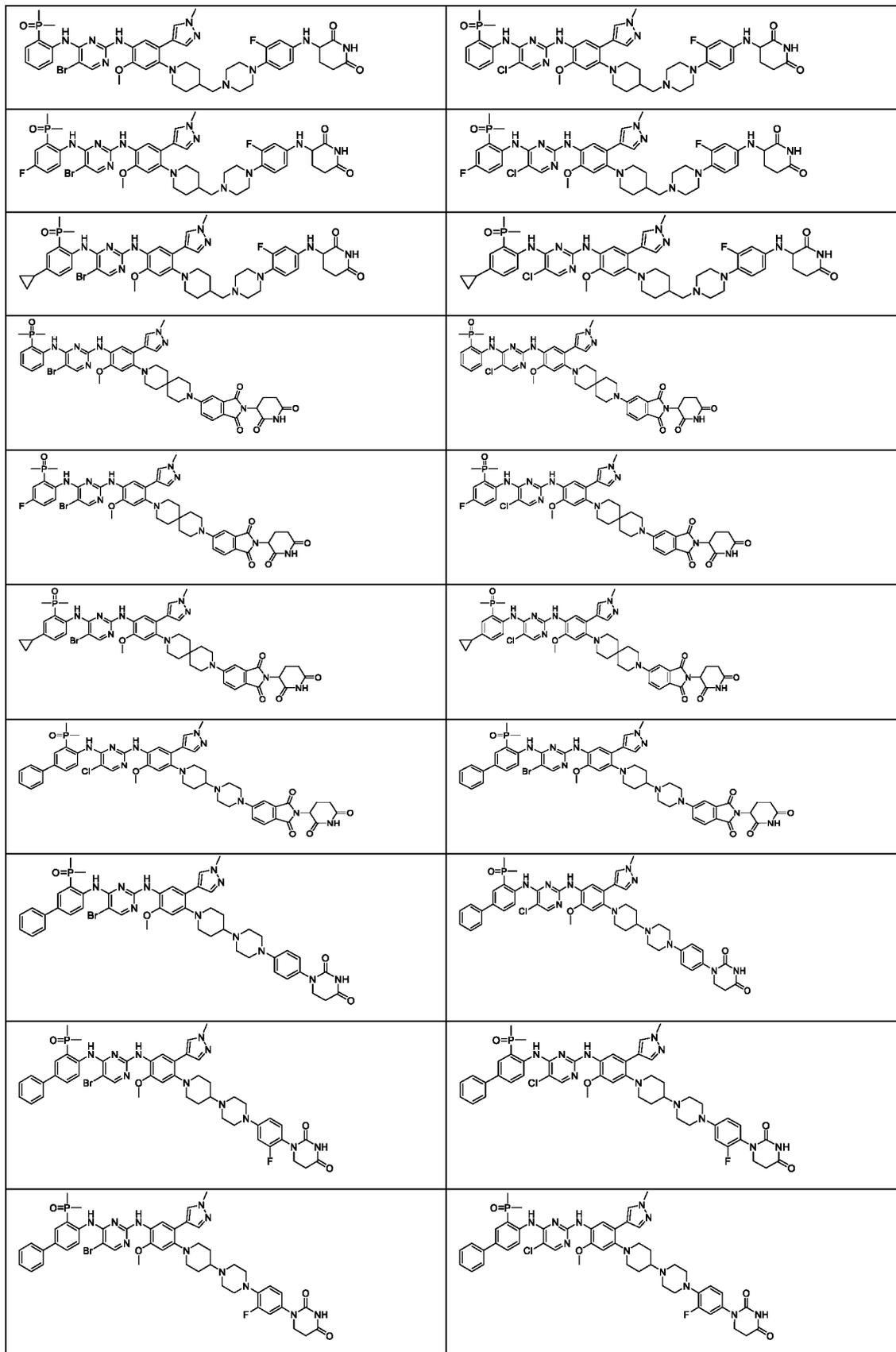


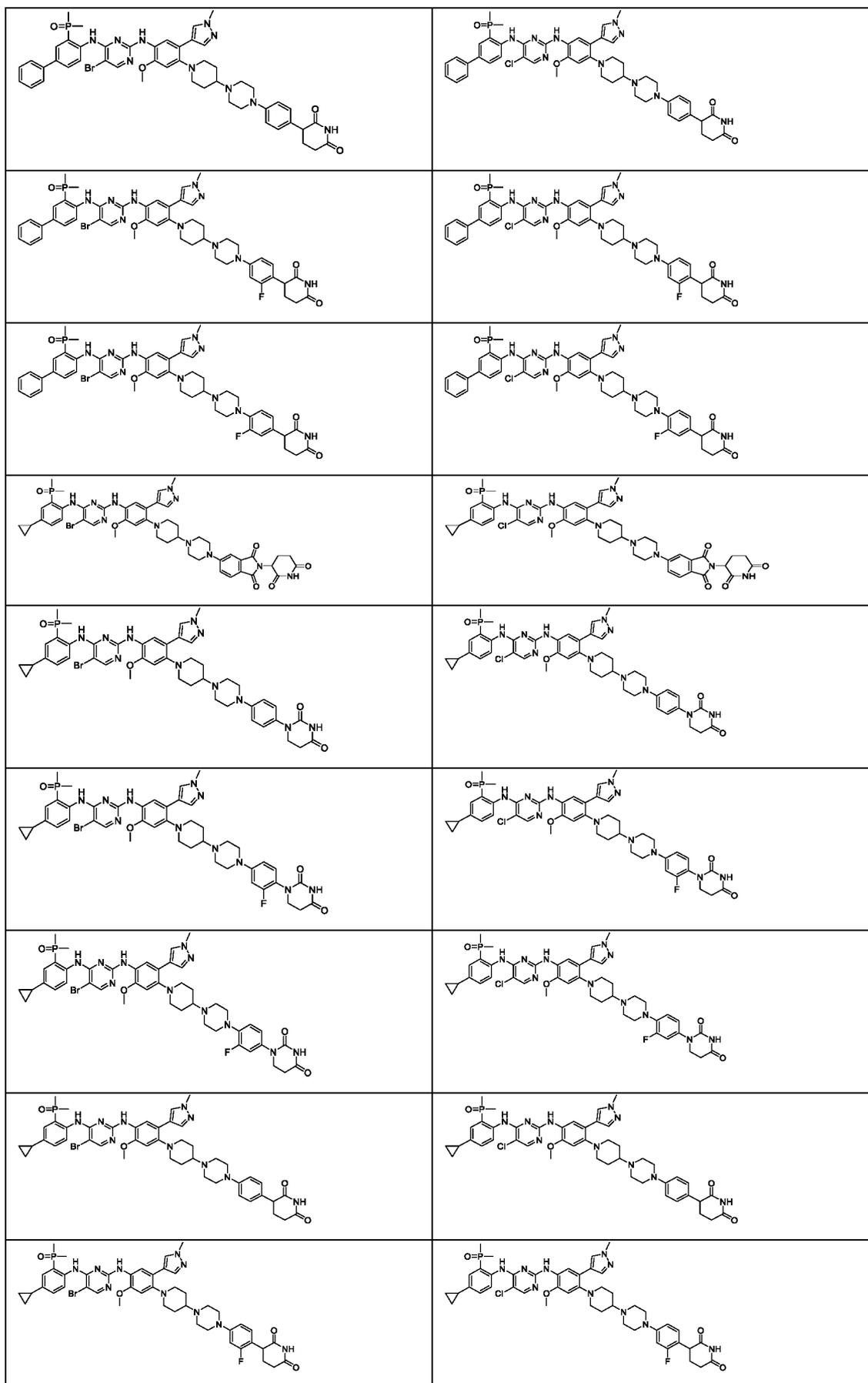


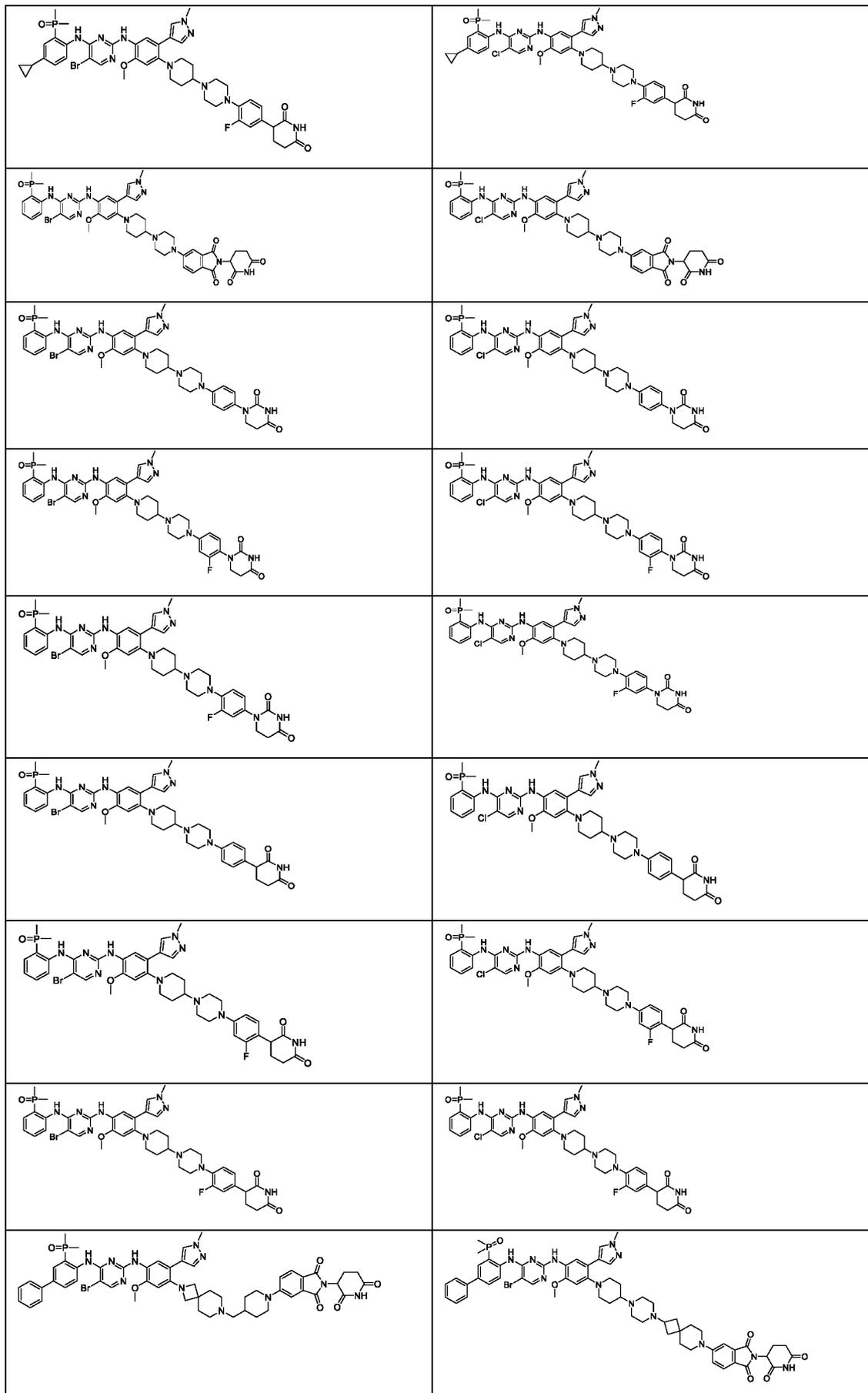


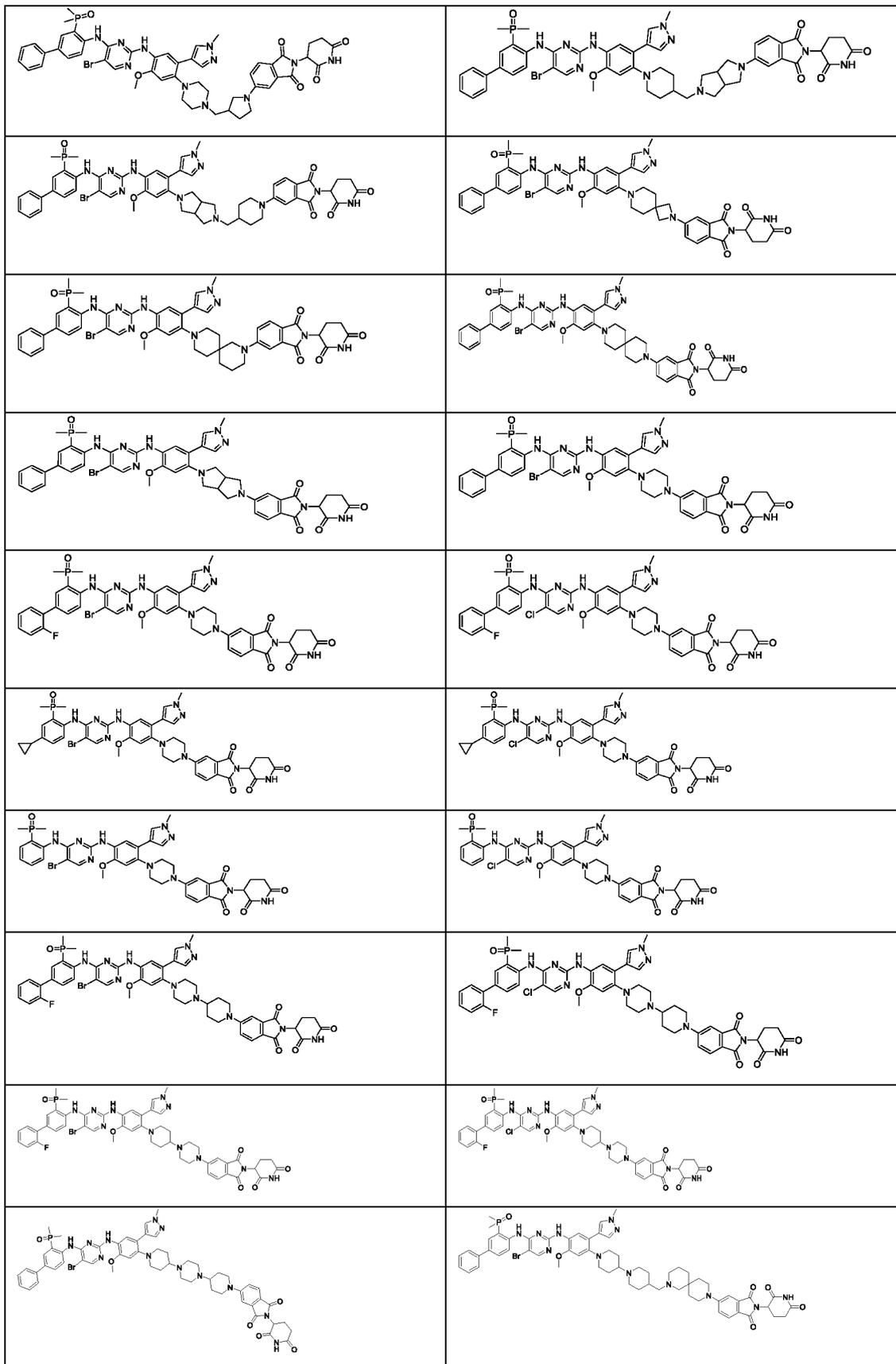


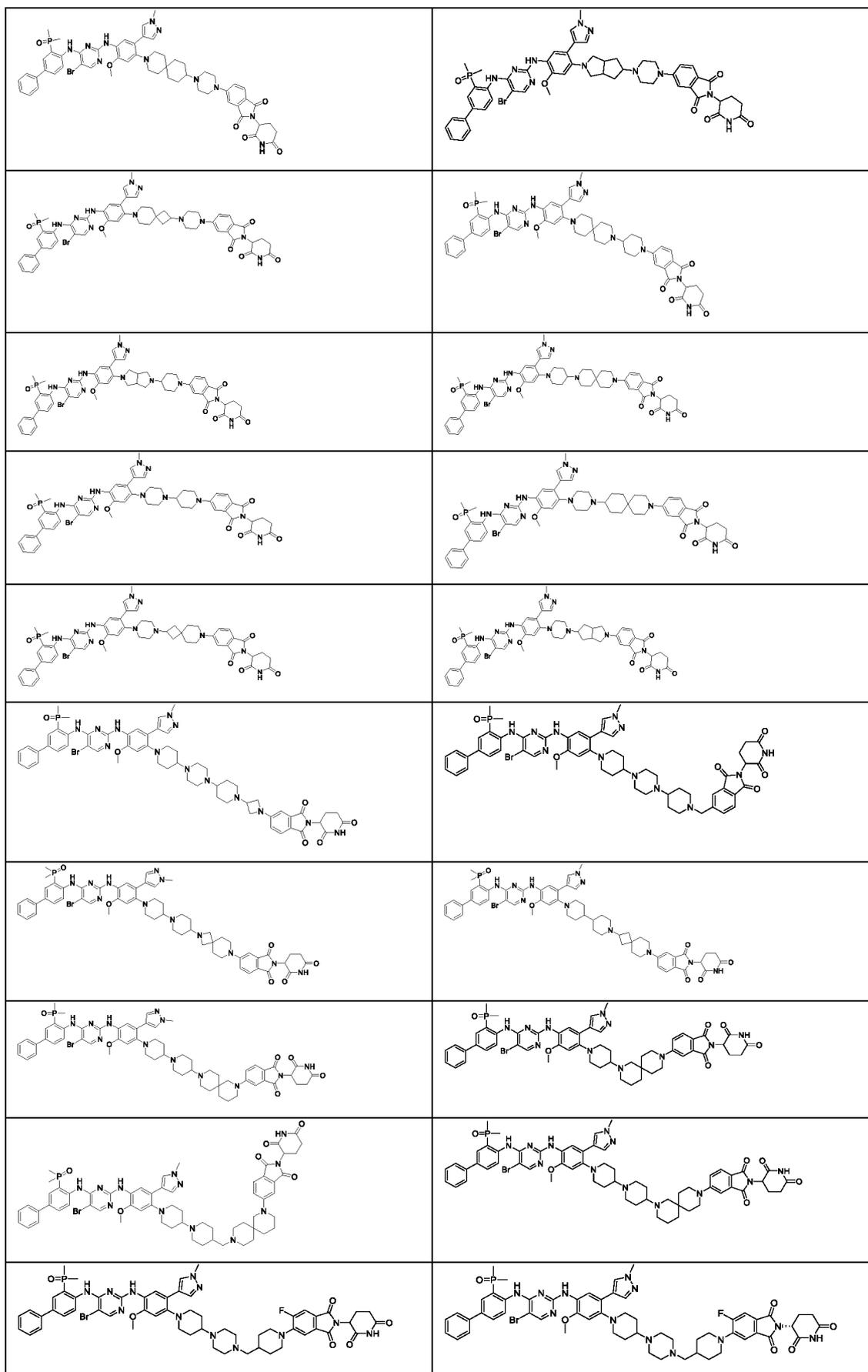


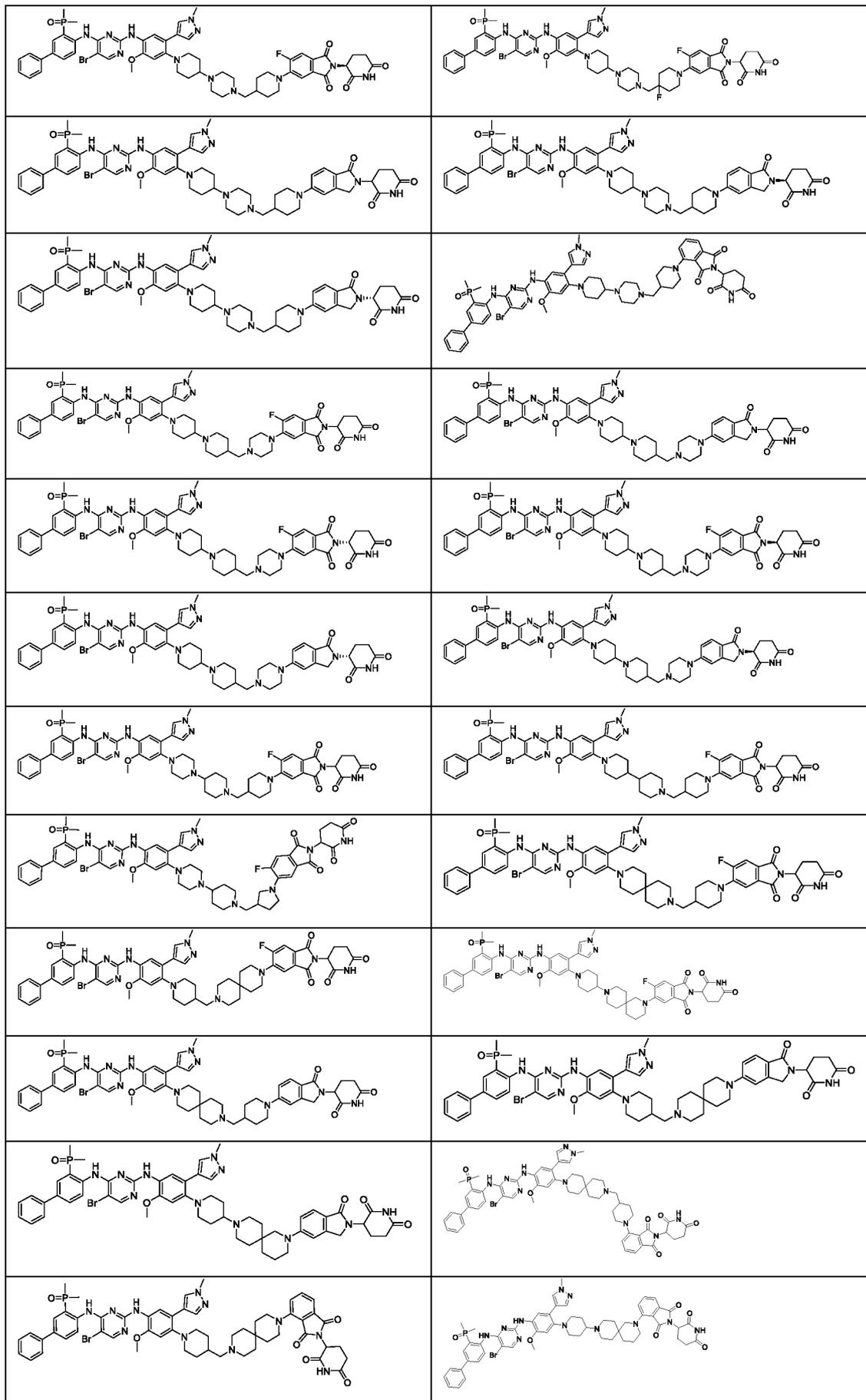


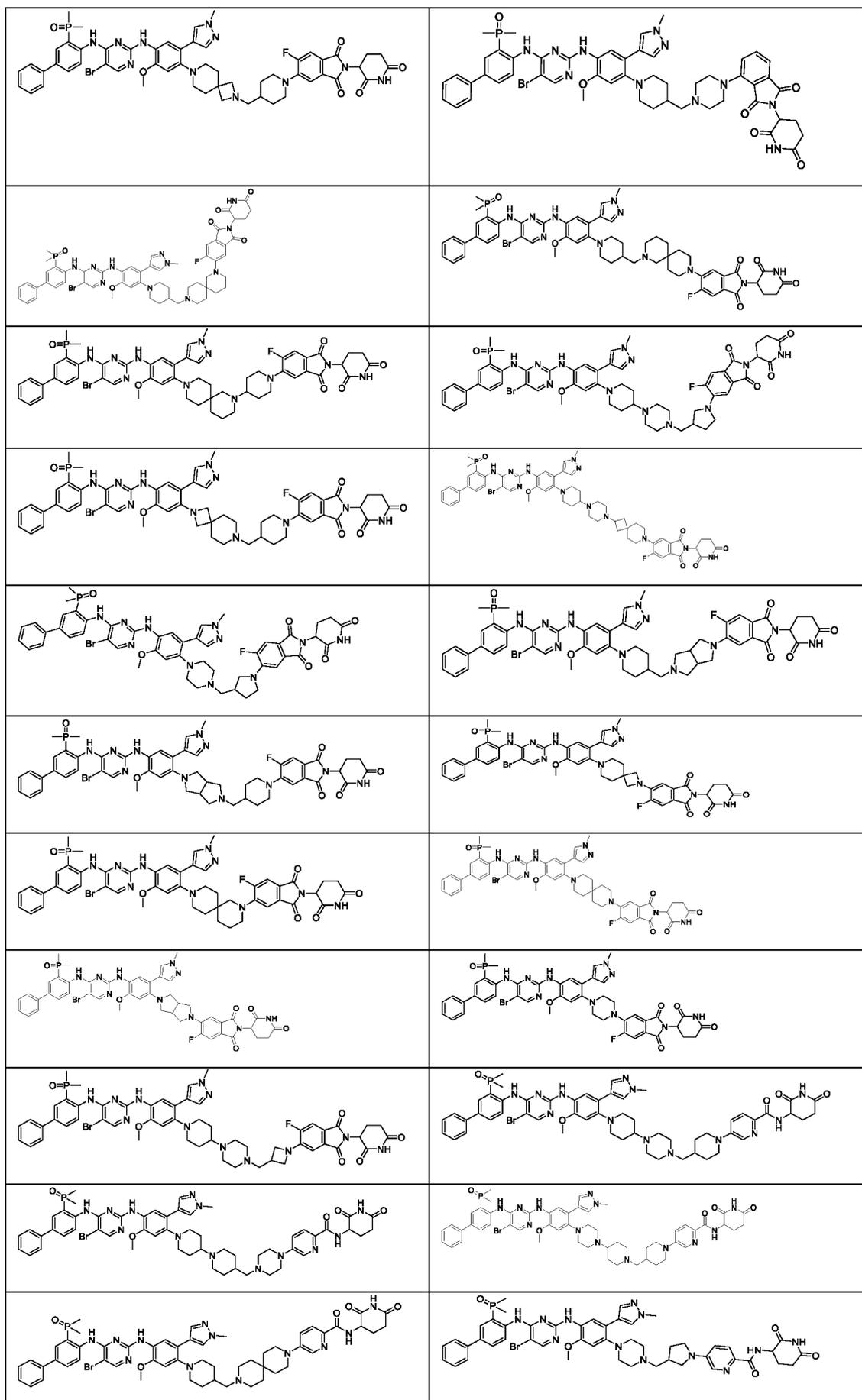


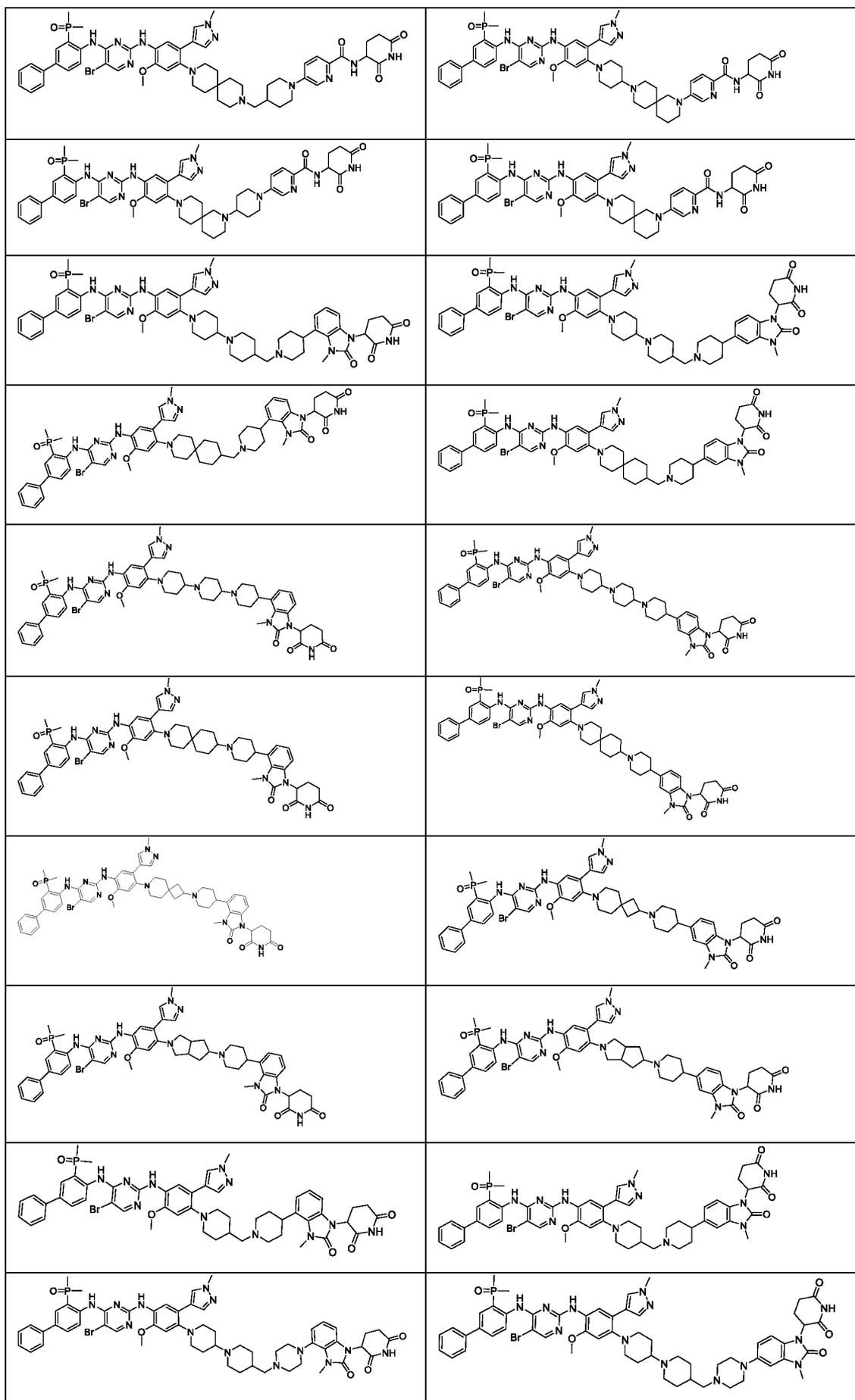


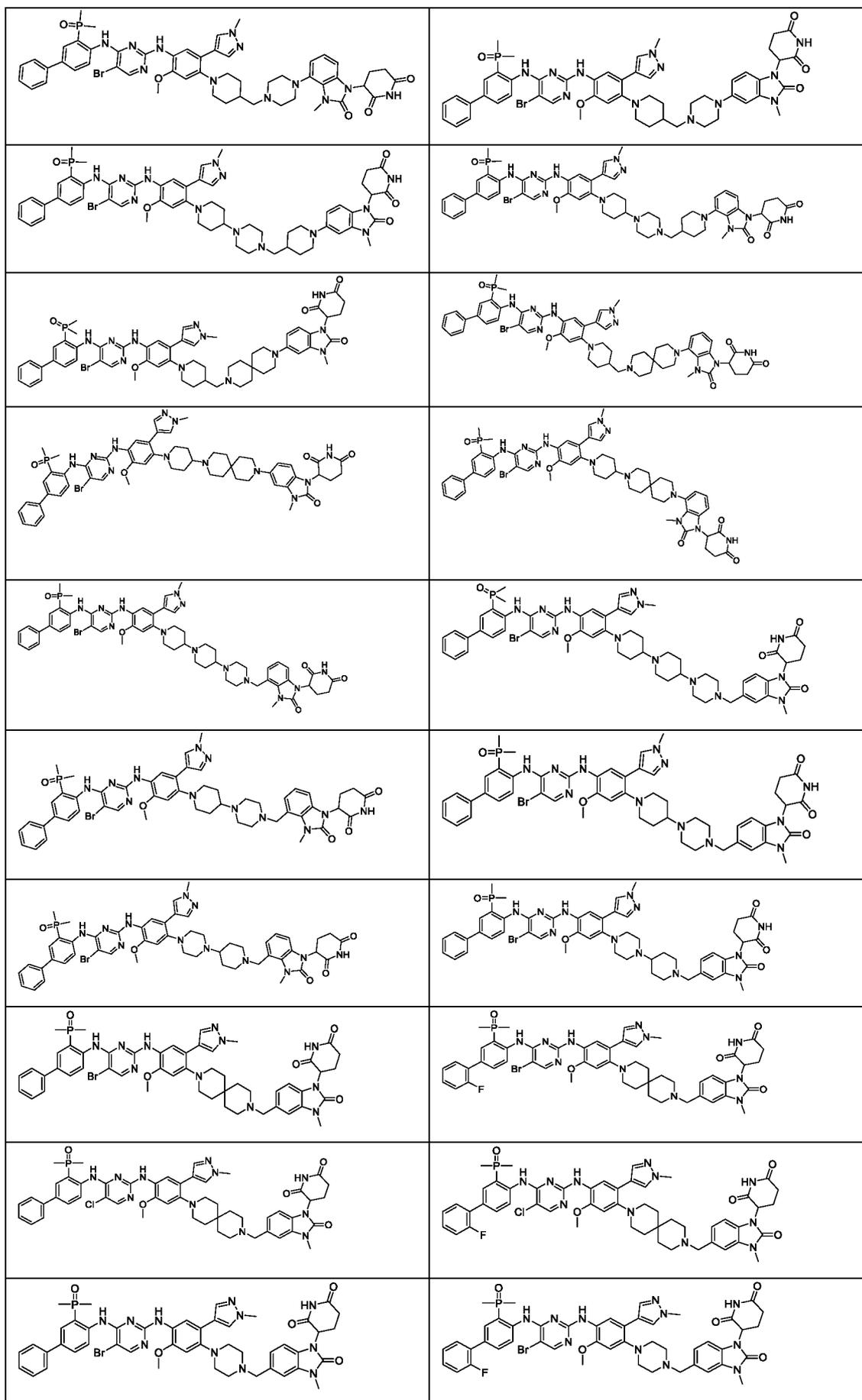


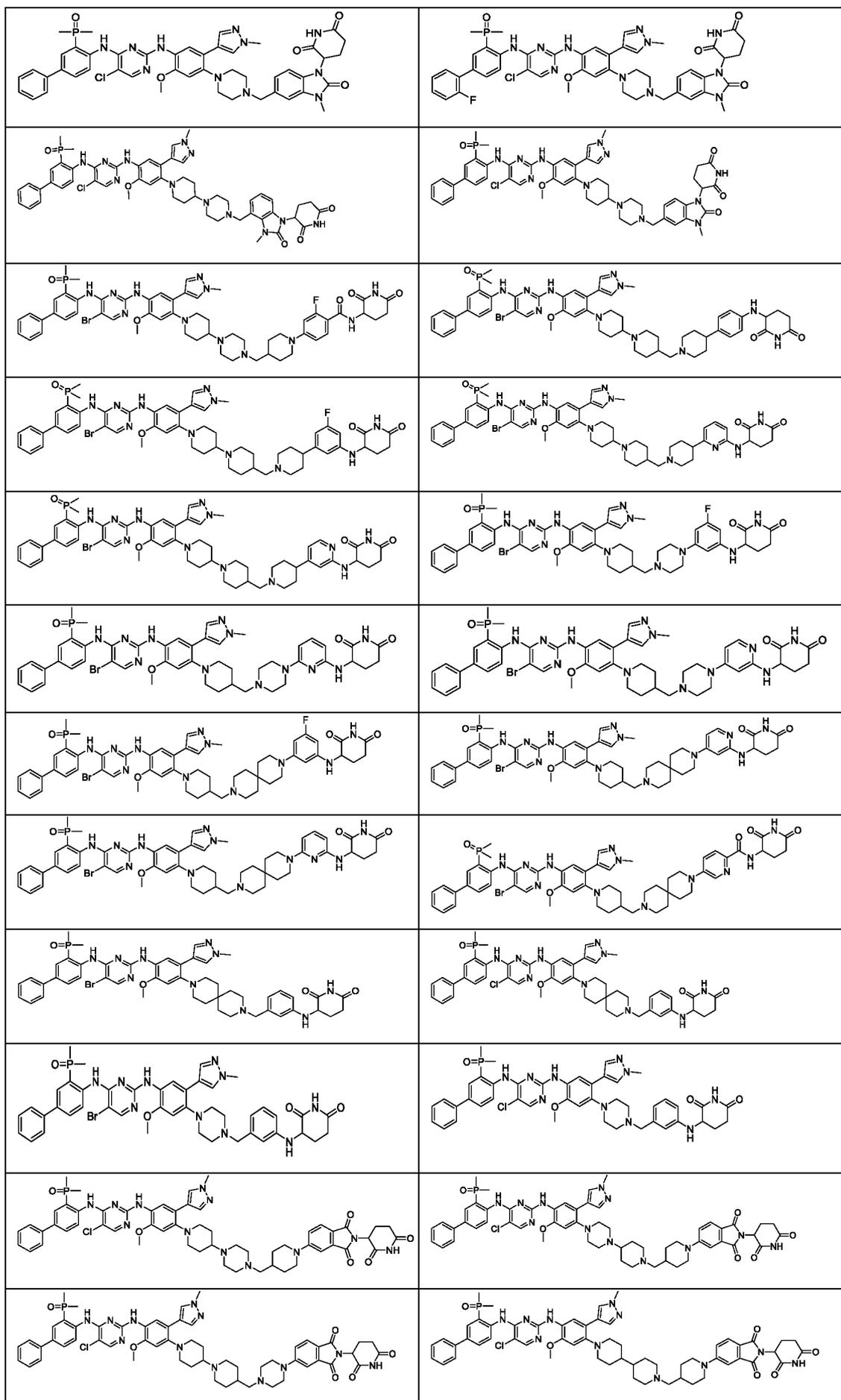


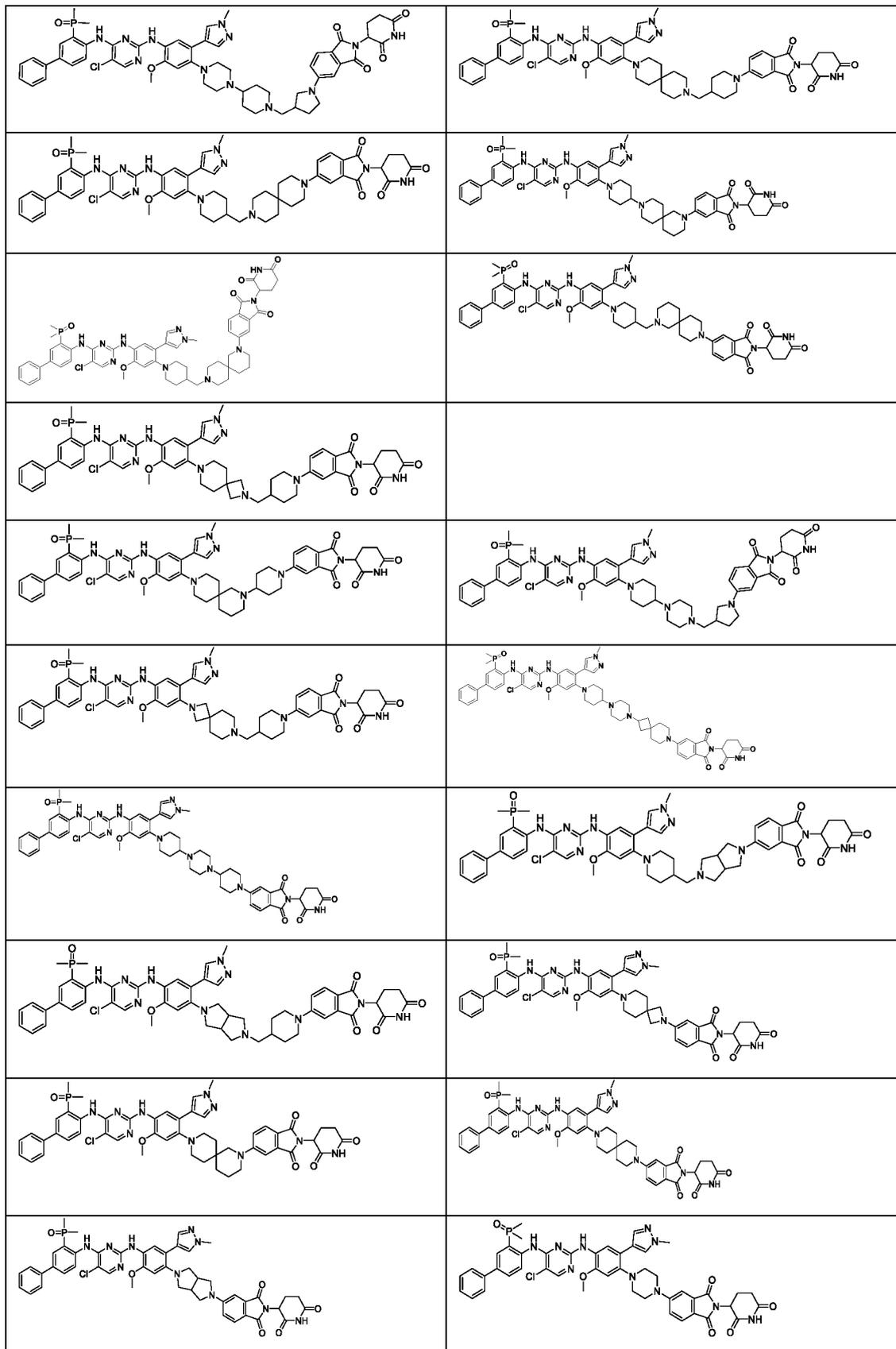


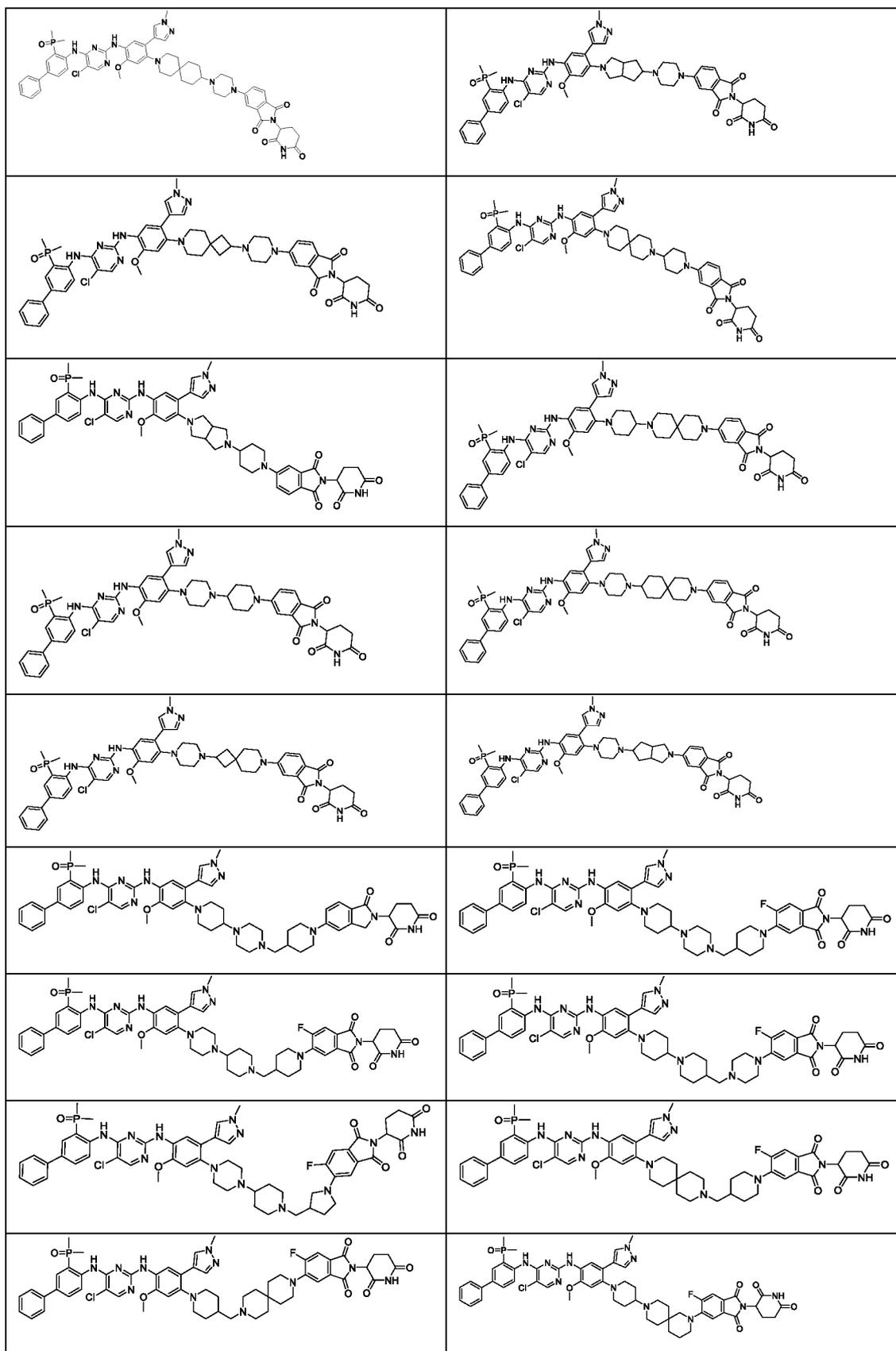


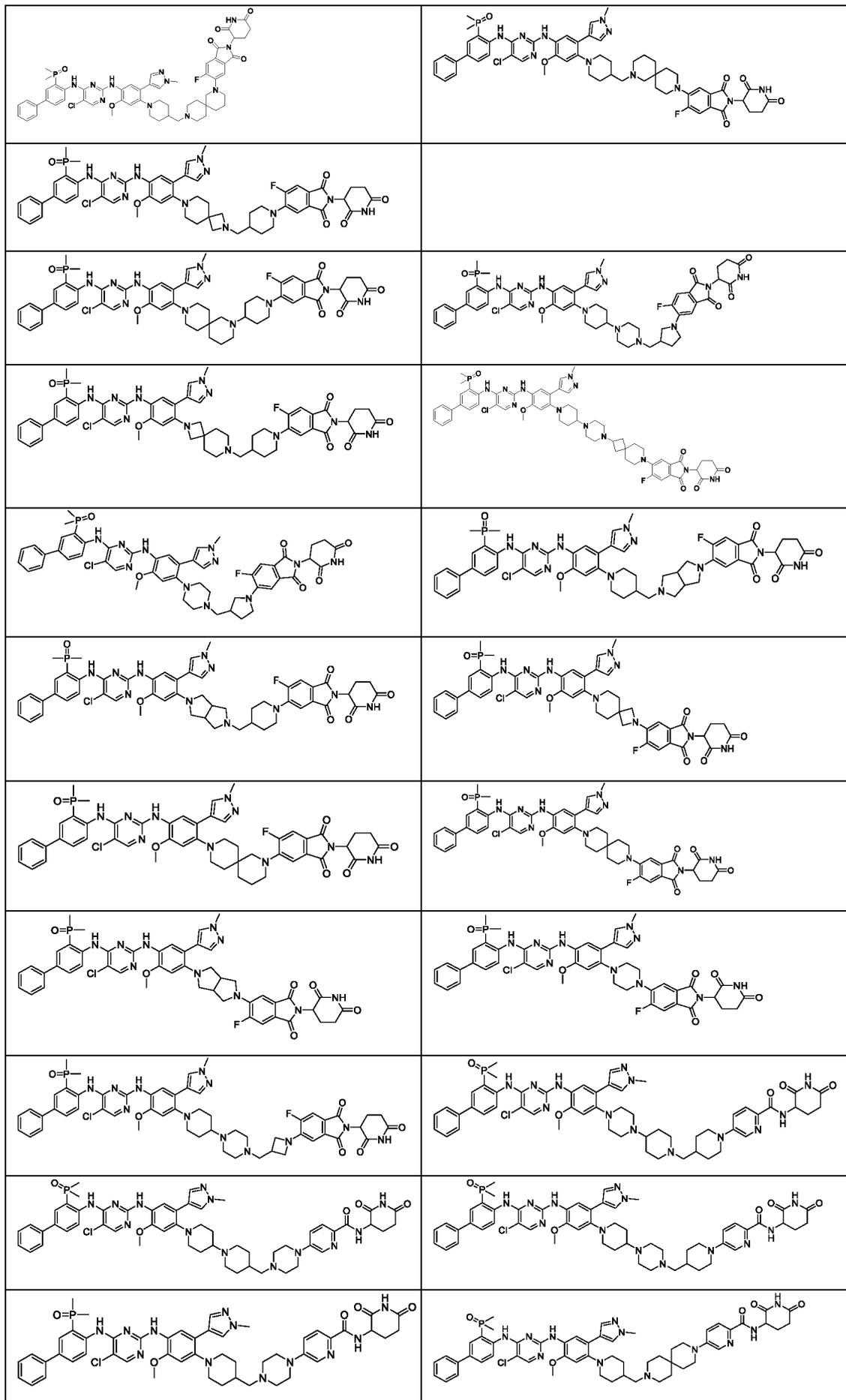


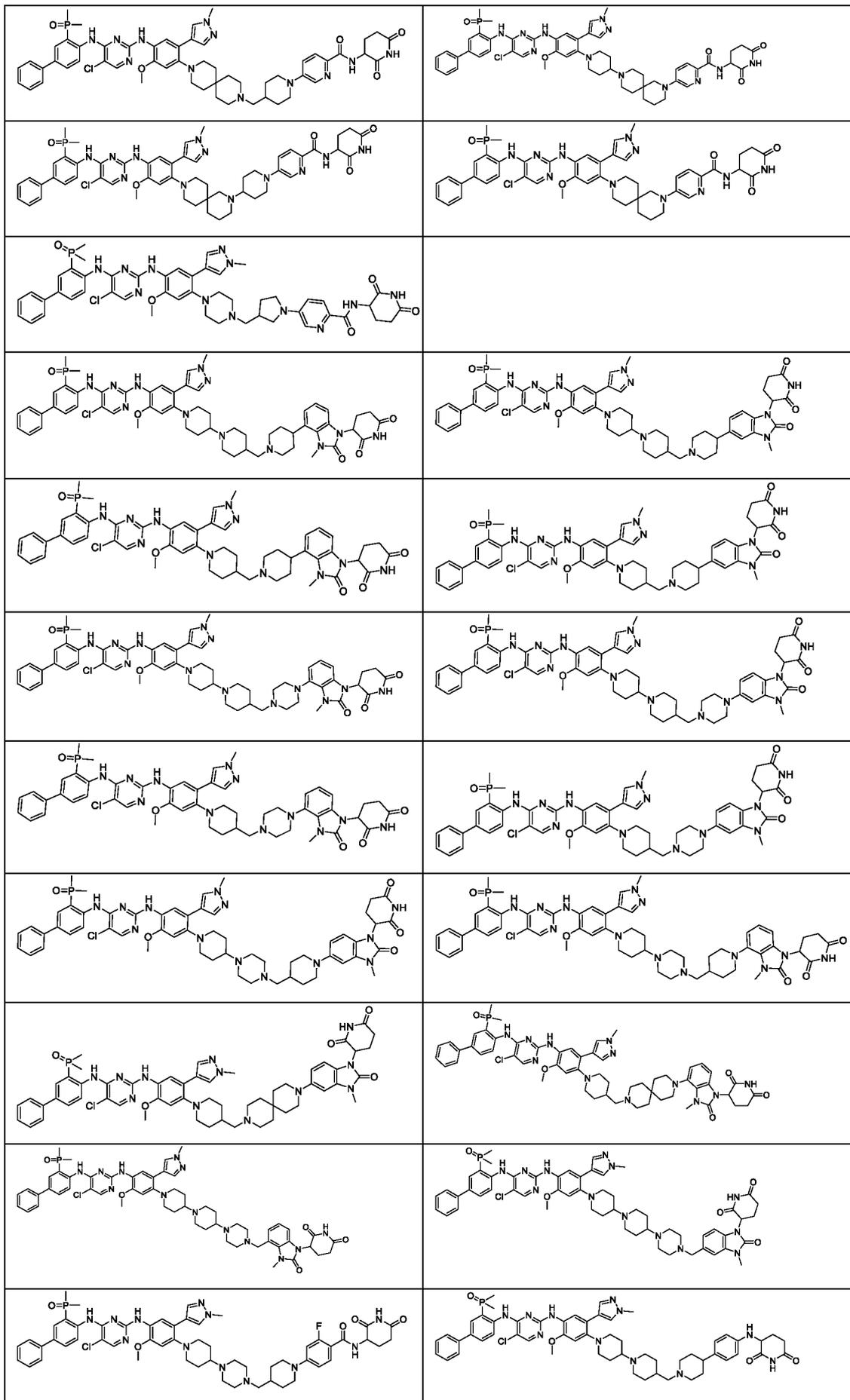


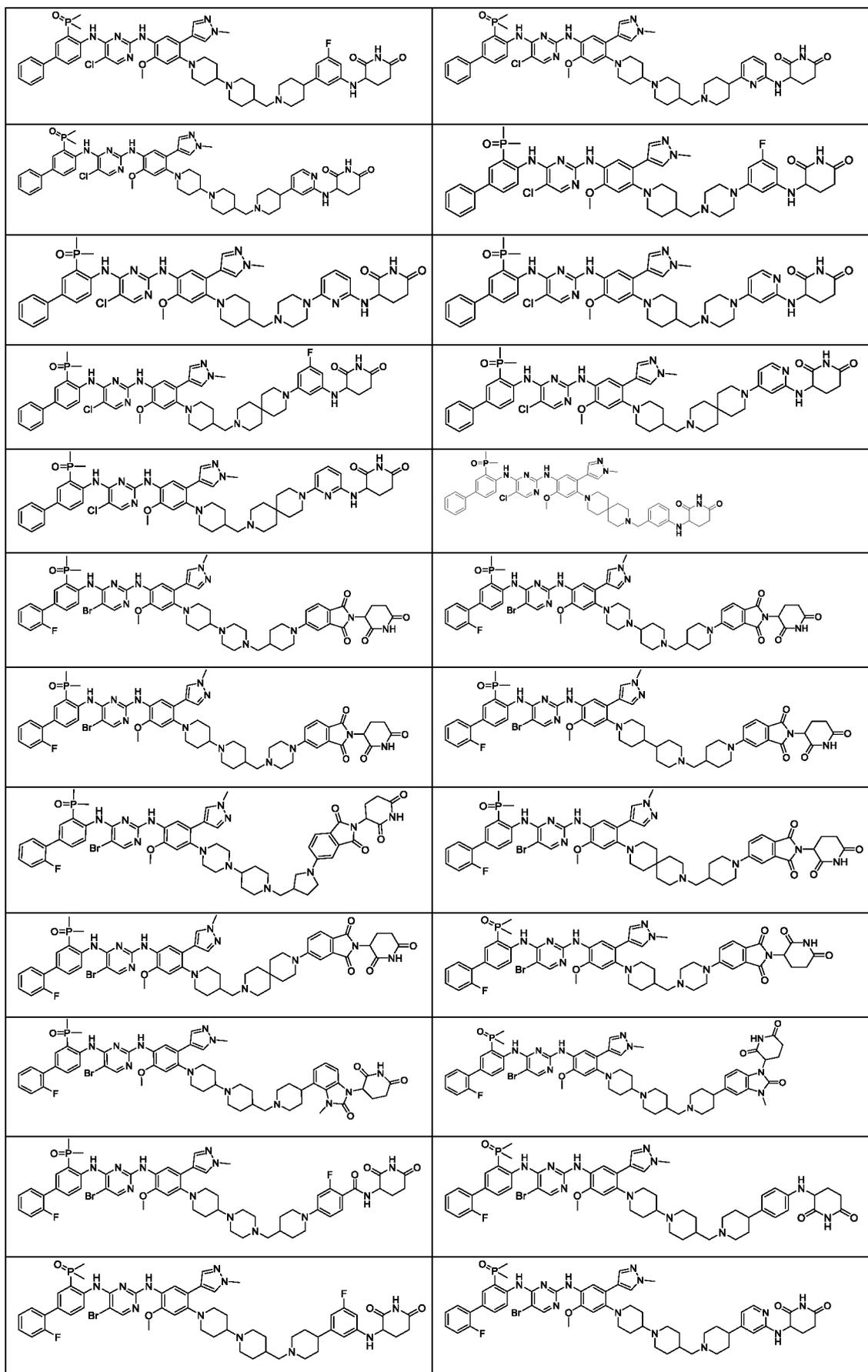


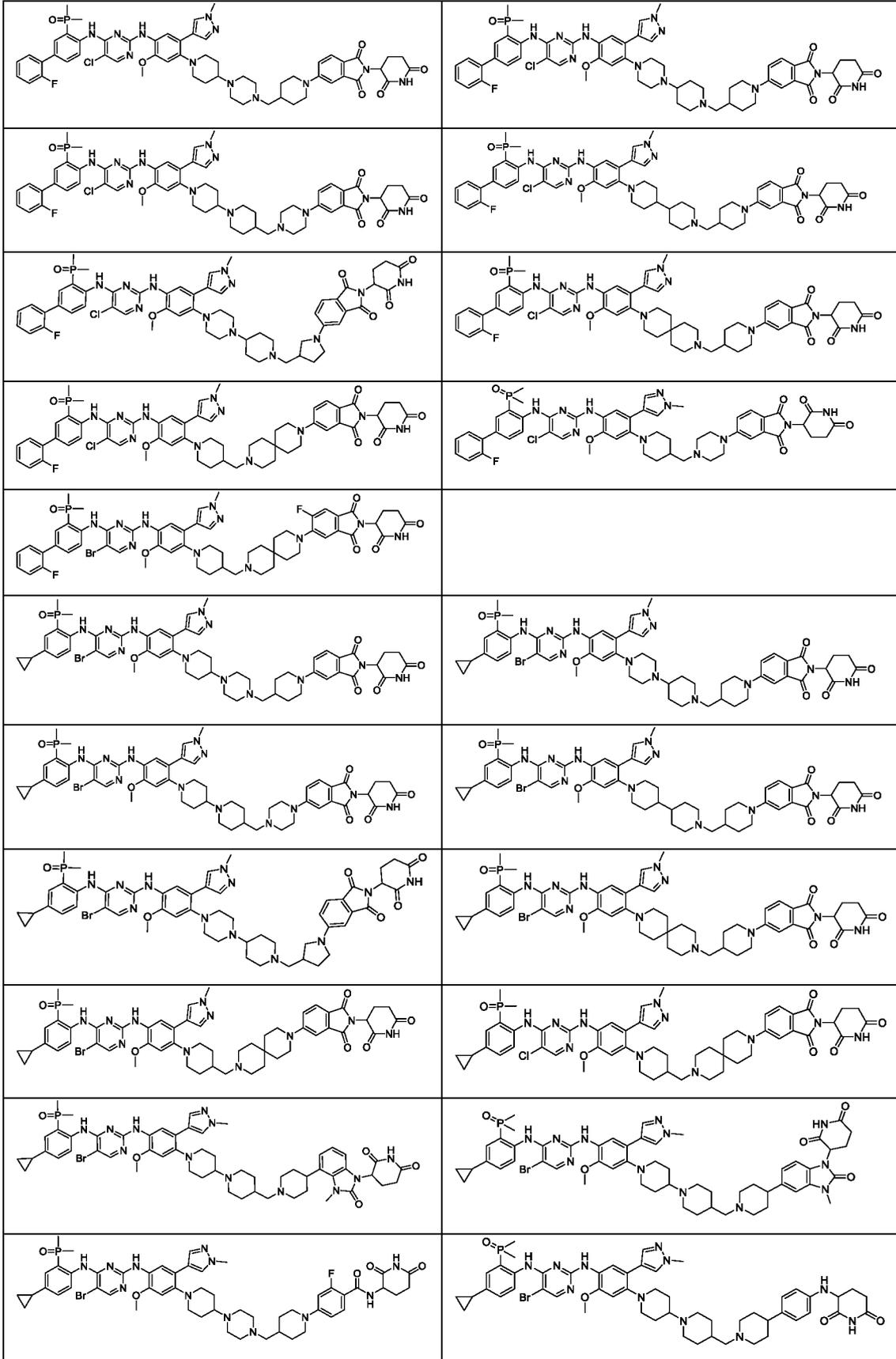


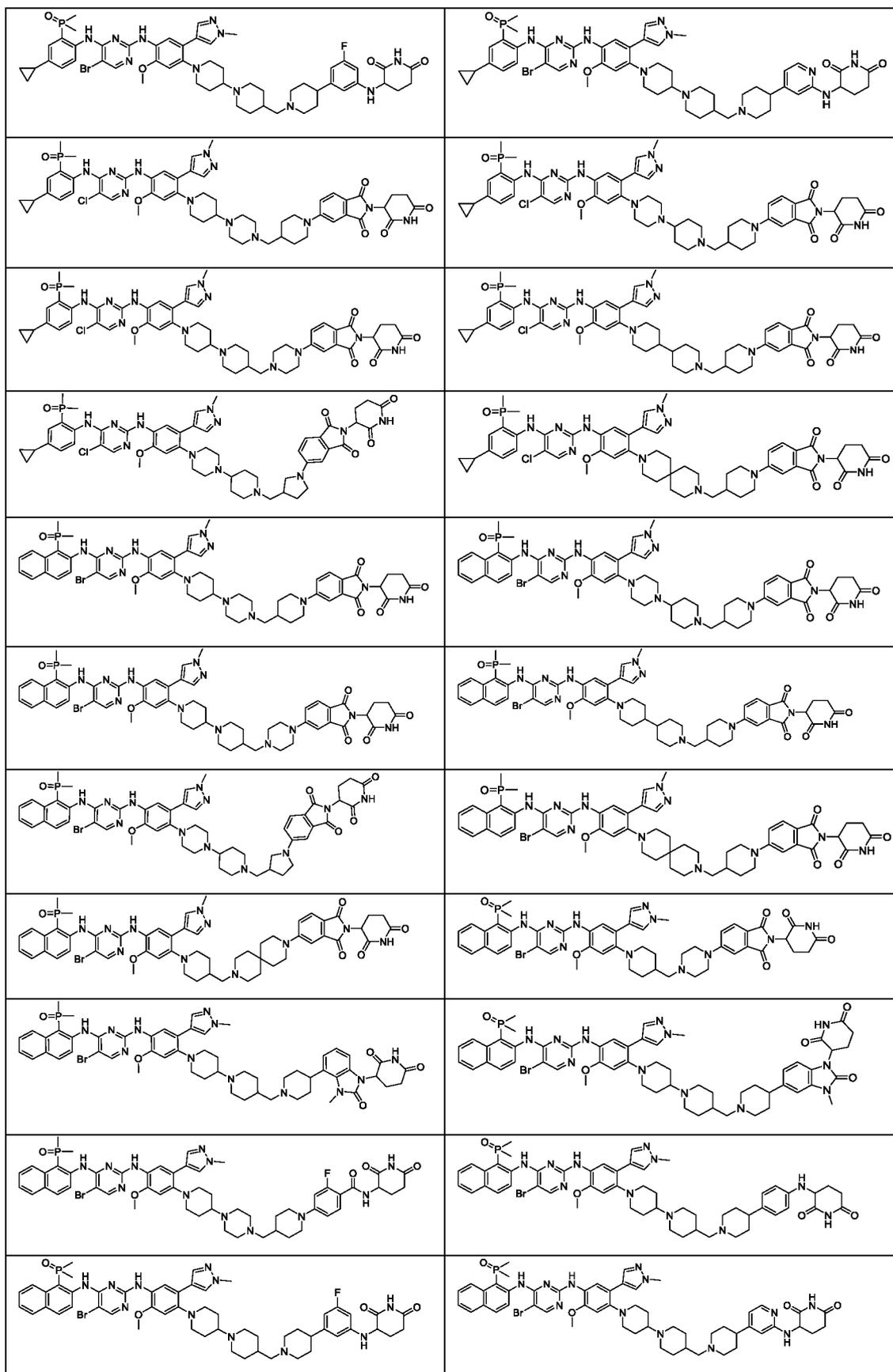


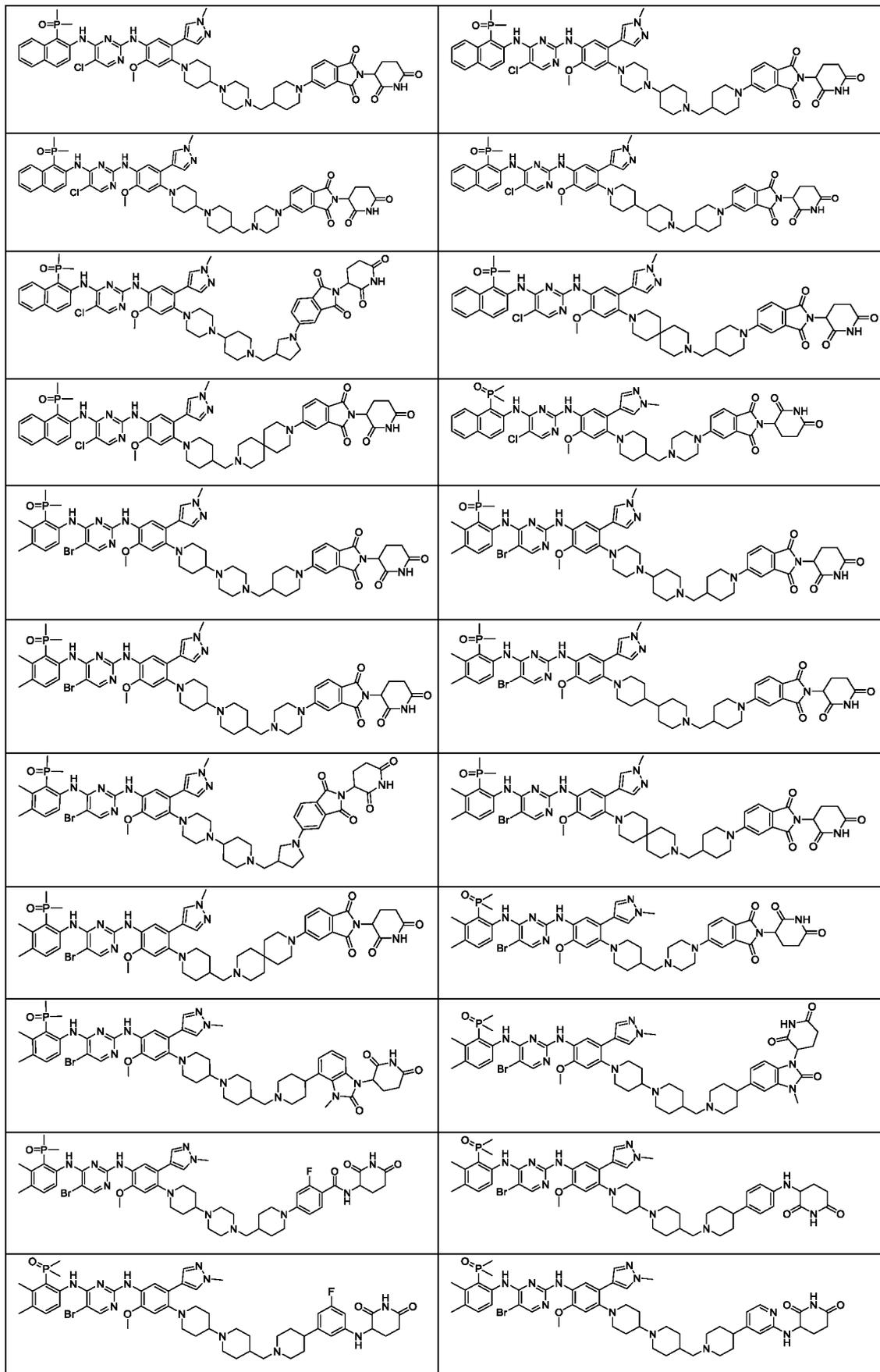


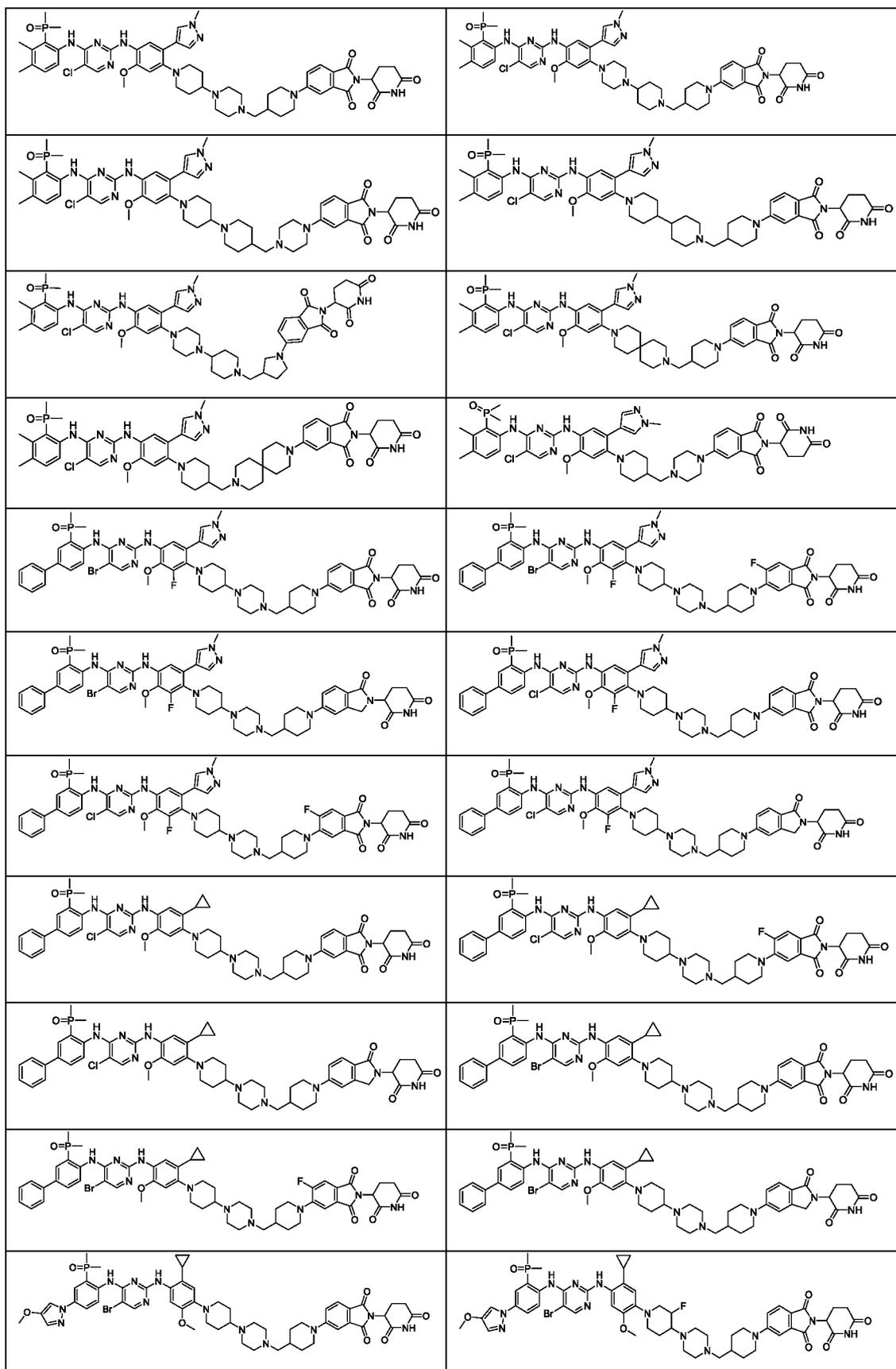


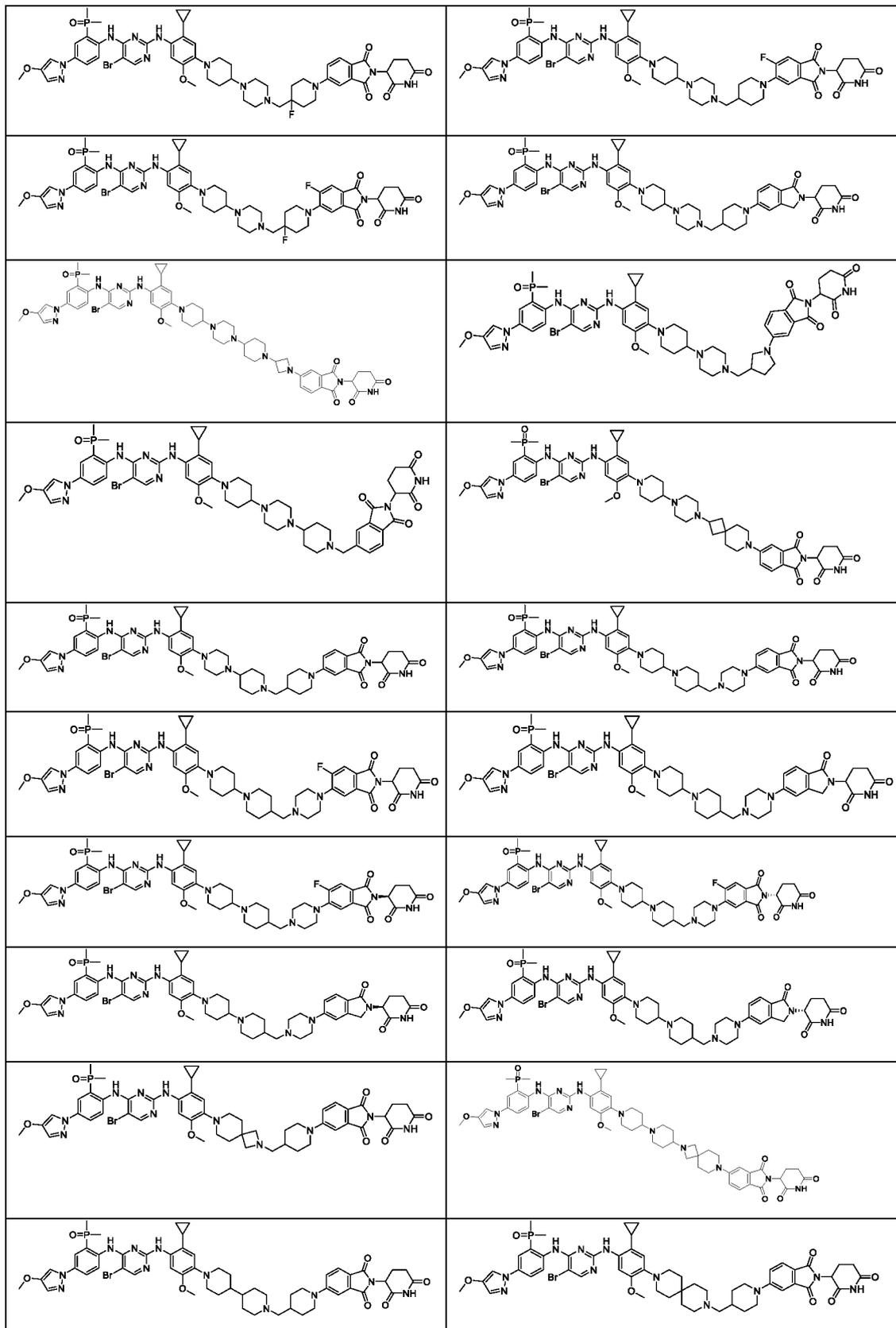


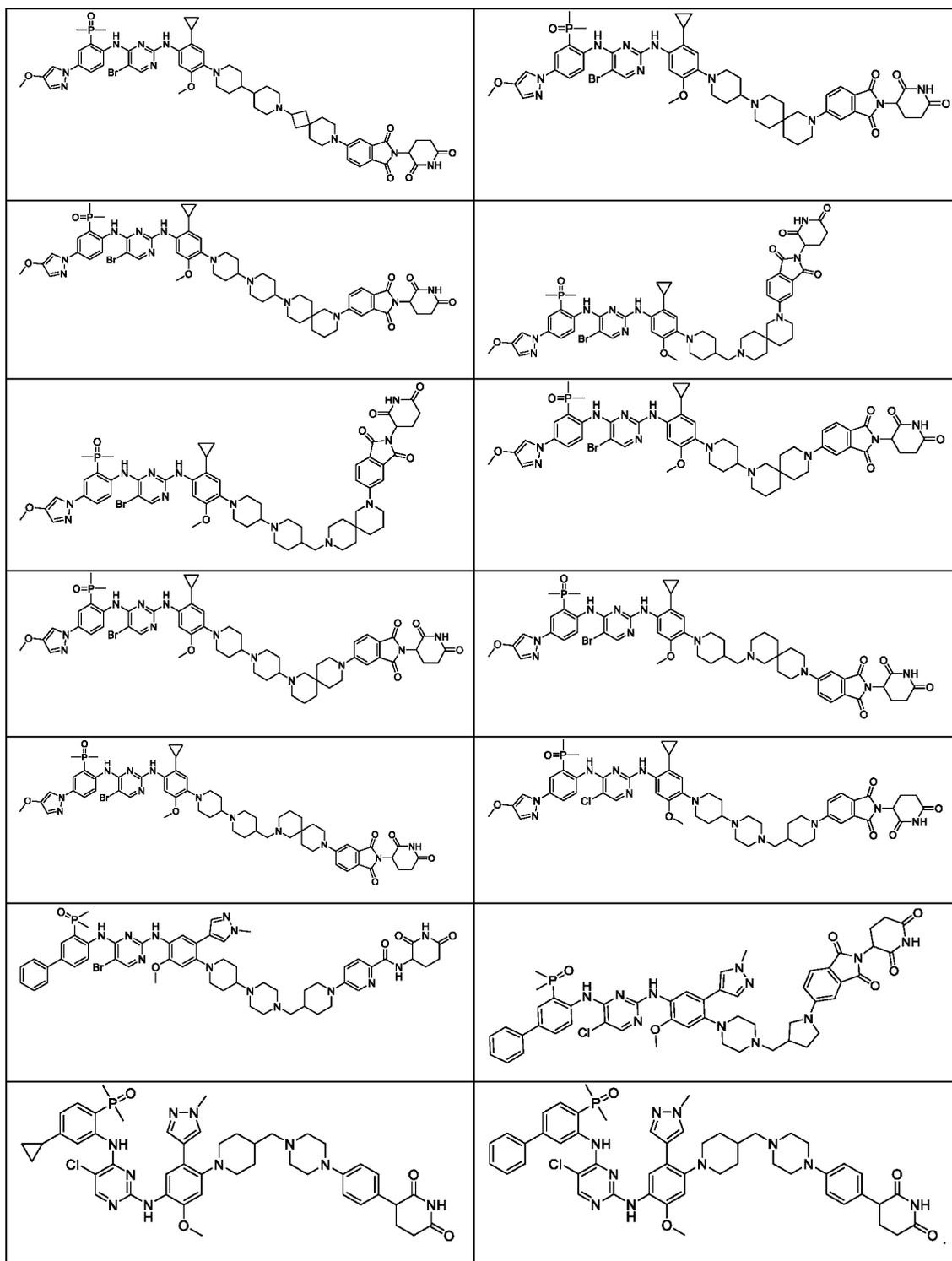












[0019] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вышеуказанное соединение по настоящему изобретению или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл и фармацевтически приемлемый носитель, необязательно предусматривающий одно или несколько других химиотерапевтических средств.

[0020] Настоящее изобретение относится к применению вышеуказанного соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства, метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла или фармацевтической композиции в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с активностью или уровнем экспрессии EGFR.

[0021] Настоящее изобретение относится к применению вышеуказанного соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства, метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла или фармацевтической композиции в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с ингибированием или разрушением EGFR.

[0022] Настоящее изобретение относится к применению вышеуказанного соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства, метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла, где заболевание выбрано из рака, предпочтительно немелкоклеточного рака легкого.

[0023] Если не указано иное, то термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

[0024] Все атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота или F, Cl, Br, I, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, включают их изотопы, и атомы углерода, водорода, кислорода, серы или азота, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из их соответствующих изотопов, при этом изотопы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также известный как тяжелый водород), тритий (T, также известный как сверхтяжелый водород), изотопы кислорода включают ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O , изотопы серы включают ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S и ^{36}S , изотопы азота включают ^{14}N и ^{15}N , изотопы фтора включают ^{17}F и ^{19}F , изотопы хлора включают ^{35}Cl и ^{37}Cl , и изотопы брома включают ^{79}Br и ^{81}Br .

[0025] “Галоген” относится к F, Cl, Br или I.

[0026] “Галогензамещенный” относится к замещению F, Cl, Br или I, в том числе без ограничения замещение 1-10 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I, замещение 1-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I, или замещение 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I. “Галогензамещенный” упоминается просто как “гало”.

[0027] “Алкил” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной насыщенной алифатической гидрокарбильной группе, в том числе без ограничения алкильной группе из 1-20 атомов углерода, алкильной группе из 1-8 атомов

углерода, алкильной группе из 1-6 атомов углерода или алкильной группе из 1-4 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, необутил, трет-бутил, н-пентил, изоамил, неопентил, н-гексил и их различные разветвленные изомеры. Определение “алкила” в данном документе соответствует данному определению. Алкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[0028] “Нециклический углеводородный радикал” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной насыщенной или ненасыщенной группе, состоящей из атомов углерода и водорода. Нециклический углеводородный радикал может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[0029] “Гетероалкил” относится к замещенной или незамещенной алкильной группе, в которой один или несколько (в том числе без ограничения 2, 3, 4, 5 или 6) атомов углерода заменены гетероатомами (в том числе без ограничения N, O или S). Неограничивающие примеры включают $-X(CH_2)_v-X(CH_2)_v-X(CH_2)_v-H$ (v представляет собой целое число от 1 до 5; каждый X независимо выбран из связи или гетероатома, который включает без ограничения N, O или S; по меньшей мере один X выбран из гетероатома; и N или S в гетероатоме могут быть окислены до различных состояний окисления). Гетероалкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[0030] “Алкилен” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной насыщенной гидрокарбильной группе, в том числе $-(CH_2)_v-$ (v представляет собой целое число от 1 до 10), и примеры алкилена включают без ограничения метилен, этилен, пропилен, бутилен и т. д.

[0031] “Гетероалкилен” относится к замещенной или незамещенной алкиленовой группе, в которой один или несколько (в том числе без ограничения 2, 3, 4, 5 или 6) атомов углерода заменены гетероатомами (в том числе без ограничения N, O или S). Неограничивающие примеры включают $-X(CH_2)_v-X(CH_2)_v-X(CH_2)_v-$, где v представляет собой целое число от 1 до 5, каждый X независимо выбран из связи, N, O или S, и по меньшей мере один X выбран из N, O или S.

[0032] “Циклоалкил” относится к замещенной или незамещенной насыщенной карбоциклической гидрокарбильной группе, обычно содержащей от 3 до 10 атомов углерода, и неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. д. “Циклоалкил” в данном документе

определен выше. Циклоалкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[0033] “Гетероциклоалкил” относится к замещенной или незамещенной насыщенной содержащей гетероатом циклической гидрокарбильной группе, содержащей без ограничения от 3 до 10 атомов, от 3 до 8 атомов или от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S. N и S, избирательно замещенные в гетероциклоалкильном кольце, могут быть окислены до различных состояний окисления. Гетероциклоалкил может быть присоединен к гетероатому или атому углерода; гетероциклоалкил может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу; и гетероциклоалкил может быть присоединен к кольцу с мостиковой связью или спирокольцу. Неограничивающие примеры включают оксиранил, азацicloпропил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофурил, тетрагидро-2*H*-пиранил, диоксоланил, диоксанил, пирролидинил, пиперидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, оксазинанил, морфолинил, гексагидропиримидинил или пиперазинил. Гетероциклоалкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

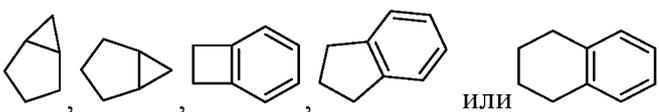
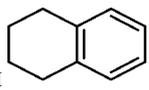
[0034] “Алкенил” относится к замещенной или незамещенной линейной и разветвленной ненасыщенной гидрокарбильной группе, содержащей по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или 3 углерод-углеродных двойных связей, с основной цепью, содержащей без ограничения от 2 до 10, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкенила включают без ограничения винил, аллил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 1-октенил, 3-октенил, 1-ноненил, 3-ноненил, 1-деценил, 4-деценил, 1,3-бутадиен, 1,3-пентадиен, 1,4-пентадиен, 1,4-гексадиен и т. д. Определение “алкенила” в данном документе соответствует данному определению. Алкенил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[0035] “Алкинил” относится к замещенной или незамещенной линейной и разветвленной одновалентной ненасыщенной гидрокарбильной группе, содержащей по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или 3 углерод-углеродные тройные связи, с основной цепью, содержащей без ограничения от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода или от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкинила включают без ограничения этинил, пропаргил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-метил-1-бутинил, 2-метил-1-бутинил, 2-метил-3-бутинил, 1-

гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил, 1-метил-1-пентинил, 2-метил-1-пентинил, 1-гептинил, 2-гептинил, 3-гептинил, 4-гептинил, 1-октинил, 3-октинил, 1-нонинил, 3-нонинил, 1-децинил, 4-децинил и т. д. Алкинил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[0036] “Алкокси” относится к замещенной или незамещенной -О-алкильной группе. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексилокси, циклопропокси и циклобутокси.

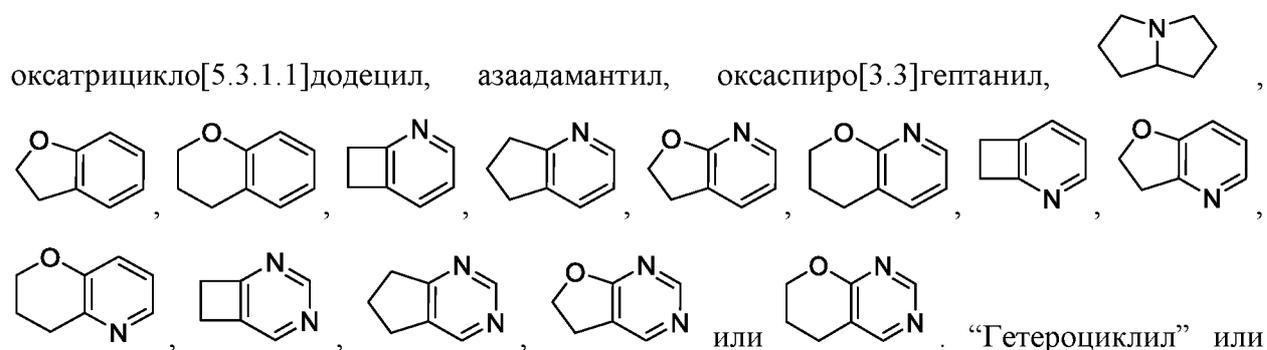
[0037] “Карбоциклил” или “карбоцикл” относится к замещенному или незамещенному насыщенному или ненасыщенному ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо могут представлять собой 3–8-членное моноциклическое кольцо, 4–12-членное бициклическое кольцо или 10–15-членную трициклическую кольцевую систему. Карбоциклил может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо необязательно представляет собой моноциклическое кольцо, кольцо с мостиковой связью или спирокольцо. Неограничивающие примеры включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, 1-циклопентил-1-енил, 1-циклопентил-2-енил, 1-циклопентил-3-енил, циклогексил, 1-циклогексил-2-енил, 1-циклогексил-3-енил, циклогексенил,

бензольное кольцо, нафталиновое кольцо,  или 

“Карбоциклил” или “карбоцикл” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или тетравалентными.

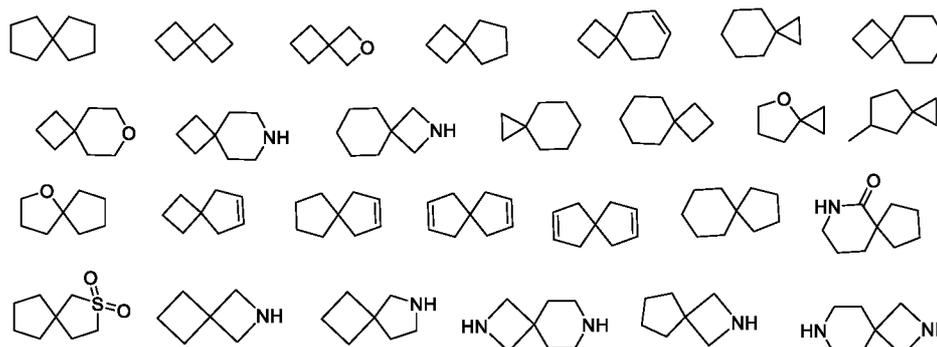
[0038] “Гетероциклил” или “гетероцикл” относится к замещенному или незамещенному насыщенному или ненасыщенному ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо может представлять собой 3–8-членное моноциклическое кольцо, 4–12-членное бициклическое кольцо или 10–15-членную трициклическую кольцевую систему и содержит один или несколько (в том числе без ограничения 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из N, O или S, и избирательно замещенные N и S в гетероциклильном кольце могут быть окислены до различных состояний окисления. Гетероциклил может быть присоединен к гетероатому или атому углерода; гетероциклил может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу; и гетероциклил может быть присоединен к кольцу с мостиковой связью или спирокольцу. Неограничивающие

примеры включают оксиранил, азациклопропил, оксетанил, азетидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, азациклогептил, пиридил, фурил, тиенил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, имидазолил, пиперидил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, дигидрофурил, дигидропиранил, дитиоланил, тетрагидрофурил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, бензоимидазолил, бензопиридил, пирролопиридил, бензодигидрофурил, пирролил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, пиразинил, индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензопирролил, бензоимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензопиридил, бензопиримидинил, бензопиразинил, пиперазинил, азабицикло[3.2.1]октанил, азабицикло[5.2.0]нонанил,



“гетероцикл” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или тетравалентными.

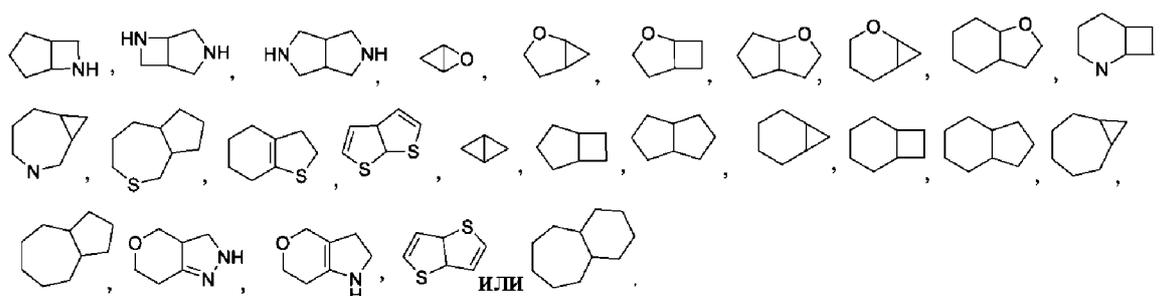
[0039] “Спирокольцо” или “спирокольцевая группа” относятся к полициклической группе, которая содержит один атом (называемый спироатомом), являющийся общим для замещенных или незамещенных моноциклических колец. Число атомов кольца в спирокольцевой системе включает без ограничения от 5 до 20, от 6 до 14, от 6 до 12 или от 6 до 10, где одно или несколько колец могут содержать 0 или больше (в том числе без ограничения 1, 2, 3 или 4) двойных связей и необязательно могут содержать от 0 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S(=O)_n.



“Спирокольцо”

или “спирокольцевая группа” может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

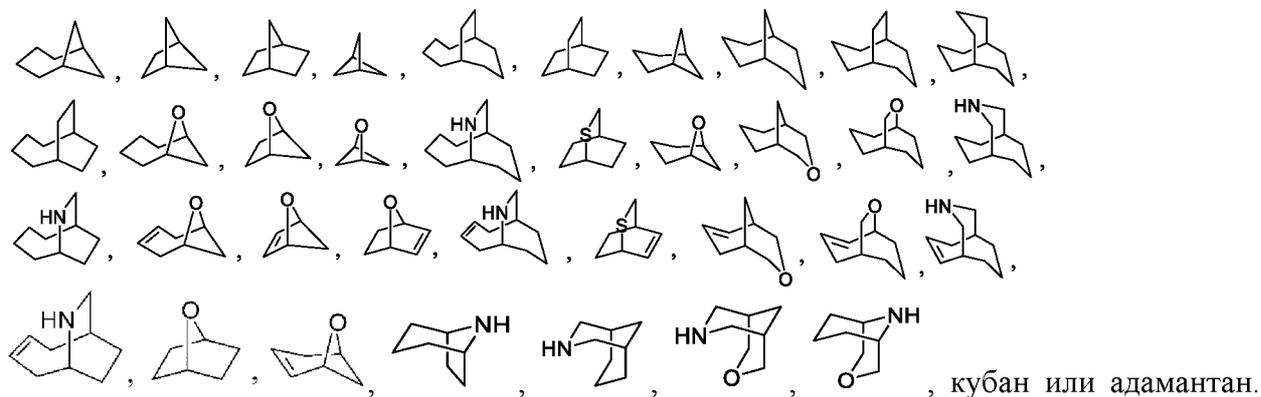
[0040] “Конденсированное кольцо” или “конденсированная кольцевая группа” относятся к полициклической группе, в которой каждое кольцо в системе содержит общую смежную пару атомов с другими кольцами в системе, где одно или несколько колец могут содержать 0 или больше (в том числе без ограничения 1, 2, 3 или 4) двойных связей и могут быть замещенными или незамещенными, и каждое кольцо в конденсированной кольцевой системе может содержать от 0 до 5 гетероатомов или групп, содержащих гетероатомы (в том числе без ограничения N, S(=O)_n или O, где n равняется 0, 1 или 2). Число атомов в кольце в конденсированной кольцевой системе составляет без ограничения от 5 до 20, от 5 до 14, от 5 до 12 или от 5 до 10. Неограничивающие примеры включают:



[0041] “Конденсированное кольцо” или “конденсированная кольцевая группа” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или тетравалентными.

[0042] “Кольцо с мостиковой связью” или “кольцевая группа с мостиковой связью” относятся к замещенной или незамещенной полициклической группе, содержащей любые два атома, которые не соединены непосредственно, и которая может содержать 0 или больше двойных связей. Любое кольцо в конденсированной кольцевой системе может содержать от 0 до 5 групп, выбранных из гетероатомов или групп, содержащих гетероатомы (в том числе без ограничения N, S(=O)_n или O, где n равняется 0, 1 или 2). Число атомов в кольце составляет без ограничения от 5 до 20, от 5 до 14, от 5 до 12 или от

5 до 10. Неограничивающие примеры включают



“Кольцо с мостиковой связью” или “кольцевая группа с мостиковой связью” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или тетравалентными.

[0043] “Карбоспирокольцо”, “спирокольцевой карбоцикл”, “спирокарбоцикл” или “карбоспирокольцевая группа” относятся к “спирокольцу” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение “карбоспирокольца”, “спирокольцевого карбоцикла”, “спирокарбоцикла” или “карбоспирокольцевой группы” в данном документе соответствует такому спирокольцу.

[0044] “Карбоконденсированное кольцо”, “конденсированный кольцевой карбоцикл”, “конденсированный карбоцикл” или “карбоконденсированная кольцевая группа” относятся к “конденсированному кольцу” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение “карбоконденсированного кольца”, “конденсированного кольцевого карбоцикла”, “конденсированного карбоцикла” или “карбоконденсированной кольцевой группы” в данном документе соответствует такому конденсированному кольцу.

[0045] “Карбокольцо с мостиковой связью”, “кольцевой карбоцикл с мостиковой связью”, “карбоцикл с мостиковой связью” или “карбокольцевая группа с мостиковой связью” относятся к “кольцу с мостиковой связью” с кольцевой системой, состоящей только с атомов углерода. Определение “карбокольца с мостиковой связью”, “кольцевого карбоцикла с мостиковой связью”, “карбоцикла с мостиковой связью” или “карбокольцевой группы с мостиковой связью” в данном документе соответствуют такому кольцу с мостиковой связью.

[0046] “Моногетероциклическое кольцо”, “моноциклический гетероцикл” или “моногетероциклическая кольцевая группа” относятся к “гетероциклу” или “гетероциклу” с моноциклической системой. Определение “гетероцикла”,

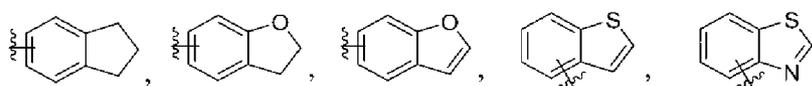
“моноциклического гетероциклила” или “моногоетероциклической кольцевой группы” в данном документе соответствует таковому гетероцикла.

[0047] “Гетероконденсированное кольцо”, “гетероконденсированная кольцевая группа”, “конденсированный кольцевой гетероциклил” или “гетероконденсированная кольцевая группа” означают “конденсированное кольцо”, содержащее гетероатом. Определение “гетероконденсированного кольца”, “гетероконденсированной кольцевой группы”, “конденсированного кольцевого гетероциклила” или “гетероконденсированной кольцевой группы” в данном документе соответствует таковому конденсированного кольца.

[0048] “Спирогетероциклическое кольцо”, “спирогетероциклическая кольцевая группа”, “спирокольцевой гетероциклил” или “спирогетероциклическая кольцевая группа” относятся к “спирокольцу”, содержащему гетероатом. Определение “спирогетероциклического кольца”, “спирогетероциклической кольцевой группы”, “спирокольцевого гетероциклила” или “спирогетероциклической кольцевой группы” в данном документе соответствует таковому спирокольца.

[0049] “Гетероциклическое кольцо с мостиковой связью”, “гетероциклическая кольцевая группа с мостиковой связью”, “кольцевой гетероциклил с мостиковой связью” или “гетероциклическая кольцевая группа с мостиковой связью” относятся к “кольцу с мостиковой связью”, содержащему гетероатом. Определение “гетероциклического кольца с мостиковой связью”, “гетероциклической кольцевой группы с мостиковой связью”, “кольцевого гетероциклила с мостиковой связью” или “гетероциклической кольцевой группы с мостиковой связью” в данном документе соответствует таковому кольца с мостиковой связью.

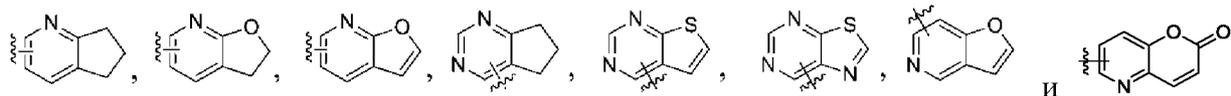
[0050] “Арил” или “ароматическое кольцо” относятся к замещенной или незамещенной ароматической гидрокарбильной группе с моноциклическим кольцом или конденсированным кольцом, где число атомов в кольце в ароматическом кольце составляет без ограничения от 6 до 18, от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильное кольцо может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным карбоциклом или гетероциклом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой арильное кольцо. Неограничивающие примеры включают бензольное кольцо, нафталиновое кольцо или



“Арил” или “ароматическое кольцо” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или

тетравалентными. В случае двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного точка присоединения находится на арильном кольце.

[0051] “Гетероарил” или “гетероароматическое кольцо” относятся к замещенной или незамещенной ароматической гидрокарбильной группе, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, или группам, содержащим гетероатомы (в том числе без ограничения N, O или S(=O)_n, где n равняется 0, 1 или 2), где число атомов в кольце в гетероароматическом кольце составляет без ограничения от 5 до 15, от 5 до 10 или от 5 до 6. Неограничивающие примеры гетероарила включают без ограничения пиридил, фурил, тиенил, пиридинил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, имидазолил, бензопиразол, бензимидазолил, бензопиридин, пирролопиридин и т. д. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным карбоциклом или гетероциклом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо. Неограничивающие примеры включают



Определение “гетероарила” в данном документе соответствует данному определению. Гетероарил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным. В случае двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного точка присоединения находится на гетероарильном кольце.

[0052] “5-членное кольцо, конденсированное с 5-членным гетероароматическим кольцом,” относится к 5 конденсированному 5-членному конденсированному гетероароматическому кольцу, где по меньшей мере одно из двух конденсированных колец содержит по меньшей мере один гетероатом (в том числе без ограничения O, S или N), и вся группа является ароматической. Неограничивающие примеры включают пирролопиррольное кольцо, пиразолопиррольное кольцо, пиразолопиразольное кольцо, пирролофурановое кольцо, пиразолофурановое кольцо, пирролотиофеновое кольцо и пиразолотиофеновое кольцо.

[0053] “5 конденсированное 6-членное гетероароматическое кольцо” относится к 5 конденсированному 6-членному конденсированному гетероароматическому кольцу, где по меньшей мере одно из двух конденсированных колец содержит по меньшей мере один гетероатом (в том числе без ограничения O, S или N), и вся группа является ароматической. Неограничивающие примеры включают бензо с 5-членным гетероарилом и 6-членное гетероароматическое кольцо, конденсированное с 5-членным гетероароматическим кольцом.

[0054] “Замещение” или “замещенный” относятся к замещению 1 или больше (в том числе без ограничения 2, 3, 4 или 5) заместителями, в том числе без ограничения H, F, Cl, Br, I, алкилом, циклоалкилом, алкокси, галогеналкилом, меркаптаном, гидроксилом, нитро, меркапто, амино, циано, изоциано, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, кольцевой группой с мостиковой связью, спирокольцевой группой, конденсированной кольцевой группой, гидроксиалкилом, =O, карбонилем, альдегидом, карбоновой кислотой, карбоксилатом, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-R}^a$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-R}^a$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=O)-NR}^b\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_m\text{S(=O)}_n\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-алкенил-R}^a$, OR^d или $-(\text{CH}_2)_m\text{-алкинил-R}^a$ (где m и n равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонилем, силилом, $-\text{NR}^b\text{R}^c$ и т. д., где R^b и R^c независимо выбраны из H, гидроксила, амино, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, сульфонила или трифторметилсульфонила. В качестве альтернативы, R^b и R^c могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклил; и R^a или R^d независимо выбраны из арила, гетероарила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, карбонила, сложноэфирной группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы или конденсированной кольцевой группы.

[0055] “Содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из O, S или N,” означает содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, выбранных из O, S или N.

[0056] “Замещенный 0-X заместителями, выбранными из ...” означает замещенный 0, 1, 2, 3 ... X заместителями, выбранными из ..., где X выбран из любого целого числа от 1 до 10. Например “замещенный 0-4 заместителями, выбранными из ...” означает замещенный 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из ... Например “замещенный 0-5 заместителями, выбранными из ...” означает замещенный 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, выбранными из ... Например, “гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещено 0-4 заместителями, выбранными из H или F,” означает, что гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещено 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H или F.

[0057] X-Y-членное кольцо (X выбран из целого числа менее Y и равного 3 или больше, и Y выбран из любого целого числа от 4 до 12) включает X+1-, X+2-, X+3-, X+4-, ..., Y-членные кольца. Кольца включают гетероцикл, карбоцикл, ароматическое кольцо, арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью. Например “4-7-членное моногетероциклическое кольцо” относится к 4-, 5-, 6- или 7-членному моногетероциклическому кольцу, и “5-10-членное

конденсированное гетероциклическое кольцо” относится к 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членному конденсированному гетероциклическому кольцу.

[0058] Термины “необязательный” или “необязательно” относятся к тому, что события или обстоятельства, описанные далее, могут произойти, но это не обязательно, и описание включает случаи, в которых события или обстоятельства происходят или не происходят. Например, “алкил, необязательно замещенный F” означает, что алкил может быть замещенным F, но не обязательно, и описание включает случай, в котором алкил замещен F, и случай, в котором алкил не замещен F.

[0059] “Фармацевтически приемлемая соль” или “его фармацевтически приемлемая соль” относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая сохраняет биологическую эффективность и характеристики свободной кислоты или свободного основания и получена путем осуществления реакции между свободной кислотой и нетоксичным неорганическим основанием или органическим основанием, или осуществления реакции между свободным основанием и нетоксичной неорганической кислотой или органической кислотой.

[0060] “Фармацевтическая композиция” относится к смеси одного или нескольких соединений по настоящему изобретению или его стереоизомеров, таутомеров, дейтерированных соединений, сольватов, пролекарств, метаболитов, фармацевтически приемлемых солей или сокристаллов и других химических компонентов, где “другие химические компоненты” относятся к фармацевтически приемлемым носителям, вспомогательным веществам и/или одному или нескольким другим терапевтическим средствам.

[0061] Фармацевтические композиции вводят путем, подходящим для лечения (или предупреждения) заболевания. Соответствующая доза и подходящие продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояния пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретные формы активных ингредиентов и способы введения. Оптимальные дозы могут быть определены посредством применения экспериментальных моделей и/или клинических испытаний.

[0062] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению предусматривает введение от приблизительно 0,1 мкг до приблизительно 500 мг по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению/кг веса тела субъекта и в общем случае применяют дозу от приблизительно 10 мкг до приблизительно 200 мг соединения, раскрытого в данной заявке, в зависимости от физиологического ответа субъекта. Например, доза соединения, описанного в данной заявке, для лечения и/или

предупреждения заболеваний, описанных в данной заявке, составляет от приблизительно 0,001 до приблизительно 1 мг/кг веса тела субъекта/день, как, например, приблизительно 0,001 мг, приблизительно 0,002 мг, приблизительно 0,005 мг, приблизительно 0,010 мг, 0,015 мг, приблизительно 0,020 мг, приблизительно 0,025 мг, приблизительно 0,050 мг, приблизительно 0,075 мг, приблизительно 0,1 мг, приблизительно 0,15 мг, приблизительно 0,2 мг, приблизительно 0,25 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,75 мг или приблизительно 1 мг/кг веса тела/день. В некоторых вариантах осуществления доза соединения, описанного в данной заявке, для применения в описанных способах составляет от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг/кг веса тела субъекта, подвергающегося лечению/день, как, например, приблизительно 1 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 750 мг или приблизительно 1000 мг/день.

[0063] “Носитель” относится к материалу, который не вызывает значительного раздражения в организме и не ухудшает биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

[0064] “Вспомогательное вещество” относится к инертному веществу, добавляемому к фармацевтической композиции для облегчения введения соединения. Неограничивающие примеры включают карбонат кальция, фосфат кальция, сахар, крахмал, производные целлюлозы (в том числе микрокристаллическую целлюлозу), желатин, растительные масла, полиэтиленгликоли, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие вещества, связующие вещества и разрыхлители.

[0065] “Пролекарство” относится к соединению, которое может быть превращено в соединение по настоящему изобретению, обладающее биологической активностью, в ходе метаболизма *in vivo*. Пролекарство по настоящему изобретению получают посредством модификации аминогруппы или карбоксильной группы в соединении по настоящему изобретению, и модификация может быть удалена посредством традиционных операций или *in vivo* с получением исходного соединения. Если пролекарство по настоящему изобретению вводят индивидууму-млекопитающему, то пролекарство расщепляется с образованием свободной аминогруппы или карбоксильной группы.

[0066] Термин “сокристалл” означает кристалл, образованный путем комбинирования активного фармацевтического ингредиента (API) и средства для образования сокристалла (CCF) под действием водородных связей или других

нековалентных связей. Как API, так и CCF в чистом состоянии представляют собой твердое вещество при комнатной температуре, причем между различными компонентами существует постоянное стехиометрическое соотношение. Сокристалл представляет собой многокомпонентный кристалл, который включает как двухкомпонентный сокристалл, образованный двумя нейтральными твердыми веществами, так и многоэлементный сокристалл, образованный нейтральным твердым веществом и солью или сольватом.

[0067] Подразумевается, что термин “животное” включает млекопитающих, таких как люди, животные-компаньоны, животные зоопарка и домашние животные, предпочтительно люди, лошади или собаки.

[0068] Термин “стереоизомер” означает изомер, полученный в результате различного пространственного расположения атомов в молекулах, в том числе цис-транс-изомеры, энантиомеры и конформационные изомеры.

[0069] “Таутомер” относится к изомеру функциональной группы, образованному путем быстрого движения атома между двумя положениями в молекуле, как, например, кето-енольная изомеризация и амид-имино изомеризация спиртов.

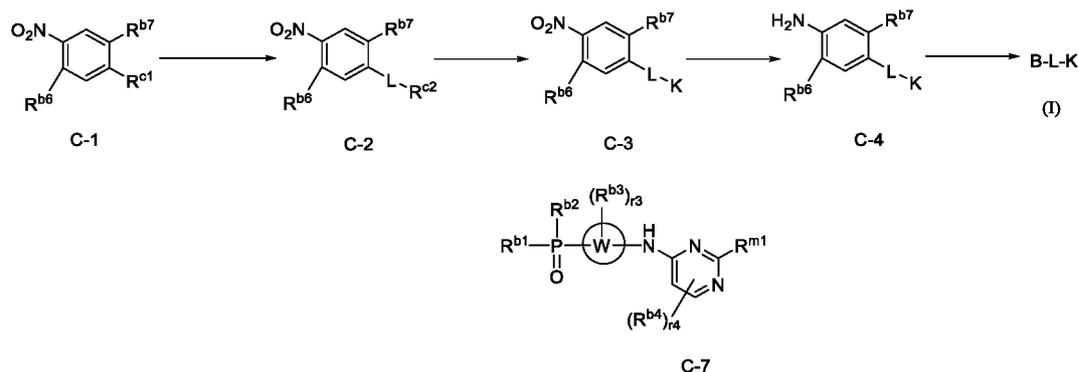
[0070] “IC₅₀” относится к концентрации лекарственного препарата или ингибитора, необходимой для ингибирования на 50% данного биологического процесса (или компонента процесса, такого как фермент, рецептор и клетка).

Подробное описание вариантов осуществления

[0071] Технические решения по настоящему изобретению будут описаны подробно ниже вместе с примерами, при этом объем правовой охраны настоящего изобретения включает их, но не ограничен ими.

[0072] Для достижения целей настоящего изобретения в соответствии с методиками органического синтеза, известных специалистам в данной области, и исходя из коммерчески доступных химических веществ и/или соединений, описанных в химических документах, полученные соединения, “коммерчески доступные химические вещества”, для применения в реакциях, описанных в данном документе, получены из стандартных коммерческих источников, в том числе Shanghai Aladdin Bio-Chem Technology Co., Ltd., Shanghai Macklin Biochemical Co., Ltd., Sigma-Aldrich, Alfa Aesar (China) Chemical Co., Ltd., Tokyo Chemical Industry (Shanghai) Co., Ltd., Energy Chemical Co., Ltd., Shanghai Titan Scientific Co., Ltd., Kelong Chemical Co., Ltd., J&K Scientific и т. п.

Способ синтеза I:



R^{c1} выбран из галогена;

R^{c2} выбран из H, amino-защитной группы или гидроксильной защитной группы;

R^{m1} выбран из уходящей группы, предпочтительно галогена, OMs, OTs или OTf, определения других групп соответствуют таковым в описании.

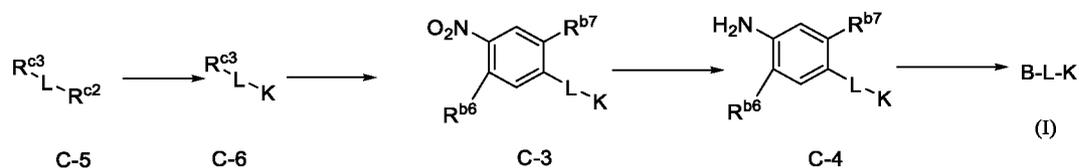
Соединение общей формулы (C-1) подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с получением соединения общей формулы (C-2);

соединение общей формулы (C-2) подвергают реакции нуклеофильного замещения, реакции сочетания, восстановительному аминированию или реакции конденсации с получением соединения общей формулы (C-3); или соединение общей формулы (C-2) подвергают удалению защитной группы и затем подвергают реакции нуклеофильного замещения, реакции сочетания, восстановительному аминированию или реакции конденсации с получением соединения общей формулы (C-3);

соединение общей формулы (C-3) подвергают реакции восстановления с получением соединения общей формулы (C-4);

и соединение общей формулы (C-4) и соединение (C-7) подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с получением соединения общей формулы (I).

Способ синтеза II



R^{c2} выбран из H, amino-защитной группы или гидроксильной защитной группы;

R^{c3} выбран из H, amino-защитной группы или гидроксильной защитной группы; определения других групп соответствуют таковым в описании.

Соединение общей формулы (C-5) подвергают реакции нуклеофильного замещения, реакции сочетания, восстановительному аминированию или реакции конденсации с

получением соединения общей формулы (С-6); или соединение общей формула (С-5) подвергают удалению защитной группы и затем подвергают реакции нуклеофильного замещения, реакции сочетания, восстановительному аминированию или реакции конденсации с получением соединения общей формулы (С-6);

соединение общей формулы (С-6) подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с получением соединения общей формулы (С-3), или соединение общей формулы (С-6) подвергают удалению защитной группы и затем подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с получением соединения общей формулы (С-3);

соединение общей формулы (С-3) подвергают реакции восстановления с получением соединения общей формулы (С-4);

и соединение общей формулы (С-4) и соединение (С-7) подвергают реакции нуклеофильного замещения или реакции сочетания с получением соединения общей формулы (I).

Структуры соединений определены посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или (и) масс-спектрометрии (MS). Сдвиг согласно ЯМР (δ) представлен в единицах 10^{-6} (ppm). Данные ЯМР определены с помощью (Bruker Avance III 400 и Bruker Avance 300) прибора для ядерного магнитного резонанса; растворители для определения представляют собой дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO- d_6), дейтерированный хлороформ ($CDCl_3$) и дейтерированный метанол (CD_3OD); и внутренний стандарт представляет собой тетраметилсилан (TMS).

Данные MS измерены с помощью (Agilent 6120B(ESI) и Agilent 6120B(APCI));

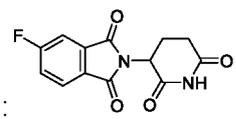
данные HPLC измерены с помощью Agilent 1260DAD для жидкостной хроматографии высокого давления (Zorbax SB-C18 $100 \times 4,6$ мм, 3,5 мкм);

Пластины со слоем силикагеля Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 применяют в качестве пластин с силикагелем для тонкослойной хроматографии, и пластины со слоем силикагеля для тонкослойной хроматографии (TLC) соответствуют параметрам 0,15-0,20 мм, и параметры при разделении и очистке продукта посредством тонкослойной хроматографии составляют от 0,4 мм до 0,5 мм.

Для колоночной хроматографии силикагель Yantai Huanghai, представляющий собой силикагель 200-300 меш, обычно применяют в качестве носителя.



2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион:



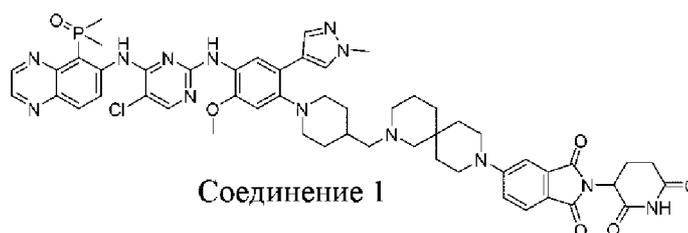
EDCI: CAS 25952-53-8, HOBT: CAS 2592-95-2, RuPhosPdG3: CAS 1445085-77-7.

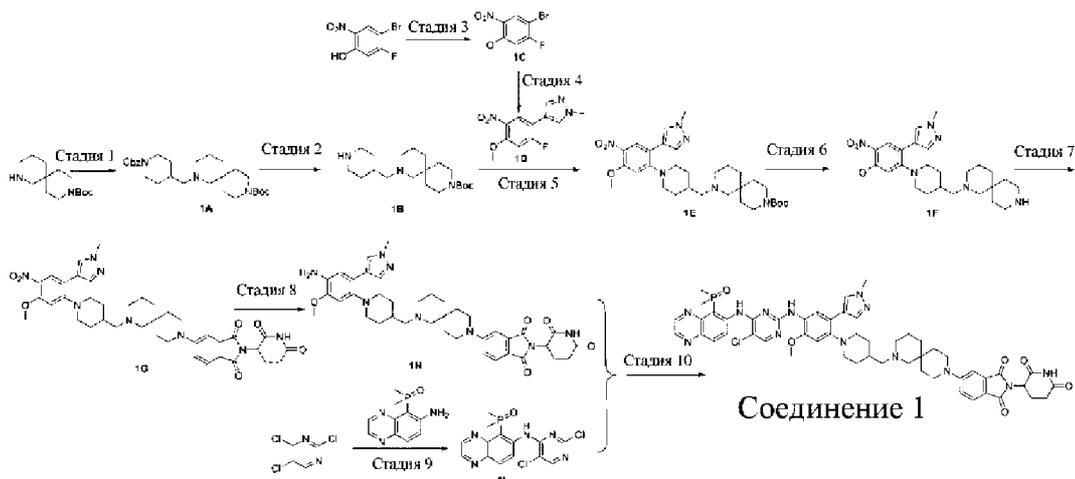
Pd(dppf)Cl₂·DCM: CAS 95464-05-4.

Если не указано иное, то препаративная HPLC в настоящем изобретении предусматривает в качестве прибора waters 2767 (прибор для препаративной жидкофазной хроматографии) и XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм) в качестве хроматографической колонки.

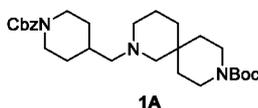
Если не указано иное, то в препаративной очистке в настоящем изобретении растворитель IPA относится к изопропанолу, CAN относится к ацетонитрилу, и DEA относится к диэтиламину.

Пример 1. Получение соединения 1





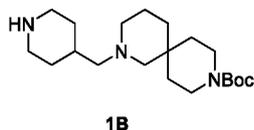
Стадия 1. трет-Бутил-2-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат (**1A**)



[0073] Бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (2,47 г, 10 ммоль) и трет-бутил-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (2,54 г, 10 ммоль) смешивали в дихлорметане (100 мл); уксусную кислоту (1,2 г, 20 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (4,24 г, 20 ммоль) последовательно добавляли и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 100 мл дихлорметана и 50 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем слои разделяли. Органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 10/1-1/1) с получением **1A** (4,1 г, выход: 84,5%).

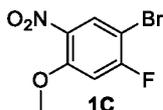
LCMS, масса/заряд = 486,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-2-(пиперидин-4-илметил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (**1B**)



[0074] **1A** (4,1 г, 0,85 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл); добавляли палладий на углеводе (вес. % = 10%, 410 мг); смесь подвергали замещению водородом 3 раза, перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода (давление из баллона) при комнатной температуре и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **1B** (2,96 г).

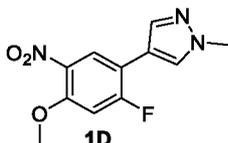
Стадия 3. 1-Бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**1C**)



[0075] 4-Бром-5-фтор-2-нитрофенол (1 г, 4,24 ммоль) растворяли в 10 мл DMF; добавляли карбонат калия (1,76 г, 12,72 ммоль) и йодметан (1,2 г, 8,48 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при 45°C в течение 2 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор разбавляли посредством добавления 30 мл воды и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении; и осадок на фильтре представлял собой **1C** (0,95 г, выход: 90%).

LCMS, масса/заряд = 250,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. 4-(2-Фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**)

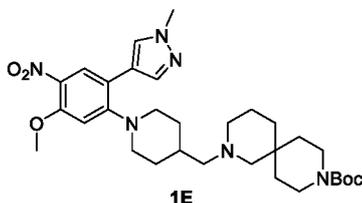


[0076] В защитной атмосфере азота **1C** (500 мг, 2 ммоль) и N-метилпиразол-4-бороновую кислоту (CAS: 847818-55-7, 450 мг, 3,57 ммоль) добавляли в 50 мл одnogорлую колбу и растворяли в 10 мл диоксана и 2 мл воды; добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (160 мг, 0,2 ммоль) и карбонат калия (560 мг, 4 ммоль) и смесь подвергали замещению азотом три раза, обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 2 ч и смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением **1D** (400 мг, выход: 80%).

LCMS, масса/заряд = 252,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

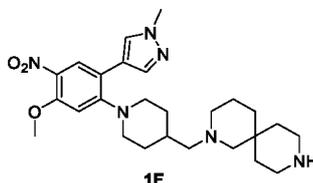
Стадия 5. трет-Бутил-2-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (**1E**)



[0077] **1B** (351 мг, 1 ммоль), **1D** (301 мг, 1,2 ммоль) и карбонат калия (414 мг, 3 ммоль) смешивали и растворяли в DMSO (10 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **1E** (407 мг, выход: 70%).

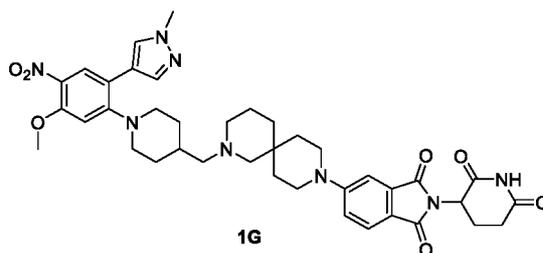
LCMS, масса/заряд = 583,5 [M+H]⁺.

Стадия 6. 2-((1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан (**1F**)



[0078] **1E** (407 мг, 0,7 ммоль) растворяли в DCM (10 мл); добавляли при комнатной температуре TFA (3 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 20 мл DCM и pH смеси доводили до pH = 9-10 с помощью 1 н. водного раствора NaOH. Проводили разделение жидкости. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением **1F**(337 мг).

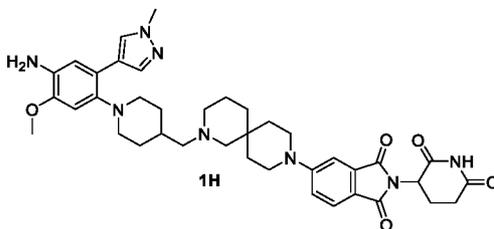
Стадия 7. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-ил)изоиндолин-1,3-дион (**1G**)



[0079] **1F** (337 мг, 0,7 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (276 мг, 1 ммоль) и DIPEA (0,31 г, 2,4 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **1G** (306 мг, выход: 59,2%).

LCMS, масса/заряд = 739,3 [M+H]⁺.

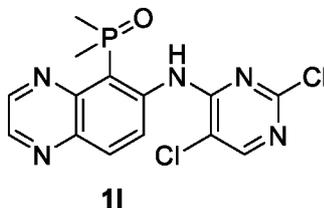
Стадия 8. 5-(2-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**1H**)



[0080] **1G** (306 мг, 4,15 ммоль), железный порошок (200 мг, 3,57 ммоль) и хлорид аммония (200 мг, 3,77 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл) и воде (10 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Фильтрат концентрировали с получением **1H** (250 мг, 86,9%).

LCMS, масса/заряд = 355,3 [(M+2H)/2]⁺.

Стадия 9. Оксид (6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)хиноксалин-5-ил)диметилфосфина (**1I**)



[0081] Оксид (6-аминохиноксалин-5-ил)диметилфосфина (2,80 г, 12,66 ммоль, см. патент WO 2020147838) и 2,4,5-трихлорпиримидин (4,64 г, 25,32 ммоль) растворяли в NMP (15 мл); добавляли DIPEA (1,96 г, 5,19 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 130°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 60 мл этилацетата и 60 мл воды. Органический слой промывали один раз 30 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/2-1/0) с получением **1I** (3 г, выход: 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,28 (s, 1H), 9,22-9,16 (m, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,37 - 8,22 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Стадия 10. 5-(2-((1-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 1**)

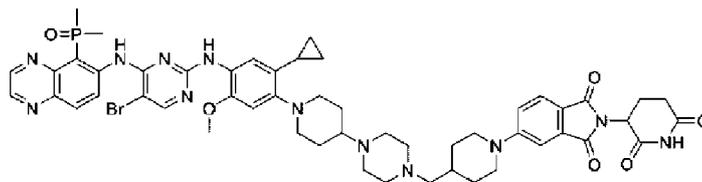


[0082] **1H** (180 мг, 0,25 ммоль) и **1I** (0,12 г, 0,33 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (142 мг, 0,75 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1). Необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного продукта, который подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия с получением **соединения 1** (53 мг, выход: 20,1%).

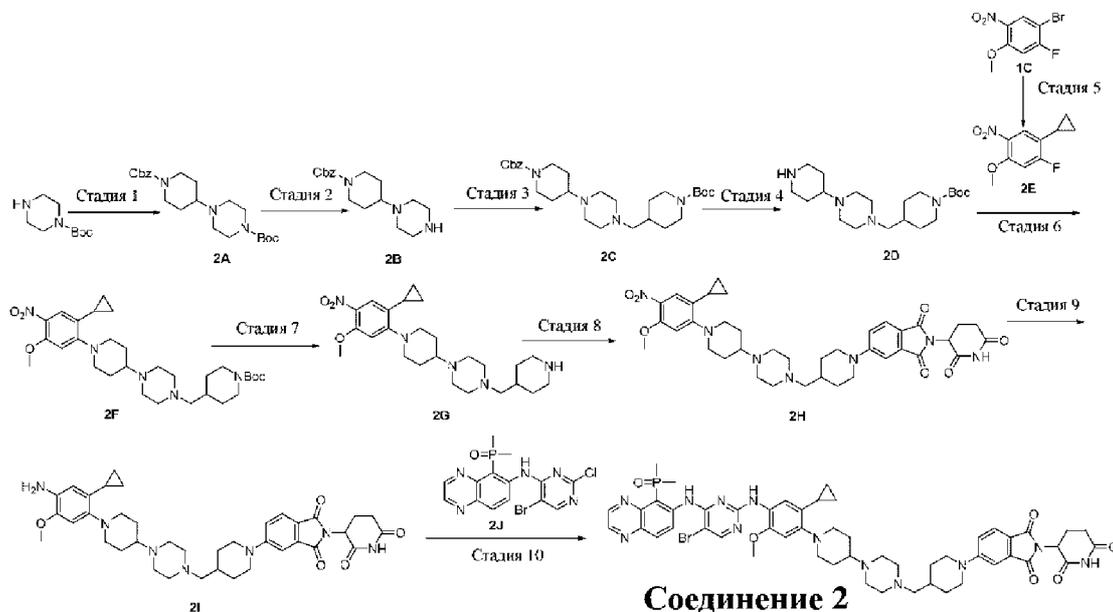
LCMS, масса/заряд = 520,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,03 - 8,91 (m, 1H), 8,86 - 8,73 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 - 7,44 (m, 3H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,55 - 3,39 (m, 4H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,72 - 2,51 (m, 6H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 3H), 2,08 - 1,94 (m, 7H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,47 (m, 7H), 1,39 - 1,28 (m, 4H).

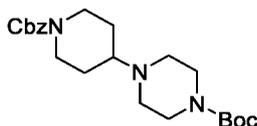
Пример 2. Получение соединения 2



Соединение 2



Стадия 1. трет-Бутил-4-(1-[(бензилокси)карбонил]пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**2A**)

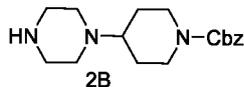


2A

[0083] трет-Бутил-пиперазин-1-карбоксилат (20,00 г, 107,38 ммоль), 1-Cbz-4-пиперидон (20,05 г, 107,38 ммоль) и безводный сульфат натрия (15,25 г, 107,38 ммоль) смешивали в дихлорметане (500 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (12,90 г, 214,76 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (45,52 г, 214,76 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч, рН смеси доводили до основного рН посредством добавления 1 н. водного раствора гидроксида натрия и смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 10/1-1/1) с получением **2A** (39,6 г, выход: 82%).

LCMS, масса/заряд = 404,2 [M+H]⁺.

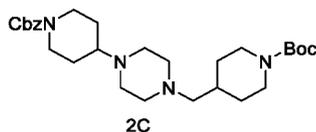
Стадия 2. Бензил-4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**2B**)



[0084] **2A** (20,00 г, 44,61 ммоль) растворяли в дихлорметане (120 мл); медленно добавляли трифторуксусную кислоту (40 мл) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением дихлорметана и трифторуксусной кислоты и суспендировали посредством добавления метил-трет-бутилового эфира с получением белого твердого вещества, который затем растворяли посредством добавления 200 мл дихлорметана. рН полученной смеси доводили до основного рН посредством добавления 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали и водную фазу экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Все органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **2B** (10,0 г, выход: 74%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 304,2 [M+H]⁺.

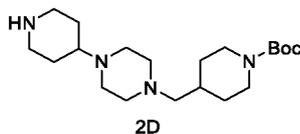
Стадия 3. Бензил-4-(4-[(1-[(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**2C**)



[0085] **2B** (10,00 г, 32,96 ммоль) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (7,03 г, 32,96 ммоль) растворяли в дихлорметане (120 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (3,96 г, 65,92 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (13,97 г, 65,92 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, рН смеси доводили до основного рН посредством добавления 1 н. водного раствора гидроксида натрия и смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **2C** (16,14 г, выход: 98%).

LCMS, масса/заряд = 501,1 [M+H]⁺.

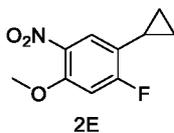
Стадия 4. трет-Бутил-4-[(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат (**2D**)



[0086] **2C** (6,00 г, 11,98 ммоль) растворяли в смешанном растворителе изопропанола (100 мл) и метанольного раствора аммиака (25 мл); добавляли палладий на углеводе (вес. % = 10%, 2,93 г); и смесь подвергали замещению водородом 3 раза при 1 атм, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1,5 ч и смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном/метанолом (об./об. = 10/1) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **2D** (4,3 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 367,3 [M+H]⁺.

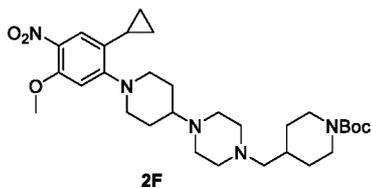
Стадия 5. 1-Циклопропил-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**2E**)



[0087] В защитной атмосфере азота **1C** (3,0 г, 12,0 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (2,06 г, 24,0 ммоль), карбонат калия (4,98 г, 36,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (880 мг, 1,2 ммоль) добавляли в круглодонную колбу; добавляли 1,4-диоксан (40 мл) и воду (5 мл) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием через целит. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 20: 1) с получением **2E** (1,8 г, выход: 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,07 - 0,92 (m, 2H), 0,76 - 0,64 (m, 2H).

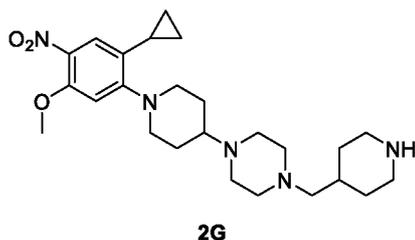
Стадия 6. трет-Бутил-4-[(4-(1-(2-циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат (**2F**)



[0088] **2E** (0,3 г, 1,42 ммоль) и **2D** (0,78 г, 2,13 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли карбонат калия (0,59 г, 4,26 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 120°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 30 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промывали три раза насыщенным солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **2F** (0,5 г, выход: 63%).

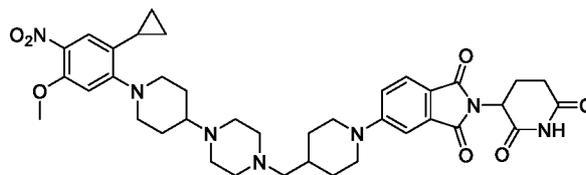
LCMS, масса/заряд = 558,5 [M+H]⁺.

Стадия 7. 1-(1-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-4-[(пиперидин-4-ил)метил]пиперазин (**2G**)



[0089] **2F** (0,5 г, 0,9 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (3,06 г, 26,84 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и pH смеси доводили до pH > 10 с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **2G** (0,38 г).

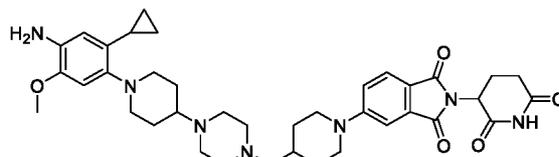
Стадия 8. 5-(4-[(4-(1-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион (**2H**)



2H

[0090] **2G** (0,38 г, 0,83 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (0,25 г, 0,91 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли DIPEA (0,21 г, 1,66 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-30/1) с получением **2H** (0,46 г, выход: 77%).

Стадия 9. 5-(4-[(4-(1-(4-Амино-2-циклопропил-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион (**2I**)

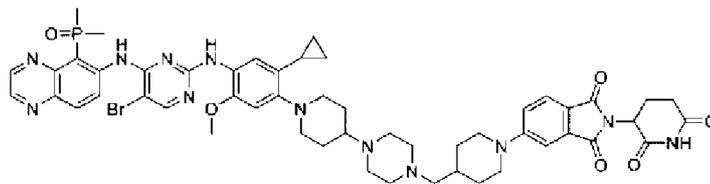


2I

[0091] **2H** (0,2 г, 0,28 ммоль) растворяли в этаноле (12 мл) и воде (3 мл) и смесь нагревали до 80°C. Добавляли смесь хлорида аммония (0,22 г, 4,05 ммоль) и железный порошок (0,23 г, 4,05 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл дихлорметана. Добавляли 10 мл насыщенного солевого раствора в фильтрат. Проводили разделение жидкости. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **2I** (190 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 684,5 [M+H]⁺.

Стадия 10. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-2-циклопропил-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 2**)



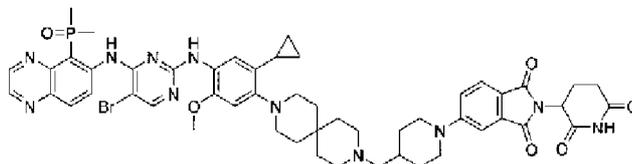
Соединение 2

[0092] **2I** (0,19 г, 0,28 ммоль) и оксид (6-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)хиноксалин-5-ил)диметилфосфина (**2J**) (0,12 г, 0,28 ммоль, см. патент WO 2020147838) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (композиция подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 2** (100 мг, выход: 33%).

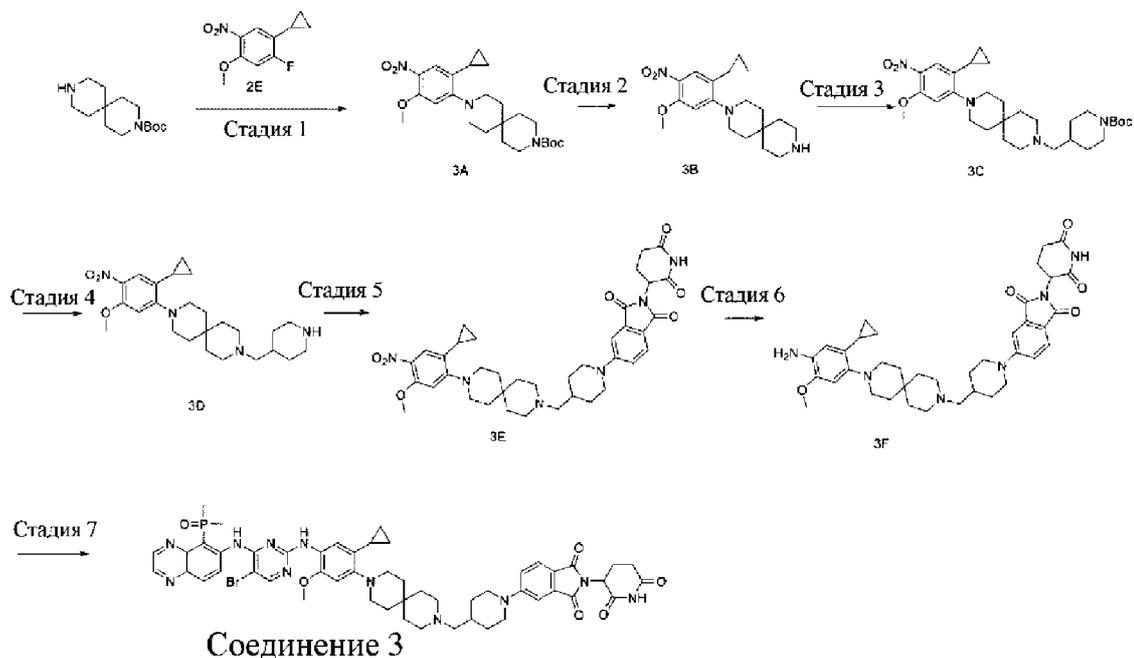
LCMS, масса/заряд = 530,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,64 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,92 - 8,72 (m, 3H), 8,34 - 8,19 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,36 - 7,15 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,03 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,38 - 3,18 (m, 2H), 3,02 - 2,82 (m, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,64 - 2,51 (m, 6H), 2,44 - 2,25 (m, 5H), 2,18 - 2,06 (m, 3H), 2,06 - 1,95 (m, 7H), 1,93 - 1,74 (m, 5H), 1,69 - 1,55 (m, 2H), 1,21 - 1,06 (m, 2H), 0,78 - 0,66 (m, 2H), 0,47 - 0,31 (m, 2H).

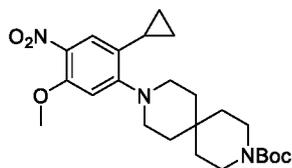
Пример 3. Получение соединения 3



Соединение 3



Стадия 1. трет-Бутил-9-(2-циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**3A**)

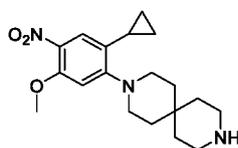


3A

[0093] **2E** (0,3 г, 1,42 ммоль) и трет-бутил-3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-карбоксилат (0,43 г, 1,69 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли карбонат калия (0,59 г, 4,26 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 120°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 30 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат : петролейный эфир (об./об.) = 10/1-2/1) с получением **3A** (0,6 г, выход: 95%).

LCMS, масса/заряд = 446,3 [M+H]⁺.

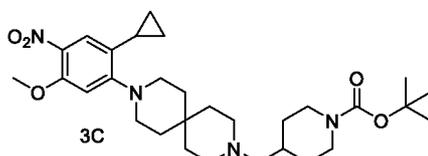
Стадия 2. 3-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан (**3B**)



3B

[0094] **3A** (0,6 г, 1,35 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (3,06 г, 26,84 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и рН смеси доводили до рН>10 с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **3B** (0,4 г).

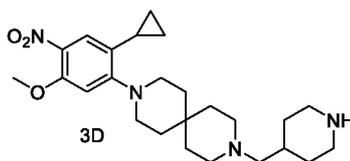
Стадия 3. трет-Бутил-4-((9-(2-циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**3C**)



[0095] **3B** (0,4 г, 1,16 ммоль) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (0,3 г, 1,39 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (0,14 г, 2,32 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,49 г, 2,32 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, рН смеси доводили до основного рН посредством добавления 1 н. водного раствора гидроксида натрия и смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **3C** (0,52 г, выход: 82%).

LCMS, масса/заряд = 543,3 [M+H]⁺.

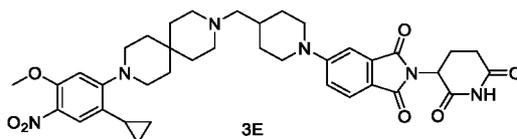
Стадия 4. 3-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-9-(пиперидин-4-илметил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан (**3D**)



[0096] **3C** (0,52 г, 0,96 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (3,06 г, 26,84 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и рН смеси доводили до

pH>10 с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **3D** (0,4 г).

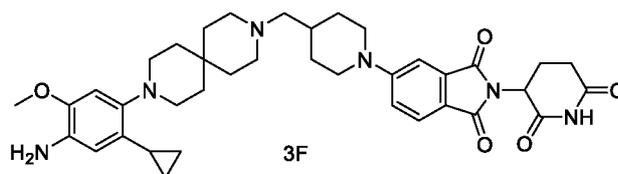
Стадия 5. 5-(4-((9-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**3E**)



[0097] **3D** (0,4 г, 0,90 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (0,25 г, 0,91 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли DIPEA (0,21 г, 1,66 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-30/1) с получением **3E** (0,45 г, выход: 71%).

LCMS, масса/заряд = 699,3 [M+H]⁺.

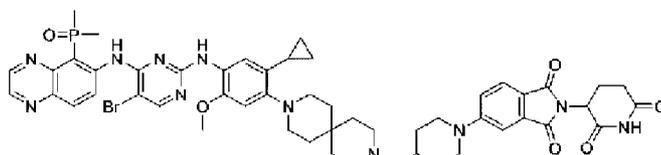
Стадия 6. 5-(4-((9-(4-Амино-2-циклопропил-5-метоксифенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**3F**)



[0098] **3E** (0,13 г, 0,19 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и воде (2 мл) и смесь нагревали до 80°C. Добавляли смесь хлорида аммония (100 мг, 1,90 ммоль) и железный порошок (106 мг, 1,90 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл дихлорметана. Добавляли 10 мл насыщенного солевого раствора в фильтрат. Проводили разделение жидкости. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **3F** (120 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 669,3 [M+H]⁺.

Стадия 7. 5-(4-((9-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-2-циклопропил-5-метоксифенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 3**)



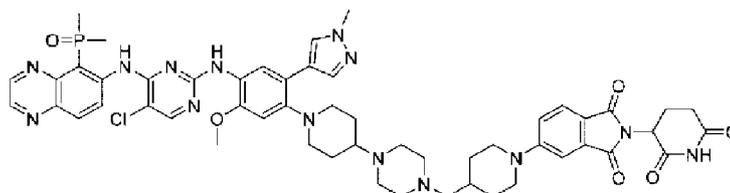
Соединение 3

[0099] **3F** (0,12 г, 0,18 ммоль) и **2J** (74 мг, 0,18 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (102 мг, 0,54 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением необработанного вещества (0,10 г), которое дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 3** (58 мг, выход: 31%).

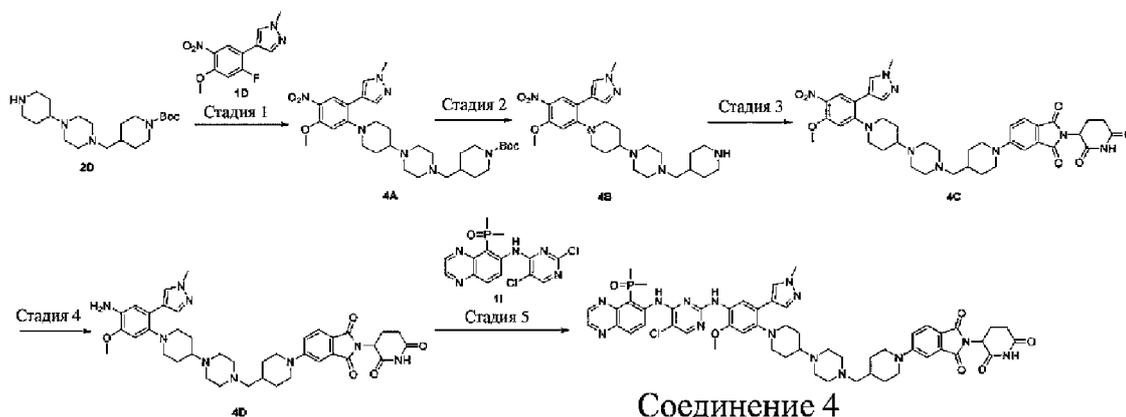
LCMS, масса/заряд = 522,9 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,63 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,89 - 8,71 (m, 3H), 8,32 - 8,17 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,37 - 7,16 (m, 2H), 6,90 - 6,74 (m, 2H), 5,06 (dd, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,04 - 2,81 (m, 7H), 2,68 - 2,52 (m, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 4H), 2,21 - 2,06 (m, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 7H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,69 - 1,46 (m, 8H), 1,21 - 1,07 (m, 2H), 0,80 - 0,60 (m, 2H), 0,51 - 0,27 (m, 2H).

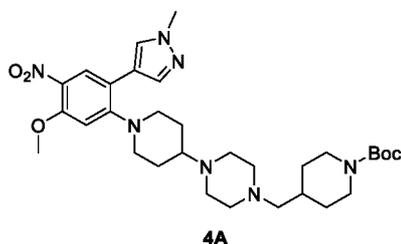
Пример 4. Получение соединения 4



Соединение 4



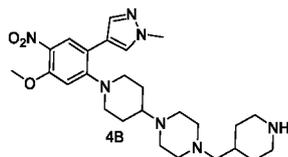
Стадия 1. трет-Бутил-4-((4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**4A**)



[0100] **1D** (0,30 г, 1,19 ммоль) и **2D** (0,44 г, 1,19 ммоль) растворяли в DMSO (15 мл); добавляли карбонат калия (0,33 г, 2,38 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 120°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением **4A** (0,28 г, выход: 40%).

LCMS, масса/заряд = 598,5 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(1-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин (**4B**)

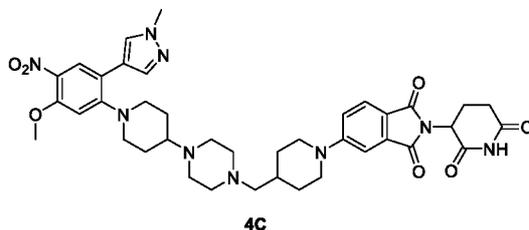


[0101] **4A** (0,30 г, 0,50 ммоль) растворяли в дихлорметане (12 мл); медленно добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1,5 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением дихлорметана и трифторуксусной кислоты, повторно растворяли

посредством добавления 50 мл дихлорметана и рН смеси довели до основного рН с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали и водную фазу экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Все органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **4В** (0,24 г), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 498,4 [M+H]⁺.

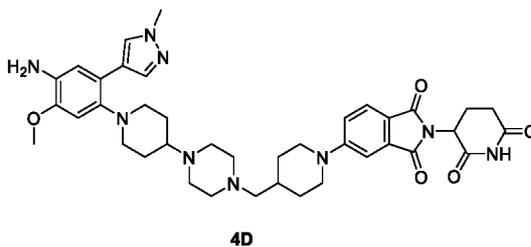
Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**4С**)



[0102] **4В** (0,22 г, 0,45 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (0,12 г, 0,45 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); по каплям добавляли DIPEA (0,17 г, 1,35 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **4С** (0,13 г, выход: 34%).

LCMS, масса/заряд = 754,4 [M+H]⁺.

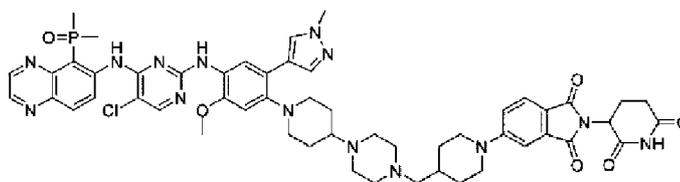
Стадия 4. 5-(4-((4-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**4D**)



[0103] **4C** (0,12 г, 0,15 ммоль) растворяли в этаноле (9 мл); добавляли восстановленный железный порошок (0,04 г, 0,75 ммоль), и затем по каплям добавляли водный раствор (3 мл) хлорида аммония (0,04 г, 0,75 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и затем смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **4D** (0,11 г).

LCMS, масса/заряд = 724,5 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 4**)



Соединение 4

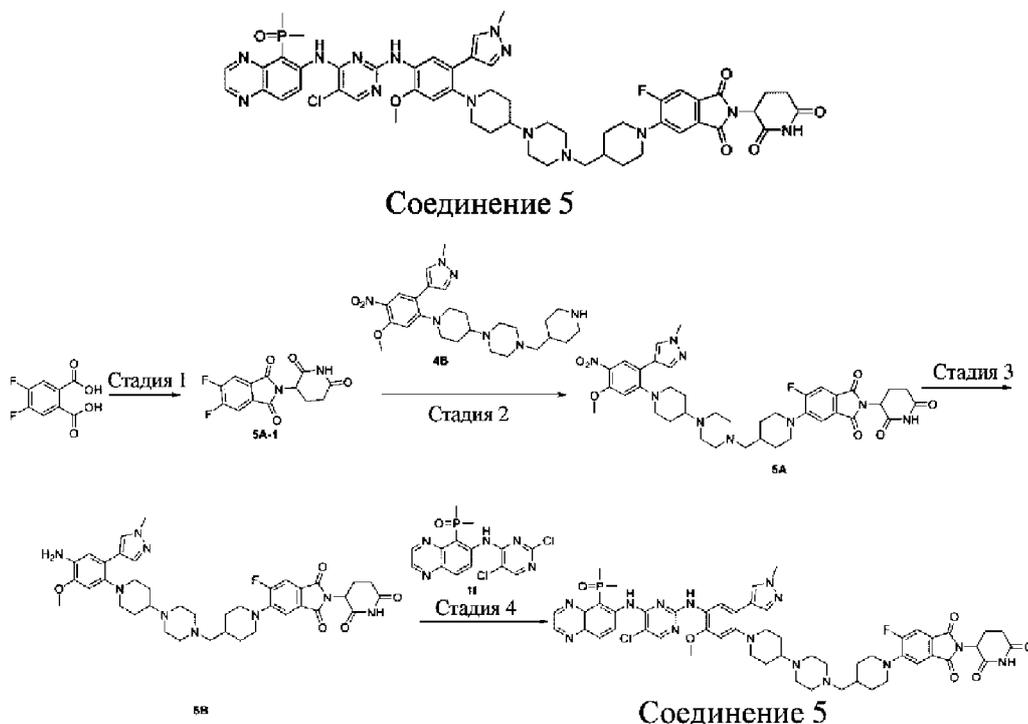
[0104] **4D** (0,11 г, 0,16 ммоль) и **II** (0,06 г, 0,16 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,09 г, 0,48 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением необработанного вещества, которое дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 4** (36 мг, выход: 21%).

LCMS, масса/заряд = 528,3 [(M+2H)/2]⁺.

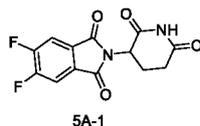
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,89 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,02 - 8,93 (m, 1H), 8,88 - 8,78 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 - 7,50 (m,

2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,03 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,17 - 3,10 (m, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 2H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 8H), 2,44 - 2,34 (m, 4H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 2,08 - 1,95 (m, 7H), 1,88 - 1,77 (m, 5H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,18 - 1,08 (m, 2H).

Пример 5. Получение соединения 5



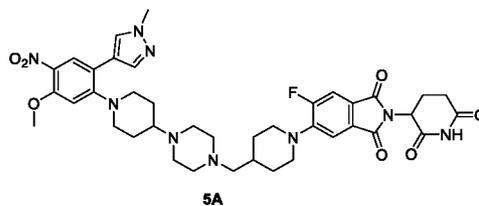
Стадия 1. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (**5A-1**)



[0105] 4,5-дифторфталевою кислоту (500 мг, 2,47 ммоль) растворяли в 25 мл ацетонитрила; добавляли гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (0,41 г, 2,49 ммоль) и N,N'-карбонилдиимидазол (0,8 г, 4,94 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и затем остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2: 1) с получением **5A-1** (0,4 г, выход: 55,0%).

LCMS, масса/заряд = 295,2 [M+H]⁺.

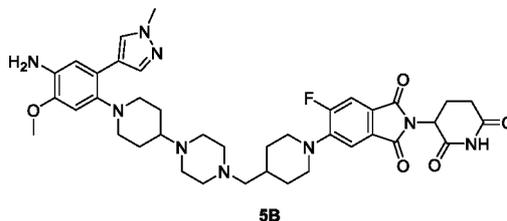
Стадия 2. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(4-((4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**5A**)



[0106] **4B** (0,16 г, 0,54 ммоль) и **5A-1** (0,27 г, 0,54 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); по каплям добавляли DIPEA (0,21 г, 1,62 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **5A** в виде желтого твердого вещества (0,22 г, выход: 53%).

LCMS, масса/заряд = 772,4 [M+H]⁺.

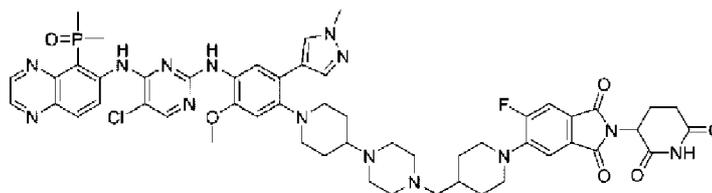
Стадия 3. 5-(4-((4-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**5B**)



[0107] **5A** (0,21 г, 0,27 ммоль) растворяли в этаноле (15 мл); добавляли восстановленный железный порошок (0,07 г, 1,35 ммоль), и затем по каплям добавляли водный раствор (5 мл) хлорида аммония (0,07 г, 0,75 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 3 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и затем смесь экстрагировали 3 раза с помощью DCM. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **5B** (0,19 г).

LCMS, масса/заряд = 742,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 5**)



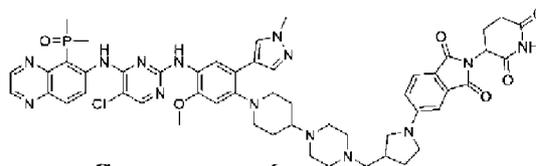
Соединение 5

[0108] **5B** (0,21 г, 0,28 ммоль) и **II** (0,10 г, 0,28 ммоль) растворяли в DMF (15 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением необработанного вещества, которое дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 5** (50 мг, выход: 17%).

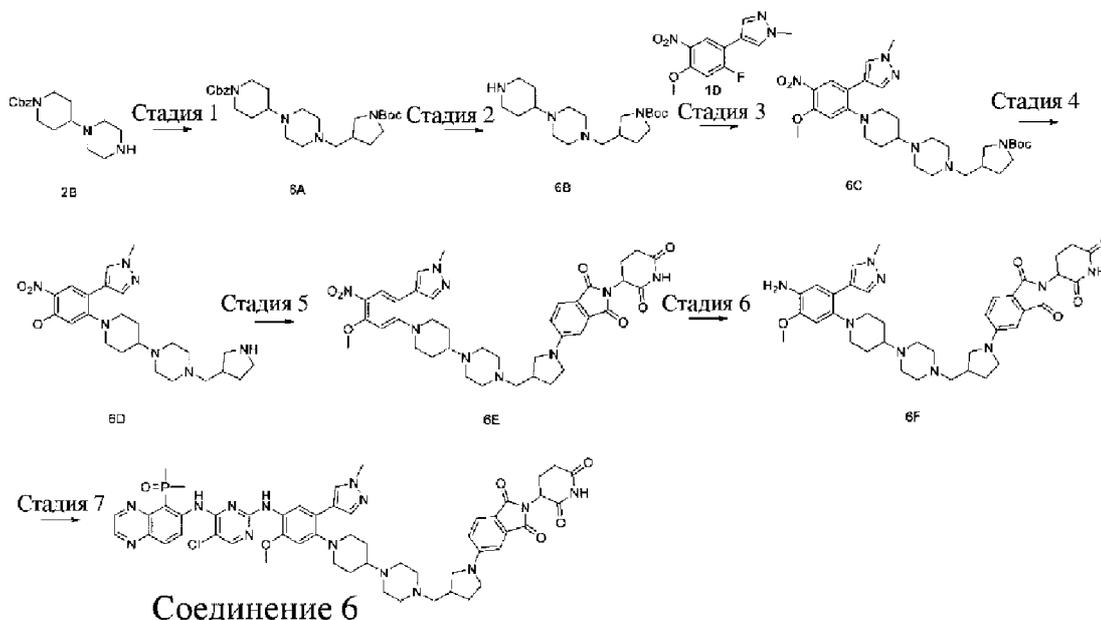
LCMS, масса/заряд = 537,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,02 - 8,93 (m, 1H), 8,86 - 8,80 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (d, 2H), 3,14 (d, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 3H), 2,70 - 2,52 (m, 8H), 2,47 - 2,34 (m, 4H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 7H), 1,89 - 1,79 (m, 4H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,33 - 1,19 (m, 2H).

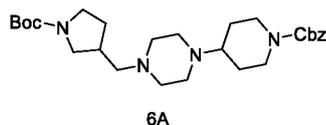
Пример 6. Получение соединения 6



Соединение 6

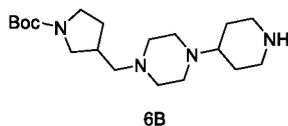


Стадия 1. Бензил-4-(4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**6A**)



[0109] **2B** (0,65 г, 2,14 ммоль) и 1-Вос-3-пирролидинкарбальдегид (0,51 г, 2,57 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (0,26 г, 4,28 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,91 г, 4,28 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, рН смеси доводили до основного рН посредством добавления 1 н. водного раствора гидроксида натрия, смесь экстрагировали посредством добавления 20 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **6A** (1 г, выход: 96%).

Стадия 2. трет-Бутил-3-((4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат (**6B**)

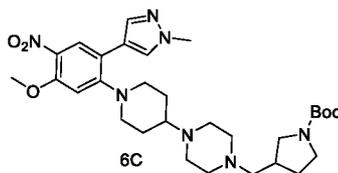


[0110] **6A** (1,00 г, 2,05 ммоль) растворяли в смешанном растворителе изопропанола (10 мл) и 7 н. метанольного раствора аммиака (2,5 мл); добавляли палладий на углероде (вес. % = 10%, 0,4 г) и смесь подвергали замещению водородом 3 раза при 1 атм,

обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч и смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном/метанолом (об./об. = 10/1) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **6B** (0,73 г).

LCMS, масса/заряд = 353,3 [M+H]⁺.

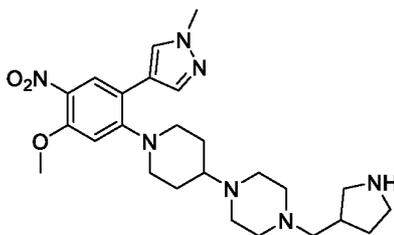
Стадия 3. трет-Бутил-3-((4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат (**6C**)



[0111] **6B** (0,73 г, 2,08 ммоль), **1D** (0,35 г, 1,39 ммоль) и карбонат калия (0,58 г, 4,17 ммоль) смешивали и растворяли в DMSO (10 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **6C** (530 мг, выход: 65%).

LCMS, масса/заряд = 584,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. 1-(1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-4-(пирролидин-3-илметил)пиперазин (**6D**)

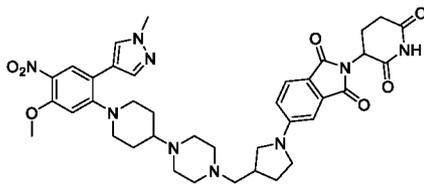


6D

[0112] **6C** (0,53 г, 0,91 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (3,06 г, 26,84 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и pH смеси доводили до pH>10 с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и

концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **6D** (0,4 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

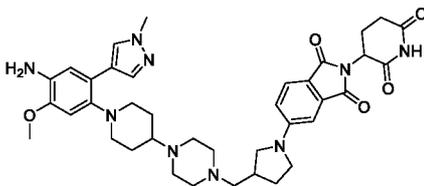
Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**6E**)



6E

[0113] **6D** (0,4 г, 0,83 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (0,25 г, 0,91 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли DIPEA (0,21 г, 1,66 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **6E** (0,47 г, выход: 76%).

Стадия 6. 5-(3-((4-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**6F**)

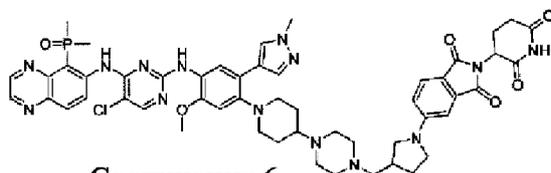


6F

[0114] **6E** (0,2 г, 0,27 ммоль) растворяли в этаноле (12 мл) и воде (3 мл) и смесь нагревали до 80°C. Добавляли смесь хлорида аммония (0,22 г, 4,05 ммоль) и железный порошок (0,23 г, 4,05 ммоль). При данной температуре полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл дихлорметана. Добавляли 10 мл насыщенного солевого раствора в фильтрат. Проводили разделение жидкости. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **6F** (190 мг), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 710,3 [M+H]⁺.

Стадия 7. 5-(3-((4-(1-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 6**)



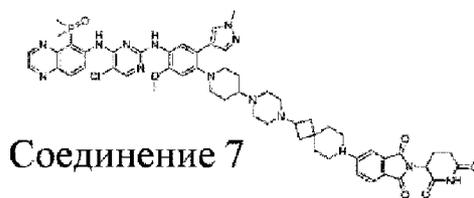
Соединение 6

[0115] **6F** (0,19 г, 0,27 ммоль) и **1I** (99 мг, 0,27 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,15 г, 0,81 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 6** (60 мг, выход: 21%).

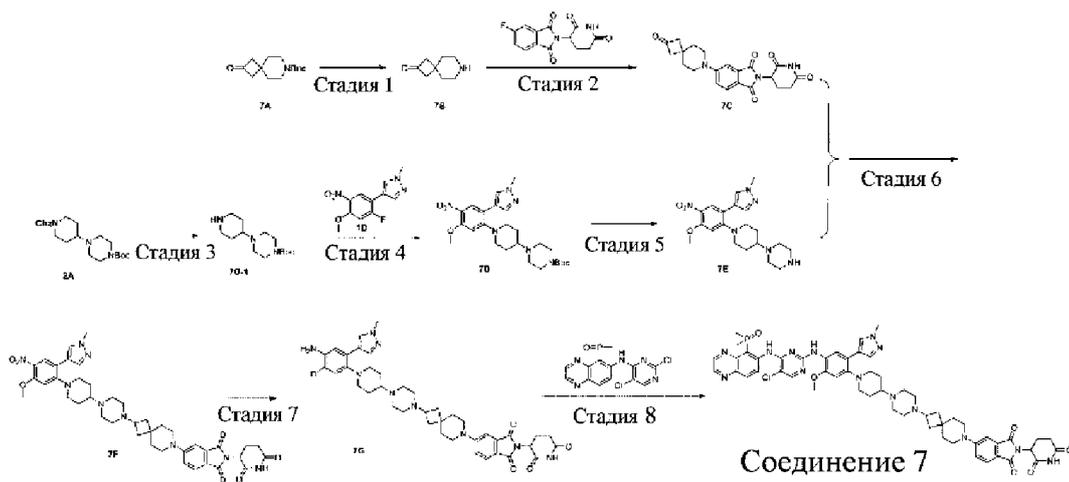
LCMS, масса/заряд = 521,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,06 - 8,77 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 - 7,47 (m, 3H), 6,94 - 6,74 (m, 3H), 5,05 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,59 - 3,36 (m, 3H), 3,18 - 3,06 (m, 3H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,72 - 2,52 (m, 9H), 2,49 - 2,29 (m, 6H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 7H), 1,91 - 1,68 (m, 3H), 1,66 - 1,49 (m, 2H).

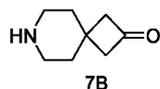
Пример 7. Получение трифторацетата соединения 7



Соединение 7



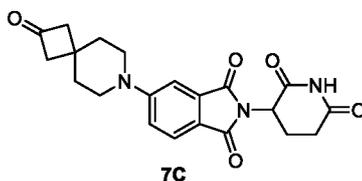
Стадия 1. 7-Азаспиро[3,5]нонан-2-он (**7В**)



[0116] **7А** (13,0 г, 54,32 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (61,94 г, 543,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли 50 мл дихлорметана и бикарбонат натрия в виде твердого вещества (**70** г). Смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием и фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **7В** (7,50 г, выход: 99%).

LCMS, масса/заряд = 140,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)изоиндолин-1,3-дион (**7С**)

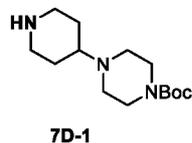


[0117] **7В** (7,50 г, 53,88 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (100 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (22,32 г, 80,81 ммоль) и DIPEA (13,93 г, 107,78 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл воды и смесь перемешивали в течение 5-10 мин и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза :

дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **7C** в виде желтого твердого вещества (11,40 г, выход: 54%).

LCMS, масса/заряд = 396,1 [M+H]⁺.

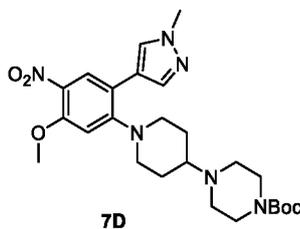
Стадия 3. трет-Бутил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**7D-1**)



[0118] В 100 мл реакционную колбу последовательно добавляли **2A** (4,91 г, 12,16 ммоль), метанольный раствор изопропанола/аммиака (об./об. = 4/1, 60 мл) и палладий на углероде (2,5 г) и смесь подвергали замещению водородом три раза, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 25/1-10/1) с получением **7D-1** (1,26 г, выход: 38%).

LCMS, масса/заряд = 270,1 [M+H]⁺.

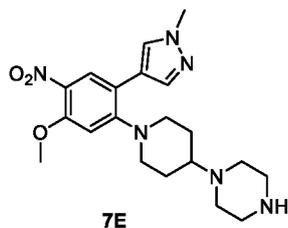
Стадия 4. трет-Бутил-4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**7D**)



[0119] **7D-1** (1,23 г, 4,57 ммоль), 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (0,96 г, 3,80 ммоль) и карбонат калия (1,58 г, 11,41 ммоль) смешивали и растворяли в DMSO (20 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при 120°C, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **7D** (970 мг, выход: 62%).

LCMS, масса/заряд = 501,5 [M+H]⁺.

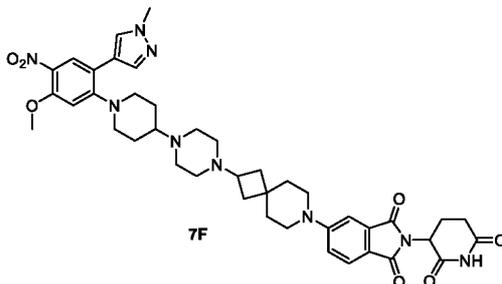
Стадия 5. 1-(1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин (**7E**)



[0120] **7D** (0,31 г, 0,62 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (0,71 г, 6,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли 20 мл дихлорметана и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. pH смеси доводили до pH = 8-9 и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **7E** (0,24 г, выход: 97%).

LCMS, масса/заряд = 401,2 [M+H]⁺.

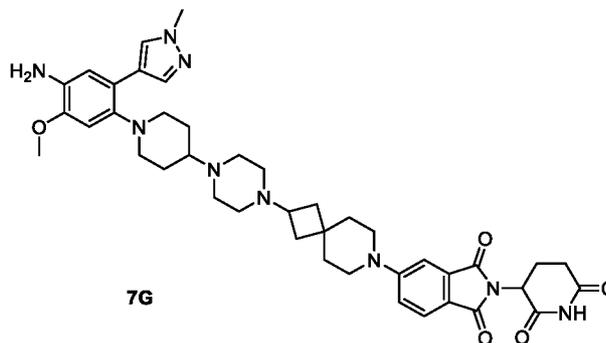
Стадия 6. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)изоиндолин-1,3-дион (**7F**)



[0121] **7E** (0,24 г, 0,60 ммоль) и **7C** (0,71 г, 1,80 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтане (10 мл) и последовательно добавляли 4Å молекулярное сито (200 мг) и уксусную кислоту (0,05 г, 0,90 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч; добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,38 г, 1,79 ммоль) и обеспечивали реагирование полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **7F** (0,23 г, выход: 49%).

LCMS, масса/заряд = 780,4 [M+H]⁺.

Стадия 7. 5-(2-(4-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**7G**)



[0122] **7F** (0,23 г, 0,29 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и воде (1 мл); добавляли хлорид аммония в виде твердого вещества (0,16 г, 2,99 ммоль) и железный порошок (0,16 г, 2,86 ммоль) и смесь подвергали замещению N₂ 3 раза и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл дихлорметана и концентрировали при пониженном давлении. Вещество, полученное при концентрировании при пониженном давлении, растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **7G** (0,18 г, выход: 83%).

LCMS, масса/заряд = 750,4 [M+H]⁺.

Стадия 8. 5-(2-(4-(1-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 7**); 2,2,2-трифторуксусная кислота



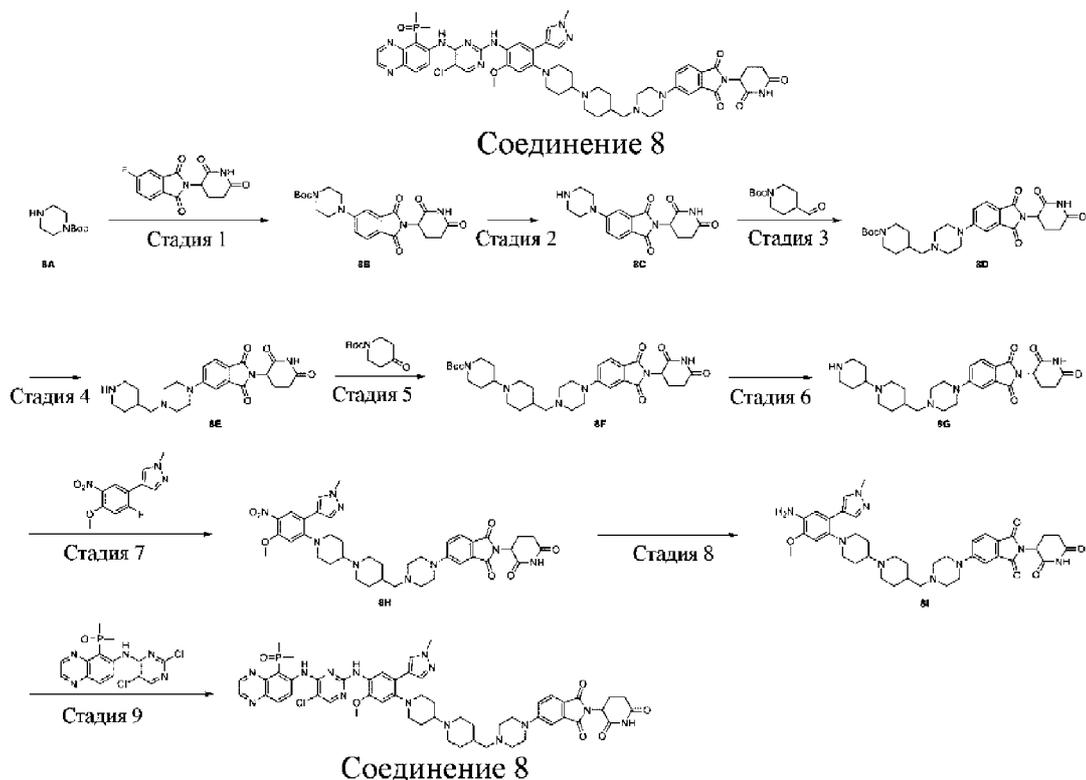
[0123] **7G** (0,18 г, 0,24 ммоль) и **1I** (0,09 г, 0,24 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,14 г, 0,74 моль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора

бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 7** (40 мг).

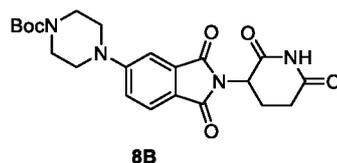
LCMS, масса/заряд = 1081,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,02 - 8,78 (m, 3H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 - 7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,72 - 3,37 (m, 9H), 3,28 - 3,11 (m, 5H), 2,95 - 2,81 (m, 2H), 2,74 - 2,52 (m, 5H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 2,14 - 1,90 (m, 11H), 1,87 - 1,57 (m, 6H).

Пример 8. Получение соединения 8



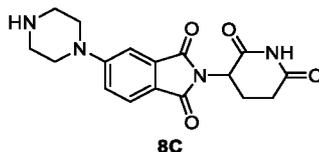
Стадия 1. трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**8В**)



[0124] **8A** (5,0 г, 26,84 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (50 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (11,12 г, 40,26 ммоль) и DIPEA (6,94 г, 53,69 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл воды и смесь перемешивали в течение 5-10 мин и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **8B** (8,08 г, выход: 68%).

LCMS, масса/заряд = 443,2 [M+H]⁺.

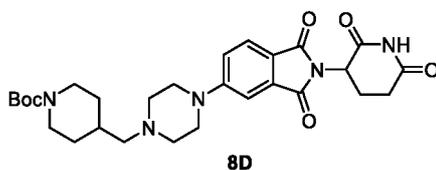
Стадия 2. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**8C**)



[0125] **8B** (3 г, 6,78 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (7,73 г, 67,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли 20 мл дихлорметана и бикарбонат натрия в виде твердого вещества (20 г) и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **8C** (2,09 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 343,1 [M+H]⁺.

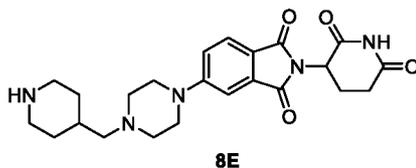
Стадия 3. трет-Бутил-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**8D**)



[0126] **8C** (2,09 г, 6,10 ммоль) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (3,91 г, 18,33 ммоль) растворяли в DMAc (40 мл) и последовательно добавляли 4Å молекулярное сито (300 мг) и уксусную кислоту (0,55 г, 9,16 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч; добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,88 г, 18,31 ммоль) и обеспечивали реагирование полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **8D** (1,53 г, выход: 46%).

LCMS, масса/заряд = 540,3 [M+H]⁺.

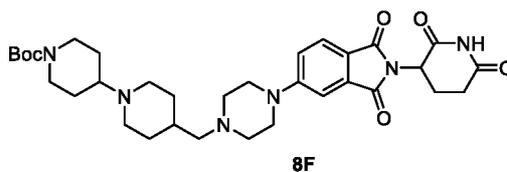
Стадия 4. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**8E**)



[0127] **8D** (1,53 г, 2,84 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (3,23 г, 28,33 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли 20 мл дихлорметана и бикарбонат натрия в виде твердого вещества (15 г) и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **8E** (1,13 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 440,2 [M+H]⁺.

Стадия 5. трет-Бутил-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (**8F**)

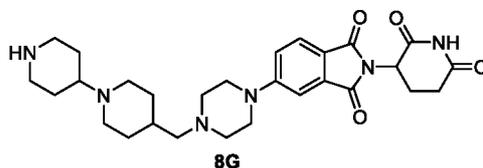


[0128] **8E** (1,13 г, 2,57 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,54 г, 7,73 ммоль) растворяли в DMAc (20 мл) и последовательно добавляли 4Å молекулярное сито (200 мг) и уксусную кислоту (0,23 г, 3,83 ммоль). Смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 ч; добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,63 г, 7,69 ммоль) и обеспечивали реагирование полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **8F** (1,27 г, выход: 79%).

LCMS, масса/заряд = 623,2 [M+H]⁺.

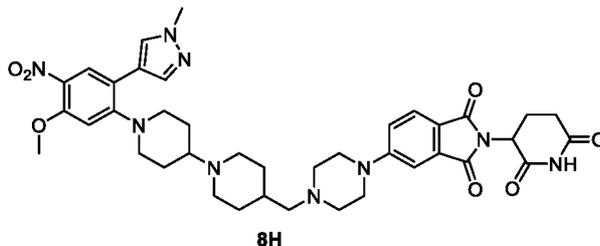
Стадия 6. 5-(4-([1,4'-Бипиперидин]-4-илметил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**8G**)



[0129] **8F** (1,27 г, 2,04 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (2,33 г, 20,43 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли 20 мл дихлорметана и бикарбонат натрия в виде твердого вещества (20 г) и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **8G** (0,98 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 523,3 [M+H]⁺.

Стадия 7. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((1'-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**8H**)

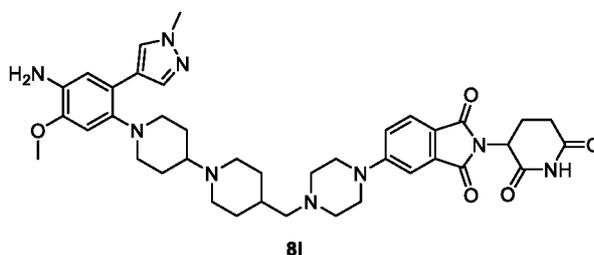


[0130] **8G** (980 мг, 1,87 ммоль) и 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (0,31 г, 1,23 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли бикарбонат натрия в виде твердого вещества (0,32 г, 3,81 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в

течение ночи при 100°C. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 30 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **8H** (0,24 г, выход: 17%).

LCMS, масса/заряд = 754,4 [M+H]⁺.

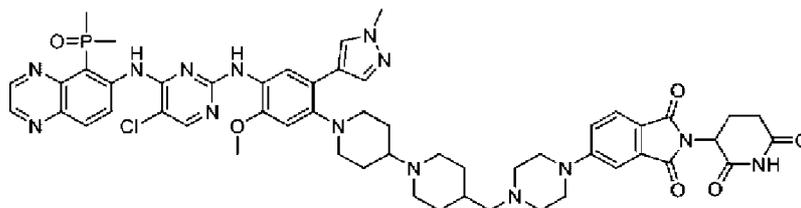
Стадия 8. 5-(4-((1'-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**8I**)



[0131] **8H** (0,24 г, 0,32 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и воде (1 мл); добавляли хлорид аммония в виде твердого вещества (0,17 г, 3,18 ммоль) и железный порошок (0,18 г, 3,22 ммоль) и смесь подвергали замещению N₂ 3 раза и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл дихлорметана и концентрировали при пониженном давлении. Вещество, полученное при концентрировании при пониженном давлении, растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **8I** (0,12 г, выход: 52%).

LCMS, масса/заряд = 724,4 [M+H]⁺.

Стадия 9. 5-(4-((1'-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 8**)



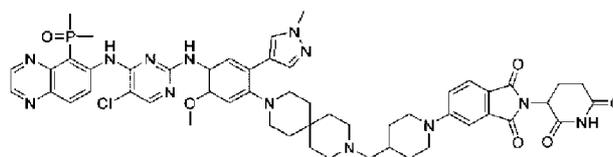
Соединение 8

[0132] **8I** (0,12 г, 0,17 ммоль) и **1I** (0,06 г, 0,16 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,095 г, 0,50 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 8** (60 мг, выход: 35%).

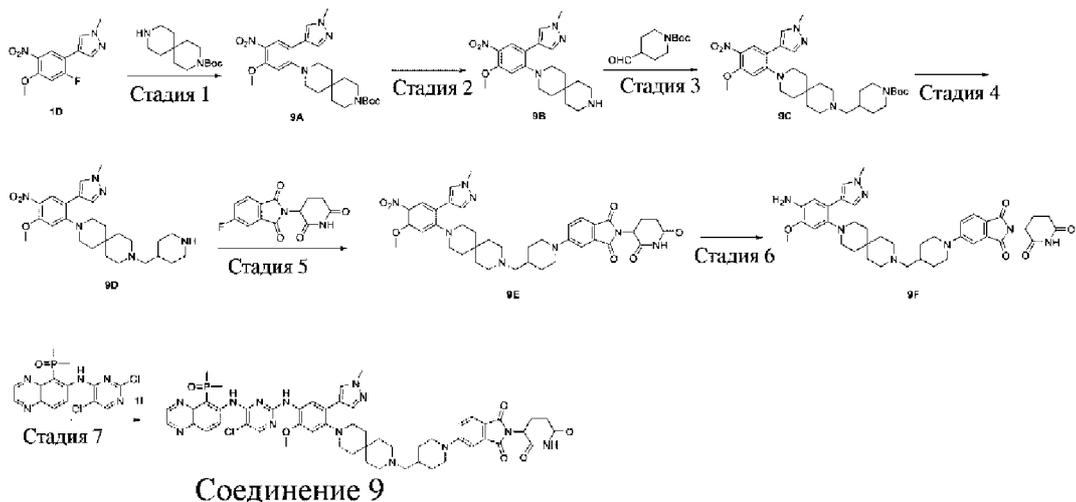
LCMS, масса/заряд = 1055,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,06 - 8,77 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,48 - 3,38 (m, 4H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,98 - 2,82 (m, 3H), 2,69 - 2,52 (m, 4H), 2,48 - 2,43 (m, 3H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 4H), 2,07 - 1,95 (m, 7H), 1,85 - 1,41 (m, 8H), 1,19 - 1,05 (m, 2H).

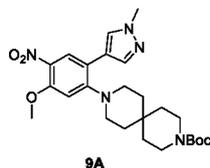
Пример 9. Получение соединения 9



Соединение 9



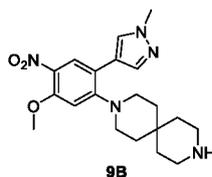
Стадия 1. трет-Бутил-9-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**9A**)



[0133] **1D** (0,4 г, 1,59 ммоль) и трет-бутил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (0,61 г, 2,40 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли карбонат калия (0,88 г, 6,37 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 130°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 30 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промывали три раза насыщенным солевым раствором (20 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **9A** (0,35 г, выход: 45%).

LCMS, масса/заряд = 486,2 [M+H]⁺.

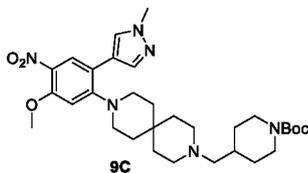
Стадия 2. 3-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан (**9B**)



[0134] **9A** (350 мг, 0,72 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (2 н., 10 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и pH смеси доводили до pH = 9-10 с

помощью 1 М водного раствора NaOH. Проводили разделение жидкости. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением **9B** (264 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии.

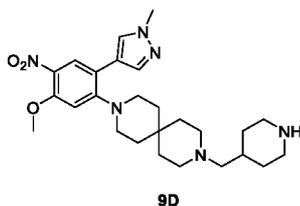
Стадия 3. трет-Бутил-4-((9-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**9C**)



[0135] **9B** (264 мг, 0,68 ммоль) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (217,5 мг, 1,02 ммоль) растворяли в DMAc (10 мл) и добавляли уксусную кислоту (40,8 мг, 0,68 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (215,3 мг, 1,02 ммоль), и обеспечивали реагирование полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре, и смесь экстрагировали посредством добавления 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **9C** (260 мг, выход: 66%).

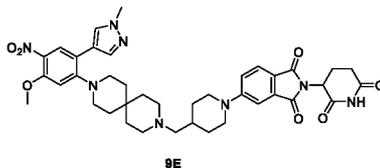
LCMS, масса/заряд = 583,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. 3-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-9-(пиперидин-4-илметил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан (**9D**); HCl



[0136] **9C** (260 мг, 0,45 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (2 н., 6 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

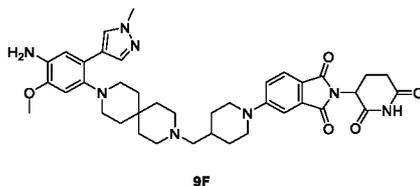
Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((9-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**9E**)



[0137] Необработанный гидрохлорид **9D** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (8 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (187,8 мг, 0,68 ммоль) и DIPEA (232,7 мг, 1,8 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **9E** (174 мг, выход: 52%).

LCMS, масса/заряд = 739,3 [M+H]⁺.

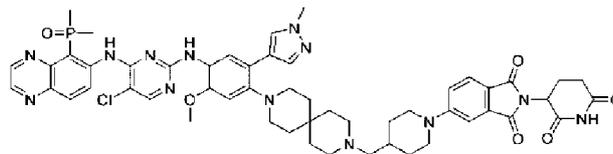
Стадия 6. 5-(4-((9-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**9F**)



[0138] **9E** (174 мг, 0,24 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3: 1); последовательно добавляли железный порошок (70 мг, 1,25 ммоль) и хлорид аммония (66,9 мг, 1,25 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **9F** (150 мг, выход: 88%).

LCMS, масса/заряд = 709,4 [M+H]⁺.

Стадия 7. 5-(4-((9-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 9**)



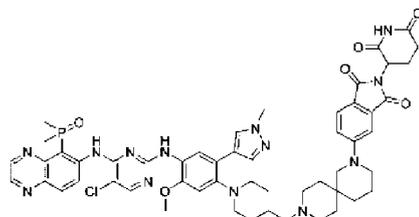
Соединение 9

[0139] **9F** (150 мг, 0,21 ммоль) и **11** (117,8 мг, 0,32 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (119,8 мг, 0,63 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **соединения 9** (60 мг, выход: 27%).

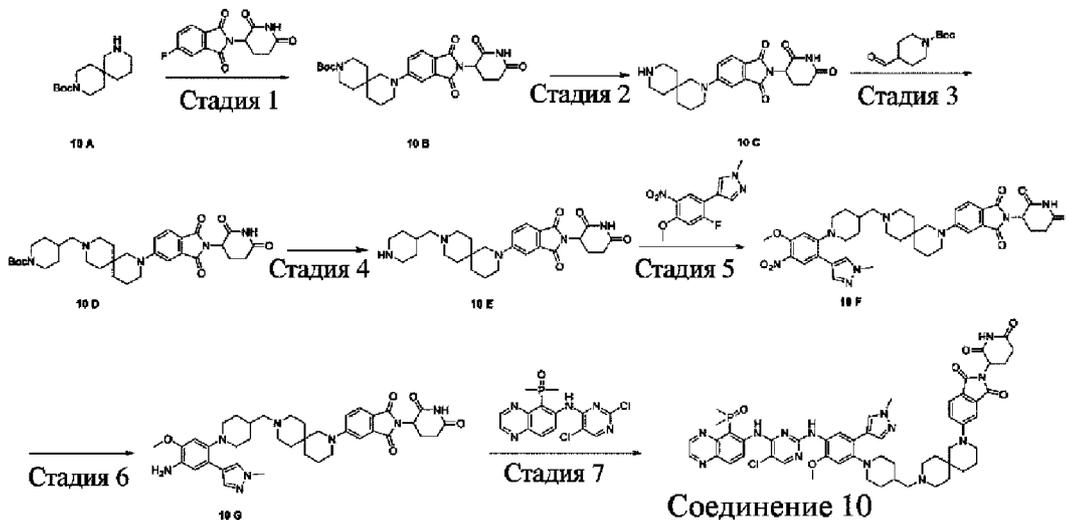
LCMS, масса/заряд = 1040,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,01 - 8,89 (m, 1H), 8,87 - 8,76 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,04 - 2,77 (m, 7H), 2,70 - 2,53 (m, 2H), 2,42 - 2,28 (m, 4H), 2,24 - 2,09 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 7H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,66 - 1,46 (m, 8H), 1,21 - 1,09 (m, 2H).

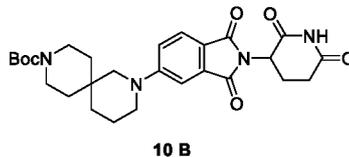
Пример 10. Получение соединения 10



Соединение 10



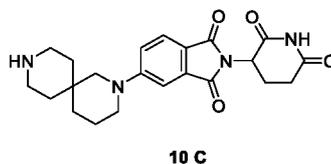
Стадия 1. трет-Бутил-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (**10B**)



[0140] **10A** (2,0 г, 7,86 ммоль) растворяли в DMSO (15 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (2,5 г, 9,05 ммоль) и DIPEA (2,77 г, 21,43 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **10B** в виде желтого твердого вещества (3,0 г, выход: 75%).

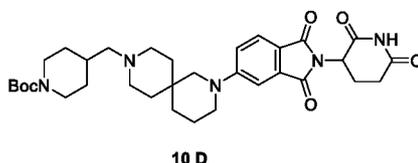
LCMS, масса/заряд = 511,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**10C**); 2,2,2-трифторуксусная кислота



[0141] **10B** (3,0 г, 5,88 ммоль) растворяли в дихлорметане (60 мл); добавляли трифторуксусную кислоту (4,6 г, 40 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 3. трет-Бутил-4-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**10D**)

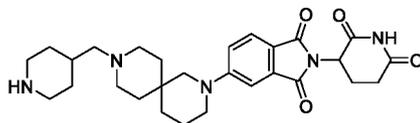


[0142] Трифторацетат **10C** (0,6 г) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (0,4 г, 1,87 ммоль) смешивали в DMAc (20 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (0,12 г, 2 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,42 г, 2 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 100 мл дихлорметана и 50 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем слои разделяли. Органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали

посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 10/1-1/1) с получением **10D** (0,44 г, выход: 50%).

LCMS, масса/заряд = 608,3 [M+H]⁺.

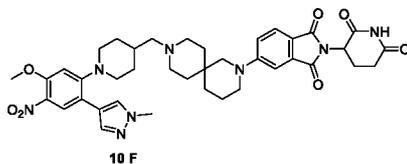
Стадия 4. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(пиперидин-4-илметил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**10E**); 2,2,2-трифторуксусная кислота



10 E

[0143] Соединение **10D** (0,44 г, 0,72 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл); добавляли трифторуксусную кислоту (2,3 г, 20 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**10F**)

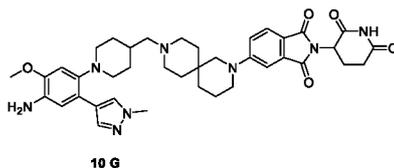


10 F

[0144] Необработанный трифторацетат **10E** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (15 мл); последовательно добавляли 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (260 мг, 1,03 ммоль) и бикарбонат натрия (250 мг, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **10F** (230 мг, выход: 43%).

LCMS, масса/заряд = 739,3 [M+H]⁺.

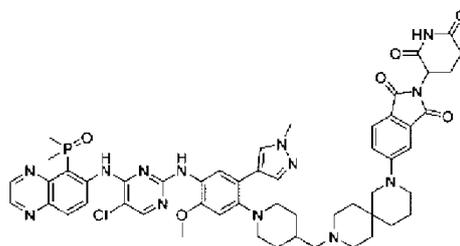
Стадия 6. 5-(9-((1-(4-амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**10G**)



[0145] **10F** (230 мг, 0,31 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3 : 1); последовательно добавляли железный порошок (53 мг, 0,95 ммоль) и хлорид аммония (50 мг, 0,93 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **10G** в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход: 68%).

LCMS, масса/заряд = 709,3 [M+H]⁺.

Стадия 7. 5-(9-((1-(4-((5-хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение **10**)



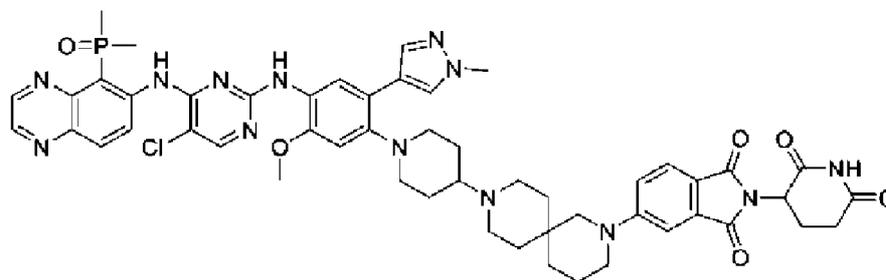
[0146] **10G** (150 мг, 0,21 ммоль) и **1I** (95,7 мг, 0,26 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (97 мг, 0,51 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением соединения **10** (30 мг, выход: 14%).

LCMS, масса/заряд = 1040,6 [M+H]⁺.

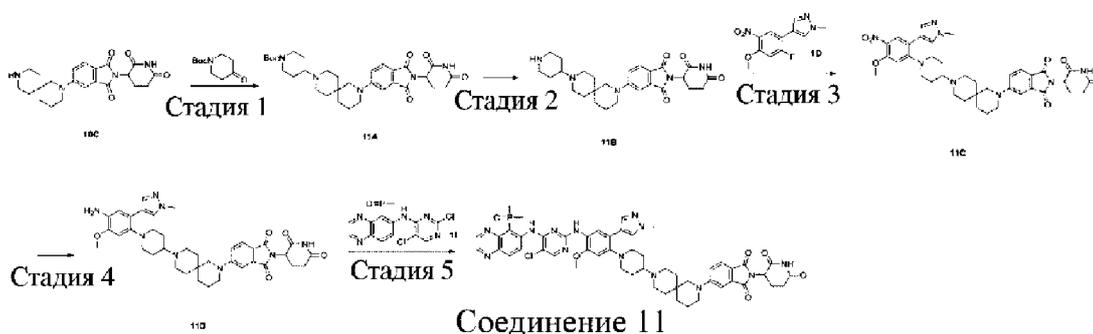
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,06 - 8,89 (m, 1H), 8,87 - 8,76 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 - 7,46 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,51 - 3,41 (m, 2H),

3,36 (s, 2H), 3,14 - 3,01 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 4H), 2,45 - 2,20 (m, 6H), 2,08 - 1,93 (m, 7H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,69 - 1,45 (m, 7H), 1,45 - 1,20 (m, 4H).

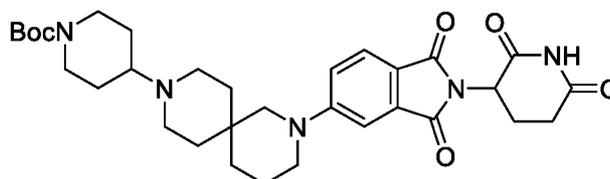
Пример 11. Получение соединения 11



Соединение 11



Стадия 1. трет-Бутил-4-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат (11A)

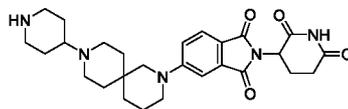


11A

[0147] Трифторацетат 10C (0,25 г) и N-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидон (183 мг, 0,92 ммоль) растворяли в DMAc (10 мл) и добавляли уксусную кислоту (39 мг, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем добавляли триацетоксидборгидрид натрия (192 мг, 0,91 ммоль), и обеспечивали реагирование полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре, и смесь экстрагировали посредством добавления 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением 11A (250 мг, выход: 69%).

LCMS, масса/заряд = 594,3 [M+H]⁺.

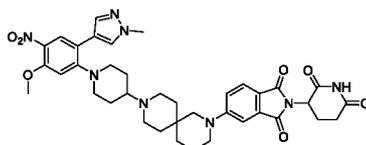
Стадия 2. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(пиперидин-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**11B**); HCl



11B

[0148] **11A** (250 мг, 0,42 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (2 н., 6 мл) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**11C**)

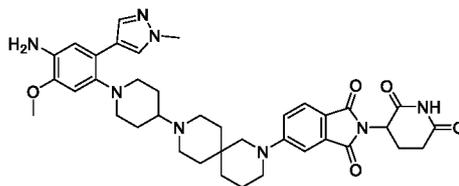


11C

[0149] Необработанный гидрохлорид **11B** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (5 мл); последовательно добавляли 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (158 мг, 0,63 ммоль) и бикарбонат натрия (353 мг, 4,2 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 5 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **11C** (140 мг, выход: 46%).

LCMS, масса/заряд = 725,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-(9-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**11D**)

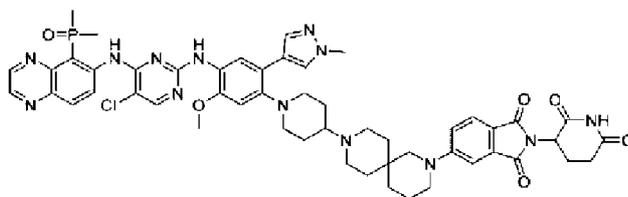


11D

[0150] **11C** (140 мг, 0,19 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (53 мг, 0,95 ммоль) и хлорид аммония (51 мг, 0,95 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 1 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **11D** (120 мг, выход: 91%).

LCMS, масса/заряд = 695,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(9-(1-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 11**)



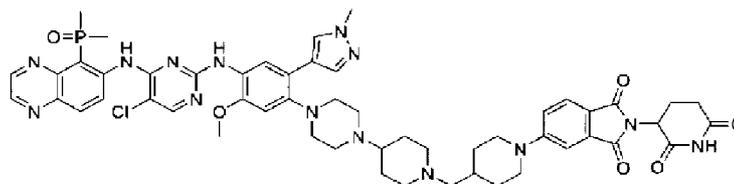
Соединение 11

[0151] **11D** (120 мг, 0,17 ммоль) и оксид (6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)хиноксалин-5-ил)диметилфосфина (**11**) (96 мг, 0,26 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (97 мг, 0,51 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **соединения 11** (40 мг, выход: 23%).

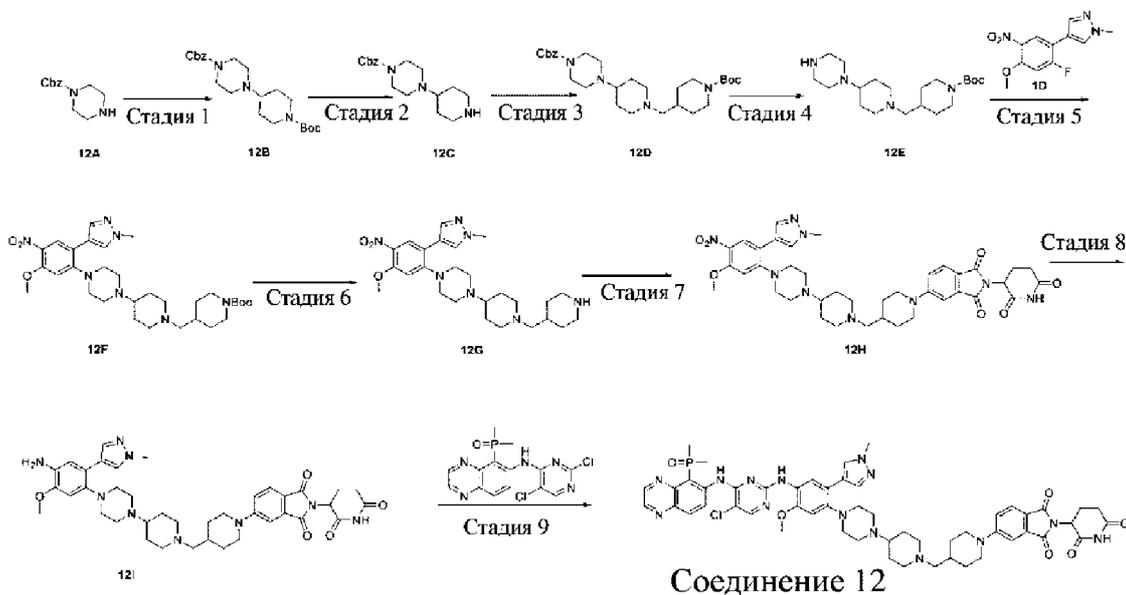
LCMS, масса/заряд = 1026,5 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,04 - 8,89 (m, 1H), 8,88 - 8,76 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 3H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 6H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 8H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,70 - 1,34 (m, 11H).

Пример 12. Получение соединения 12

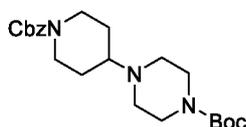


Соединение 12



Соединение 12

Стадия 1. Бензил-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**12B**)

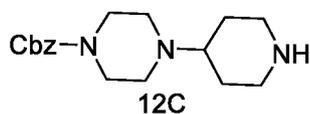


12B

[0152] **12A** (6,6 г, 30 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (6,0 г, 30 ммоль) смешивали в DMAc (220 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (1,2 г, 20 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (8,4 г, 40 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 500 мл дихлорметана и 250 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем слои разделяли. Органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10/1-1/1) с получением **12B** (8 г, выход: 66%).

LCMS, масса/заряд = 404,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. Бензил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**12C**)

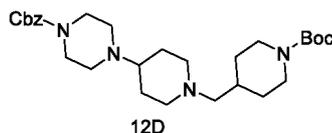


12C

[0153] **12B** (8,0 г, 19,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (120 мл); медленно добавляли трифторуксусную кислоту (40 мл); обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением дихлорметана и трифторуксусной кислоты и суспендировали посредством добавления метил-трет-бутилового эфира с получением белого твердого вещества, которое затем растворяли посредством добавления 200 мл дихлорметана; и pH полученной смеси доводили до основного pH посредством добавления 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали и водную фазу экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Все органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **12C** (5,0 г, выход: 83%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 304,3 [M+H]⁺.

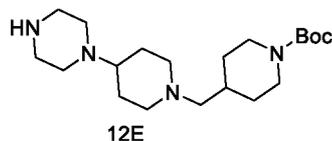
Стадия 3. Бензил-4-(1-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**12D**)



[0154] **12C** (5,0 г, 16,5 ммоль) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (3,5 г, 16,4 ммоль) смешивали в DMAc (100 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (0,3 г, 5 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (4,2 г, 20 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 500 мл дихлорметана и 250 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем слои разделяли. Органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10/1-1/1) с получением **12D** (4,8 г, выход: 58%).

LCMS, масса/заряд = 501,4 [M+H]⁺

Стадия 4. трет-Бутил-4-((4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**12E**)

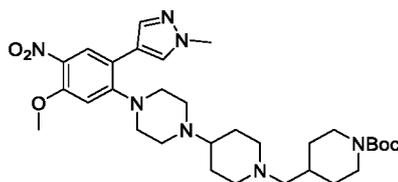


[0155] **12D** (4,8 г, 9,6 ммоль) растворяли в растворе метанола (100 мл); добавляли палладий на углеводе (вес. % = 10%, 2,93 г), и смесь подвергали замещению водородом

3 раза при 1 атм, и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Раствор фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном/метанолом (об./об. = 10/1) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **12E** (3,2 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 367,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. трет-Бутил-4-((4-(4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**12F**)

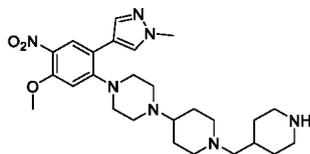


12F

[0156] **12E** (0,8 г, 2,18 ммоль) и **1D** (0,63 г, 2,5 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл); добавляли карбонат калия (0,59 мг, 4,26 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 120°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 30 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **12F** (0,4 г, выход: 31%).

LCMS, масса/заряд = 598,4 [M+H]⁺.

Стадия 6. 1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-4-(1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)пиперазин (**12G**)

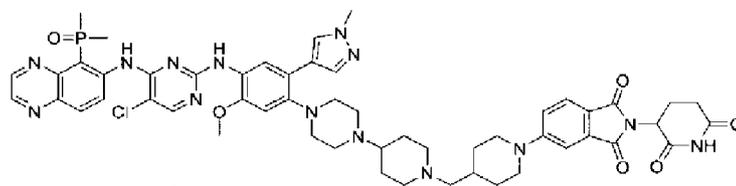


12G

[0157] **12F** (0,4 г, 0,67 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (3,06 г, 26,84 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и pH смеси доводили до pH > 10 с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и

LCMS, масса/заряд = 724,3 [M+H]⁺.

Стадия 9. 5-(4-((4-(4-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 12)



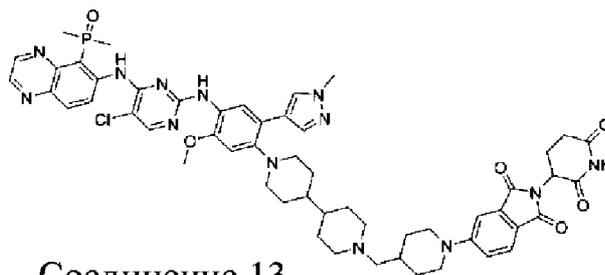
Соединение 12

[0160] 12I (0,19 г, 0,26 ммоль) и 1I (0,12 г, 0,33 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC ((прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали с получением трифторацетата соединения 12 (32 мг).

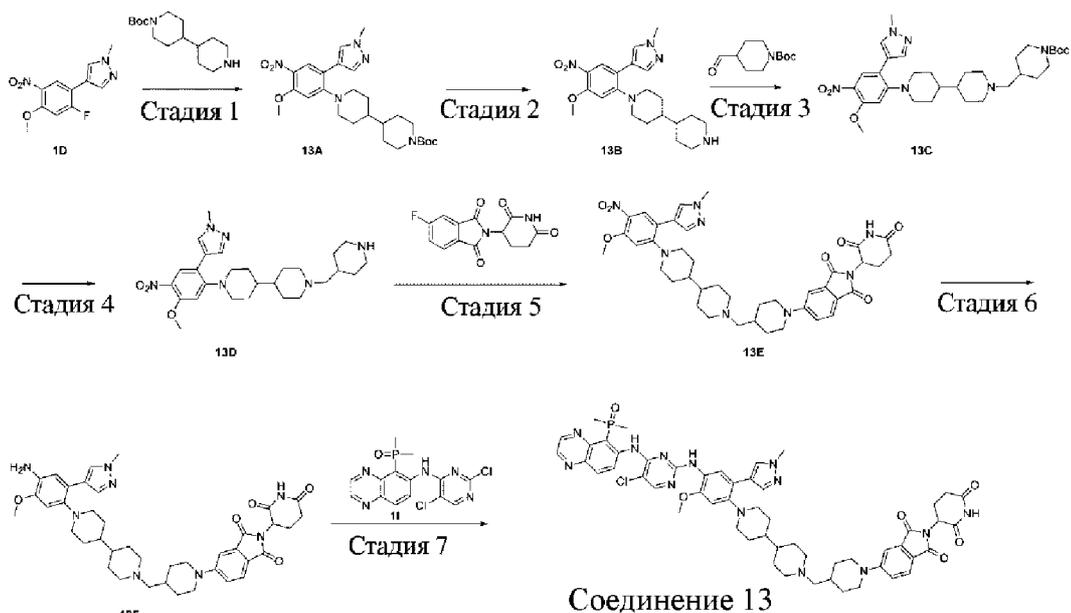
LCMS, масса/заряд = 528,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,49 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,95 - 8,68 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 3H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,96 (dd, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 2H), 3,87 - 3,70 (m, 9H), 3,37 - 3,20 (m, 6H), 3,07 - 2,57 (m, 13H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 2,21 - 1,94 (m, 10H), 1,47 - 1,32 (m, 2H).

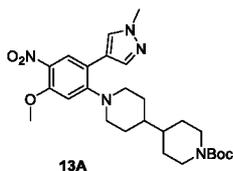
Пример 13. Получение соединения 13



Соединение 13



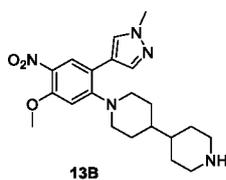
Стадия 1. трет-Бутил-1'-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-карбоксилат (**13A**)



[0161] **1D** (1,0 г, 3,98 ммоль) и 1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4'-бипиперидин (1,28 г, 4,77 ммоль) растворяли в DMSO (50 мл); добавляли карбонат калия (1,10 мг, 7,96 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 120°C в течение 12 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл \times 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат : петролейный эфир (об./об.) = 10/1-2/1) с получением **13A** (1,3 г, выход: 65%).

LCMS, масса/заряд = 500,3 $[M+H]^+$.

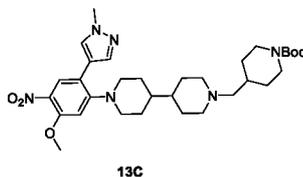
Стадия 2. 1-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-4,4'-бипиперидин (**13B**)



[0162] В 50 мл круглодонную колбу последовательно добавляли **13A** (1,3 г, 2,60 ммоль) и раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (30 мл, 4 моль/л), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 1,4-диоксан (20 мл) и аммиачную воду (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении при 50°C с получением **13B**, который непосредственно применяли для последующей реакции.

LCMS, масса/заряд = 400,3 [M+H]⁺.

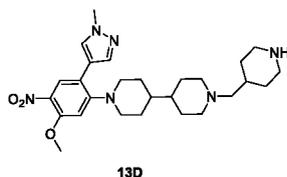
Стадия 3. трет-Бутил-4-((1'-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**13C**)



[0163] **13B** (0,5 г, 1,25 ммоль) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (0,54 г, 2,53 ммоль) растворяли в DMAc (10 мл); добавляли каплю уксусной кислоты и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,79 г, 3,73 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре, pH смеси доводили до основного pH посредством добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали последовательно водой (30 мл × 2) и насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **13C** (0,62 г, выход: 83%).

LCMS, масса/заряд = 597,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. 1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-1'-(пиперидин-4-илметил)-4,4'-бипиперидин (**13D**)

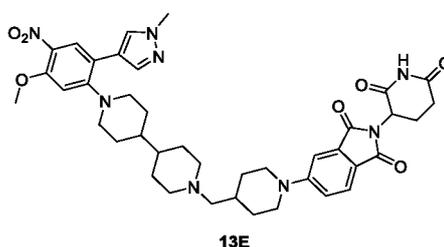


[0164] В 50 мл круглодонную колбу последовательно добавляли **13C** (0,47 г, 0,79 ммоль) и раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (20 мл, 4 моль/л), и обеспечивали

реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 1,4-диоксан (20 мл) и аммиачную воду (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении при 50°C с получением **13D**, который непосредственно применяли для последующей реакции.

LCMS, масса/заряд = 497,3 [M+H]⁺.

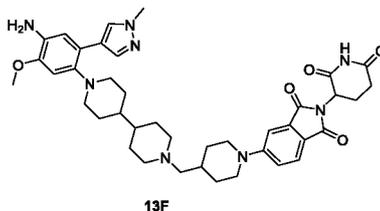
Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((1'-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**13E**)



[0165] **13D** (387 мг, 0,78 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли при комнатной температуре 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (258 мг, 0,93 ммоль) и DIPEA (504 мг, 3,90 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 5 ч. В реакционный раствор добавляли 30 мл воды. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH = 15: 1) с получением **13E** (377 мг, выход: 64%).

LCMS, масса/заряд = 753,4 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(4-((1'-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**13F**)

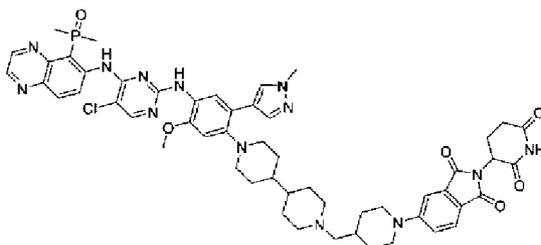


[0166] **13E** (377 мг, 0,5 ммоль), железный порошок (140 мг, 2,5 ммоль) и хлорид аммония (134 мг, 2,5 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и воде (5 мл) и смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и

подвергали фильтрованию с отсасыванием. Фильтрат концентрировали с получением **13F** (236 мг, 65%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 362,3 [(M+2H)/2]⁺.

Стадия 7. 5-(4-((1'-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 13**); 2,2,2-трифторуксусная кислота



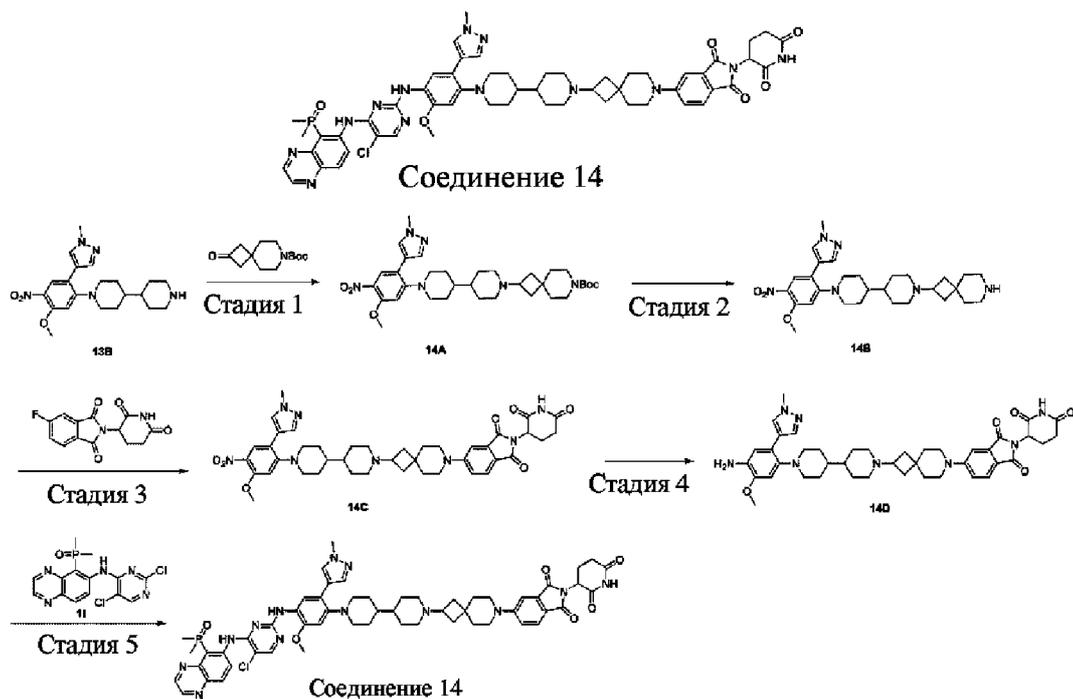
Соединение 13

[0167] **13F** (236 мг, 0,33 ммоль) и **II** (0,18 г, 0,49 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (188 мг, 0,99 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1). Необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 13** (100 мг).

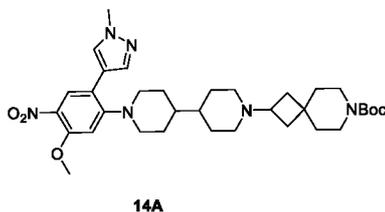
LCMS, масса/заряд = 1054,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,05 - 8,81 (m, 1H), 8,89 - 8,74 (m, 3H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 4,17 - 4,04 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,65 - 3,51 (m, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 3,09 - 2,80 (m, 7H), 2,68 - 2,52 (m, 4H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 9H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,61 - 1,15 (m, 8H).

Пример 14. Получение соединения 14



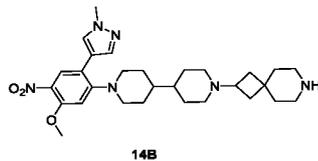
Стадия 1. трет-Бутил-2-(1'-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (**14A**)



[0168] **13B** (0,5 г, 1,25 ммоль) и трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (0,54 г, 2,27 ммоль) растворяли в DMAc (10 мл); добавляли каплю уксусной кислоты и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,79 г, 3,73 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре, pH смеси доводили до основного pH посредством добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали последовательно водой (30 мл × 2) и насыщенным солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **14A** (0,49 г, выход: 63%).

LCMS, масса/заряд = 623,4 [M+H]⁺.

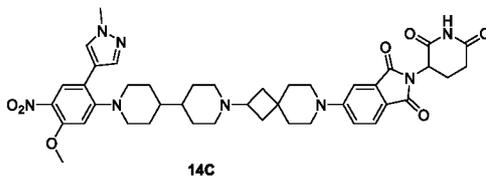
Стадия 2. 2-(1'-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (**14B**)



[0169] В 50 мл круглодонную колбу последовательно добавляли **14A** (0,49 г, 0,79 ммоль) и раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (20 мл, 4 моль/л), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 1,4-диоксан (20 мл) и аммиачную воду (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении при 50°C с получением **14B**, который непосредственно применяли для последующей реакции.

LCMS, масса/заряд = 523,4 [M+H]⁺.

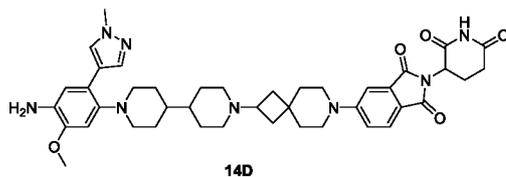
Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(1'-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)изоиндолин-1,3-дион (**14C**)



[0170] **14B** (402 мг, 0,77 ммоль) с предыдущей стадии растворяли в DMSO (10 мл); добавляли при комнатной температуре 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (255 мг, 0,92 ммоль) и DIPEA (498 мг, 3,85 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. В реакционный раствор добавляли 30 мл воды. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH = 15: 1) с получением **14C** (350 мг, выход: 58%).

LCMS, масса/заряд = 779,4 [M+H]⁺.

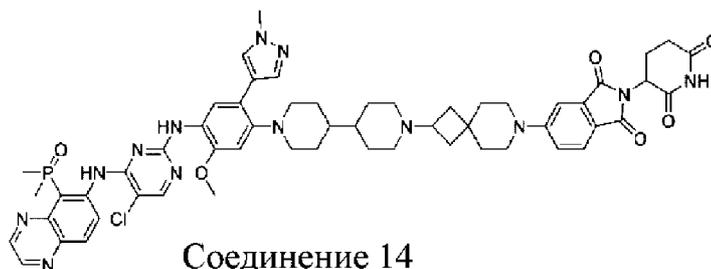
Стадия 4. 5-(2-(1'-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**14D**)



[0171] **14C** (350 мг, 0,45 ммоль), железный порошок (126 мг, 2,26 ммоль) и хлорид аммония (134 мг, 2,50 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и воде (5 мл) и смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Фильтрат концентрировали с получением **14D** (144 мг, 43%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 749,6 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(2-(1'-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 14**); 2,2,2-трифторуксусная кислота



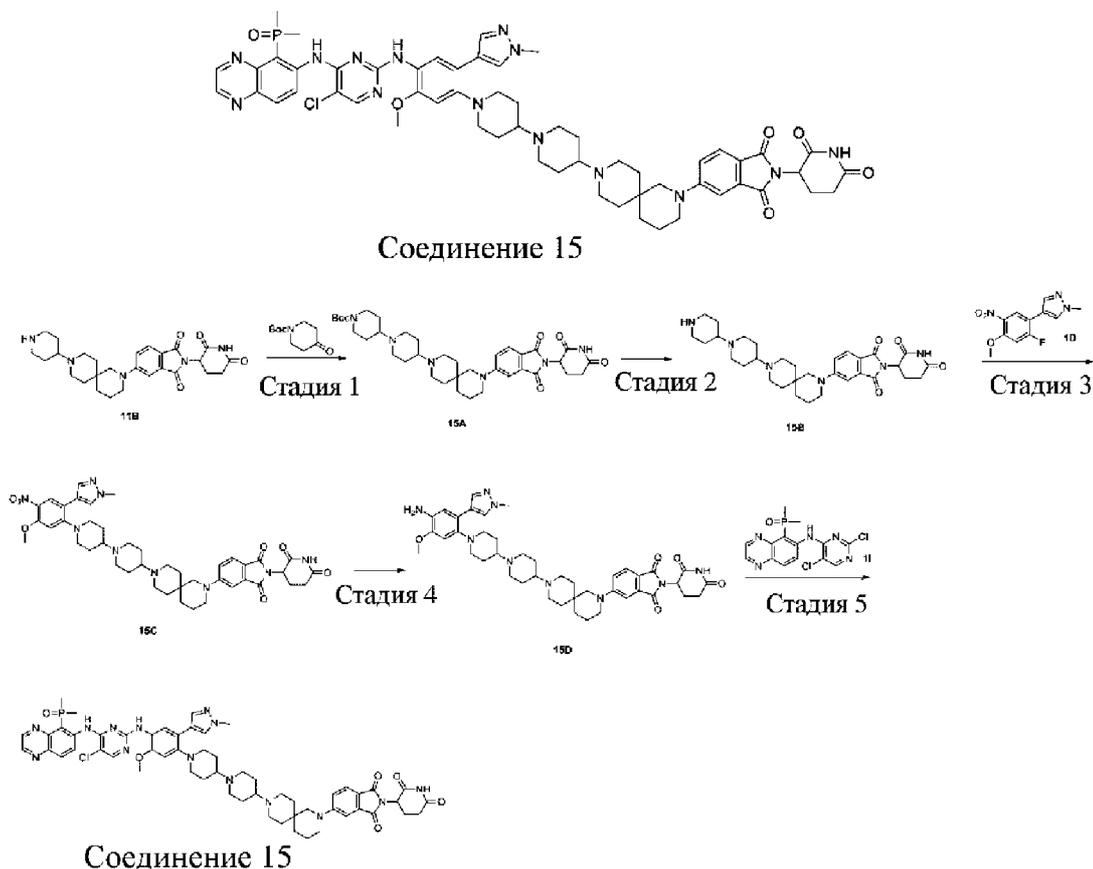
[0172] **14D** (144 мг, 0,19 ммоль) и **11** (105 мг, 0,29 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (165 мг, 0,87 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1). Необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 14** (80 мг).

LCMS, масса/заряд = 540,8 [(M+2H)/2]⁺.

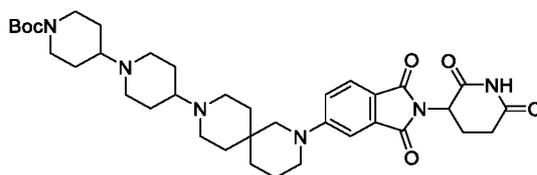
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,38 - 9,17 (m, 1H), 9,05 - 8,91 (m, 1H), 8,89 - 8,77 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (d,

1H), 7,63 - 7,48 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,86 - 3,59 (m, 7H), 3,57 - 3,30 (m, 6H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,65 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 3H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 2,09 - 1,90 (m, 10H), 1,83 - 1,56 (m, 7H), 1,53 - 1,14 (m, 7H).

Пример 15. Получение соединения 15



Стадия 1. трет-Бутил-4-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-[1,4'-биперидин]-1'-карбоксилат (**15A**)



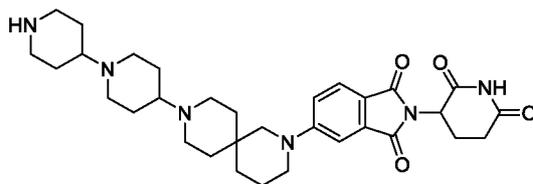
15A

[0173] **11B** (475 мг, 0,96 ммоль) и N-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидон (287 мг, 1,44 ммоль) растворяли в DMAc (10 мл) и добавляли уксусную кислоту (58 мг, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин, и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (304 мг, 1,43 ммоль), и обеспечивали реагирование полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре, и смесь экстрагировали посредством добавления 20 мл насыщенного водного раствора

бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **15A** (320 мг, выход: 49%).

LCMS, масса/заряд = 677,3 [M+H]⁺.

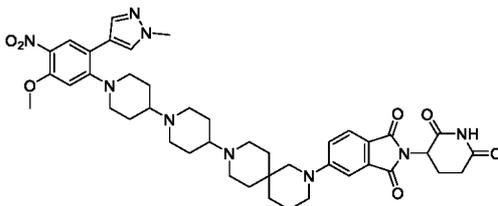
Стадия 2. 5-(9-([1,4'-Бипиперидин]-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**15B**); HCl



15B

[0174] Соединение **15A** (320 мг, 0,47 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (2 н., 6 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(1'-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**15C**)

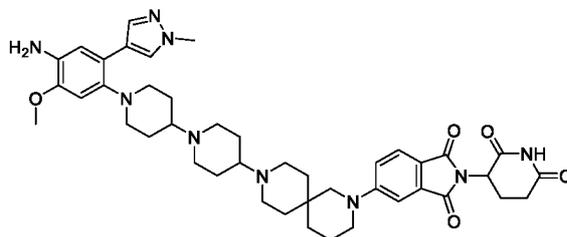


15C

[0175] Необработанный гидрохлорид соединения **15B** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (8 мл); последовательно добавляли **1D** (163 мг, 0,65 ммоль) и бикарбонат натрия (144 мг, 1,71 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 30 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **15C** (160 мг, выход: 42%).

LCMS, масса/заряд = 808,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-(9-(1'-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**15D**)

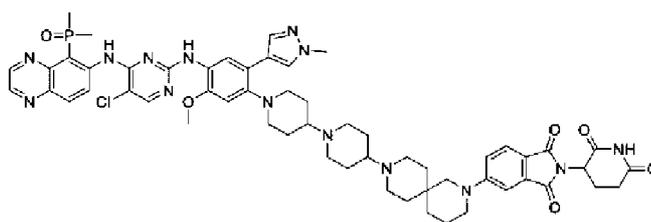


15D

[0176] **15C** (160 мг, 0,20 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3: 1); последовательно добавляли железный порошок (56 мг, 1 ммоль) и хлорид аммония (53 мг, 1 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **15D** в виде желтого твердого вещества (120 мг, выход: 77%).

LCMS, масса/заряд = 778,8 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(9-(1'-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 15**)



Соединение 15

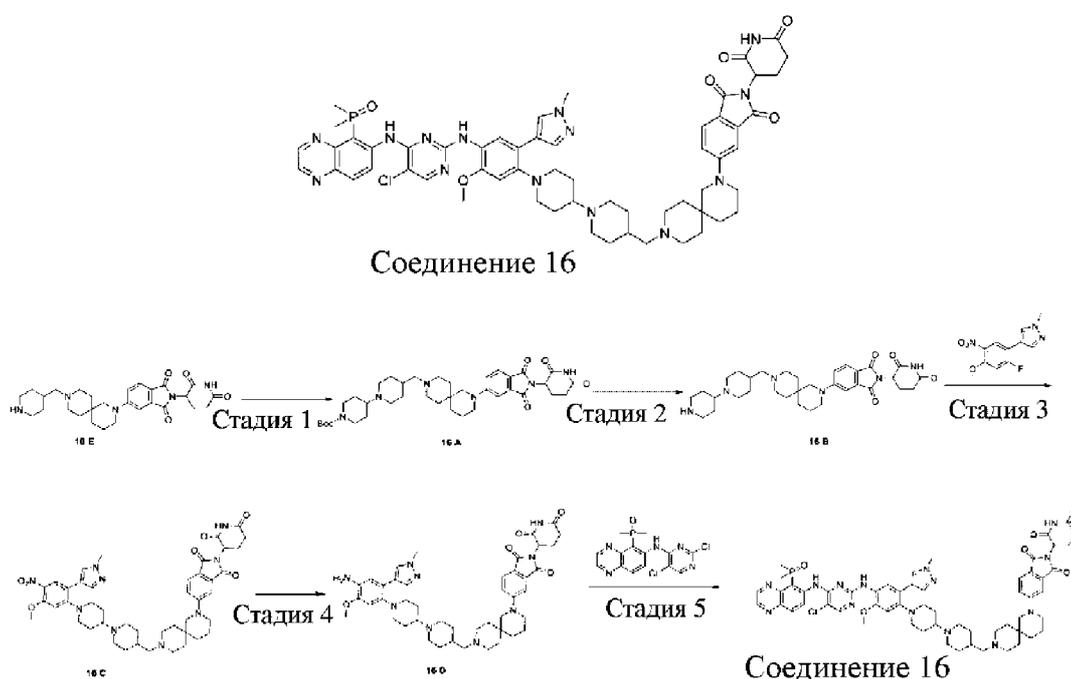
[0177] **15D** (120 мг, 0,15 ммоль) и **II** (85 мг, 0,23 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (86 мг, 0,45 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на

силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением соединения **15** (30 мг, выход: 18%).

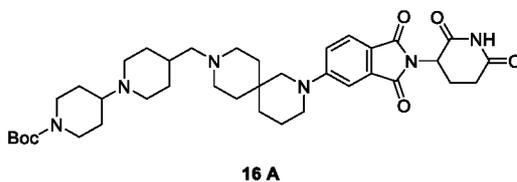
LCMS, масса/заряд = 555,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,03 - 8,91 (m, 1H), 8,89 - 8,77 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 - 7,46 (m, 3H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 3,05 - 2,82 (m, 3H), 2,69 - 2,53 (m, 4H), 2,46 - 2,39 (m, 2H), 2,37 - 2,07 (m, 5H), 2,07 - 1,94 (m, 7H), 1,86 - 1,70 (m, 4H), 1,69 - 1,32 (m, 13H).

Пример 16. Получение соединения **16**



Стадия 1. трет-Бутил-4-((2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (**16A**)

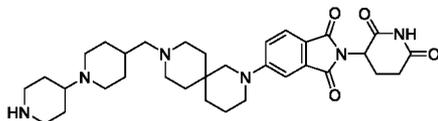


[0178] Трифторацетат **10E** (0,6 г) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (0,4 г, 2,0 ммоль) смешивали в DMAc (20 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (0,12 г, 2 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,42 г, 2 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 100 мл дихлорметана и 50 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем слои разделяли. Органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 10/1-1/1) с получением **16A** (0,40 г).

LCMS, масса/заряд = 691,3 [M+H]⁺.

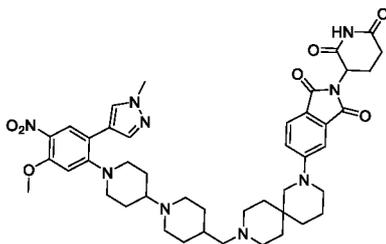
Стадия 2. 5-(9-([1,4'-Бипиперидин]-4-илметил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**16B**); 2,2,2-трифторуксусная кислота



16 B

[0179] Соединение **16A** (0,40 г, 0,58 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл); добавляли трифторуксусную кислоту (2,3 г, 20 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-((1'-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**16C**)

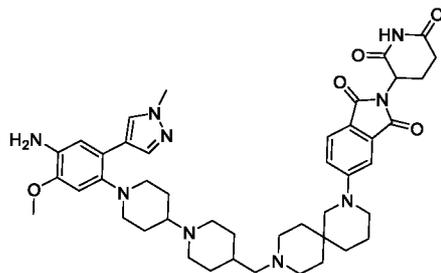


16 C

[0180] Необработанный трифторацетат **16B** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (15 мл); последовательно добавляли 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (260 мг, 1,03 ммоль) и бикарбонат натрия (250 мг, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **16C** (230 мг, выход: 48%).

LCMS, масса/заряд = 822,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-(9-((1'-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**16D**)

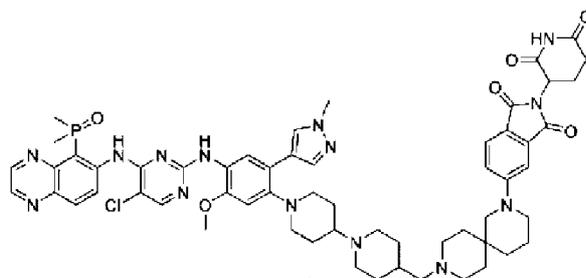


16 D

[0181] **16C** (230 мг, 0,28 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3: 1); последовательно добавляли железный порошок (53 мг, 0,95 ммоль) и хлорид аммония (50 мг, 0,93 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **16D** (160 мг, выход: 72%).

LCMS, масса/заряд = 792,4 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(9-((1'-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение **16**)



Соединение **16**

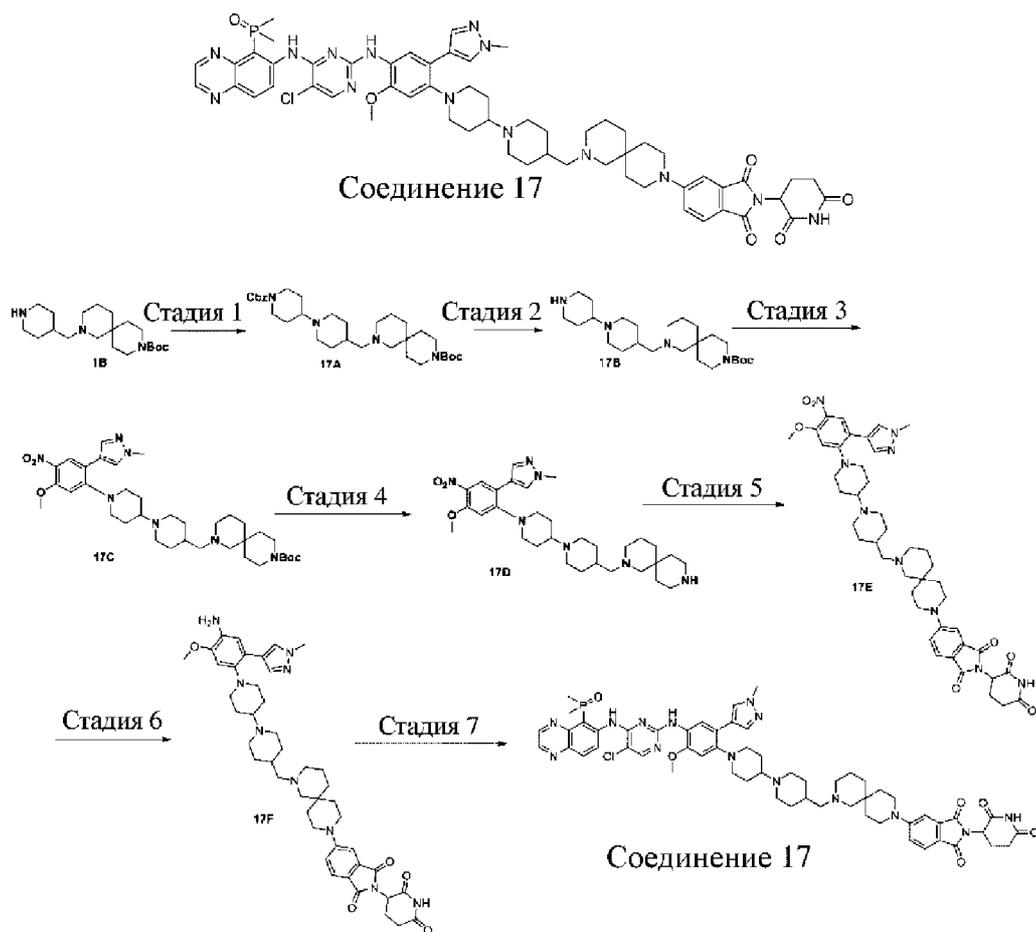
[0182] **16D** (160 мг, 0,20 ммоль) и **1I** (95,7 мг, 0,26 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (97 мг, 0,51 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1). Продукт, полученный колоночной хроматографией, дополнительно очищали посредством

препаративной HPLC ((прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали и затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **16** (20 мг, выход: 9%).

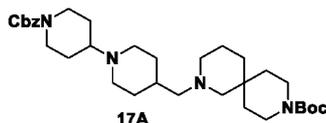
LCMS, масса/заряд = 562,4 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,01 - 8,91 (m, 1H), 8,88 - 8,77 (m, 2H), 8,53 - 8,42 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 - 7,82 (m, 2H), 7,70 - 7,48 (m, 3H), 7,44 - 7,20 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,11 - 5,02 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,69 - 3,58 (m, 2H), 3,56 - 2,82 (m, 18H), 2,75 - 2,53 (m, 4H), 2,16 - 1,96 (m, 10H), 1,93 - 1,57 (m, 10H), 1,54 - 1,45 (m, 2H).

Пример 17. Получение соединения 17



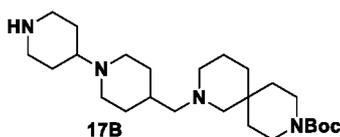
Стадия 1. трет-Бутил-2-((1'-((бензилокси)карбонил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (**17A**)



[0183] **1B** (702 мг, 2 ммоль) и бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (699 мг, 3 ммоль) смешивали в дихлорметане (100 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (180 мг, 3 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (636 мг, 3 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 30 мл дихлорметана и 10 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем слои разделяли. Органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 10/1-1/1) с получением **17A** (512 мг, выход: 45%).

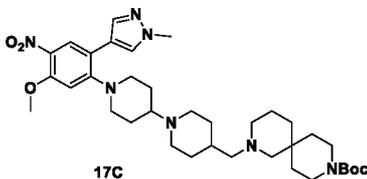
LCMS, масса/заряд = 569,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-2-([1,4'-бипиперидин]-4-илметил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (**17B**)



[0184] **17A** (512 мг, 0,9 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл); добавляли палладий на углеводе (вес. % = 10%, 51 мг); смесь подвергали замещению водородом 3 раза, перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода (давление из баллона) при комнатной температуре и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **17B** (390 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии.

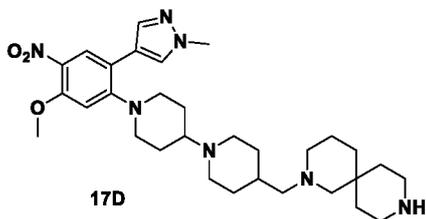
Стадия 3. трет-Бутил-2-((1'-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (**17C**)



[0185] **17B** (390 мг, 0,9 ммоль), 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (301 мг, 1,2 ммоль) и карбонат калия (414 мг, 3 ммоль) смешивали и растворяли в DMSO (10 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **17C** (310 мг, выход: 52%).

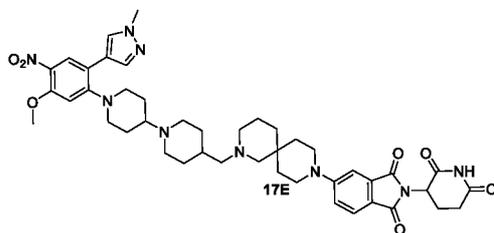
LCMS, масса/заряд = 666,5 [M+H]⁺.

Стадия 4. 2-((1'-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан (**17D**)



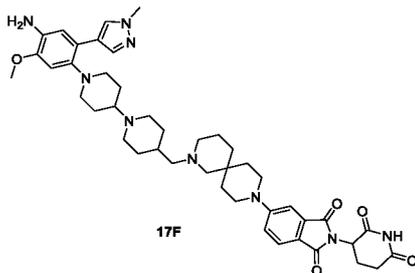
[0186] **17C** (310 мг, 0,47 ммоль) растворяли в DCM (10 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (3 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и pH смеси доводили до pH = 9-10 с помощью 1 н. водного раствора NaOH. Проводили разделение жидкости. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением **17D** (262 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-((1'-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)изоиндолин-1,3-дион (**17E**)



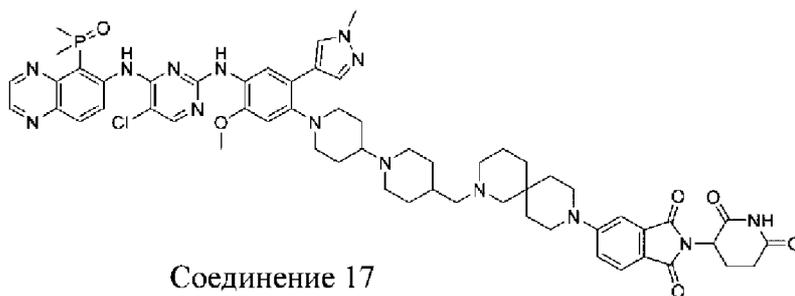
[0187] **17D** (262 мг, 0,46 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (276 мг, 1 ммоль) и DIPEA (0,31 г, 2,4 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **17E** (210 мг, выход: 55%).

Стадия 6. 5-(2-((1'-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**17F**)



[0188] Соединение **17E** (210 мг, 0,26 ммоль), железный порошок (200 мг, 3,57 ммоль) и хлорид аммония (200 мг, 3,77 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл) и воде (10 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Фильтрат концентрировали с получением **17F** (150 мг, 74,3%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 7. 5-(2-((1'-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 17**)



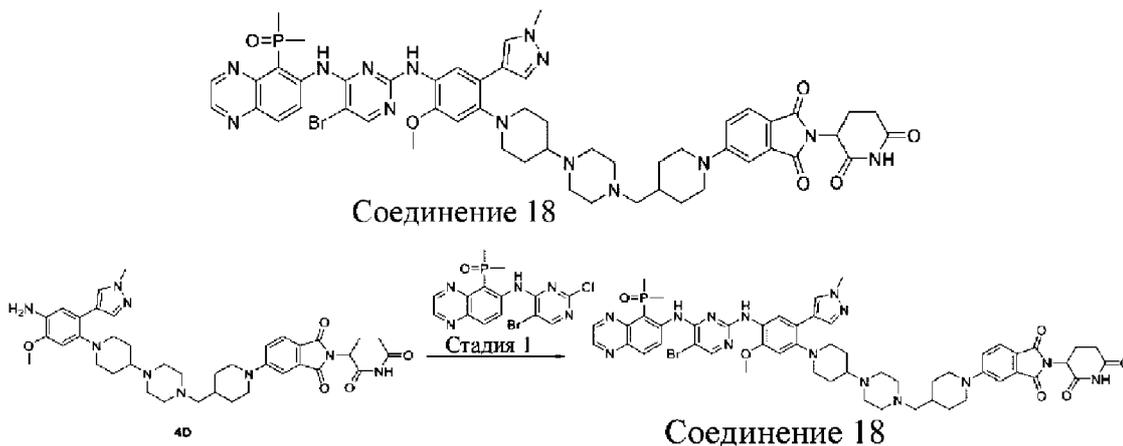
Соединение 17

[0189] **17F** (70 мг, 0,09 ммоль) и оксид (6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)хиноксалин-5-ил)диметилфосфина (**II**) (0,44 г, 0,12 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (57 мг, 0,3 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1). Необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge@ Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного продукта, который подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия с получением **соединения 17** (23 мг, выход: 23,3%).

LCMS, масса/заряд = 562,4 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s, 1H), 11,15 - 10,89 (m, 1H), 9,10 - 8,89 (m, 1H), 8,88 - 8,77 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 - 7,46 (m, 3H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,57 - 3,35 (m, 6H), 3,17 - 3,06 (m, 2H), 2,99 - 2,80 (m, 3H), 2,71 - 2,52 (m, 6H), 2,37 - 1,93 (m, 14H), 1,87 - 1,42 (m, 11H), 1,31 - 1,02 (m, 4H).

Пример 18. Получение соединения 18



5-(4-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

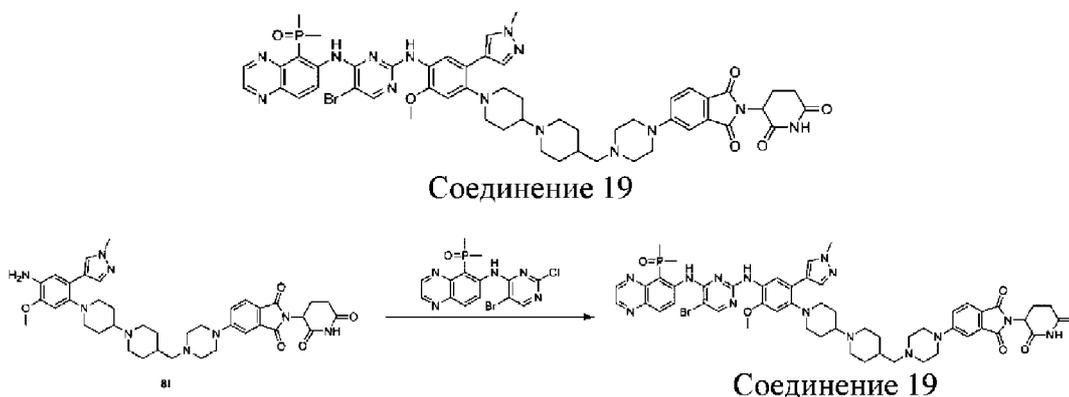
(соединение 18)

[0190] **4D** (0,22 г, 0,31 ммоль) и **2J** (0,13 г, 0,31 ммоль) растворяли в DMF (15 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,18 г, 0,93 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 18** в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход: 44%).

LCMS, масса/заряд = 550,3 [(M+2H)/2]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,68 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,89 - 8,76 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,17 - 3,09 (m, 2H), 3,01 - 2,94 (m, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,72 - 2,51 (m, 8H), 2,46 - 2,30 (m, 4H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 7H), 1,87 - 1,74 (m, 5H), 1,65-1,49 (m, 2H), 1,22 - 1,05 (m, 2H).

Пример 19. Получение соединения 19



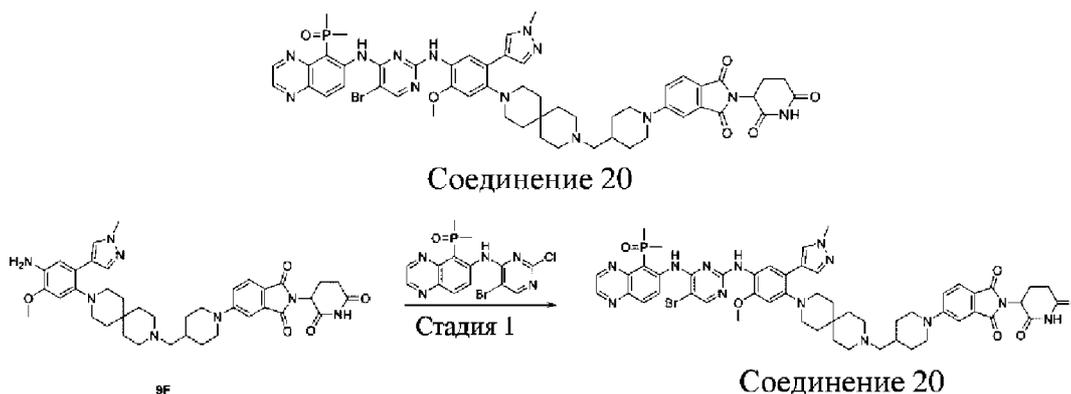
5-(4-((1'-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 19); 2,2,2-трифторуксусная кислота

[0191] **8I** (0,27 г, 0,37 ммоль) и **2J** (0,153 г, 0,37 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,213 г, 1,12 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 19** (50 мг, желтое твердое вещество).

LCMS, масса/заряд = 1099,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,72 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 10,13 - 9,45 (m, 2H), 8,90 - 8,73 (m, 3H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70 - 3,59 (m, 4H), 3,48 - 2,81 (m, 14H), 2,74 - 2,52 (m, 4H), 2,22 - 1,96 (m, 11H), 1,93 - 1,74 (m, 3H), 1,59 - 1,43 (m, 2H).

Пример 20. Получение соединения 20



5-(4-((9-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 20); 2,2,2-трифторуксусная кислота

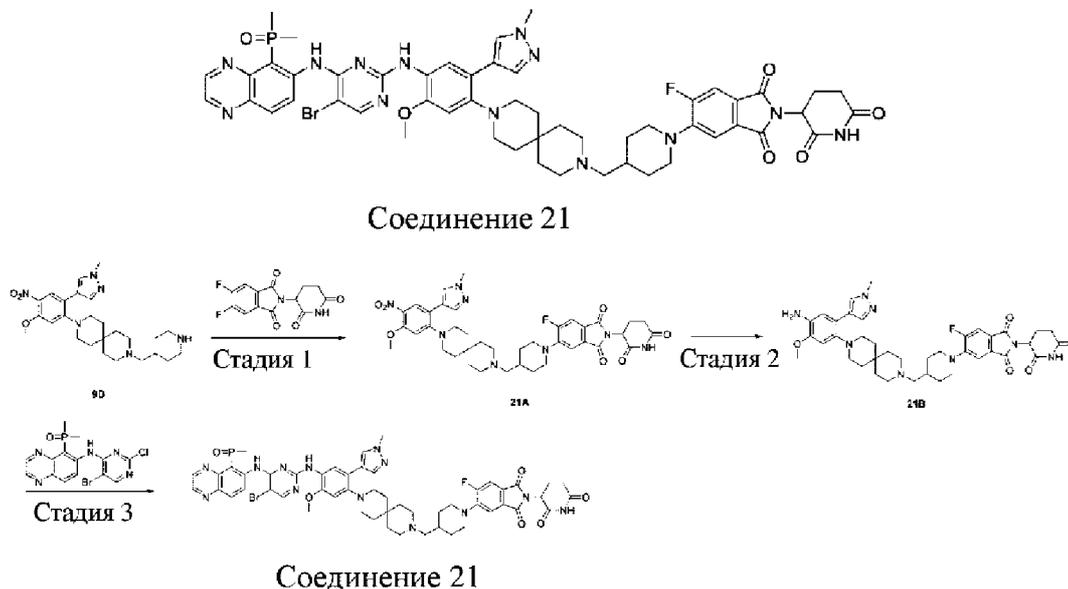
[0192] **9F** (150 мг, 0,21 ммоль) и **2J** (132 мг, 0,32 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (120 мг, 0,63 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 20** (44 мг).

LCMS, масса/заряд = 542,8 [(M+2H)/2]⁺.

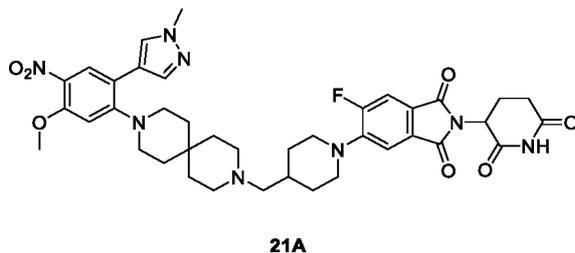
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,75 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,91 - 8,72 (m, 3H), 8,56 - 8,47 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 4,17 - 4,04 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 3H),

3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,16 - 2,76 (m, 10H), 2,68 - 2,51 (m, 4H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 7H), 1,90 - 1,50 (m, 8H), 1,37 - 1,21 (m, 3H).

Пример 21. Получение соединения 21



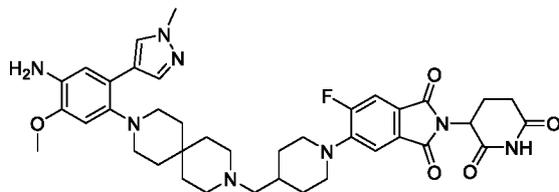
Стадия 1. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(4-((9-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**21A**)



[0193] Необработанное вещество **9D** (470 мг, 0,97 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (**5A-1**) (430 мг, 1,46 ммоль) и бикарбонат натрия (326 мг, 3,88 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **21A** в виде желтого твердого вещества (600 мг, выход: 82%).

LCMS, масса/заряд = 757,3 [M+H]⁺.

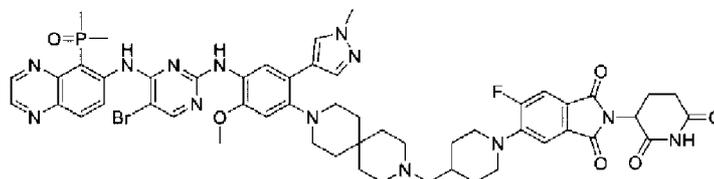
Стадия 2. 5-(4-((9-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**21B**)



21B

[0194] **21A** (200 мг, 0,26 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (73 мг, 1,3 ммоль) и хлорид аммония (70 мг, 1,3 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **21B** в виде желтого твердого вещества (180 мг, выход: 95%).

Стадия 3. 5-(4-((9-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 21**)



Соединение 21

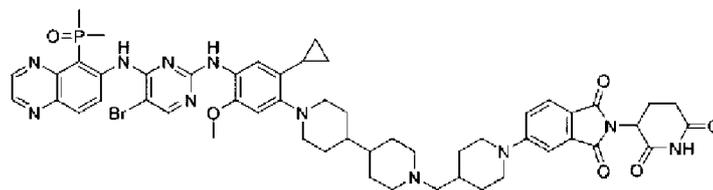
[0195] **21B** (180 мг, 0,25 ммоль) и **2J** (157 мг, 0,38 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (143 мг, 0,75 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **соединения 21** (85 мг, выход: 31%).

LCMS, масса/заряд = 551,8 [(M+2H)/2]⁺.

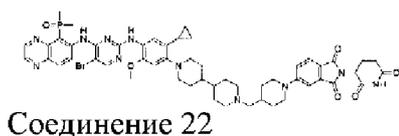
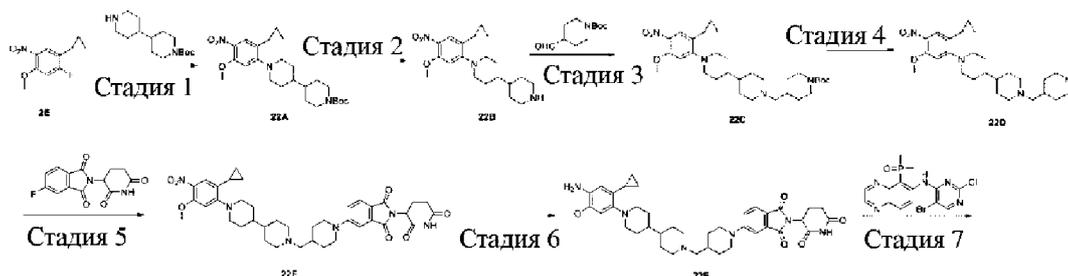
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,66 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,87 - 8,72 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 2,96 - 2,76 (m, 7H), 2,68 -

2,52 (m, 2H), 2,43 - 2,29 (m, 4H), 2,24 - 2,14 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 8H), 1,88 - 1,69 (m, 3H), 1,62 - 1,50 (m, 7H), 1,32 - 1,25 (m, 2H).

Пример 22. Получение соединения 22

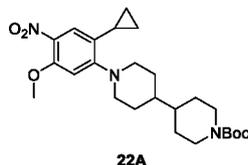


Соединение 22



Соединение 22

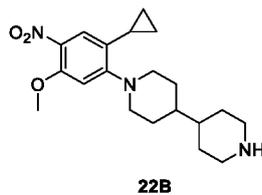
Стадия 1. трет-Бутил-1'-(2-циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-карбоксилат (**21A**)



[0196] Необработанное вещество **2E** (450 мг, 2,13 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); последовательно добавляли трет-бутил-[4,4'-бипиперидин]-1-карбоксилат (859 мг, 3,2 ммоль) и бикарбонат натрия (716 мг, 8,52 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 30 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **22A** (800 мг, выход: 82%).

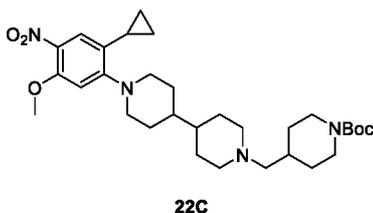
LCMS, масса/заряд = 460,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-4,4'-бипиперидин (**22B**)



[0197] **22A** (800 мг, 1,74 ммоль) растворяли в метаноле (4 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (2 М, 15 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и рН смеси доводили до рН = 9-10 с помощью 1 М водного раствора NaOH. Проводили разделение жидкости. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением **22B**, который непосредственно применяли на следующей стадии.

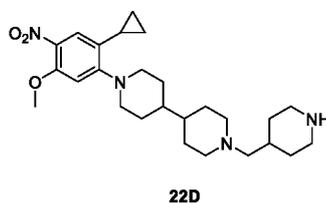
Стадия 3. трет-Бутил-4-((1'-(2-циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**22C**)



[0198] **22B** (550 мг, 1,53 ммоль) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (491 мг, 2,30 ммоль) растворяли в DMAc (15 мл) и добавляли уксусную кислоту (92 мг, 1,53 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (485 мг, 2,29 ммоль), и обеспечивали реагирование полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре, и смесь экстрагировали посредством добавления 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **22C** в виде желтого твердого вещества (650 мг, выход: 76%).

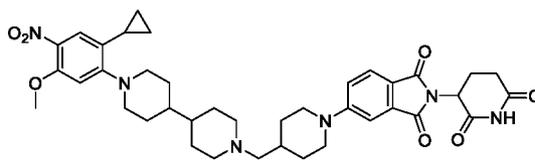
LCMS, масса/заряд = 557,5 [M+H]⁺.

Стадия 4. 1-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-1'-(пиперидин-4-илметил)-4,4'-бипиперидин (**22D**); HCl



[0199] **22C** (650 мг, 1,17 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (2 М, 10 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5. 5-(4-((1'-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**22E**)

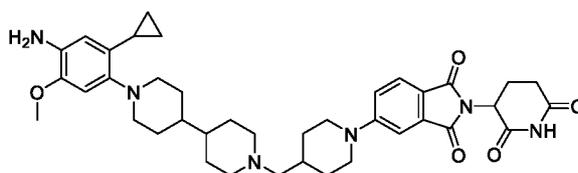


22E

[0200] Необработанный гидрохлорид соединения **22D** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (10 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (453 мг, 1,64 ммоль) и бикарбонат натрия (366 мг, 4,36 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **22E** в виде желтого твердого вещества (600 мг, выход: 72%).

LCMS, масса/заряд = 713,4 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(4-((1'-(4-Амино-2-циклопропил-5-метоксифенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**22F**)

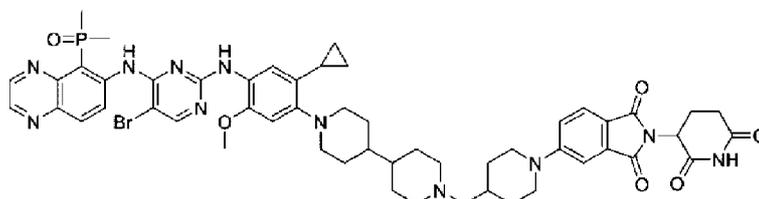


22F

[0201] **22E** (200 мг, 0,28 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (78 мг, 1,40 ммоль) и хлорид аммония (75 мг, 1,40 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **22F** (150 мг, выход: 78%).

LCMS, масса/заряд = 342,3 [(M+2H)/2]⁺.

Стадия 7. 5-(4-((1'-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-2-циклопропил-5-метоксифенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 22); 2,2,2-трифторуксусная кислота



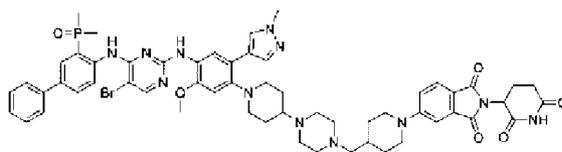
Соединение 22

[0202] **22F** (150 мг, 0,22 ммоль) и **2J** (136 мг, 0,33 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (125 мг, 0,66 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 22** (83 мг).

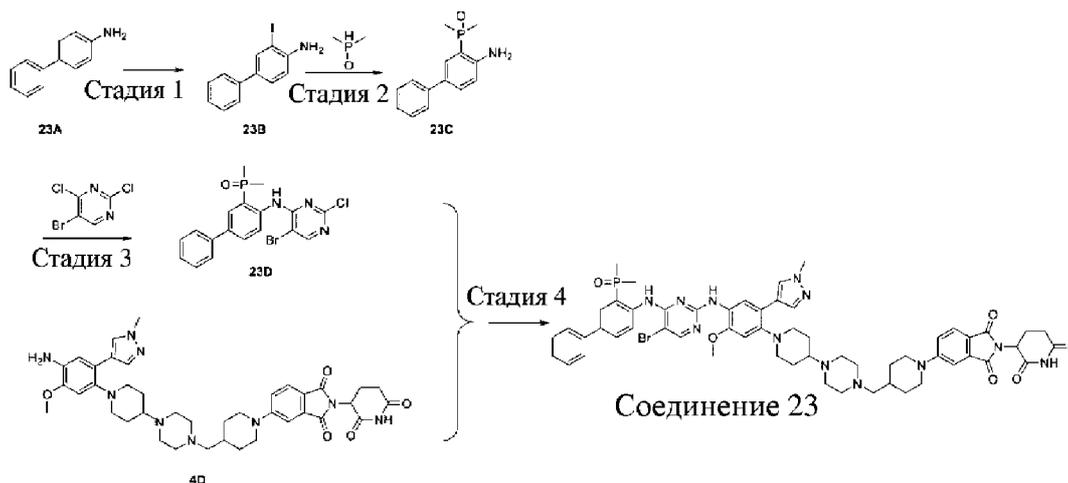
LCMS, масса/заряд = 529,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,72 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,94 - 8,69 (m, 4H), 8,50 - 8,23 (m, 2H), 7,94 - 7,81 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,94 - 6,73 (m, 2H), 5,07 (dd, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,63 - 3,51 (m, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 2H), 3,08 - 2,53 (m, 11H), 2,19 - 1,75 (m, 15H), 1,60 - 1,25 (m, 8H), 0,78 - 0,65 (m, 2H), 0,44 - 0,34 (m, 2H).

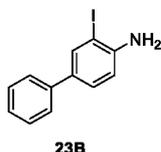
Пример 23. Получение трифторацетата соединения 23



Соединение 23



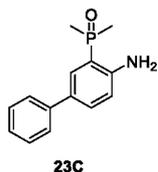
Стадия 1. 3-Йод-[1,1'-бифенил]-4-амин (**23B**)



[0203] [1,1'-Бифенил]-4-амин (**23A**) (846 мг, 5,0 ммоль), йод (1,27 г, 5,0 ммоль) и бикарбонат натрия (1,26 г, 15,0 ммоль) добавляли в смешанный раствор дихлорметана (20 мл) и воды (10 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции органические слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали последовательно насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 × 20 мл) и насыщенным соевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/20-1/5) с получением **23B** (530 мг, выход: 36%).

LCMS, масса/заряд = 296,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Оксид (4-амино-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**23C**)



[0204] В защитной атмосфере азота **23B** (401 мг, 1,36 ммоль), оксид диметилфосфина (117 мг, 1,50 ммоль), фосфат трикалия (318 мг, 1,50 ммоль), ацетат палладия (30 мг, 0,13 ммоль) и 4,5-бисдифенилфосфин-9,9-диметилксантен (79 мг, 0,14 ммоль) добавляли в безводный DMF (20 мл) и обеспечивали реагирование смеси при 150°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду

(20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу разделяли, промывали последовательно водой (20 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10-1/3) с получением **23C** (170 мг, выход: 51%).

LCMS, масса/заряд = 246,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,34- 7,22 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 1,82 (d, 6H).

Стадия 3. Оксид (4-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**23D**)

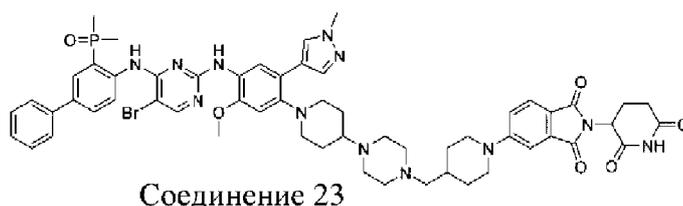


[0205] **23C** (170 мг, 0,69 ммоль) и 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (315 мг, 1,38 ммоль) растворяли в NMP (10 мл); добавляли DIPEA (107 мг, 0,83 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 130°C в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 60 мл этилацетата и 60 мл воды. Органический слой промывали с помощью 30 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/2-1/0) с получением **23D** (240 мг, выход: 80%).

LCMS, масса/заряд = 436,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,37 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 1H), 7,57 - 7,35 (m, 6H), 1,89 (d, 6H).

Стадия 4. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение **23**); 2,2,2-трифторуксусная кислота

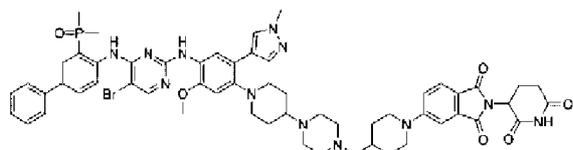


[0206] **4D** (87 мг, 0,12 ммоль) и **23D** (58 мг, 0,13 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (68 мг, 0,36 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1). Необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 23** (30 мг).

LCMS, масса/заряд = 562,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,43 - 8,34 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 3,04 - 2,81 (m, 4H), 2,65 - 2,52 (m, 6H), 2,44 - 2,30 (m, 4H), 2,25 - 1,95 (m, 5H), 1,92 - 1,73 (m, 11H), 1,61 - 1,45 (m, 2H), 1,21 - 1,08 (m, 2H).

Пример 23-1. Получение соединения 23



Соединение 23

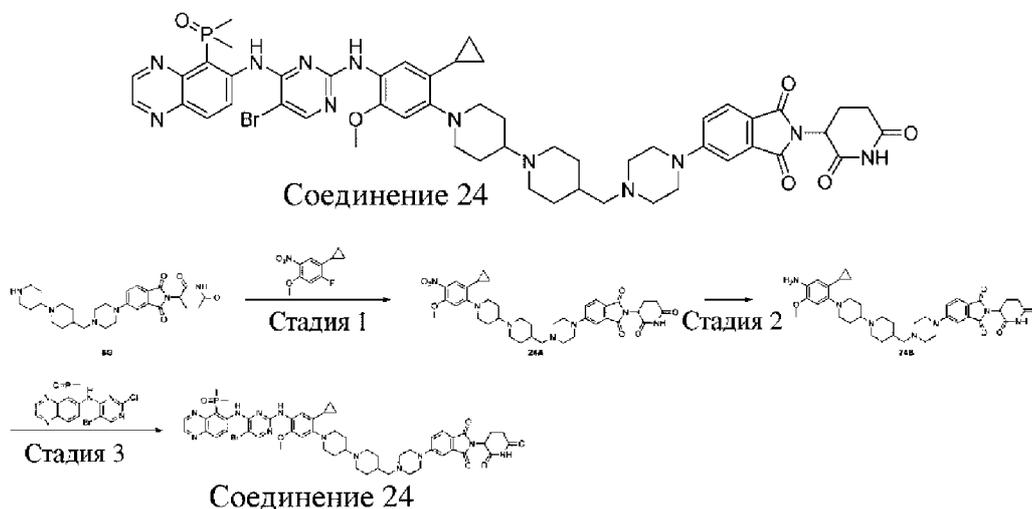
[0207] Трифторацетат **соединения 23** (60 мг) растворяли в 20 мл дихлорметана; добавляли 20 мл воды и 1 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Разделяли органические слои и водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 23** (42 мг).

LCMS, масса/заряд = 562,3 [(M+2H)/2]⁺.

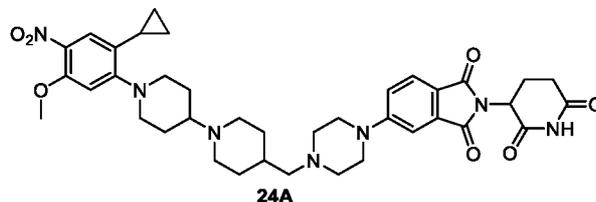
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,31 - 8,22 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 - 7,08 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,10 -

3,93 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,14 - 3,03 (m, 2H), 3,03 - 2,81 (m, 4H), 2,65 - 2,52 (m, 6H), 2,44 - 2,30 (m, 4H), 2,23 - 1,95 (m, 5H), 1,89 - 1,72 (m, 11H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,19 - 1,07 (m, 2H).

Пример 24. Получение соединения 24



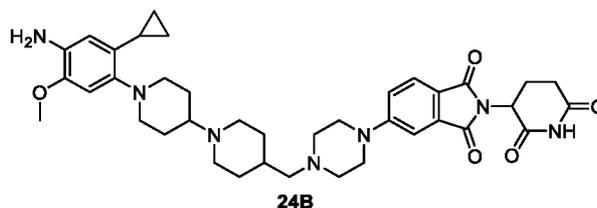
Stадия 1. 5-(4-((1'-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**24A**)



[0208] **8G** (0,84 г, 1,61 ммоль) и 1-циклопропил-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**2E**) (226 мг, 1,07 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли бикарбонат натрия в виде твердого вещества (405 мг, 4,82 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 30 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **24A** в виде желтого твердого вещества (0,61 г, выход: 53%).

LCMS, масса/заряд = 714,4 [M+H]⁺.

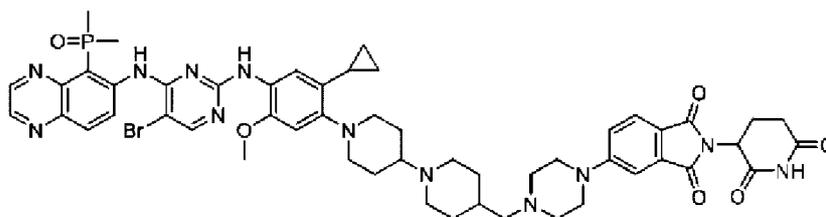
Stадия 2. 5-(4-((1'-(4-Амино-2-циклопропил-5-метоксифенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**24B**)



[0209] **24A** (0,61 г, 0,85 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и воде (1 мл); добавляли хлорид аммония в виде твердого вещества (455 мг, 8,5 ммоль) и железный порошок (476 мг, 8,5 ммоль) и смесь подвергали замещению N_2 3 раза и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл дихлорметана и концентрировали при пониженном давлении. Вещество, полученное при концентрировании при пониженном давлении, растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **24B** в виде желтого твердого вещества (0,32 г, выход: 55%).

LCMS, масса/заряд = 684,4 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 5-(4-((1'-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-2-циклопропил-5-метоксифенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 24)



Соединение 24

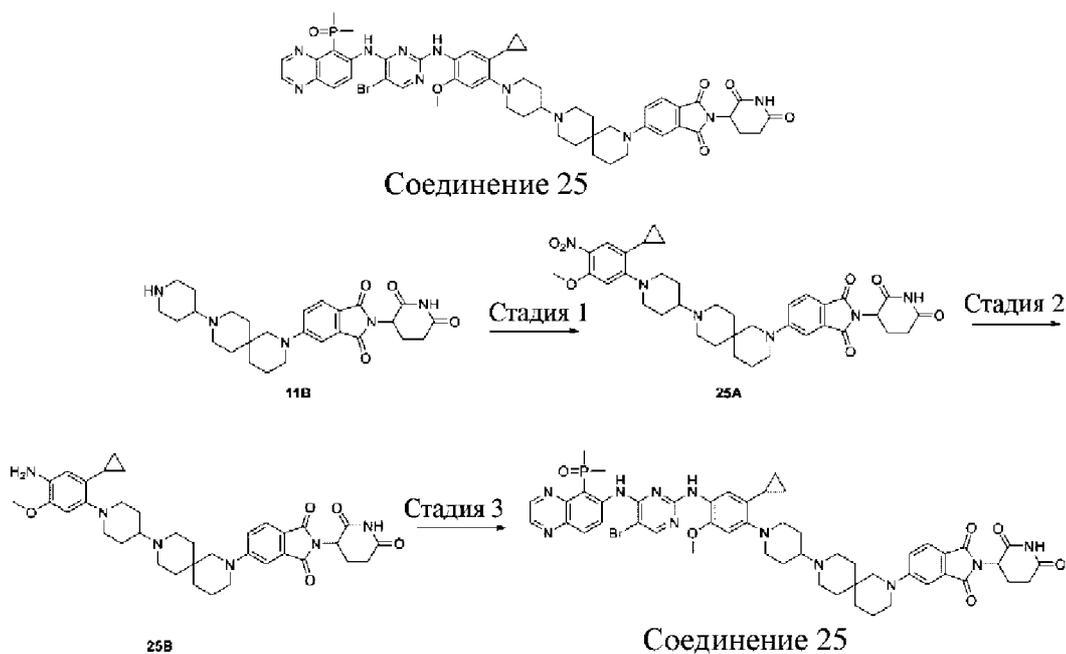
[0210] **24B** (0,32 г, 0,468 ммоль) и **2J** (193 мг, 0,468 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (266 мг, 1,40 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который

дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 24** (60 мг, выход: 12%).

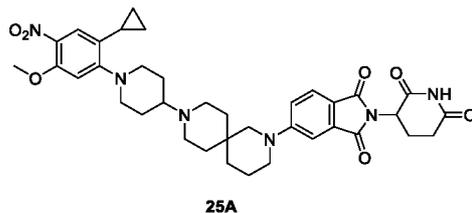
LCMS, масса/заряд = 1059,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,64 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,90 - 8,74 (m, 3H), 8,31 - 8,22 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44 - 3,41 (m, 3H), 3,34 - 3,31 (m, 3H), 2,94 - 2,83 (m, 3H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 4H), 2,24 - 2,07 (m, 5H), 2,06 - 1,97 (m, 7H), 1,89 (s, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 4H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,79 - 0,66 (m, 2H), 0,44 - 0,32 (m, 2H).

Пример 25. Получение соединения 25



Стадия 1. 5-(9-(1-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**25A**)

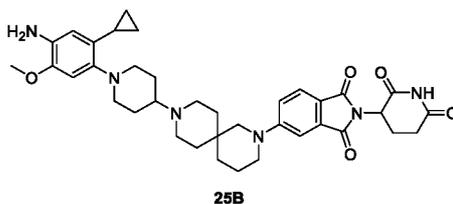


[0211] Гидрохлорид **11B** (728 мг) растворяли в DMSO (10 мл); последовательно добавляли 1-циклопропил-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**2E**) (350 мг, 1,66 ммоль) и

бикарбонат натрия (353 мг, 4,2 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 5 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **25A** (540 мг, выход: 60%).

LCMS, масса/заряд = 685,3 [M+H]⁺.

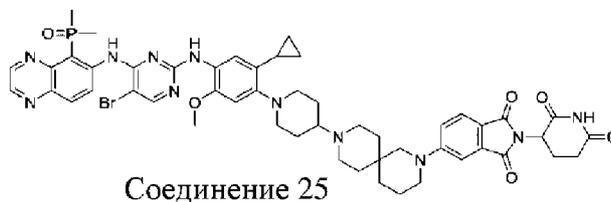
Стадия 2. 5-(9-(1-(4-Амино-2-циклопропил-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**25B**)



[0212] **25A** (540 мг, 0,79 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (16 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (530 мг, 9,5 ммоль) и хлорид аммония (510 мг, 9,5 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 1 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **25B** (250 мг, выход: 48%).

LCMS, масса/заряд = 655,4 [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(9-(1-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-2-циклопропил-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 25**)



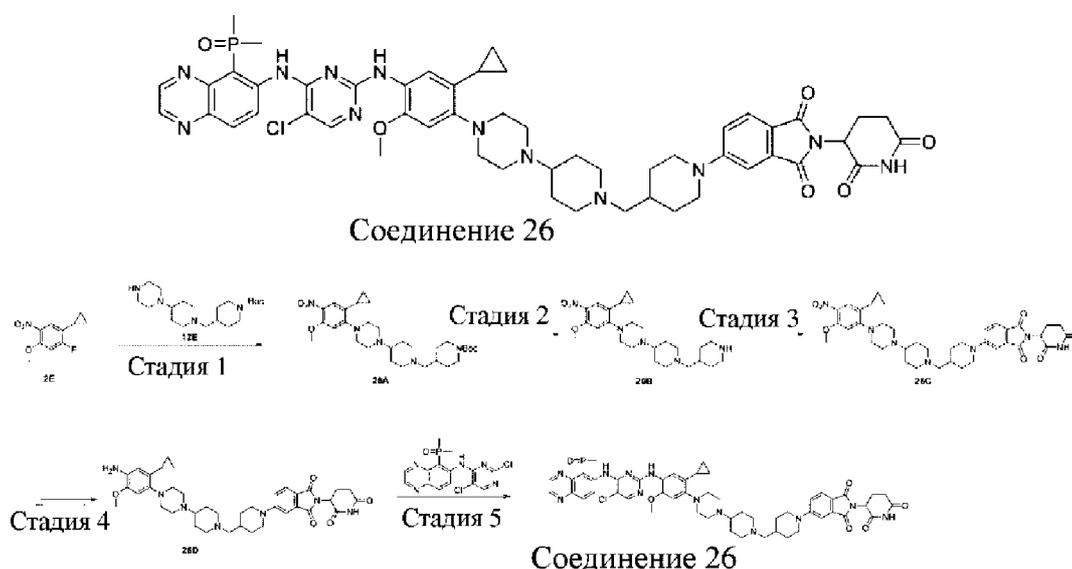
[0213] **25B** (125 мг, 0,19 ммоль) и **2J** (87 мг, 0,21 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (110 мг, 0,57 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой

концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **соединения 25** (40 мг, выход: 25,4%).

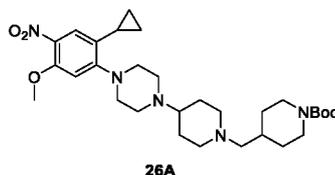
LCMS, масса/заряд = 515,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,65 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,98 - 8,70 (m, 3H), 8,33 - 8,20 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 3H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,76 - 2,53 (m, 7H), 2,14 - 1,82 (m, 11H), 1,76 - 1,37 (m, 12H), 0,74 - 0,64 (m, 2H), 0,44 - 0,27 (m, 2H).

Пример 26. Получение соединения 26



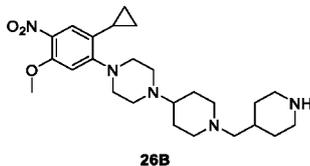
Стадия 1. трет-Бутил-4-((4-(4-(2-циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**26A**)



[0214] **12E** (0,8 г, 2,18 ммоль) и **2E** (0,50 г, 2,4 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл); добавляли карбонат калия (0,59 мг, 4,26 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 120°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 30 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промывали три раза насыщенным солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **26A** (0,6 г, выход: 49%).

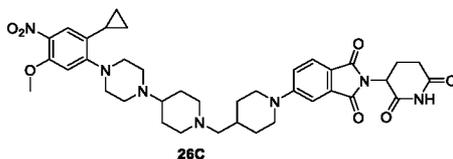
LCMS, масса/заряд = 558,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)-4-(1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)пиперазин (**26B**)



[0215] **26A** (0,6 г, 1,07 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (3,06 г, 26,84 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и рН смеси доводили до рН = 10 с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **26B** (0,5 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

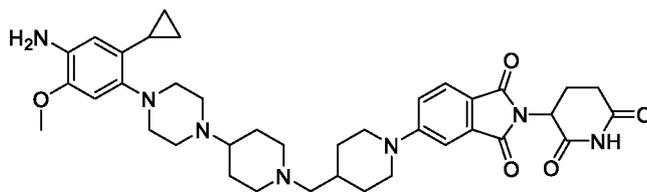
Стадия 3. 5-(4-((4-(4-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**26C**)



[0216] **26B** (0,5 г) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (0,30 г, 1,08 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли DIPEA (0,21 г, 1,62 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан: метанол (об./об.) = 100/1-15/1) с получением **26C** (0,40 г, выход: 52%).

LCMS, масса/заряд = 714,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-(4-((4-(4-(4-Амино-2-циклопропил-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**26D**)

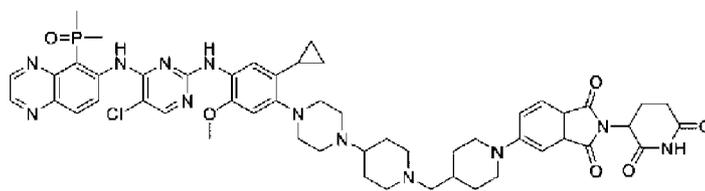


26D

[0217] **26C** (0,40 г, 0,58 ммоль) растворяли в этаноле (12 мл) и воде (3 мл) и смесь нагревали до 80°C. Добавляли смесь хлорида аммония (0,22 г, 4,11 ммоль) и железного порошка (0,23 г, 4,12 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл дихлорметана. Добавляли 10 мл насыщенного солевого раствора в фильтрат. Проводили разделение жидкости. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **26D** (0,31 г, выход: 78%).

LCMS, масса/заряд = 684,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(4-((4-(4-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-2-циклопропил-5-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 26)



Соединение 26

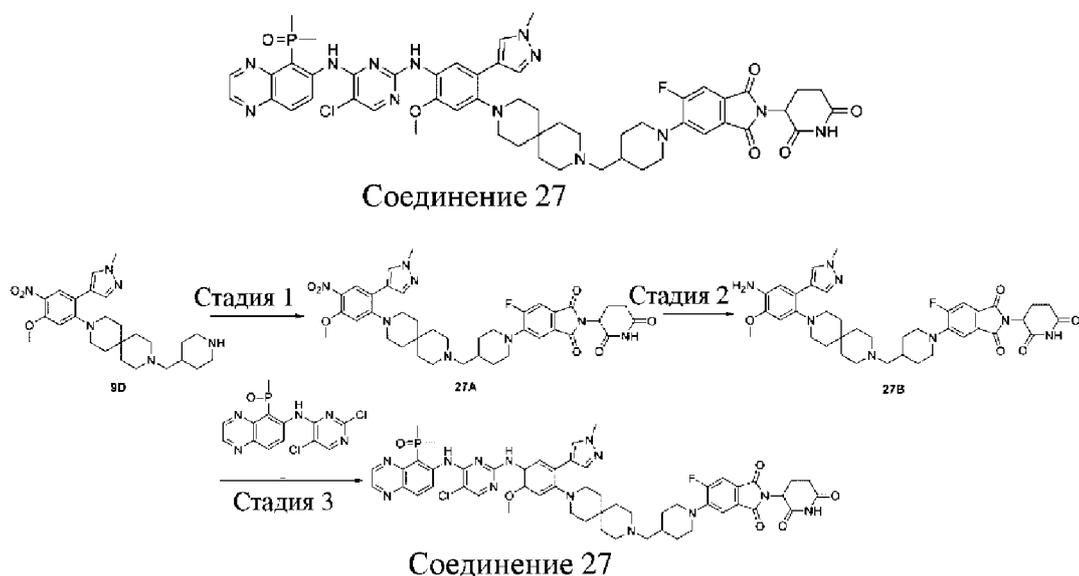
[0218] **26D** (0,31 г, 0,45 ммоль) и **1I** (0,18 г, 0,5 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного

раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 26** (30 мг, выход: 7%).

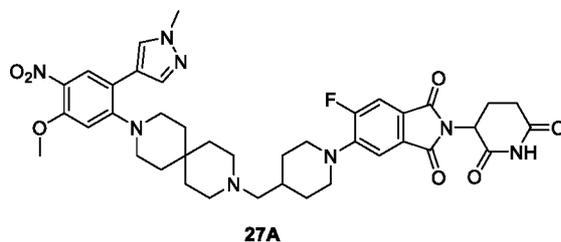
LCMS, масса/заряд = 508,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,06 - 8,91 (m, 1H), 8,90 - 8,80 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,09 - 2,83 (m, 9H), 2,76 - 2,53 (m, 6H), 2,30 - 2,09 (m, 4H), 2,08 - 1,96 (m, 7H), 1,94 - 1,71 (m, 7H), 1,55 - 1,39 (m, 2H), 1,22 - 1,08 (m, 2H), 0,82 - 0,71 (m, 2H), 0,49 - 0,40 (m, 2H).

Пример 27. Получение соединения 27



Стадия 1. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(4-((9-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**27A**)

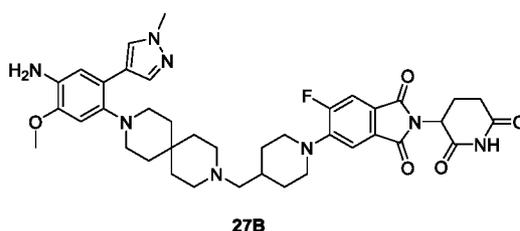


[0219] Гидрохлорид **9D** (0,27 г) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (**5A-1**) (0,16 г, 0,56 ммоль) растворяли в DMSO (15 мл); добавляли по каплям DIPEA (0,22 г, 1,68 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь

подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **27A** в виде желтого твердого вещества (0,30 г, выход: 71%).

LCMS, масса/заряд = 757,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(4-((9-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**27B**)



[0220] **27A** (0,30 г, 0,40 ммоль) растворяли в этаноле (15 мл); добавляли восстановленный железный порошок (0,11 г, 2,00 ммоль), и затем добавляли по каплям водный раствор (5 мл) хлорида аммония (0,11 г, 2,00 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и затем смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **27B** в виде желтого твердого вещества (0,26 г, выход: 89%).

LCMS, масса/заряд = 727,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(4-((9-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 27**)



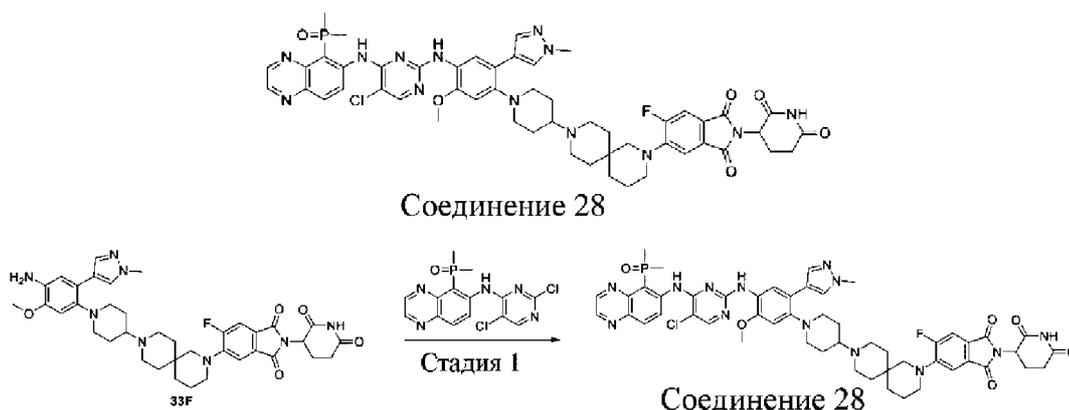
[0221] **27B** (0,13 г, 0,18 ммоль) и **1I** (0,07 г, 0,18 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,10 г, 0,54 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч.

Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **соединения 27** (44 мг, выход: 23%).

LCMS, масса/заряд = 529,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,00 - 8,92 (m, 1H), 8,87 - 8,78 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,44 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 7H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 4H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 7H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 8H), 1,33 - 1,24 (m, 2H).

Пример 28. Получение соединения 28



Стадия 1. 5-(9-(1-(4-((5-Хлор-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 28**)

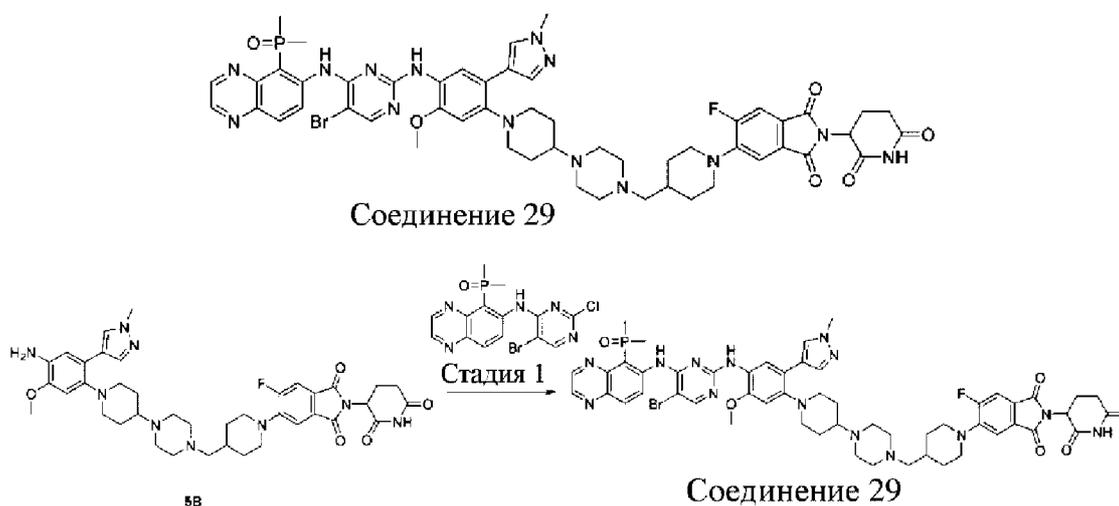
[0222] **33F** (100 мг, 0,14 ммоль) и **1I** (77 мг, 0,21 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (80 мг, 0,42 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью

препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 28** (20 мг, выход: 14%).

LCMS, масса/заряд = 1044,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,04 - 8,91 (m, 1H), 8,83 (dd, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,23 - 3,10 (m, 4H), 3,06 (s, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,70 - 2,52 (m, 6H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 7H), 1,90 - 1,41 (m, 12H), 1,34 - 1,20 (m, 2H).

Пример 29. Получение соединения 29



Стадия 1. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 29**)

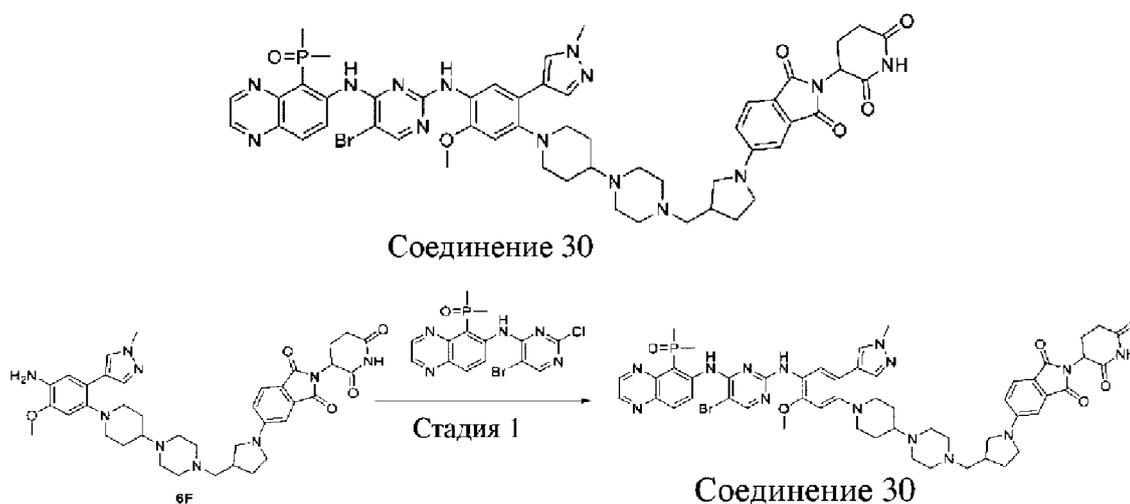
[0223] **5B** (0,16 г, 0,21 ммоль) и **2J** (0,09 г, 0,21 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,12 г, 0,63 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток

очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **соединения 29** (51 мг, выход: 22%).

LCMS, масса/заряд = 559,4 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,68 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,90 - 8,71 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 3H), 2,70 - 2,51 (m, 8H), 2,47-2,10 (m, 7H), 2,07 - 1,95 (m, 7H), 1,90 - 1,68 (m, 5H), 1,66 - 1,43 (m, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 2H).

Пример 30. Получение соединения 30



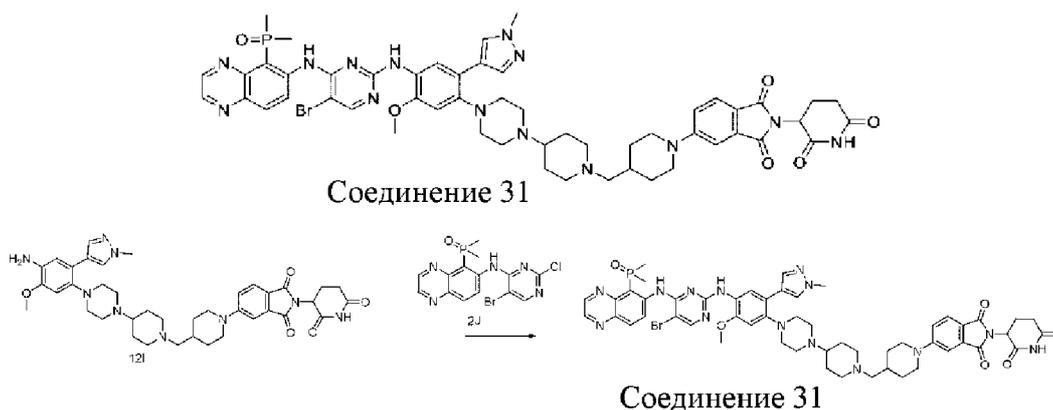
Стадия 1. 5-(3-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 30**)

[0224] **6F** (0,11 г, 0,15 ммоль) и **2J** (0,06 г, 0,15 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,09 г, 0,45 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **соединения 30** (31 мг, выход: 19%).

LCMS, масса/заряд = 543,3 [(M+2H)/2]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,67 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,90 - 8,75 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 - 7,46 (m, 3H), 6,93 - 6,79 (m, 3H), 5,05 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,19 - 3,06 (m, 3H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,75 - 2,52 (m, 9H), 2,47 - 2,08 (m, 8H), 2,07 - 1,96 (m, 7H), 1,91 - 1,69 (m, 3H), 1,66 - 1,49 (m, 2H).

Пример 31. Получение соединения 31



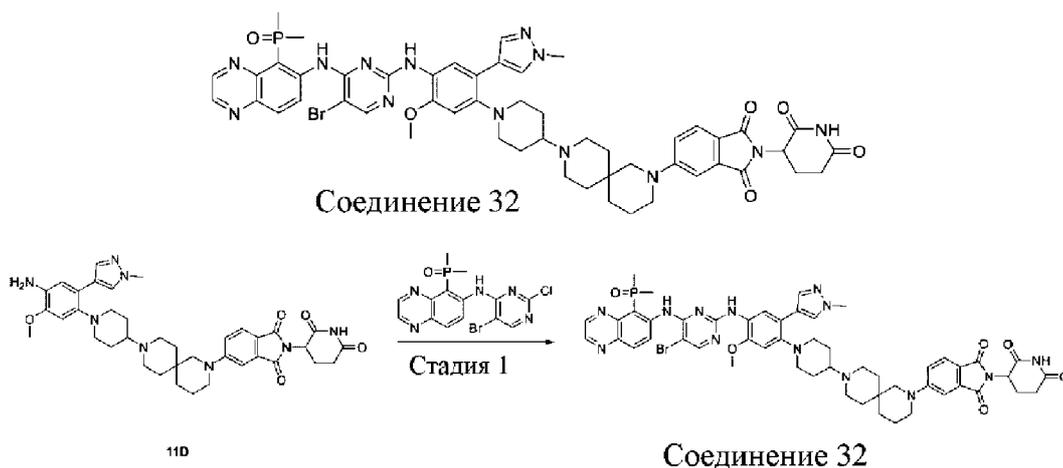
Стадия 1. 5-(4-((4-(4-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 31**)

[0225] **12I** (0,25 г, 0,34 ммоль) и **2J** (0,18 г, 0,44 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали с получением твердого вещества, которое растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 31** (30 мг, выход: 8%).

LCMS, масса/заряд = 550,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,68 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,88 - 8,75 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,03 - 2,82 (m, 9H), 2,69 - 2,52 (m, 6H), 2,24 - 2,08 (m, 3H), 2,07 - 1,96 (m, 7H), 1,93 - 1,73 (m, 7H), 1,51 - 1,37 (m, 2H), 1,21 - 1,08 (m, 2H).

Пример 32. Получение соединения 32



Стадия 1. 5-(9-(1-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 32**)

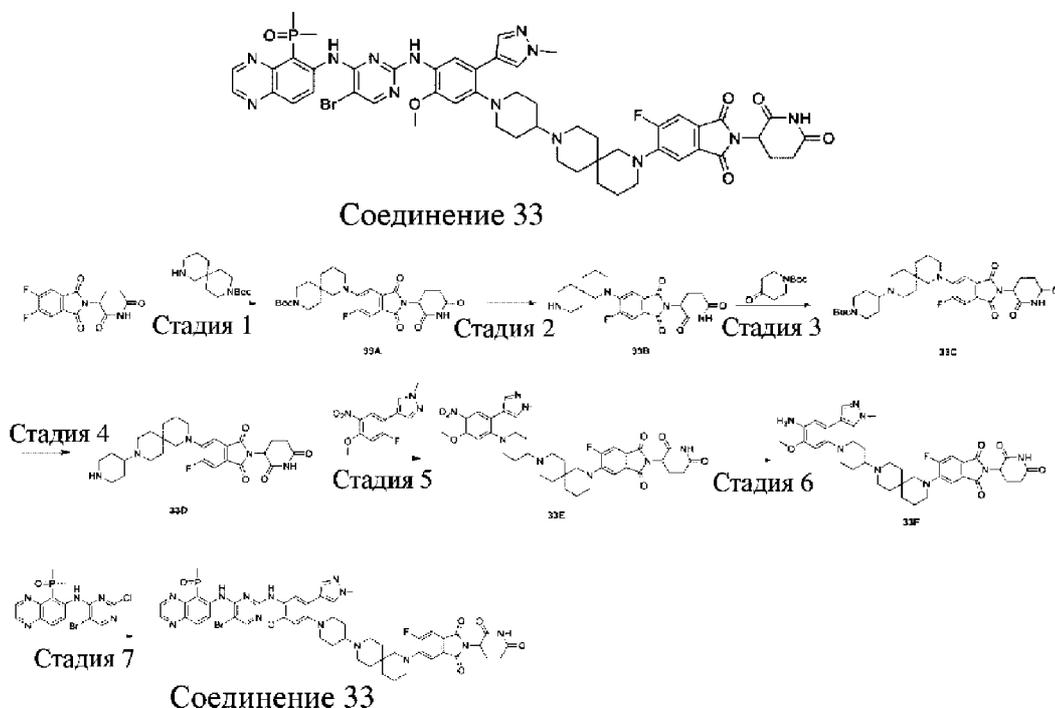
[0226] **11D** (100 мг, 0,14 ммоль) и **2J** (0,21 г, 0,51 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (87 мг, 0,46 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 32** (22 мг, выход: 15%).

LCMS, масса/заряд = 1070,3 [M+H]⁺.

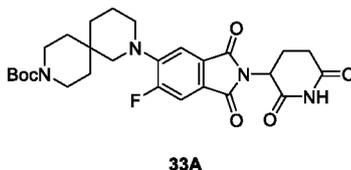
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,66 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,88 - 8,73 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 - 7,46 (m, 3H), 7,34 - 7,16 (m, 2H), 6,81 (s,

1H), 5,05 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,51 - 3,35 (m, 4H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 1H), 2,69 - 2,52 (m, 6H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 8H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,70 - 1,34 (m, 11H).

Пример 33. Получение соединения 33



Стадия 1. трет-Бутил-2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (**33A**)



[0227] 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (**5A-1**) (700 мг, 2,38 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); последовательно добавляли трет-бутил-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилат (786 мг, 3,09 ммоль) и бикарбонат натрия (800 мг, 9,52 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **33A** в виде желтого твердого вещества (0,6 г, выход: 48%).

LCMS, масса/заряд = 529,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**33B**)



33B

[0228] **33A** (600 мг, 1,14 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (2 М, 6 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и рН смеси доводили до рН = 9-10 с помощью 1 М водного раствора NaOH. Проводили разделение жидкости. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением **33B** (462 мг, выход: 95%).

Стадия 3. трет-Бутил-4-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**33C**)

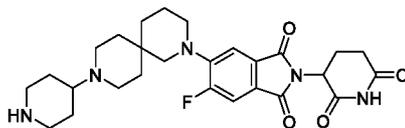


33C

[0229] **33B** (462 мг, 1,08 ммоль) и N-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидон (279 мг, 1,40 ммоль) растворяли в DMAc (8 мл) и добавляли уксусную кислоту (65 мг, 1,08 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (342 мг, 1,61 ммоль), и обеспечивали реагирование полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре, и смесь экстрагировали посредством добавления 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **33C** (400 мг, выход: 61%).

LCMS, масса/заряд = 612,3 [M+H]⁺.

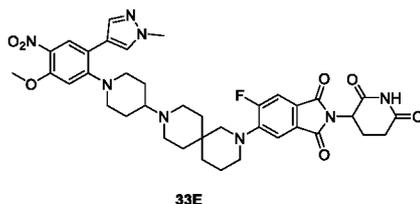
Стадия 4. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(9-(пиперидин-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**33D**); HCl



33D

[0230] **33C** (400 мг, 0,65 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (2 н., 6 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

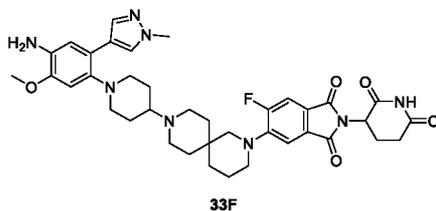
Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(9-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**33E**)



[0231] Необработанный гидрохлорид **33D** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (5 мл); последовательно добавляли 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (196 мг, 0,78 ммоль) и бикарбонат натрия (202 мг, 2,4 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 5 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **33E** (178 мг, выход: 37%).

LCMS, масса/заряд = 743,3 [M+H]⁺.

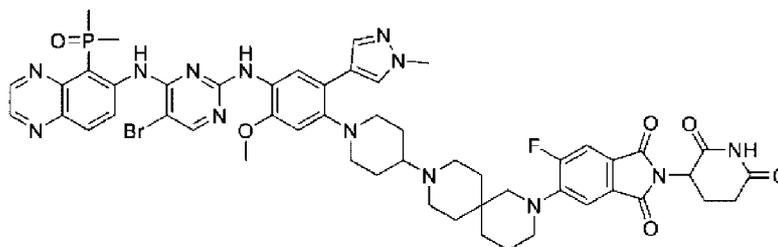
Стадия 6. 5-(9-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**33F**)



[0232] **33E** (178 мг, 0,24 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (67 мг, 1,20 ммоль) и хлорид аммония (64 мг, 1,20 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 1 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством

колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **33F** (100 мг, выход: 58%).

Стадия 7. 5-(9-(1-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 33**)



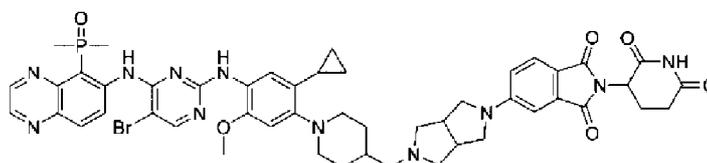
Соединение 33

[0233] **33F** (100 мг, 0,14 ммоль) и **2J** (87 мг, 0,21 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (80 мг, 0,42 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 33** (30 мг, выход: 20%).

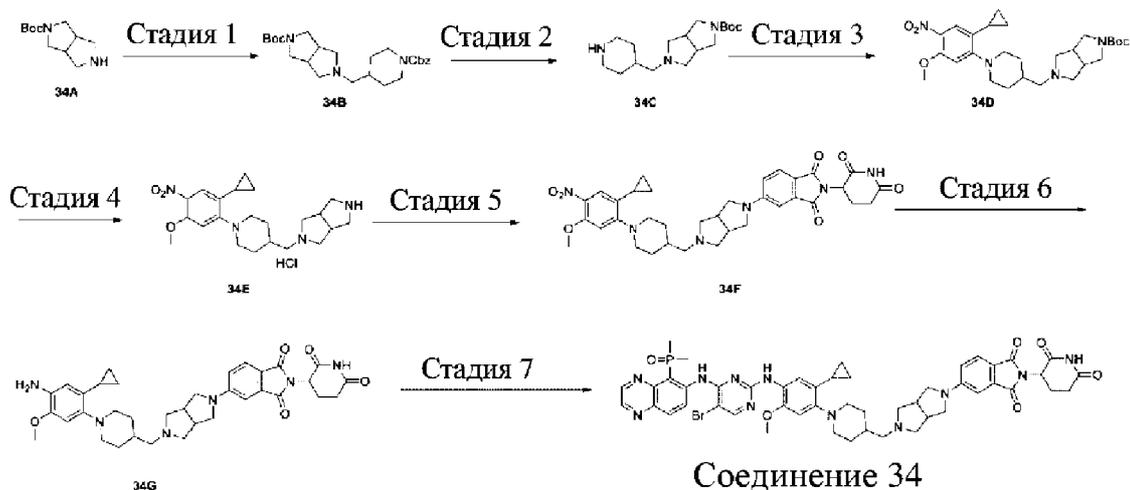
LCMS, масса/заряд = 1088,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,66 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,90 - 8,73 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,24 - 2,99 (m, 7H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 7H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 7H), 1,89 - 1,39 (m, 12H).

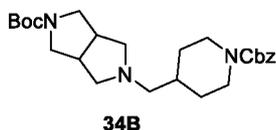
Пример 34. Получение соединения 34



Соединение 34



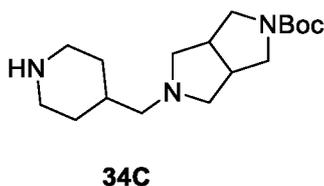
Стадия 1. трет-Бутил-5-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (**34B**)



[0234] 2-трет-Бутоксикарбонил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол (**34A**) (1,06 г, 5 ммоль) и бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (2,47 г, 10 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (18 мл) и добавляли уксусную кислоту (600 мг, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,18 г, 15 ммоль), и обеспечивали реагирование полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре, и смесь экстрагировали посредством добавления 20 мл водного раствора гидроксида натрия (4 н.) и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением необработанного вещества **34B** (3,55 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 444,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-5-(пиперидин-4-илметил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (**34C**)

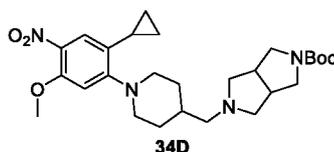


[0235] **34B** (3,55 г, 5 ммоль) растворяли в аммиаке/метаноле (30 мл); добавляли палладий на углеводе (вес. % = 10%, 355 мг) и смесь подвергали замещению водородом

3 раза, перемешивали в атмосфере водорода (давление из баллона) при комнатной температуре в течение 3 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **34C** (474 мг, выход: 31%).

LCMS, масса/заряд = 310,3 [M+H]⁺.

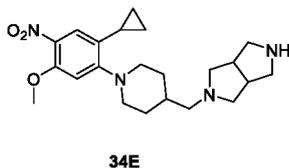
Стадия 3. трет-Бутил-5-((1-(2-циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (**34D**)



[0236] **2E** (356 мг, 1,69 ммоль) и **34C** (474 мг, 1,53 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли карбонат калия (634 мг, 4,59 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 120°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 60 мл этилацетата и 60 мл воды. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением необработанного вещества **34D** (766 мг), которое непосредственно применяли для последующей реакции.

LCMS, масса/заряд = 501,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. Гидрохлорид 2-((1-(2-циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)октагидропирроло[3,4-с]пиррола (**34E**); HCl

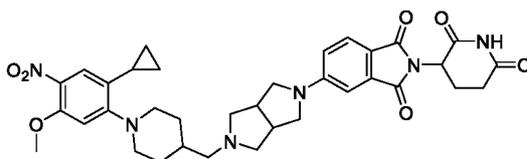


[0237] Раствор хлороводородной кислоты в диоксане (4 н., 6 мл, 24 ммоль) добавляли в необработанное вещество **34D** (766 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли (6 мл). Реакционный раствор обрабатывали, пока не получали прозрачный раствор, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и подвергали LCMS для контроля процесса прохождения реакции. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с

получением необработанного гидрохлорида **34E**, который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 401,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(5-((1-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**34F**)

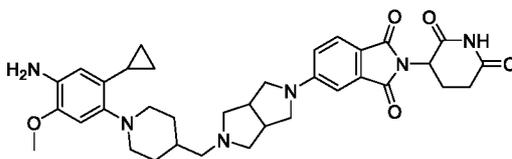


34F

[0238] Необработанный гидрохлорид **34E** с предыдущей стадии и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (422 мг, 1,53 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли DIPEA (593 мг, 4,59 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан: метанол (об./об.) = 100/1-30/1) с получением **34F** (611 мг, выход: 61%).

LCMS, масса/заряд = 657,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(5-((1-(4-Амино-2-циклопропил-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**34G**)



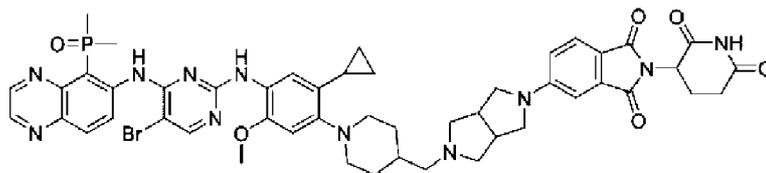
34G

[0239] **34F** (611 мг, 0,93 ммоль) растворяли в метаноле (12 мл) и воде (3 мл) и смесь нагревали до 80°C. Добавляли смесь хлорида аммония (611 мг, 11,5 ммоль) и железного порошка (611 мг, 11 ммоль). При данной температуре полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл дихлорметана. Добавляли 10 мл насыщенного солевого раствора в фильтрат. Проводили разделение жидкости. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток

подвергали очистке с использованием препаративного планшета (DCM/MeOH = 10/1) с получением **34G** (140 мг, выход: 24%).

LCMS, масса/заряд = 627,3 [M+H]⁺.

Стадия 7. 5-(5-((1-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-2-циклопропил-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 34**)



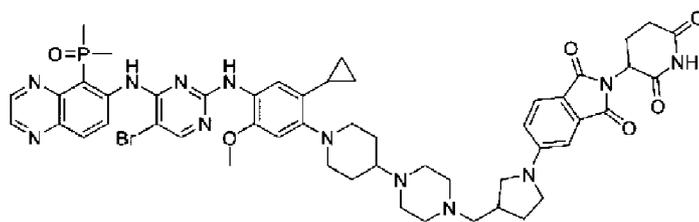
Соединение 34

[0240] **34G** (0,14 г, 0,22 ммоль) и **2J** (92 мг, 0,22 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (127 мг, 0,67 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 34** (35 мг, выход: 16%).

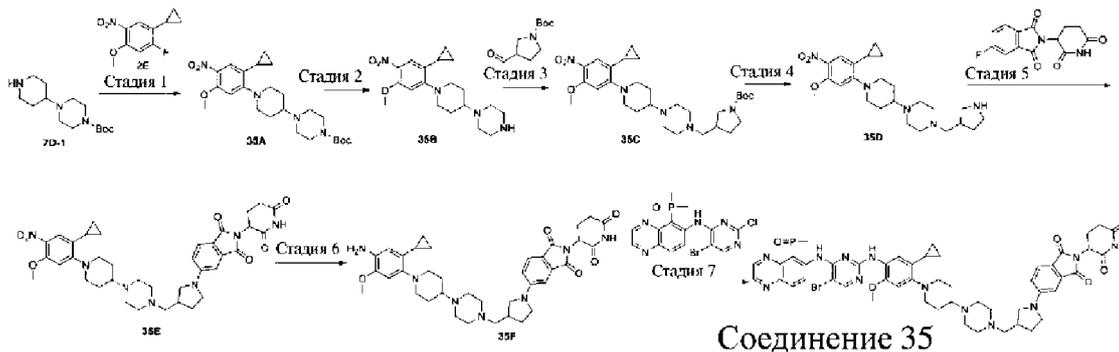
LCMS, масса/заряд = 501,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,64 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,90 - 8,61 (m, 3H), 8,31 - 8,10 (m, 2H), 7,95 - 7,78 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,03 - 6,65 (m, 4H), 5,04 (dd, 1H), 3,79 - 3,63 (m, 5H), 3,29 - 3,13 (m, 4H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 2,93 - 2,80 (m, 1H), 2,74 - 2,59 (m, 4H), 2,59 - 2,48 (m, 4H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 2,12 - 1,92 (m, 8H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,37 - 1,24 (m, 2H), 0,73 - 0,58 (m, 2H), 0,43 - 0,20 (m, 2H).

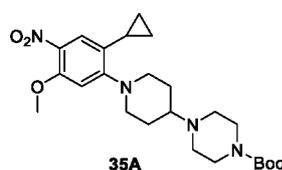
Пример 35. Получение соединения 35



Соединение 35



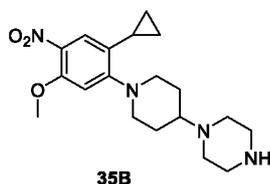
Стадия 1. трет-Бутил-4-(1-(2-циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**35A**)



[0241] трет-Бутил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**7D-1**) (0,51 г, 1,89 ммоль), 1-циклопропил-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**2E**) (0,40 г, 1,89 ммоль) и карбонат калия (0,78 г, 5,67 ммоль) смешивали и растворяли в DMSO (15 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **35A** (340 мг, выход: 39%).

LCMS, масса/заряд = 461,3 [M+H]⁺.

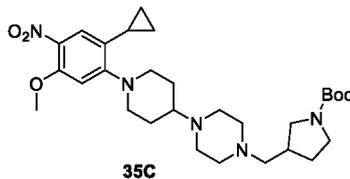
Стадия 2. 1-(1-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин (соединение **35B**)



[0242] **35A** (0,34 г, 0,74 ммоль) растворяли в DCM (15 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 30 мл дихлорметана и pH смеси доводили до pH = 9-10 с помощью 1 н. водного раствора NaOH. Проводили разделение жидкости. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением **35B** (265 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 361,3 [M+H]⁺.

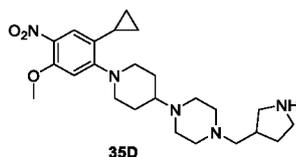
Стадия 3. трет-Бутил-3-((4-(1-(2-циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат (**соединение 35C**)



[0243] **35B** (0,27 г, 0,74 ммоль) и трет-бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилат (0,18 г, 0,89 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (0,09 г, 1,48 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,31 г, 1,48 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч, рН смеси доводили до основного рН посредством добавления 1 н. водного раствора гидроксида натрия и смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 для удаления примесей, дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1 со сбором продукта) с получением **35C** (400 мг, выход: 99%).

LCMS, масса/заряд = 544,3 [M+H]⁺.

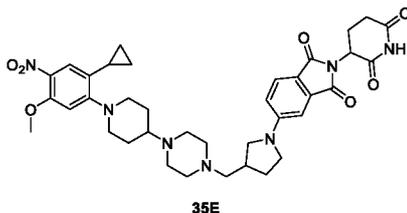
Стадия 4. 1-(1-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-4-(пирролидин-3-илметил)пиперазин (**35D**)



[0244] **35C** (0,40 г, 0,74 ммоль) растворяли в DCM (15 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 30 мл дихлорметана и рН смеси доводили до рН = 9-10 с помощью 1 н. водного раствора NaOH. Проводили разделение жидкости. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением **35D** (305 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 444,3 [M+H]⁺.

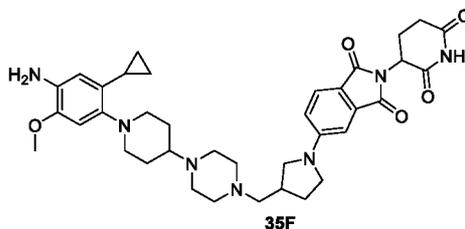
Стадия 5. 5-(3-((4-(1-(2-Циклопропил-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**35E**)



[0245] **35D** (0,31 г, 0,69 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион (0,19 г, 0,69 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли по каплям DIPEA (0,27 г, 2,07 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **35E** (365 мг, выход: 76%).

LCMS, масса/заряд = 700,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(3-((4-(1-(4-Амино-2-циклопропил-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**35F**)

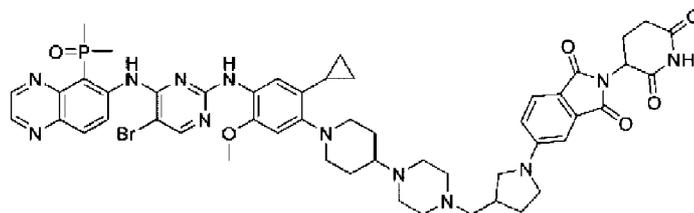


[0246] **35E** (0,18 г, 0,26 ммоль) растворяли в этаноле (15 мл); добавляли восстановленный железный порошок (0,07 г, 1,30 ммоль), и затем добавляли по каплям водный раствор (5 мл) хлорида аммония (0,07 г, 1,30 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и затем смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **35F** (170 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 670,3 [M+H]⁺.

Стадия 7. 5-(3-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((5-(диметилфосфорил)хиноксалин-6-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-2-циклопропил-5-метоксифенил)пиперидин-4-

ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 35**)



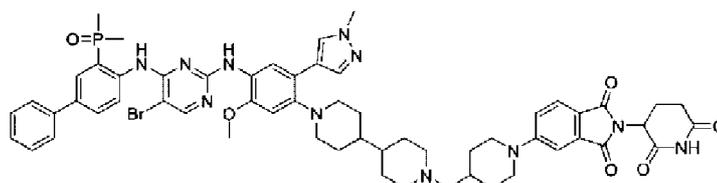
Соединение 35

[0247] **35F** (0,17 г, 0,25 ммоль) и **2J** (0,10 г, 0,25 ммоль) растворяли в DMF (12 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,14 г, 0,75 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 35** (80 мг, выход: 31%).

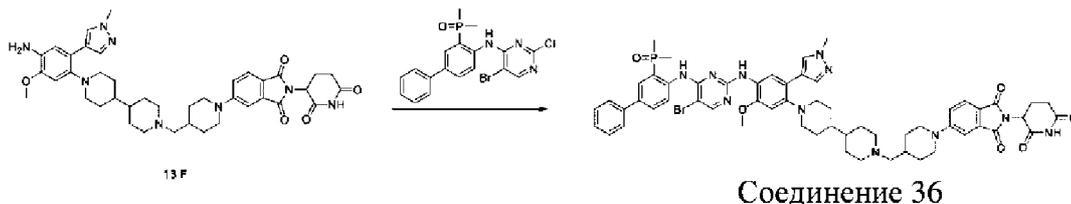
LCMS, масса/заряд = 523,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,65 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,89 - 8,74 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,76 - 2,52 (m, 9H), 2,48 - 2,27 (m, 7H), 2,17-2,07 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 7H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 0,79 - 0,64 (m, 2H), 0,46 - 0,31 (m, 2H).

Пример 36. Получение соединения 36



Соединение 36



Соединение 36

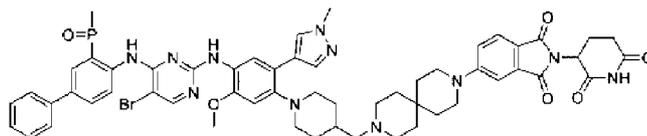
Стадия 1. 5-(4-((1'-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 36**)

[0248] **13F** (315 мг, 0,44 ммоль) и **23D** (224 мг, 0,51 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (251 мг, 1,32 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 36** (110 мг, выход: 22%).

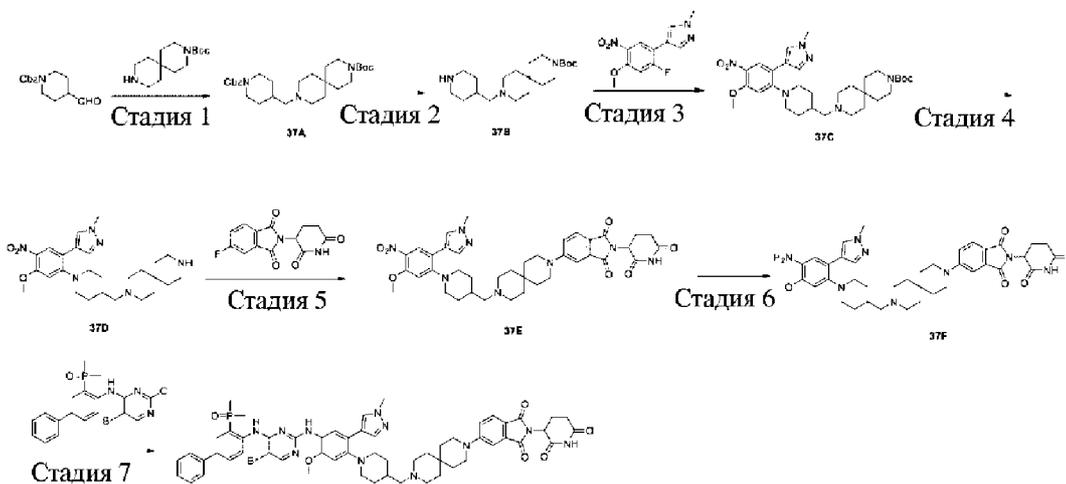
LCMS, масса/заряд = 561,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,44 - 8,33 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 3,03 - 2,81 (m, 5H), 2,64 - 2,52 (m, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 10H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,34 - 1,04 (m, 10H).

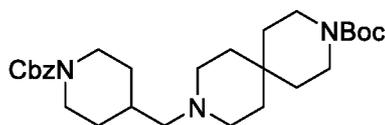
Пример 37. Получение соединения 37



Соединение 37



Стадия 1. трет-Бутил-9-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дизаспиرو[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**37A**)

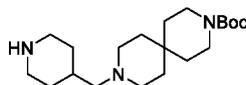


37A

[0249] Соединение бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (6,0 г, 24,26 ммоль) и трет-бутил-3,9-дизаспиرو[5.5]ундекан-3-карбоксилат (8,0 г, 31,45 ммоль) растворяли в DMAC (100 мл); десять капель уксусной кислоты добавляли по каплям (с помощью пластиковой пипетки одноразового использования объемом 3 мл) и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,7 г, 36,33 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре, pH смеси доводили до основного pH посредством добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали последовательно водой (200 мл × 2) и насыщенным солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **37A** (10 г, выход: 85%).

LCMS, масса/заряд = 486,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-9-(пиперидин-4-илметил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**37B**)

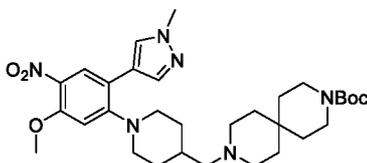


37B

[0250] **37A** (4,2 г, 8,65 ммоль) и палладий на углероде (2,5 г, 10 вес. %) последовательно добавляли и растворяли в 60 мл метанола. Смесь подвергали замещению водородом три раза, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 25/1-10/1) с получением **37B** (2,8 г, выход: 92%).

LCMS, масса/заряд = 352,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-9-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**37C**)

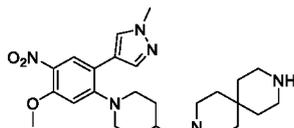


37C

[0251] **37B** (1,6 г, 4,55 ммоль) и 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (1,49 г, 5,93 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл); добавляли бикарбонат натрия (1,53 г, 18,2 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **37C** (1,4 г, выход: 53%).

LCMS, масса/заряд = 583,3 [M+H]⁺.

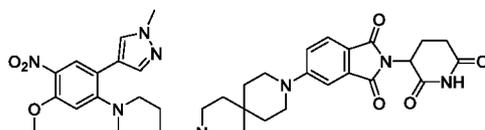
Стадия 4. 3-((1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан (**37D**); HCl



37D

[0252] **37C** (1,2 г, 2,06 ммоль) растворяли в метаноле (4 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (2 н., 15 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**37E**)

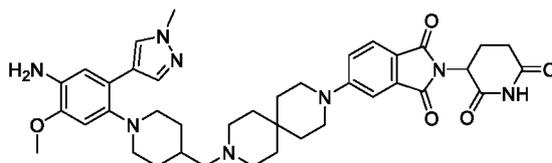


37E

[0253] Необработанный гидрохлорид **37D** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (20 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (683 мг, 2,47 ммоль) и бикарбонат натрия (692 мг, 8,24 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **37E** (1,4 г, выход: 92%).

LCMS, масса/заряд = 739,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(9-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**37F**)



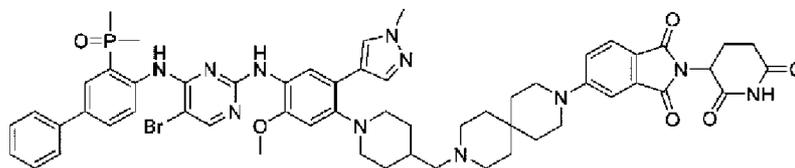
37F

[0254] **37E** (1,0 г, 1,35 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (375 мг, 6,71 ммоль) и хлорид аммония (361 мг, 6,75 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в

течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **37F** (700 мг, выход: 73%).

LCMS, масса/заряд = 709,4 [M+H]⁺.

Стадия 7. 5-(9-((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 37**)



Соединение 37

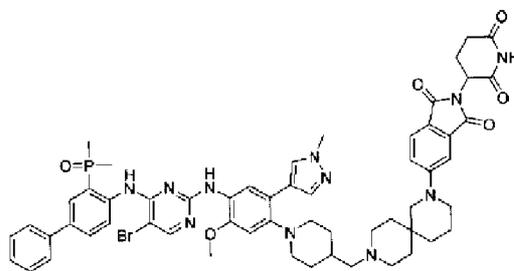
[0255] **37F** (200 мг, 0,28 ммоль) и **23D** (148 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 37** (84 мг, выход: 27%).

LCMS, масса/заряд = 1108,4 [M+H]⁺.

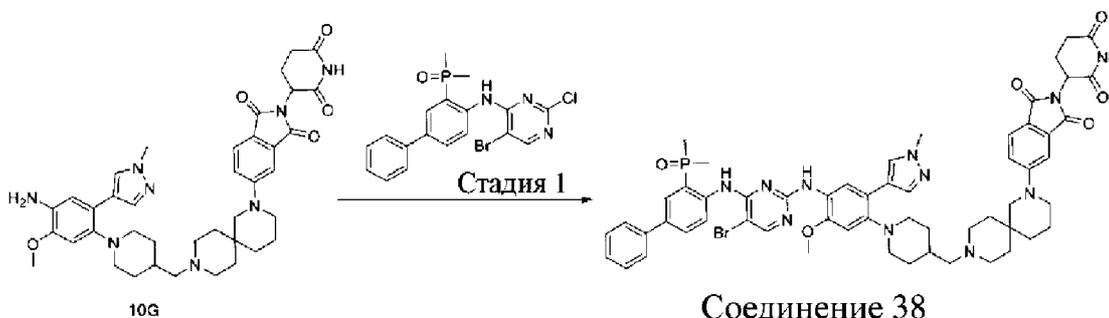
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,61 - 7,49 (m, 3H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76

(s, 3H), 3,53 - 3,39 (m, 4H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 4H), 2,43 - 2,28 (m, 4H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,83 (d, 6H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,62 - 1,43 (m, 9H), 1,35 - 1,23 (m, 2H).

Пример 38. Получение соединения 38



Соединение 38



Соединение 38

Стадия 1. 5-(9-(((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 38**)

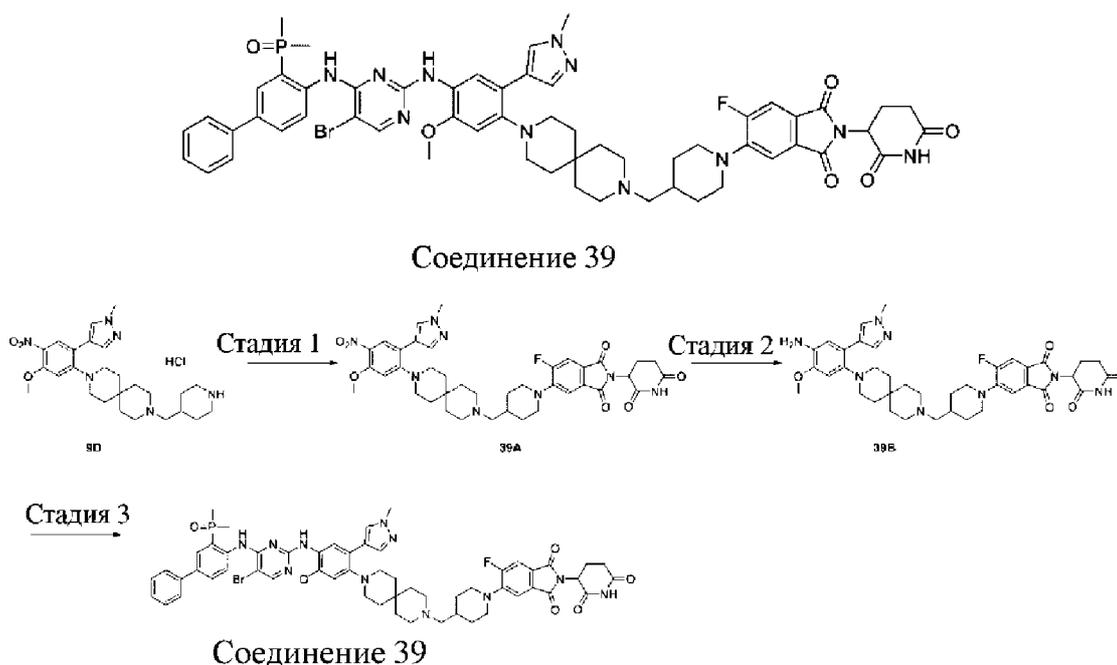
[0256] **10G** (0,08 г, 0,11 ммоль) и **23D** (0,05 г, 0,11 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,06 г, 0,33 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия,

экстрагировали с помощью дихлорметана, концентрировали и высушивали с получением соединения **38** (30 мг, выход: 25%).

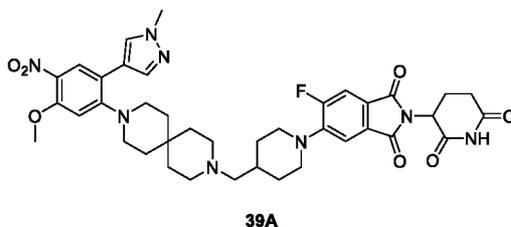
LCMS, масса/заряд = 554,9 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,62 - 7,48 (m, 3H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,55 - 3,33 (m, 4H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,51 (m, 4H), 2,49 - 2,07 (m, 6H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,78 - 1,25 (m, 13H).

Пример 39. Получение соединения **39**



Стадия 1. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(4-((9-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**39A**)

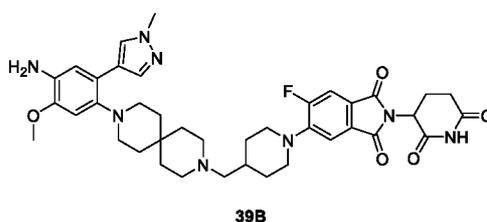


[0257] Гидрохлорид **9D** (820 мг) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (**5A-1**) (557 мг, 1,89 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли N,N-диизопропилэтиламин (413 мг, 3,2 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и

экстрагировали посредством добавления 60 мл этилацетата и 60 мл воды. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол (об./об.) = 100/1-15/1) с получением **39A** (0,91 г, выход: 76%).

LCMS, масса/заряд = 757,3 [M+H]⁺.

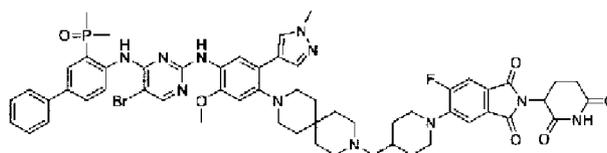
Стадия 2. 5-(4-((9-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**39B**)



[0258] **39A** (910 мг, 1,2 ммоль) растворяли в смеси метанол/вода (8 мл, 3: 1); последовательно добавляли железный порошок (910 мг, 17 ммоль) и хлорид аммония (66,9 мг, 17,8 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **39B** (345 мг, выход: 39%).

LCMS, масса/заряд = 727,4 [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(4-((9-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 39**)



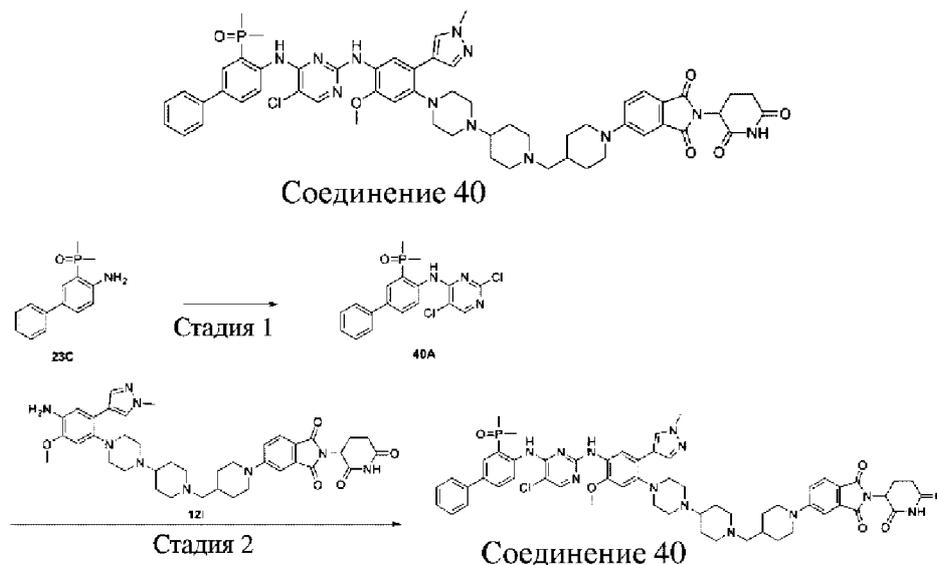
[0259] **39B** (154 мг, 0,21 ммоль) и **23D** (99 мг, 0,23 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (119,8 мг, 0,63 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной

температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением необработанного вещества. Полученное необработанное вещество разделяли и очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии с получением **соединения 39** (35 мг, выход: 15%).

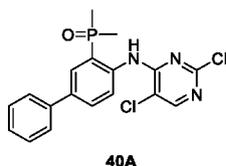
LCMS, масса/заряд = 563,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,23 - 10,92 (m, 2H), 8,45 - 8,34 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,09 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 2,99 - 2,69 (m, 7H), 2,65 - 2,51 (m, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 4H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,90 - 1,64 (m, 9H), 1,62 - 1,39 (m, 8H), 1,32 - 1,23 (m, 2H).

Пример 40. Получение соединения 40



Стадия 1. Оксид (4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**40A**)

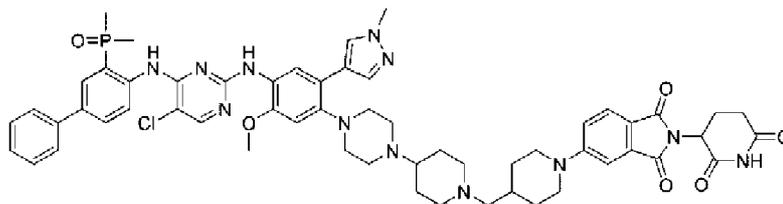


[0260] 23C (4,3 г, 17,5 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (6,4 г, 34,9 ммоль) растворяли в 50 мл NMP; добавляли DIPEA (2,7 г, 20,9 ммоль) и смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 80 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем

очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат (об./об.) = 10/1-1/10) с получением **40А** (5,7 г, выход: 83%).

LCMS, масса/заряд = 392,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(4-((4-(4-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 40**)



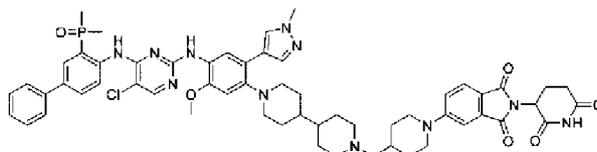
Соединение 40

[0261] **12I** (0,20 г, 0,28 ммоль) и **40А** (0,18 г, 0,46 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 40** (12 мг, выход: 4%).

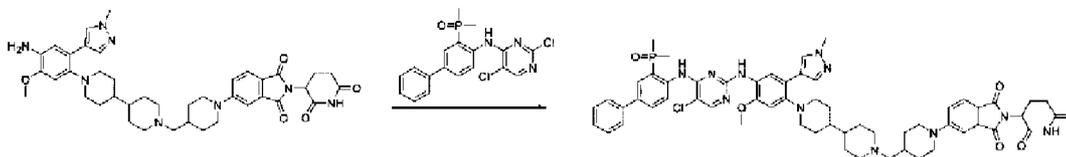
LCMS, масса/заряд = 540,4 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,54 - 8,45 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,02 - 2,81 (m, 9H), 2,69 - 2,53 (m, 6H), 2,26 - 2,09 (m, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 13H), 1,49 - 1,41 (m, 2H), 1,17 - 1,11 (m, 2H).

Пример 41. Получение соединения 41



Соединение 41



13F

Соединение 41

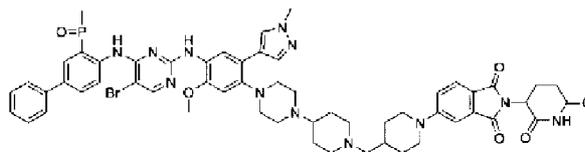
5-(4-((1'-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 41)

[0262] 13F (235 мг, 0,33 ммоль) и 40А (157 мг, 0,4 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (188 мг, 0,99 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением соединения 41 (82 мг, выход: 23%).

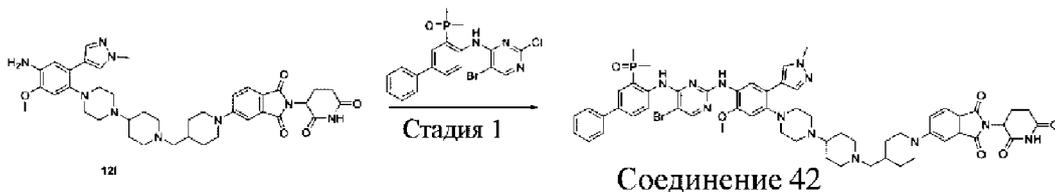
LCMS, масса/заряд = 539,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,54 - 8,42 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,15 - 3,04 (m, 2H), 3,03 - 2,79 (m, 5H), 2,64 - 2,52 (m, 4H), 2,17 - 1,97 (m, 3H), 1,89 - 1,65 (m, 14H), 1,37 - 1,05 (m, 9H).

Пример 42. Получение соединения 42



Соединение 42

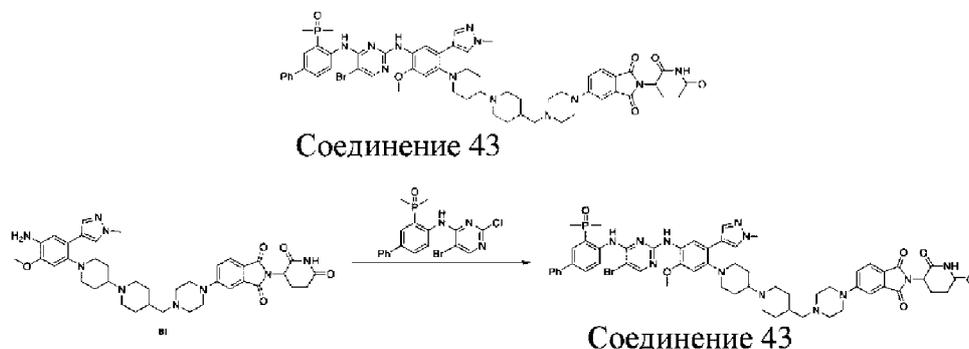


5-(4-(((4-(4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 42**)

[0263] **12I** (0,20 г, 0,28 ммоль) и **23D** (0,17 г, 0,39 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 42** (12 мг, выход: 4%).

LCMS, масса/заряд = 562,4 [(M+2H)/2]⁺.

Пример 43. Получение соединения 43



5-(4-(((1'-4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-

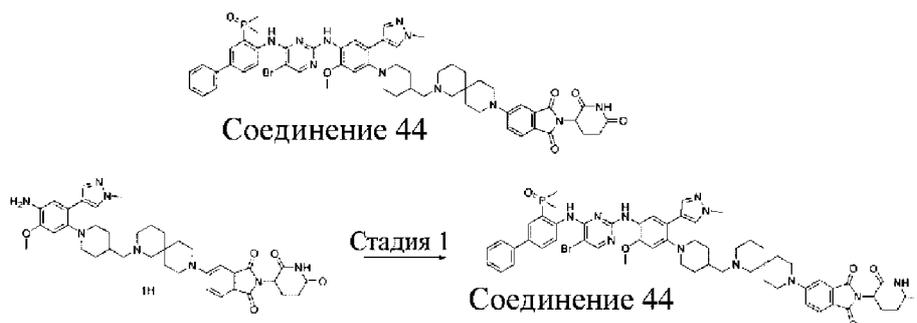
ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
(соединение 43)

[0264] **8I** (180 мг, 0,249 ммоль) и **23D** (109 мг, 0,25 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (142 мг, 0,747 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 43** (84 мг). Добавляли в **трифторацетат соединения 43** 20 мл дихлорметана и 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 43** (60 мг, выход: 21%).

LCMS, масса/заряд = 1123,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,77 (d, 6H), 3,48 - 3,39 (m, 4H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 4H), 2,49 - 2,45 (m, 3H), 2,20 - 2,12 (m, 4H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,83 (d, 6H), 1,78 - 1,71 (m, 4H), 1,62 - 1,48 (m, 5H), 1,17 - 1,14 (m, 2H).

Пример 44. Получение соединения 44



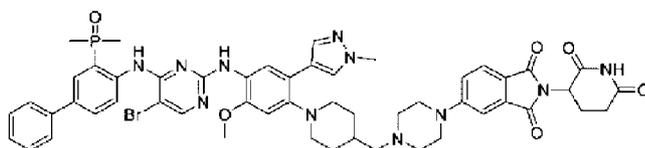
5-(2-((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-9-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
(соединение 44)

[0265] **1Н** (142 мг, 0,2 ммоль) и **23D** (99 мг, 0,23 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 44** (34 мг, выход: 15,3%).

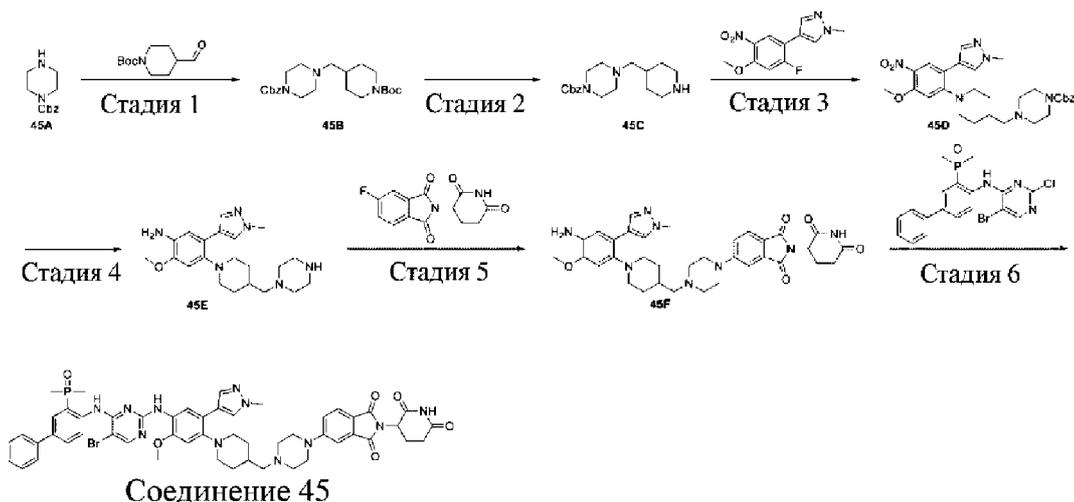
LCMS, масса/заряд = 554,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,47 - 8,33 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 - 7,50 (m, 5H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,24 - 7,06 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,56 - 3,39 (m, 4H), 3,14 - 3,00 (m, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 1H), 2,75 - 2,51 (m, 6H), 2,41 - 2,11 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,83 (d, 6H), 1,76 - 1,44 (m, 9H), 1,40 - 1,23 (m, 4H).

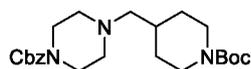
Пример 45. Получение соединения 45



Соединение 45



Стадия 1. Бензил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**45B**)

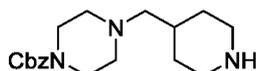


45B

[0266] **45A** (6,0 г, 27,24 ммоль) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (11,62 г, 54,48 ммоль) растворяли в DMAc (50 мл); добавляли уксусную кислоту (3,27 г, 54,45 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (17,32 г, 81,72 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли 100 мл этилацетата и 200 мл воды. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **45B** в виде белого твердого вещества (6,0 г, выход: 53%).

LCMS, масса/заряд = 418,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. Бензил-4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилат (**45C**); HCl

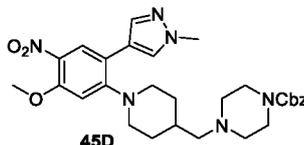


45C

[0267] **45B** (3,0 г, 7,18 ммоль) растворяли в 5 мл метанола; в реакционную систему добавляли раствор хлороводорода в диоксане (1 M, 30 мл) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида **45C** (2,24 г), который непосредственно применяли для последующей реакции.

LCMS, масса/заряд = 318,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. Бензил-4-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**45D**)



[0268] Необработанный гидрохлорид **45C** (2,24 г) растворяли в DMSO (20 мл); добавляли порциями карбонат калия в виде твердого вещества (8,13 г, 58,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли соединение 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (1,48 г, 5,89 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата и 200 мл воды. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **45D** (2,28 г, выход: 58%).

LCMS, масса/заряд = 549,3 [M+H]⁺.

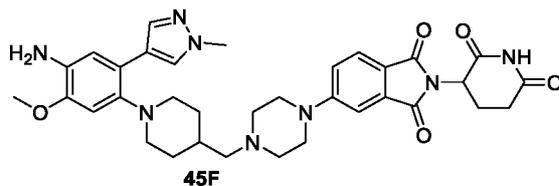
Стадия 4. 2-Метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-ил)анилин (**45E**)



[0269] Соединение **45D** (2,28 г, 4,16 ммоль) растворяли в 20 мл метанола; добавляли палладий на углеводе (44 мг) и смесь подвергали замещению водородом три раза. В атмосфере водорода обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **45E** (1,6 г).

LCMS, масса/заряд = 385,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(4-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**45F**)



[0270] Необработанное вещество **45E** (800 мг) растворяли в DMSO (10 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (1,14 г, 4,13 ммоль) и DIPEA (538 мг, 4,16 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 3 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **45F** в виде желтого твердого вещества (1,0 г, выход: 75%).

LCMS, масса/заряд = 641,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,53 - 3,42 (m, 4H), 3,08 - 2,96 (m, 2H), 2,91 - 2,69 (m, 3H), 2,69 - 2,54 (m, 6H), 2,41 - 2,28 (m, 2H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,61 (m, 1H), 1,43 - 1,24 (m, 2H).

Стадия 6. 5-(4-(((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 45**)



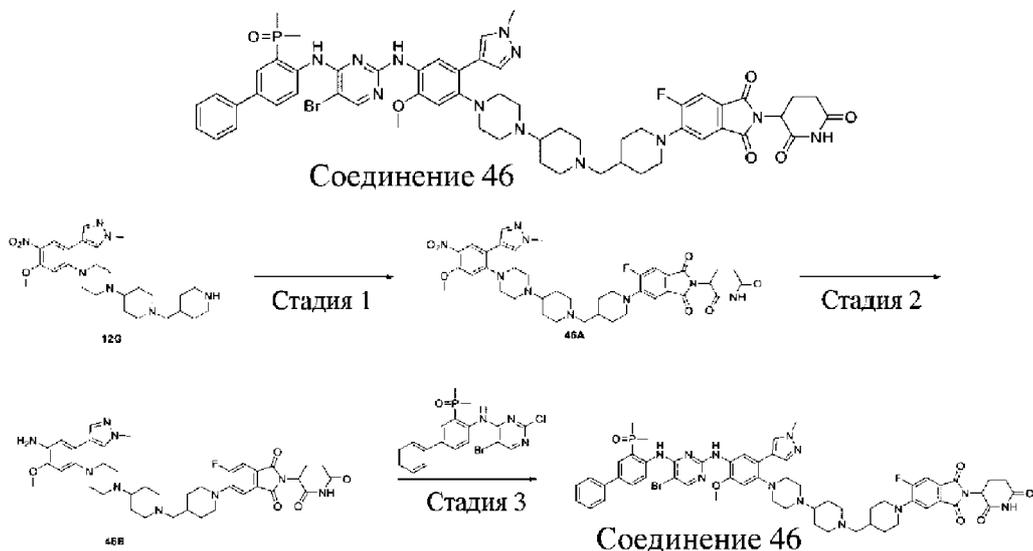
[0271] **45F** (200 мг, 0,31 ммоль) и **23D** (203 мг, 0,465 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (177 мг, 0,93 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном

давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 45** (60 мг). Добавляли в трифторацетат **соединения 45** 20 мл дихлорметана и 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 45** (45 мг, выход: 14%).

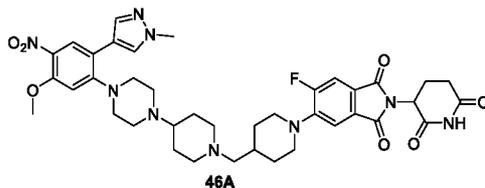
LCMS, масса/заряд = 1040,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,30 (s, 1H), 8,13 - 8,00 (m, 2H), 7,89 - 7,68 (m, 4H), 7,68 - 7,55 (m, 4H), 7,55 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,20 (m, 3H), 5,13 (dd, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,94 - 3,64 (m, 6H), 3,61 - 3,46 (m, 5H), 3,39 - 3,12 (m, 4H), 2,96 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,67 (m, 1H), 2,57 - 2,38 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 3H), 2,09 - 1,85 (m, 8H).

Пример 46. Получение соединения 46



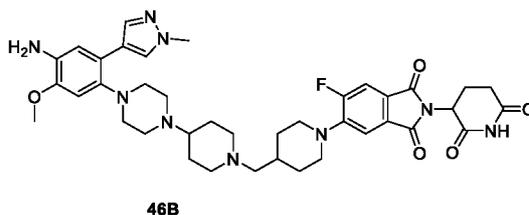
Стадия 1. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(4-((4-(4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**46A**)



[0272] **12G** (0,3 г, 0,60 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (**5A-1**) (0,25 г, 0,85 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли DIPEA (0,21 г, 1,62 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-15/1) с получением **46A** (0,31 г, выход: 67%).

LCMS, масса/заряд = 772,4 [M+H]⁺.

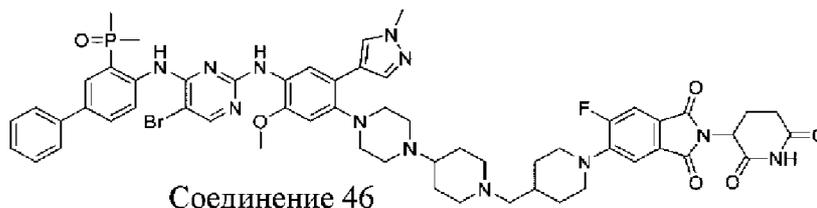
Стадия 2. 5-(4-((4-(4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**46B**)



[0273] **46A** (0,31 г, 0,40 ммоль) растворяли в этаноле (12 мл) и воде (3 мл) и смесь нагревали до 80°C. Добавляли смесь хлорида аммония (0,22 г, 4,11 ммоль) и железного порошка (0,23 г, 4,12 ммоль). При данной температуре полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 50 мл дихлорметана. Добавляли 10 мл насыщенного солевого раствора в фильтрат. Проводили разделение жидкости. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **46B** (0,19 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 742,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(4-((4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 46**)



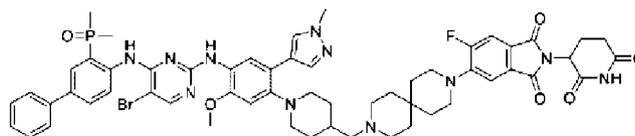
Соединение 46

[0274] Необработанное вещество **46B** (0,15 г) и **23D** (0,12 г, 0,27 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 46** (26 мг, выход: 7%).

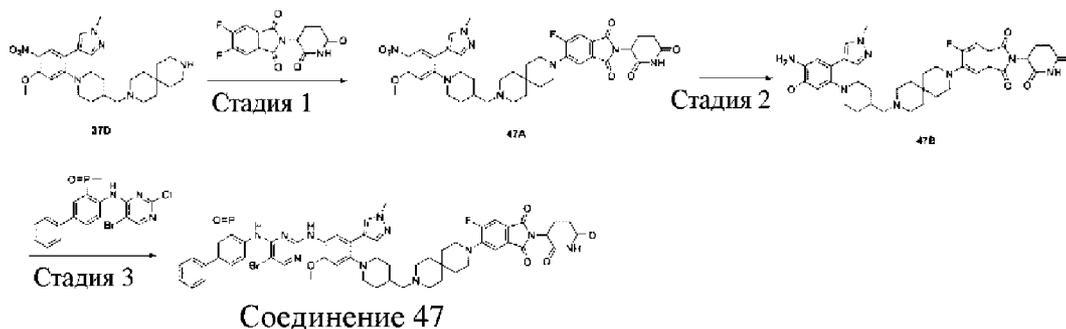
LCMS, масса/заряд = 571,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,78 (d, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (d, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 8H), 2,66 - 2,56 (m, 5H), 2,54 - 2,52 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,94 - 1,72 (m, 13H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,33 - 1,20 (m, 3H).

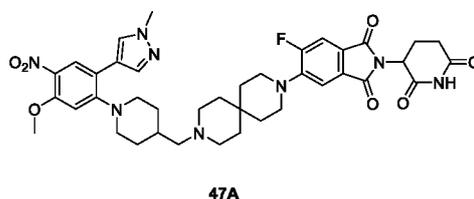
Пример 47. Получение соединения 47



Соединение 47

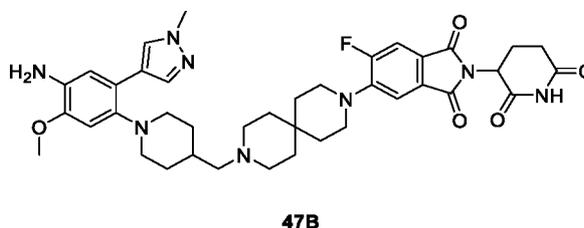


Стадия 1. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(9-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**47A**)



[0275] Необработанный гидрохлорид **37D** (333 мг) растворяли в DMSO (10 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (**5A-1**) (265 мг, 0,90 ммоль) и бикарбонат натрия (232 мг, 2,76 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **47A** (420 мг).

Стадия 2. 5-(9-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**47B**)

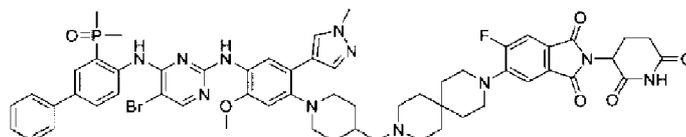


[0276] **47A** (420 мг, 0,55 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (154 мг, 2,75 ммоль) и хлорид аммония (147 мг, 2,75 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном

давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **47B** (380 мг, выход: 95%).

LCMS, масса/заряд = 727,4 [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(9-((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 47**)



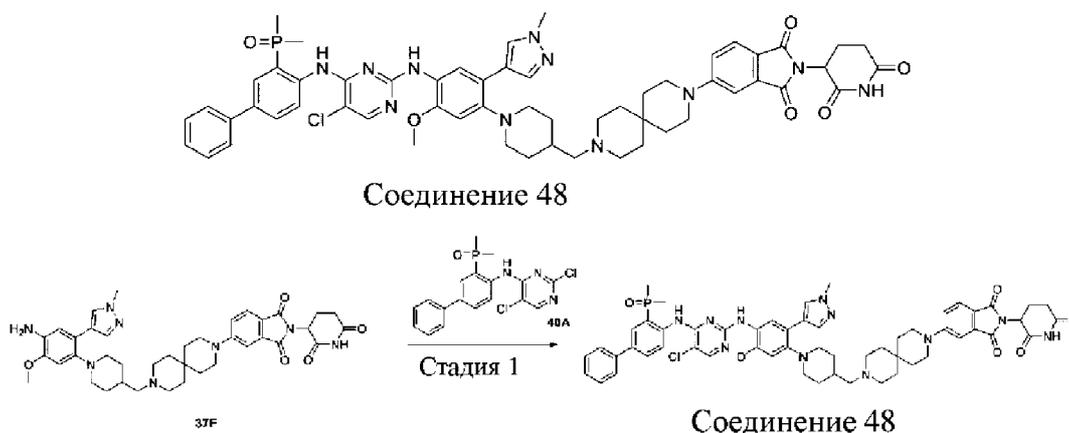
Соединение 47

[0277] **47B** (200 мг, 0,28 ммоль) и **23D** (148 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 47** (48 мг, выход: 15%).

LCMS, масса/заряд = 563,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,44 - 8,32 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,27 - 7,10 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 4H), 3,14 - 2,99 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 4H), 2,42 - 2,30 (m, 4H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,83 (d, 6H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,44 (m, 9H), 1,34-1,23 (m, 2H).

Пример 48. Получение соединения 48



Стадия 1. 5-(9-((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 48**)

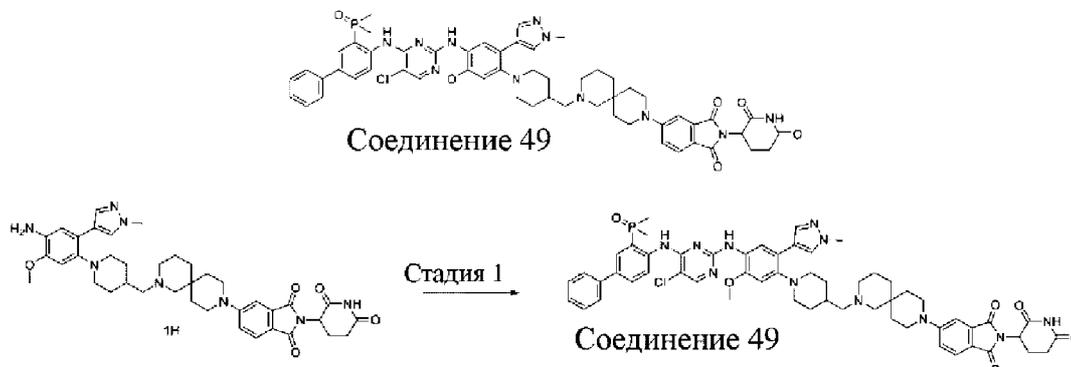
[0278] **37F** (235 мг, 0,33 ммоль) и **40A** (157 мг, 0,4 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (188 мг, 0,99 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 48** (82 мг, выход: 23%).

LCMS, масса/заряд = 1064,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,44 (t, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 4H), 3,07 (d, 2H), 2,98 - 2,81 (m, 1H),

2,70 - 2,53 (m, 4H), 2,36 (s, 4H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,84 (d, 6H), 1,72 (d, 2H), 1,64 - 1,45 (m, 9H), 1,38 - 1,20 (m, 3H).

Пример 49. Получение соединения 49



Стадия 1. 5-(2-((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 49**)

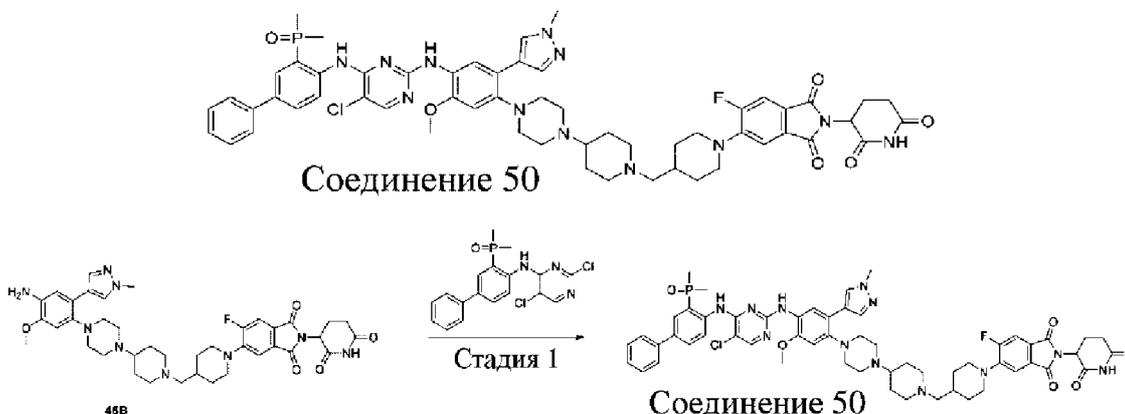
[0279] **1H** (142 мг, 0,2 ммоль) и оксид (4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**40A**) (90 мг, 0,23 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 49** (50 мг, выход: 23,5%).

LCMS, масса/заряд = 532,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,56 - 8,40 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 - 7,49 (m, 4H), 7,42 (t, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,07 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,58 -

3,35 (m, 4H), 3,14 - 3,02 (m, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,73 - 2,52 (m, 4H), 2,42 - 2,11 (m, 6H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,84 (d, 6H), 1,78 - 1,46 (m, 9H), 1,45 - 1,17 (m, 4H).

Пример 50. Получение соединения 50



Стадия 1. 5-(4-((4-(4-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 50**)

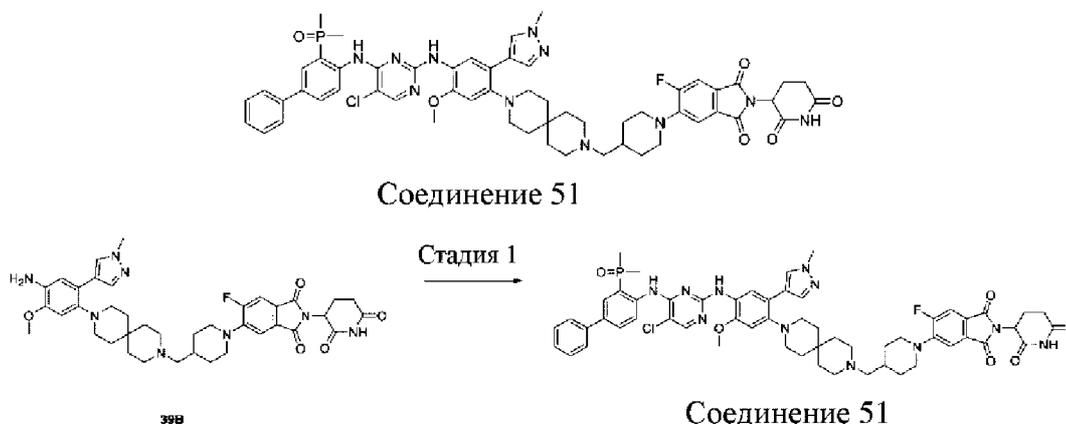
[0280] **46B** (0,15 г, 0,20 ммоль) и **40A** (0,13 г, 0,33 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 50** (30 мг, выход: 14%).

LCMS, масса/заряд = 549,4 [(M/2+H)]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,54 - 8,44 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,10 (dd, 1H),

3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,67 - 3,55 (m, 2H), 3,00 - 2,77 (m, 10H), 2,70 - 2,52 (m, 6H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,96 - 1,65 (m, 13H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,31 - 1,19 (m, 2H).

Пример 51. Получение соединения 51



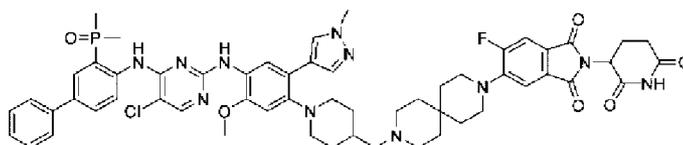
Стадия 1. 5-(4-((9-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 51**)

[0281] **39B** (100 мг, 0,138 ммоль) и оксид (4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**40A**) (56 мг, 0,143 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (79 мг, 0,413 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением необработанного вещества. Полученное необработанное вещество разделяли и очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии с получением **соединения 51** (18 мг, выход: 12%).

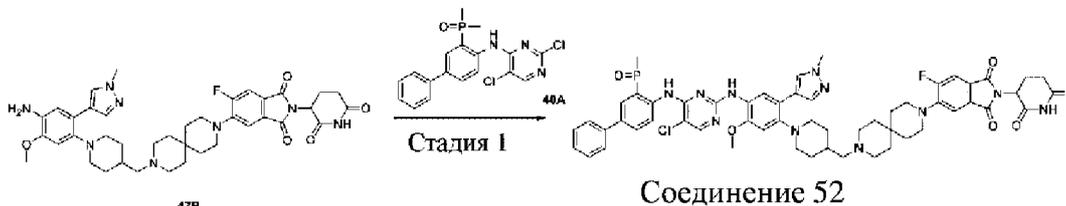
LCMS, масса/заряд = 541,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,44 - 11,32 (m, 1H), 11,21 - 10,93 (m, 1H), 8,54 - 8,39 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 2,95 - 2,74 (m, 7H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,37 - 2,26 (m, 4H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 8H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 8H), 1,31 - 1,22 (m, 2H).

Пример 52. Получение соединения 52



Соединение 52



Соединение 52

Стадия 1. 5-(9-((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 52**)

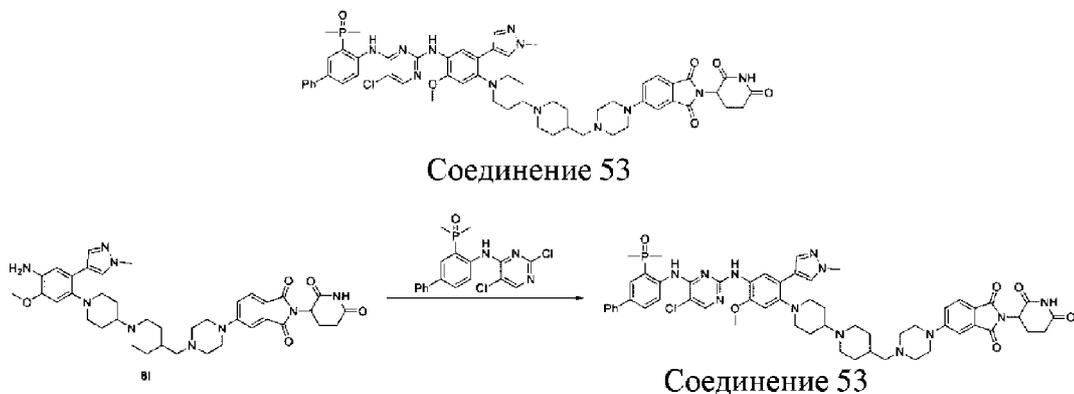
[0282] **47B** (200 мг, 0,28 ммоль) и **40A** (133 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 52** (56 мг, выход: 18%).

LCMS, масса/заряд = 1082,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,57 - 8,39 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,50 (m, 3H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,28 - 3,16 (m, 4H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 4H), 2,44 -

2,29 (m, 4H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,84 (d, 6H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 1,63 - 1,47 (m, 9H), 1,35 - 1,25 (m, 3H).

Пример 53. Получение соединения 53



Стадия 1. 5-(4-((1'-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 53**)

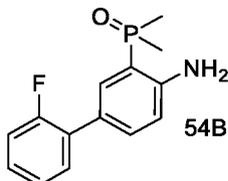
[0283] **8I** (180 мг, 0,249 ммоль) и **40A** (98 мг, 0,249 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (142 мг, 0,747 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 53** (160 мг). Добавляли в трифторацетат **соединения 53** 20 мл дихлорметана и 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 53** (120 мг, выход: 45%).

LCMS, масса/заряд = 1079,5 [M+H]⁺.

20 мл этилацетата. Фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали посредством добавления 5 мл метил-трет-бутилового эфира и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением **54A** (0,3 г, выход: 72%).

LCMS, масса/заряд = 248,1 [M+H]⁺.

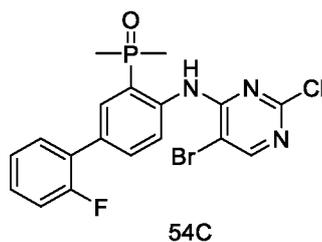
Стадия 2. Оксид (4-амино-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**54B**)



[0285] **54A** (0,3 г, 1,21 ммоль) и 2-фторфенилбороновую кислоту (0,34 г, 2,42 ммоль) растворяли в 10 мл диоксана и 2 мл воды и затем добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (44 мг, 0,06 ммоль) и карбонат калия (670 мг, 4,84 ммоль). Смесь подвергали замещению азотом три раза, обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 2 ч и смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением **54B** (140 мг, выход: 44%).

LCMS, масса/заряд = 264,1 [M+H]⁺.

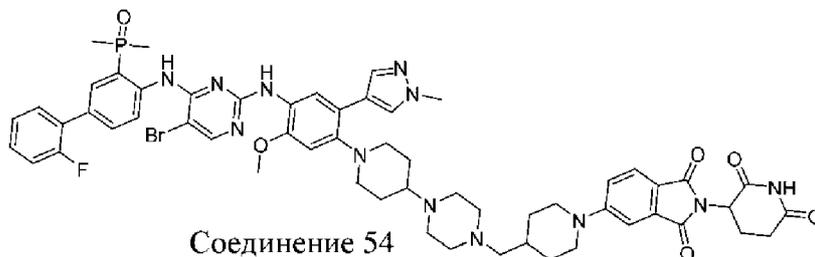
Стадия 3. Оксид (4-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**54C**)



[0286] **54B** (0,14 г, 0,53 ммоль) и 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (0,24 г, 1,06 ммоль) растворяли в 5 мл NMP; добавляли DIPEA (82 мг, 0,64 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 8 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 10/1-1/10) с получением **54C** (0,16 г, выход: 66%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,47 (s, 1H), 8,72-8,66 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 2H), 1,88 (d, 6H).

Стадия 4. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 54**)



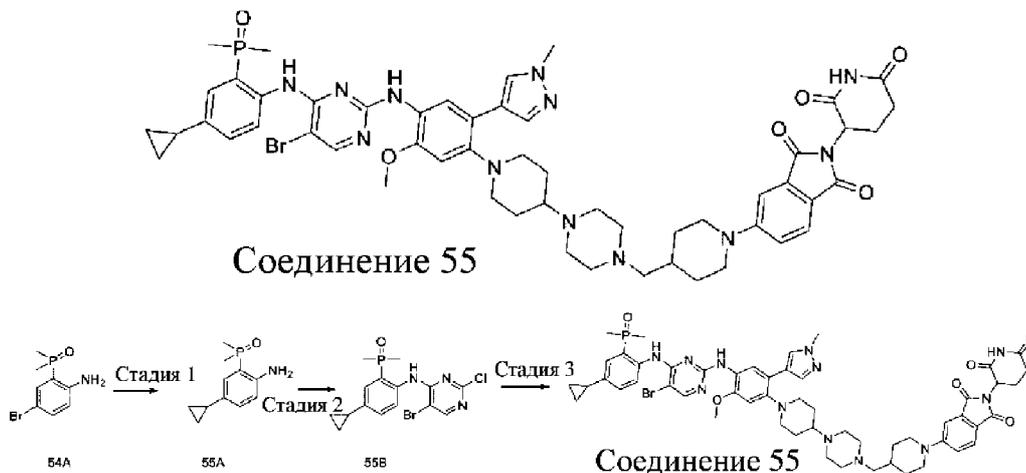
[0287] **4D** (250 мг, 0,35 ммоль) и **54B** (190 мг, 0,42 ммоль) растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана (4 мл) и NMP (1 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (200 мг, 1,05 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 54**. Добавляли в трифторацетат **соединения 54** 20 мл дихлорметана и 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 54** (120 мг, выход: 30%).

LCMS, масса/заряд = 571,3 [(M+2H)/2]⁺.

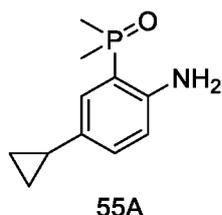
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,47 - 8,37 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,02 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,15 - 3,04 (m, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 8H), 2,46-2,26

(m, 4H), 2,22 - 2,09 (m, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,68 (m, 11H), 1,59 - 1,43 (m, 2H), 1,21 - 1,08 (m, 2H).

Пример 55. Получение соединения 55



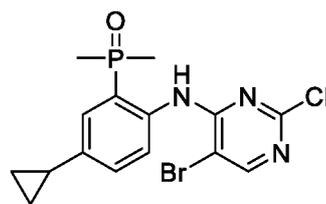
Стадия 1. Оксид (2-амино-5-циклопропилфенил)диметилфосфина (**55A**)



[0288] **54A** (2,3 г, 9,27 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (2,39 г, 27,81 ммоль) растворяли в 20 мл диоксана и 4 мл воды и затем добавляли трициклогексилфосфин (0,52 г, 1,85 ммоль), ацетат палладия (0,21 г, 0,93 ммоль) и фосфат калия (7,87 г, 37,08 ммоль). Смесь подвергали замещению азотом три раза, обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 24 ч и смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением **55A** (1,26 г, выход: 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,94 (d, 1H), 6,88-6,80 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 7H), 0,91 - 0,83 (m, 2H), 0,59 - 0,51 (m, 2H).

Стадия 2. Оксид (2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-5-циклопропилфенил)диметилфосфина (**55B**)

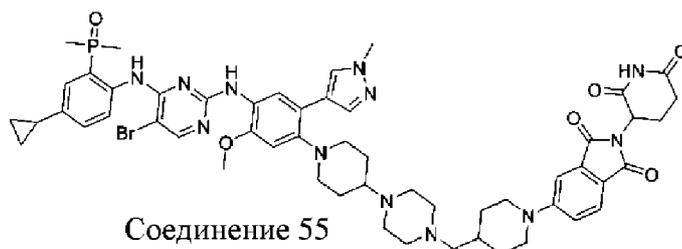


55B

[0289] Соединение 55A (0,26 г, 1,24 ммоль) и 5-бром-2,4,-дихлорпиримидин (0,57 г, 2,48 ммоль) растворяли в 5 мл NMP; добавляли DIPEA (190 мг, 1,49 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 8 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 10/1-0/10). Остаток суспендировали смешанным растворителем этилацетат/петролейный эфир (10 мл, об./об. = 1/2) и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением **55B** (0,28 г, выход: 56%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,20 (s, 1H), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 1,93 - 1,79(m, 7H), 1,05 - 0,96 (m, 2H), 0,78 - 0,65 (m, 2H).

Стадия 3. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 55**)



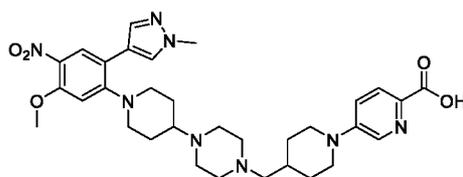
Соединение 55

[0290] **4D** (200 мг, 0,28 ммоль) и **55B** (130 мг, 0,33 ммоль) растворяли в DMF (4 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который

[0291] **4B** (0,22 г, 0,44 ммоль) и метил-5-фторпиридин-2-карбоксилат (0,08 г, 0,52 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли карбонат калия (0,15 мг, 1,09 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 40 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь затем экстрагировали посредством добавления 50 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **56A** (0,18 г, выход: 65%).

LCMS, масса/заряд = 633,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(4-((4-(1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиколиновая кислота (**56B**)

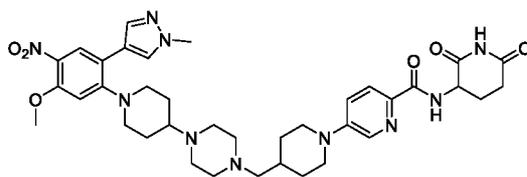


56B

[0292] **56A** (0,18 г, 0,28 ммоль) растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (12 мл) и воды (4 мл); добавляли моногидрат гидроксида лития (0,05 г, 1,19 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции pH реакционного раствора довели до pH = 7 посредством добавления разведенной хлористоводородной кислоты (2 моль/л) и раствор концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **56B** (0,18 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 619,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиколинамид (**56C**)

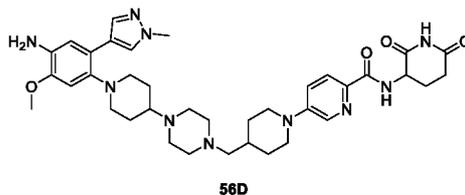


56C

[0293] **56B** (0,18 г) и гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (0,06 г, 0,36 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли DIPEA (0,10 г, 0,77 ммоль) и HATU (0,14 г, 0,37 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли 40 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь затем экстрагировали посредством добавления 50 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-10/1) с получением **56C** (0,15 г, выход за две стадии: 74%).

LCMS, масса/заряд = 729,4 [M+H]⁺.

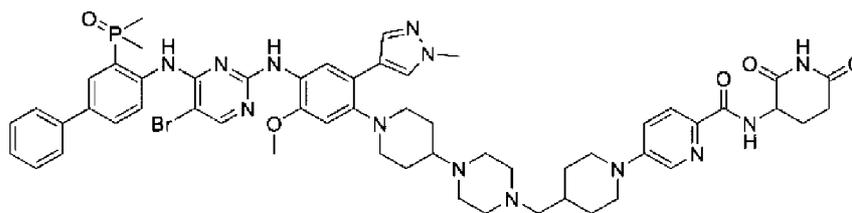
Стадия 4. 5-(4-((4-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид (**56D**)



[0294] **56C** (0,15 г, 0,21 ммоль) растворяли в этаноле (9 мл) и воде (3 мл); добавляли железный порошок (0,04 г, 0,72 ммоль), и затем добавляли по каплям хлорид аммония (0,04 г, 0,75 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали дважды дихлорметаном (20 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **56D** в виде белого твердого вещества (0,12 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 699,4 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид (**соединение 56**)



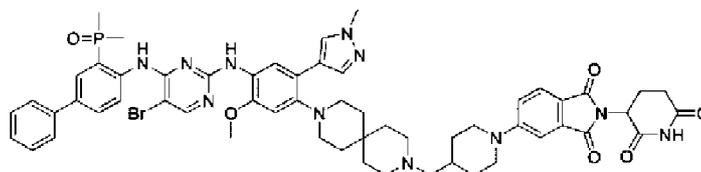
Соединение 56

[0295] **56D** (0,12 г) и **23D** (0,08 г, 0,18 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,09 г, 0,47 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 56** (8 мг, выход: 3%).

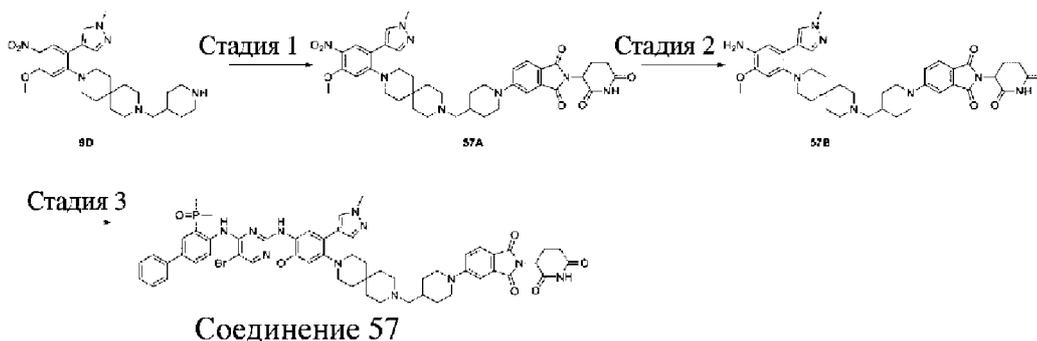
LCMS, масса/заряд = 549,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 - 8,25 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,49 - 7,33 (m, 4H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,82 - 4,65 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,10 (d, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 6H), 2,45 - 2,32 (m, 4H), 2,23 - 2,12 (m, 4H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 10H), 1,60 - 1,48 (m, 3H), 1,22 - 1,18 (m, 3H).

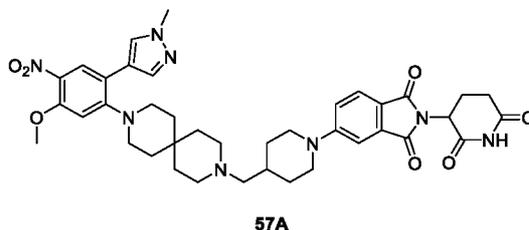
Пример 57. Получение соединения 57



Соединение 57



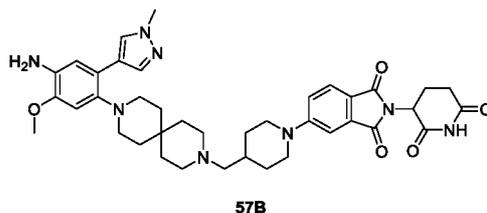
Стадия 1. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((9-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**57A**)



[0296] Гидрохлорид соединения **9D** (820 мг) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (523 мг, 1,9 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл); добавляли N,N-диизопропилэтиламин (612 мг, 4,74 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 60 мл этилацетата и 60 мл воды. Органический слой промывали три раза насыщенным солевым раствором (20 мл \times 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-15/1) с получением **57A** (0,39 г, выход: 33%).

LCMS, масса/заряд = 739,4 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(4-((9-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**57B**)

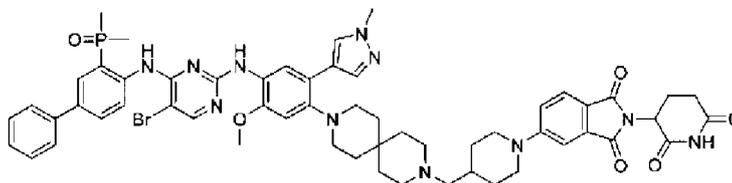


[0297] **57A** (390 мг, 0,53 ммоль) растворяли в смеси метанол/вода (8 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (390 мг, 6,98 ммоль) и хлорид аммония

(390 мг, 7,29 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **57B** (270 мг, выход: 72%).

LCMS, масса/заряд = 709,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(4-((9-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 57**)



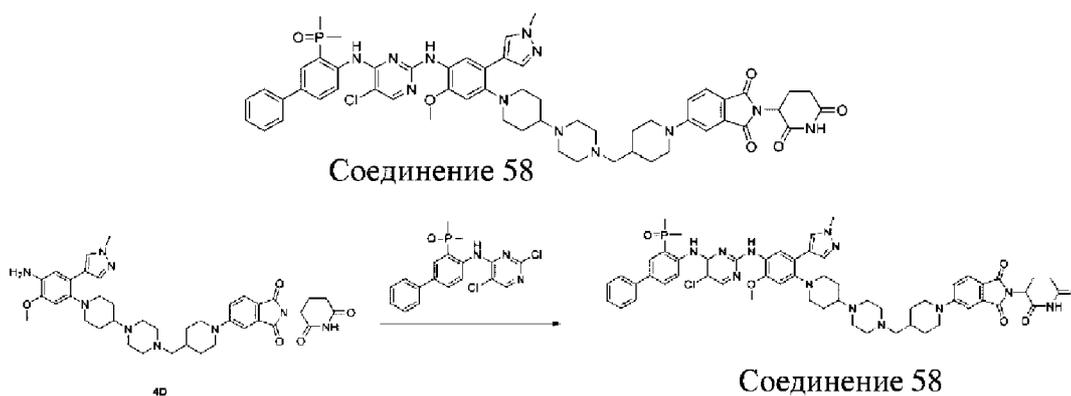
Соединение 57

[0298] **57B** (134 мг, 0,19 ммоль) и **23D** (90 мг, 0,21 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (119,8 мг, 0,63 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением необработанного вещества, которое дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 57** (22 мг, выход: 10,5%).

LCMS, масса/заряд = 554,7 [(M+2H)/2]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,17 - 10,96 (m, 2H), 8,47 - 8,34 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 3H), 7,44 (t, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,33 - 7,10 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,06 - 2,71 (m, 7H), 2,68 - 2,52 (m, 2H), 2,44 - 2,26 (m, 4H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 2,06 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 9H), 1,59 - 1,44 (m, 8H), 1,23 - 1,09 (m, 2H).

Пример 58. Получение соединения 58



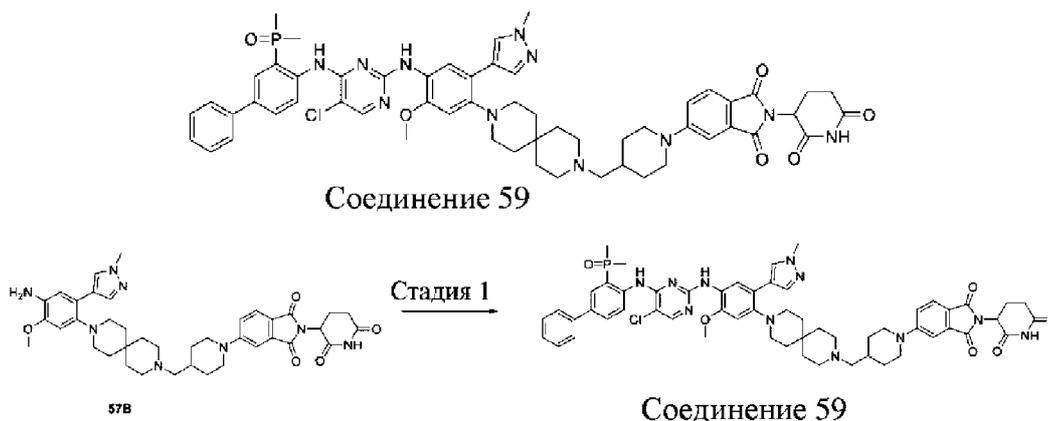
Стадия 1. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион; (**соединение 58**)

[0299] **4D** (87 мг, 0,12 ммоль) и **40A** (56 мг, 0,14 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (68 мг, 0,36 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось твердое вещество. Фильтрация с отсасыванием проводили со сбором твердого вещества. Остаток очищали последовательно посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1) и препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (прибор препаративной жидкофазной хроматографии); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали, и затем добавляли в концентрированный раствор 20 мл дихлорметана и 3 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органические фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 58** (15 мг, выход: 11,6%).

LCMS, масса/заряд = 540,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,54 - 8,44 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,06 (dd, 5,4 Гц, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,11 (d, 3H), 3,03 - 2,82 (m, 5H), 2,68 - 2,53 (m, 6H), 2,25 - 2,08 (m, 4H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 10H), 1,63 - 1,45 (m, 3H), 1,21 - 1,07 (m, 3H).

Пример 59. Получение соединения 59



5-(4-((9-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
(соединение 59)

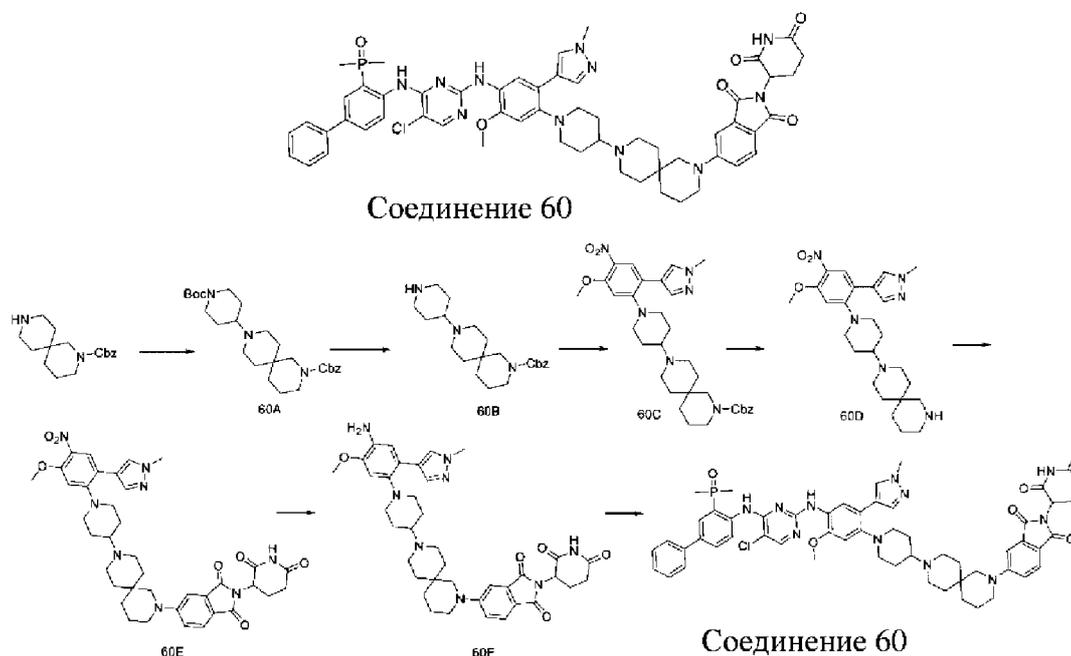
[0300] 57B (134 мг, 0,19 ммоль) и оксид (4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (40A) (81 мг, 0,21 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (119,8 мг, 0,63 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением необработанного вещества, которое дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия

(50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 59** (25 мг, выход: 12,4%).

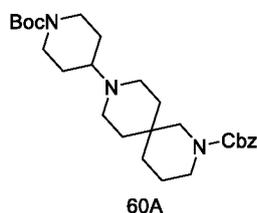
LCMS, масса/заряд = 532,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,20 - 10,75 (m, 1H), 8,61 - 8,39 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 - 7,61 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,32 - 7,12 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,05 - 2,73 (m, 7H), 2,69 - 2,51 (m, 2H), 2,43 - 2,22 (m, 4H), 2,22 - 2,06 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 9H), 1,65 - 1,45 (m, 8H), 1,20 - 1,06 (m, 2H).

Пример 60. Получение соединения 60



Стадия 1. Бензил-9-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2,9-дизаспиرو[5.5]ундекан-2-карбоксилат (**60A**)

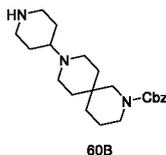


[0301] Бензил-2,9-дизаспиرو[5.5]ундекан-2-карбоксилат (2,60 г, 9,02 ммоль), N-BOC-пиперидон (2,16 г, 10,82 ммоль), безводный сульфат натрия (2,56 г, 18,04 ммоль) и уксусную кислоту (1,08 г, 18,04 ммоль) последовательно добавляли в дихлорметан (20 мл) и добавляли при перемешивании при комнатной температуре триацетоксиборгидрид натрия (3,82 г, 18,04 ммоль). После добавления смесь перемешивали в течение ночи при

комнатной температуре, рН смеси доводили до рН > 8 с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали посредством добавления 30 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением **60A** (4,3 г, выход: 98%).

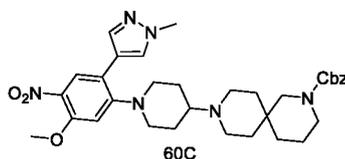
LCMS, масса/заряд = 472,3 [M+1]⁺.

Стадия 2. Бензил-9-(пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-карбоксилат (**60B**)



[0302] **60B** (4,50 г, 9,54 ммоль) растворяли в DCM (30 мл); добавляли трифторуксусную кислоту (15,30 г, 134,23 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. рН остатка доводили до рН = 9-10 посредством добавления 1 н. водного раствора NaOH. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии.

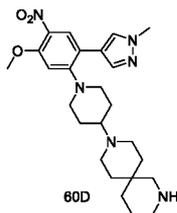
Стадия 3. Бензил-9-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-карбоксилат (**60C**)



[0303] 4-(2-Фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (1,70 г, 6,77 ммоль), соединение **60B** (3,27 г, 8,80 ммоль) и карбонат калия (3,74 г, 27,08 ммоль) добавляли в DMSO (20 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл × 3) и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением **60C** (2,3 г, выход: 56%).

LCMS, масса/заряд = 603,3 [M+1]⁺.

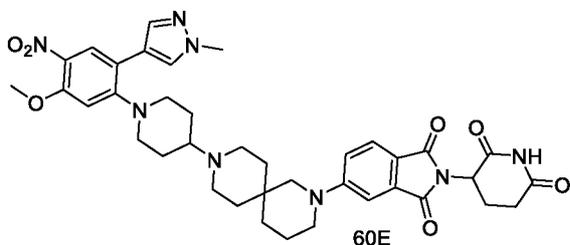
Стадия 4. 9-(1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан (**60D**)



[0304] **60C** (2,20 г, 3,65 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (6 мл); добавляли при комнатной температуре раствор бромоводорода в уксусной кислоте (10 мл, вес. % = 33%) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли 30 мл МТВЕ, при этом осаждалось большое количество твердых веществ. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 20 мл воды и экстрагировали с помощью 20 мл этилацетата. Органический слой отбрасывали. Водную фазу экстрагировали посредством добавления 30 мл дихлорметана и рН доводили до рН > 8 с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **60D**, который непосредственно применяли на следующей стадии.

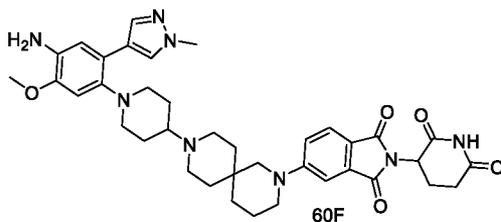
LCMS, масса/заряд = 469,3 [M+1]⁺.

Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**60E**)



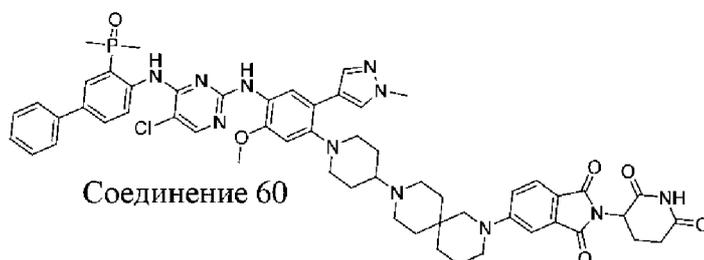
[0305] **60D** (0,4 г, 0,85 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (0,26 г, 0,94 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл); добавляли DIPEA (0,22 г, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением **60E** (0,45 г, выход: 73%).

Стадия 6. 5-(9-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**60F**)



[0306] **60E** (400 мг, 0,55 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (310 мг, 5,5 ммоль) и хлорид аммония (290 мг, 5,5 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат экстрагировали посредством добавления 20 мл дихлорметана и 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой высушивали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **60F** (380 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 7. 5-(9-(1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 60)



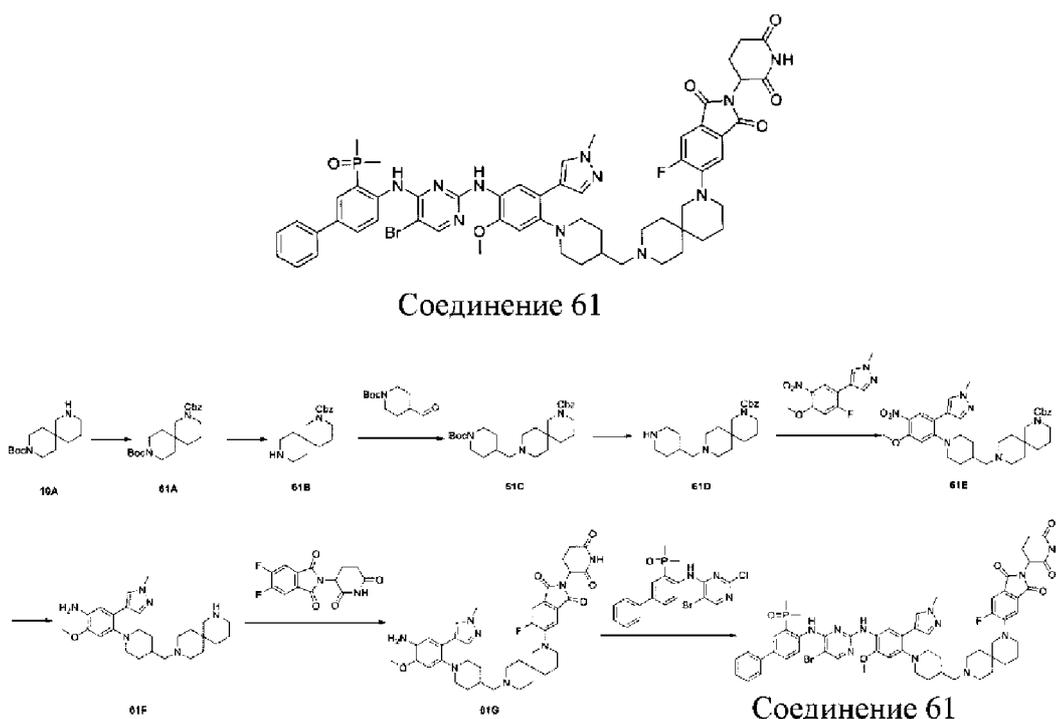
[0307] **60F** (140 мг, 0,20 ммоль) и **40A** (78 мг, 0,20 ммоль) растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана (4 мл) и NMP (1 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (110 мг, 0,60 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А:

ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 60**. Добавляли в трифторацетат **соединения 60** 20 мл дихлорметана и 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 60** (60 мг, выход: 28%).

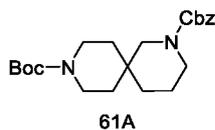
LCMS, масса/заряд = 525,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,65 - 8,32 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 4H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,09 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 3,18 - 3,03 (m, 2H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,72 - 2,50 (m, 9H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,32 (m, 18H).

Пример 61. Получение соединения 61



Стадия 1. 2-Бензил-9-(трет-бутил) 2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2,9-дикарбоксилат (**61A**)

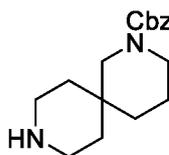


[0308] **10A** (5,00 г, 19,66 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл); добавляли триэтиламин (4,18 г, 41,29 ммоль) и затем добавляли по каплям в условиях ледяной бани бензил-хлорформат (3,42 г, 20,05 ммоль). После добавления по каплям обеспечивали

реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления воды и экстрагировали с помощью 400 мл этилацетата. Органические фазы собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 20/1-5/1) с получением **61A** (6,07 г, выход: 79%).

LCMS, масса/заряд = 333,2 [M-55]⁺.

Стадия 2. Бензил-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-карбоксилат (**61B**)

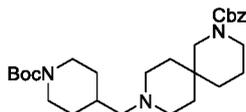


61B

[0309] **61A** (2,00 г, 5,15 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл); медленно добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением дихлорметана и трифторуксусной кислоты, повторно растворяли посредством добавления 50 мл дихлорметана и pH смеси доводили до основного pH с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали и водную фазу экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Все органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **61B** (1,35 г), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 289,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. Бензил-9-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-карбоксилат (**61C**)



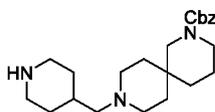
61C

[0310] **61B** (1,35 г) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 4,68 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (0,56 г, 9,36 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1,98 г, 9,36 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч, pH смеси

доводили до основного рН посредством добавления 1 н. водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 для удаления примесей, дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1 со сбором продукта) с получением **61C** (2,07 г, выход: 91%).

LCMS, масса/заряд = 486,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. Бензил-9-(пиперидин-4-илметил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-карбоксилат (**61D**)

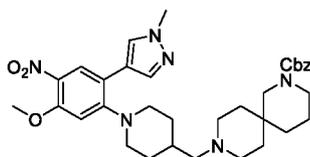


61D

[0311] Соединение **61C** (2,07 г, 4,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл); медленно добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением дихлорметана и трифторуксусной кислоты, повторно растворяли посредством добавления 50 мл дихлорметана и рН смеси доводили до основного рН с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали и водную фазу экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Все органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **61D** (1,64 г), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 386,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. Бензил-9-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-карбоксилат (**61E**)



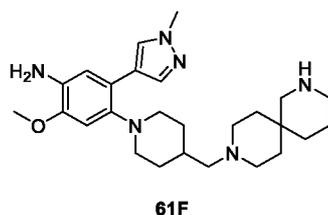
61E

[0312] **61D** (1,64 г, 4,25 ммоль), 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (1,07 г, 4,25 ммоль) и карбонат калия (2,94 г, 21,25 ммоль) смешивали и растворяли в DMSO (50 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч и охлаждали

до комнатной температуры. Реакционный раствор разбавляли посредством добавления 200 мл этилацетата и промывали 3 раза водой. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **61E** (640 мг, выход: 24%).

LCMS, масса/заряд = 617,3 [M+H]⁺.

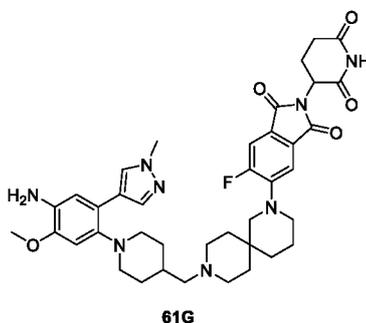
Стадия 6. 4-(4-((2,9-Диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)анилин (**61F**)



[0313] **61E** (0,64 г, 1,04 ммоль) растворяли в смешанном растворителе изопропанола (20 мл) и метанольного раствора аммиака (5 мл); добавляли палладий на углеводе (вес. % = 10%, 0,33 г) и смесь подвергали замещению водородом 3 раза при 1 атм, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1,5 ч и смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном/метанолом (об./об. = 10/1) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **61F** (450 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 453,3 [M+H]⁺.

Стадия 7. 5-(9-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**61G**)

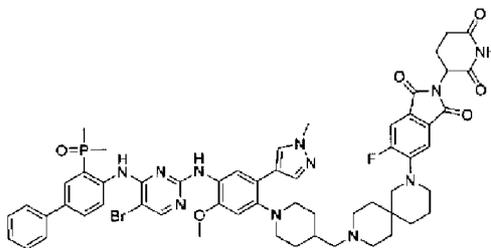


[0314] **61F** (0,23 г, 0,50 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (**5A-1**) (0,15 г, 0,50 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли по каплям DIPEA (0,19 г, 1,50 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры.

Добавляли 20 мл воды, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-10/1) с получением **61G** (167 мг, выход: 46%).

LCMS, масса/заряд = 727,3 [M+H]⁺.

Стадия 8. 5-(9-((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 61**)



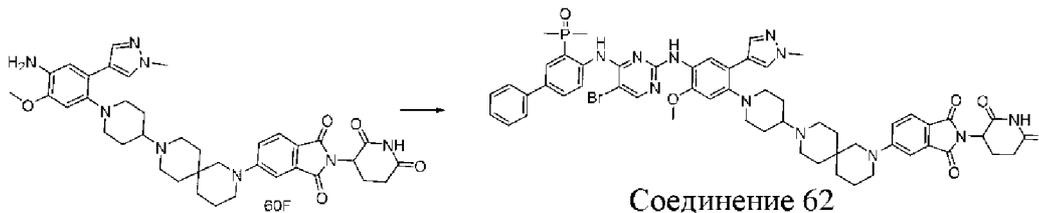
Соединение 61

[0315] **61G** (0,08 г, 0,11 ммоль) и оксид (4-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**23D**) (0,05 г, 0,11 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,06 г, 0,33 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, концентрировали и высушивали с получением **соединения 61** (15 мг, выход: 12%).

LCMS, масса/заряд = 563,8 [(M+2H)/2]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,12 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,43 - 8,35 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,50 - 7,39 (m, 3H), 7,33 (t, 1H), 7,25 - 7,07 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 3,12 - 2,97 (m, 4H), 2,94 - 2,80 (m, 1H), 2,69 - 2,52 (m, 4H), 2,45 - 2,14 (m, 6H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,83 (d, 6H), 1,76 - 1,63 (m, 4H), 1,63 - 1,38 (m, 7H), 1,35 - 1,24 (m, 2H).

Пример 62. Получение соединения 62



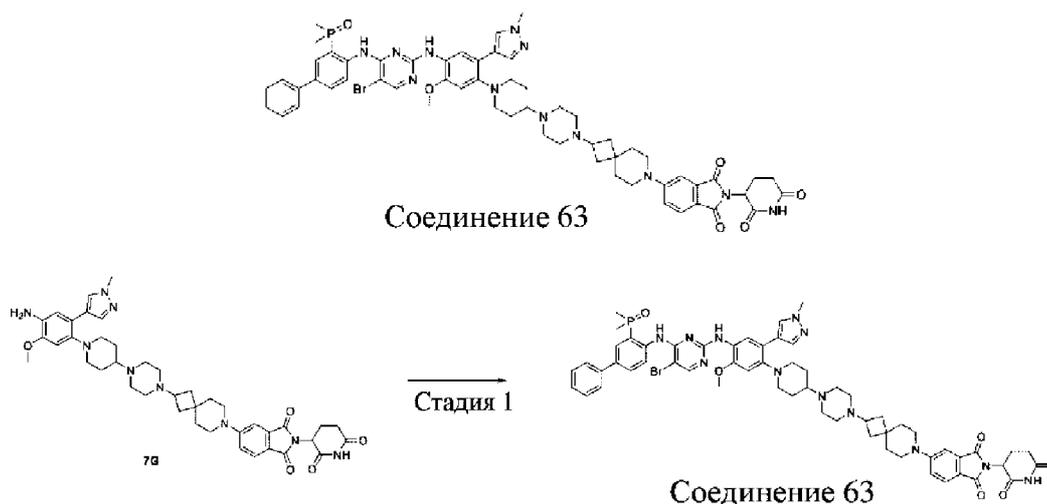
Стадия 1. 5-(9-(1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 62**)

[0316] **60F** (140 мг, 0,20 ммоль) и **23D** (87 мг, 0,20 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (110 мг, 0,60 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 62**. Добавляли в трифторацетат **соединения 62** 20 мл дихлорметана и 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 62** (30 мг, выход: 14%).

LCMS, масса/заряд = 547,8 [(M+2H)/2]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,10 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,47 - 8,32 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,40 - 7,07 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,56 - 3,37 (m, 4H), 3,17 - 3,04 (m, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,72 - 2,51 (m, 9H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 8H), 1,74 - 1,35 (m, 10H).

Пример 63. Получение соединения 63



Стадия 1. 5-(2-(4-(1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 63**)

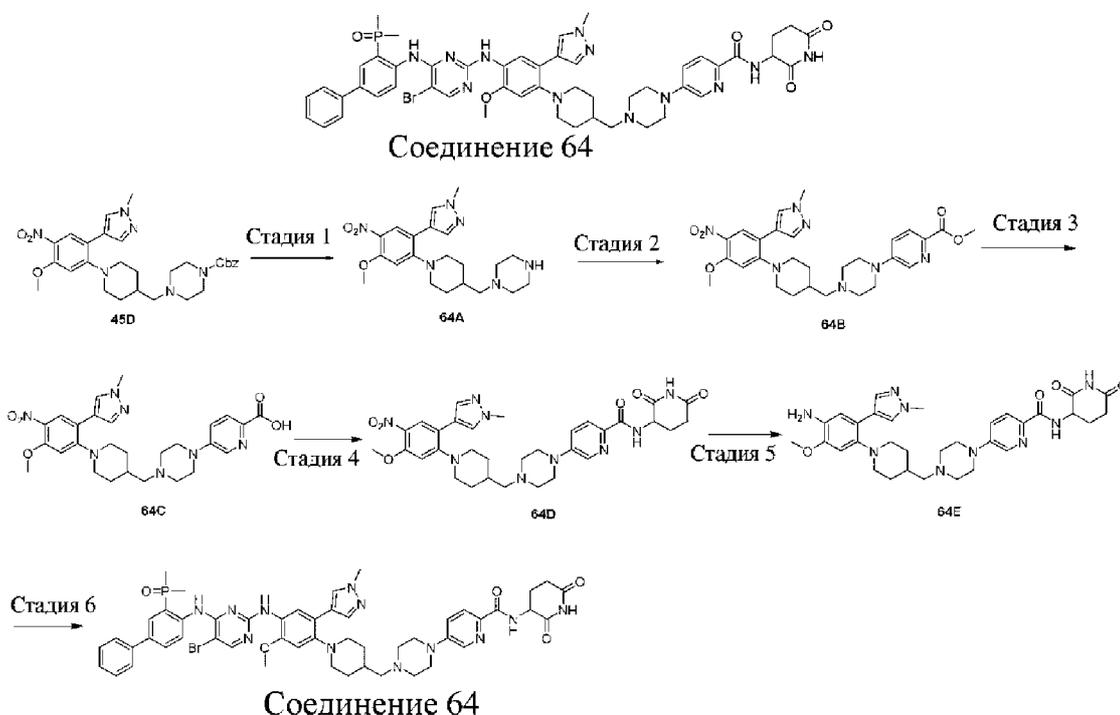
[0317] **7G** (0,15 г, 0,20 ммоль) и **23D** (0,10 г, 0,23 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,09 г, 0,47 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-12/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над

безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 63** (30 мг, выход: 13%).

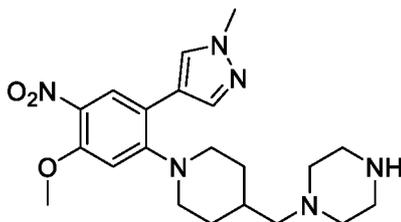
LCMS, масса/заряд = 575,4 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (d, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,50 - 3,44 (m, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 3,29 - 3,27 (m, 1H), 3,09 (d, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,63 - 2,51 (m, 6H), 2,36 - 2,16 (m, 5H), 2,04 - 1,95 (m, 3H), 1,87 - 1,75 (m, 8H), 1,67 - 1,47 (m, 9H).

Пример 64. Получение соединения 64



Стадия 1. 1-((1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин (**64A**)

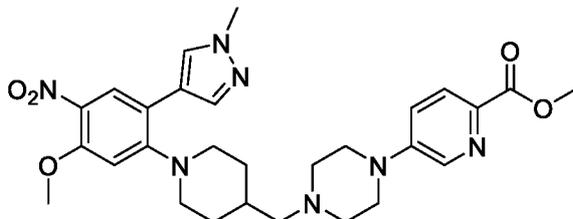


[0318] **45D** (1,4 г, 2,55 ммоль) растворяли в 5 мл уксусной кислоты; добавляли 10 мл HBr-АсОН и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную систему выливали в 40 мл воды, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 150 мл дихлорметана, промывали

водным раствором бикарбоната натрия (100 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением **64A** (1,0 г, выход: 95,2%).

LCMS, масса/заряд = 415,3 [M+1]⁺.

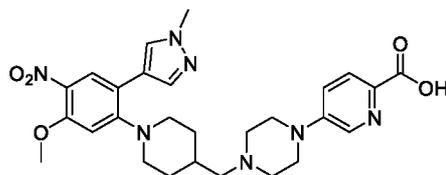
Стадия 2. Метил-5-(4-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинат (**64B**)



[0319] **64A** (1,0 г, 2,41 ммоль) добавляли в 30 мл диметилсульфоксида; добавляли метил-5-фторпиридинкарбоксилат (0,56 г, 3,61 ммоль) и триэтиламин (1,22 г, 12,08 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 3 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл воды, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до получения масла и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1 (об./об.) в качестве подвижной фазы) с получением **64B** (1,0 г, выход: 81%).

LCMS, масса/заряд = 550,3 [M+1]⁺.

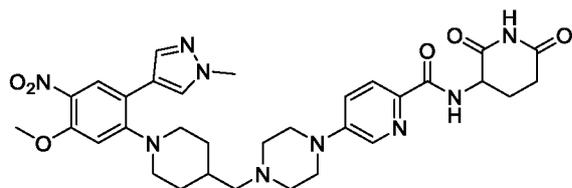
Стадия 3. 5-(4-((1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколиновая кислота (**64C**)



[0320] **64B** (1,0 г, 1,82 ммоль) добавляли в 40 мл тетрагидрофурана и 4 мл воды; добавляли моногидрат гидроксида лития (153 мг, 3,64 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 18 ч. pH системы доводили до нейтрального pH с помощью 1 н. HCl и концентрировали при пониженном давлении с получением **64C** (1,2 г, необработанное вещество).

LCMS, масса/заряд = 536,3 [M+1]⁺.

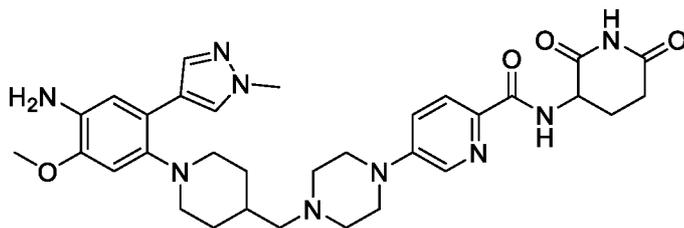
Стадия 4. N-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (**64D**)



[0321] **64C** (1,2 г, необработанное вещество) добавляли в 30 мл DMF; добавляли гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (0,36 г, 2,20 ммоль), DIPEA (1,64 г, 12,7 ммоль) и HATU (1,04 г, 2,74 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 120 мл очищенной воды, при этом осаждалось твердое вещество. Смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием и высушивали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1 (об./об.) в качестве подвижной фазы) с получением **64D** (1,0 г, выход: 87,5%).

LCMS, масса/заряд = 646,2 [M+1]⁺.

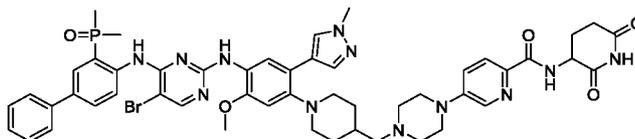
Стадия 5. 5-(4-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид (**64E**)



[0322] **64D** (1,0 г, 1,55 ммоль) растворяли в смешанном растворе THF (10 мл), этанола (30 мл) и воды (6 мл); добавляли восстановленный железный порошок (875 мг, 15,63 ммоль) и хлорид аммония (830 мг, 15,63 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 85°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Добавляли в остаток 50 мл воды и 50 мл дихлорметана и затем смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **64E** (0,7 г, выход: 73%).

LCMS, масса/заряд = 616,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(4-((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид (**соединение 64**)

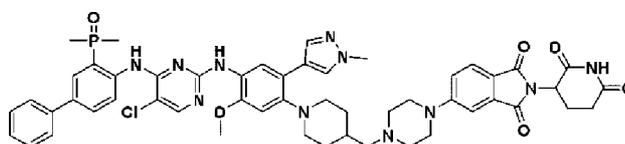


[0323] **64E** (350 мг, 0,57 ммоль) и оксид (4-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**23D**) (373 мг, 0,85 ммоль) растворяли в DMF (20 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (325 мг, 1,71 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 200 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось белое твердое вещество. Фильтрование с отсасыванием проводили со сбором твердого вещества и осадок на фильтре промывали водой (100 мл × 3) и повторно растворяли в дихлорметане. Органические слои разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge@ Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали и рН которого доводили до основного рН добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество подвергали очистке посредством препаративной TLC (DCM : MeOH (об./об.) = 15: 1) с получением **соединения 64** (200 мг, выход: 35%).

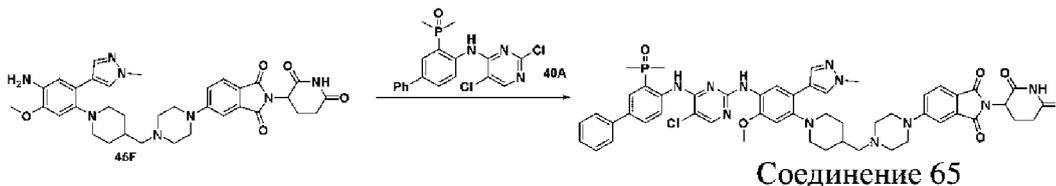
LCMS, масса/заряд = 1015,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,46 - 8,24 (m, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (t, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 3H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,44 - 3,33 (m, 4H), 3,14 - 3,02 (m, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 1H), 2,71 - 2,51 (m, 7H), 2,29 (d, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,83 (d, 6H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,39 - 1,24 (m, 2H).

Пример 65. Получение соединения 65



Соединение 65



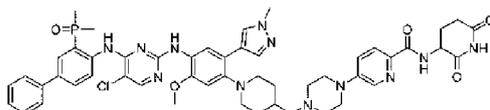
Стадия 1. 5-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 65**)

[0324] **45F** (250 мг, 0,39 ммоль) и **40А** (153 мг, 0,39 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (223 мг, 1,17 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 65** (63 мг, желтое твердое вещество). Трифторацетат **соединения 65** экстрагировали посредством добавления 20 мл дихлорметана и 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 65** в виде желтого твердого вещества (45 мг, выход: 12%).

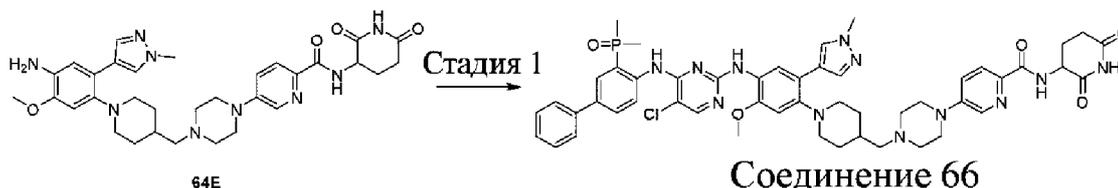
LCMS, масса/заряд = 996,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,27 - 8,14 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,88 - 7,69 (m, 4H), 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,22 (m, 3H), 5,12 (dd, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,89 - 3,69 (m, 6H), 3,61 - 3,47 (m, 5H), 3,37 - 3,13 (m, 4H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 2,82 - 2,65 (m, 1H), 2,56 - 2,39 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 3H), 2,08 - 1,86 (m, 8H).

Пример 66. Получение соединения 66



Соединение 66



Стадия 1. 5-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид (**соединение 66**)

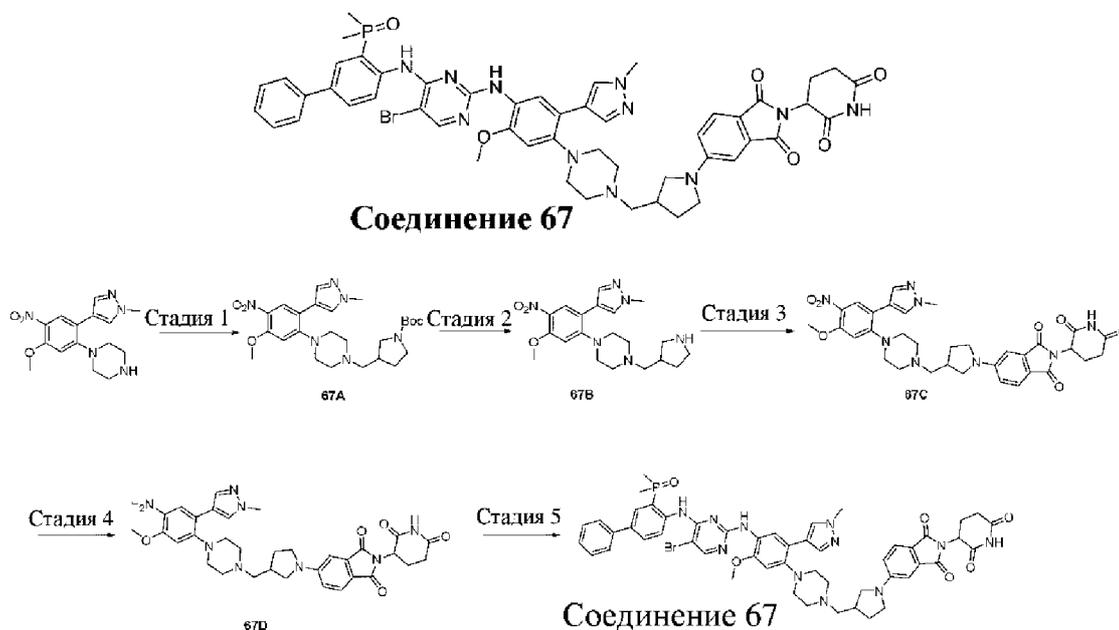
[0325] **64E** (350 мг, 0,57 ммоль) и оксид (4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**40A**) (336 мг, 0,85 ммоль) растворяли в DMF (20 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (325 мг, 1,71 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 200 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось белое твердое вещество. Фильтрование с отсасыванием проводили со сбором твердого вещества и осадок на фильтре промывали водой (100 мл × 3) и повторно растворяли в дихлорметане. Органические слои разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge@ Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали и рН которого доводили до основного рН добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество подвергали очистке посредством препаративной TLC (DCM : MeOH (об./об.) = 15:1) очистка с получением **соединения 66** (230 мг, выход: 41%).

LCMS, масса/заряд = 971,3 [M+1]⁺.

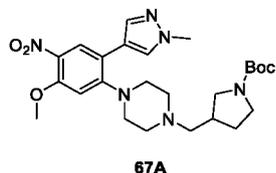
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,58 - 8,42 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 3H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 7,27 - 7,05 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,82 - 4,67

(m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,46 - 3,33 (m, 4H), 3,15 - 3,01 (m, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 1H), 2,70 - 2,51 (m, 7H), 2,29 (d, 2H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,84 (d, 6H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,40 - 1,25 (m, 2H).

Пример 67. Получение соединения 67



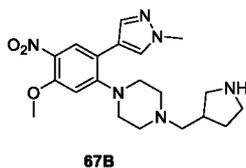
Стадия 1. трет-Бутил-3-((4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат (**67A**)



[0326] Гидрохлорид (1,0 г) 1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазина (соединение **80B**) и трет-бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилат (0,8 г, 4,02 ммоль) растворяли в DMAc (50 мл); добавляли уксусную кислоту (1,0 г, 16,65 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,0 г, 4,72 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции смесь промывали посредством добавления 100 мл этилацетата и 200 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **67A** в виде желтого твердого вещества (1,1 г, выход: 70%).

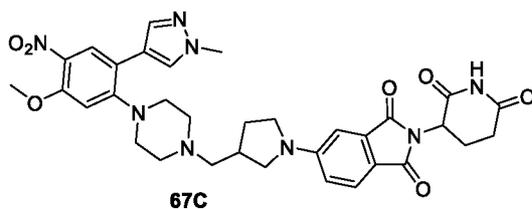
LCMS, масса/заряд = 501,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-4-(пирролидин-3-илметил)пиперазин (**67B**); HCl



[0327] Соединение **67A** (1,1 г, 2,20 ммоль) растворяли в метаноле (14 мл); добавляли раствор хлороводородной кислоты в диоксане (4 н., 30 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

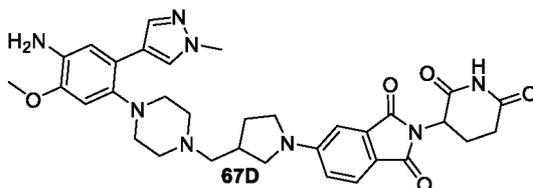
Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**67C**)



[0328] Необработанный гидрохлорид **67B** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (20 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (683 мг, 2,47 ммоль) и бикарбонат натрия (692 мг, 8,24 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **67C** (0,95 г, выход за две стадии: 66%).

LCMS, масса/заряд = 657,3 [M+H]⁺.

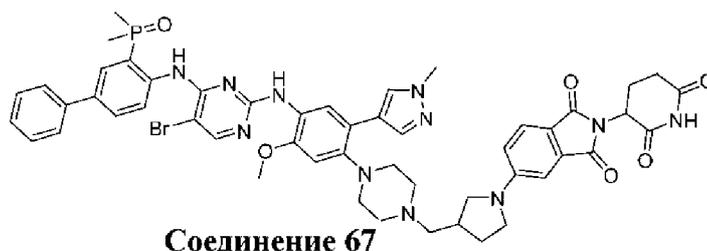
Стадия 4. 5-(3-((4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**67D**)



[0329] **67C** (0,95 г, 1,45 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (20 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (375 мг, 6,71 ммоль) и хлорид аммония (361 мг, 6,75 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **67D** (700 мг, выход: 77%).

LCMS, масса/заряд = 627,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(3-((4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 67**)

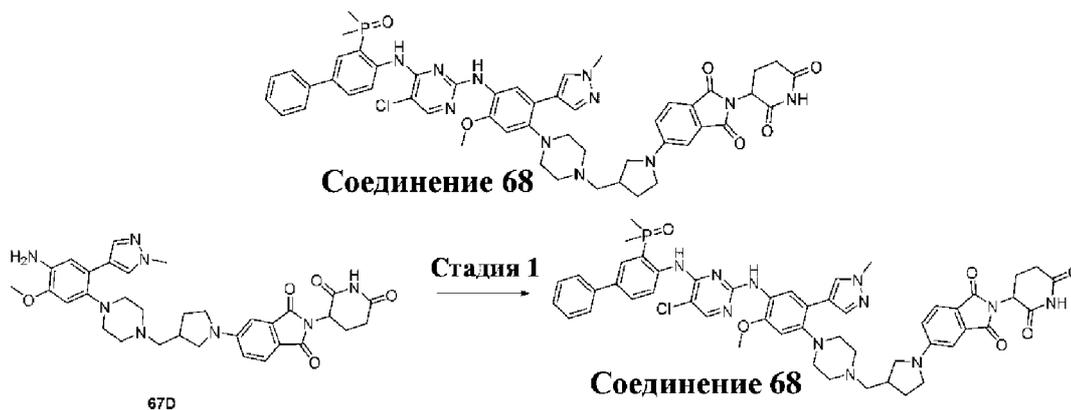


[0330] **67D** (200 мг, 0,32 ммоль) и оксид (4-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**23D**) (148 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 67** (40 мг, выход: 12%).

LCMS, масса/заряд = 513,7 [(M+2H)/2]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,78 (d, 6H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,00 - 2,77 (m, 5H), 2,71 - 2,52 (m, 7H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 7H).

Пример 68. Получение соединения 68



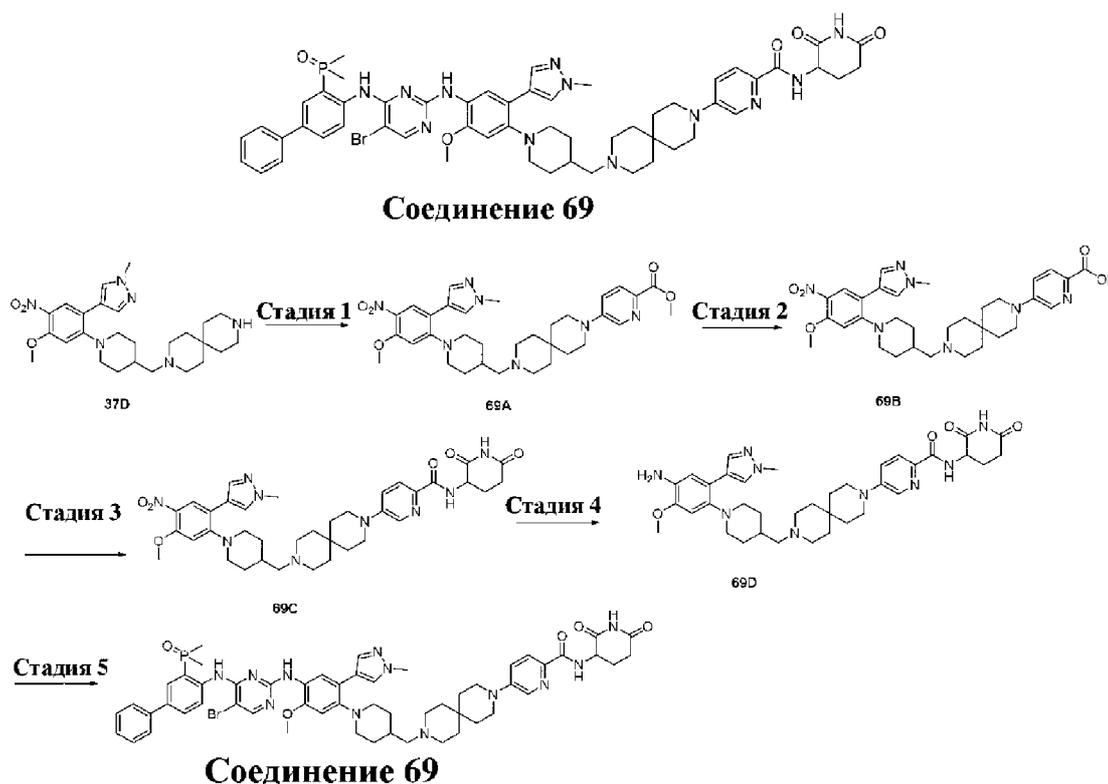
Стадия 1. 5-(3-(((4-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 68**)

[0331] **67D** (200 мг, 0,32 ммоль) и оксид (4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**40A**) (180 мг, 0,46 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 68** (30 мг, выход: 10%).

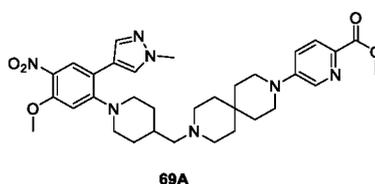
LCMS, масса/заряд = 491,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,54 - 8,45 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,78 (d, 6H), 3,61 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 5H), 2,69 - 2,52 (m, 7H), 2,47 - 2,40 (m, 2H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 7H).

Пример 69. Получение соединения 69



Стадия 1. Метил-5-(9-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-3-ил)пиколилат (**69A**)

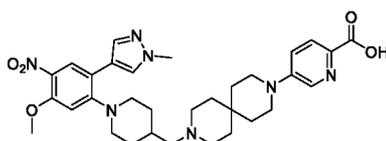


[0332] **37D** (1,00 г, 2,07 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл); последовательно добавляли метил-5-фторпиридин-2-карбоксилат (388 мг, 2,50 ммоль) и карбонат натрия (530 мг, 5,00 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **69A** (0,95 г, выход: 74%).

LCMS, масса/заряд = 618,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(9-((1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)пиколиновая кислота (**69B**)

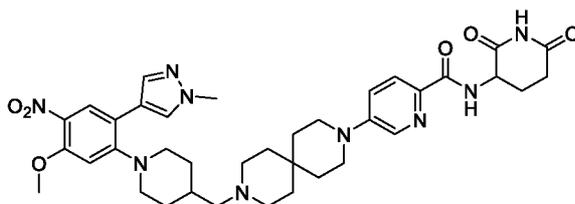


69B

[0333] **69A** (0,95 г, 1,54 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл); добавляли воду (2 мл) и затем добавляли моногидрат гидроксида лития (126 мг, 3,00 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и обеспечивали реагирование смеси в течение 4 ч. После завершения реакции pH смеси доводили до pH = 7 посредством добавления по каплям разведенной хлористоводородной кислоты (2 моль/л), и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 604,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)пиколинамид (**69C**)



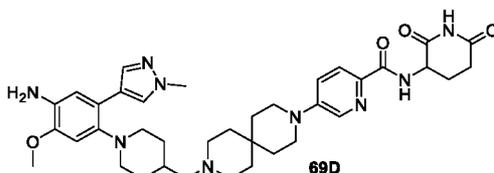
69C

[0334] Необработанное вещество **69B** с предыдущей стадии и гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (0,30 г, 1,82 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли DIPEA (0,50 г, 3,87 ммоль) и HATU (0,70 г, 1,84 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч, и смесь затем экстрагировали посредством добавления 40 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной

хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-10/1) с получением **(69C)** (0,73 г, выход за две стадии: 66%).

LCMS, масса/заряд = 714,3 [M+H].

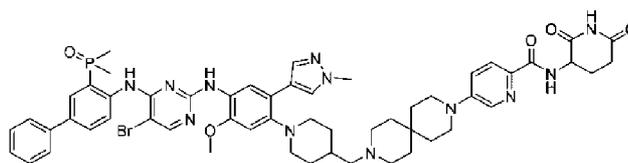
Стадия 4. 5-(9-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид (**69D**)



[0335] **69C** (0,73 г, 1,02 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (20 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (375 мг, 6,71 ммоль) и хлорид аммония (361 мг, 6,75 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **69D** (600 мг, выход: 86%).

LCMS, масса/заряд = 342,8 [(M+2H)/2]⁺.

Стадия 5. 5-(9-((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид (**соединение 69**)



Соединение 69

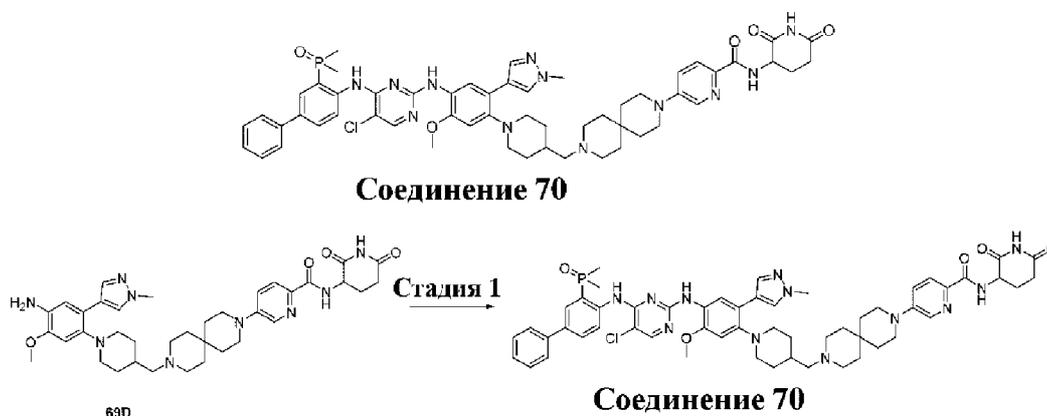
[0336] **69D** (200 мг, 0,29 ммоль) и оксид (4-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**23D**) (148 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью

препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 69** (45 мг, выход: 14%).

LCMS, масса/заряд = 542,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,47 - 7,33 (m, 4H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,42 - 3,32 (m, 4H), 3,06 (d, 2H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 3H), 2,36 (s, 4H), 2,24 - 2,13 (m, 3H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,71 (d 2H), 1,59 - 1,49 (m, 8H), 1,32 - 1,22 (m, 3H).

Пример 70. Получение соединения 70



Стадия 1. 5-(9-(((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид (**соединение 70**)

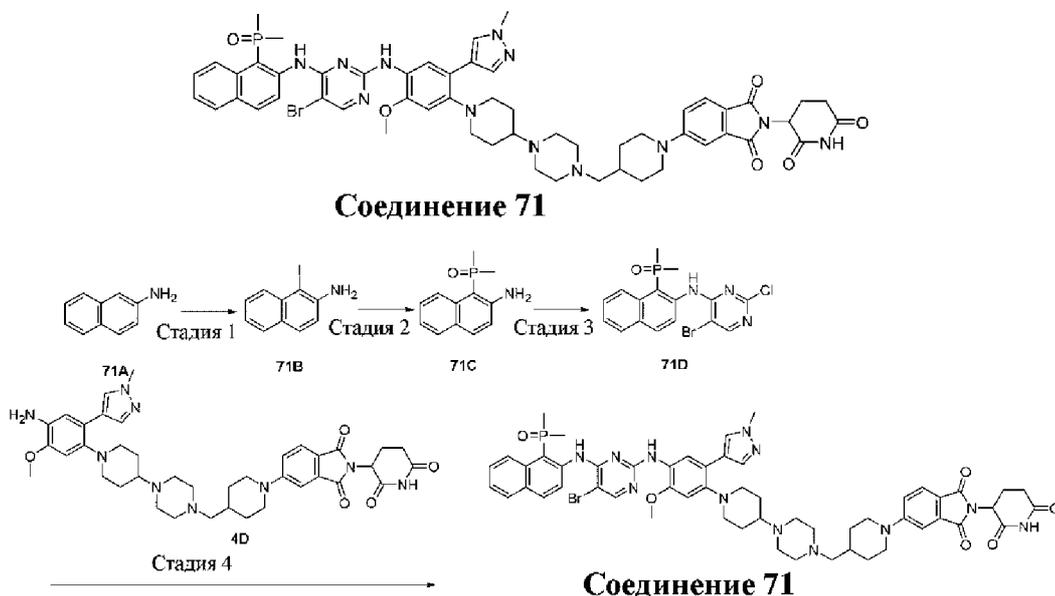
[0337] **69D** (200 мг, 0,29 ммоль) и оксид (4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**40A**) (180 мг, 0,46 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при

пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 70** (40 мг, выход: 13%).

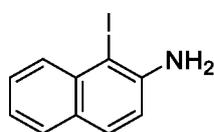
LCMS, масса/заряд = 520,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,51 - 8,45 (m, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 3H), 7,47 - 7,32 (m, 4H), 7,21 - 7,10 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,38 - 3,33 (m, 4H), 3,07 (d, 2H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 4H), 2,27 - 2,14 (m, 3H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,72 (d, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 8H), 1,32 - 1,18 (m, 3H).

Пример 71. Получение соединения 71



Стадия 1. 1-Йоднафталин-2-амин (71B)

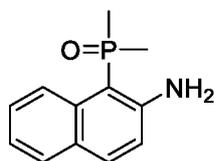


71B

[0338] **71A** (2,00 г, 13,97 ммоль) растворяли в DMSO (30 мл) и добавляли при комнатной температуре NIS (3,14 г, 13,97 ммоль). После добавления обеспечивали реагирование смеси при 20°C в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли посредством добавления 50 мл этилацетата, промывали 3 раза водой и промывали один раз насыщенным хлоридом натрия. Органические фазы собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 7/1) с получением **71B** (2,69 г, выход: 72%).

LCMS, масса/заряд = 270,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. Оксид (2-аминонафталин-1-ил)диметилфосфина (**71C**)

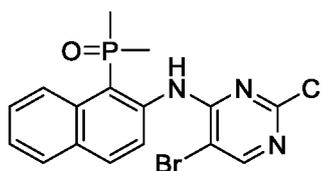


71C

[0339] **71B** (2,68 г, 9,96 ммоль) и оксид диметилфосфина (0,78 г, 9,96 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (80 мл); добавляли 4,5-бисдифенилфосфин-9,9-диметилксантен (1,15 г, 1,99 ммоль), ацетат палладия (0,22 г, 1,00 ммоль) и фосфат калия (4,23 г, 19,92 ммоль) и смесь подвергали замещению азотом 3 раза и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством добавления 200 мл этилацетата, промывали 3 раза водой и промывали один раз насыщенным хлоридом натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением **71C** (1,68 г, выход: 77%).

LCMS, масса/заряд = 220,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Оксид (2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)нафталин-1-ил)диметилфосфина (**71D**)



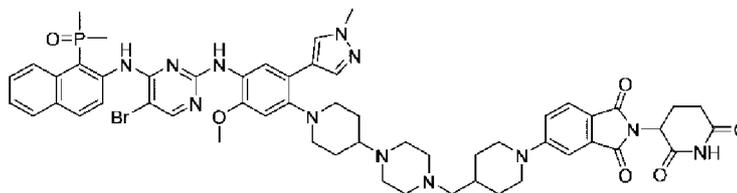
71D

[0340] **71C** (0,87 г, 3,97 ммоль) и 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (1,81 г, 7,94 ммоль) растворяли в NMP (25 мл); добавляли по каплям DIPEA (1,03 г, 7,94 ммоль) и

обеспечивали реагирование смеси при 130°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством добавления 200 мл этилацетата, промывали 3 раза водой и промывали один раз насыщенным хлоридом натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением **71D** (580 мг, выход: 36%).

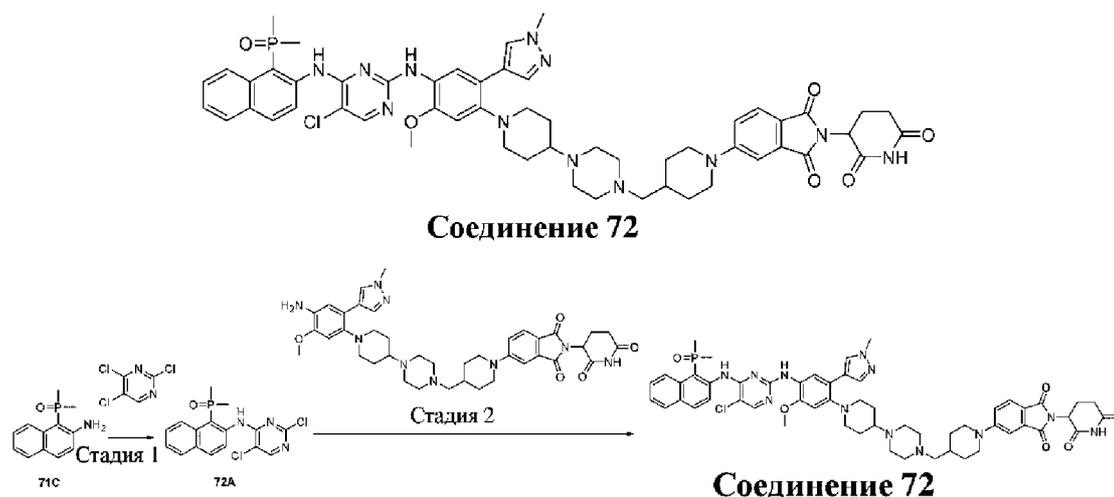
LCMS, масса/заряд = 410,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((1-(диметилфосфорил)нафталин-2-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 71**)

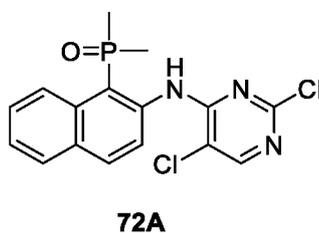


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,33 - 8,24 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 2H), 7,72 - 7,49 (m, 4H), 7,49 - 7,33 (m, 2H), 7,34 - 7,17 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,16 - 3,02 (m, 2H), 3,03 - 2,81 (m, 3H), 2,69 - 2,51 (m, 8H), 2,45 - 2,18 (m, 5H), 2,14 (d, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 7H), 1,92 - 1,73 (m, 5H), 1,63 - 1,43 (m, 2H), 1,22 - 1,06 (m, 2H).

Пример 72. Получение соединения 72



Стадия 1. Оксид (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)нафталин-1-ил)диметилфосфина (72А)

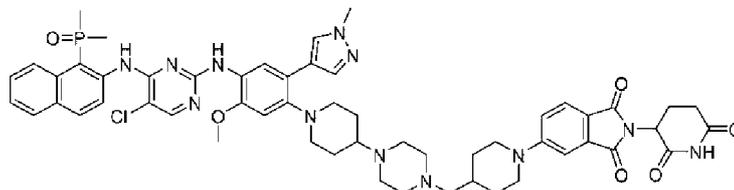


[0342] 71С (0,87 г, 3,97 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (1,46 г, 7,94 ммоль) растворяли в NMP (25 мл); добавляли по каплям DIPEA (1,03 г, 7,94 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 130°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством добавления 200 мл этилацетата, промывали 3 раза водой и промывали один раз насыщенным хлоридом натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением 72А (720 мг, выход: 50%).

LCMS, масса/заряд = 366,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Хлор-4-((1-(диметилфосфорил)нафталин-2-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 72**)



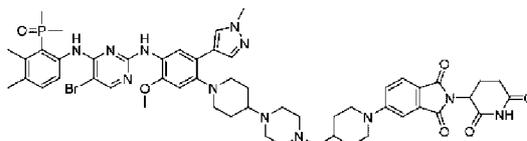
Соединение 72

[0343] **72A** (0,15 г, 0,41 ммоль) и **4D** (0,30 г, 0,41 ммоль) растворяли в DMF (15 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,23 г, 1,23 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, концентрировали и высушивали с получением **соединения 72** (40 мг, выход: 9%).

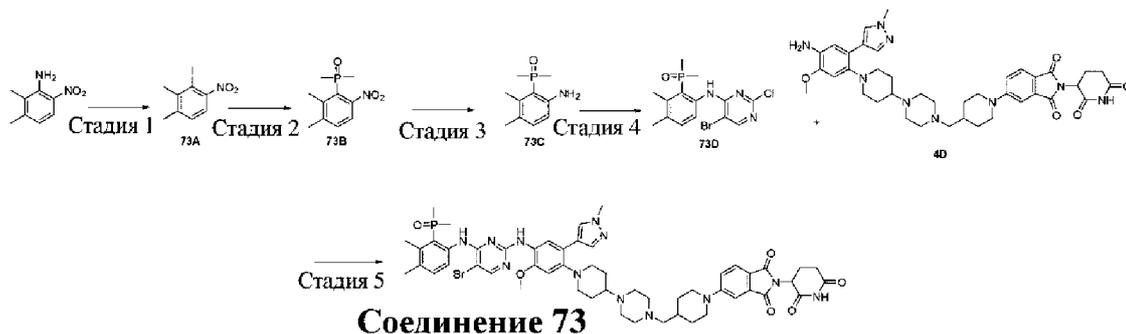
LCMS, масса/заряд = 527,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,69 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,49 - 8,40 (m, 1H), 8,19 - 8,03 (m, 2H), 7,97 - 7,79 (m, 3H), 7,76 - 7,50 (m, 4H), 7,49 - 7,32 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,14 - 2,81 (m, 5H), 2,70 - 2,51 (m, 8H), 2,48 - 2,18 (m, 5H), 2,14 (d, 2H), 2,10 - 1,93 (m, 7H), 1,90 - 1,69 (m, 5H), 1,66 - 1,45 (m, 2H), 1,21 - 1,08 (m, 2H).

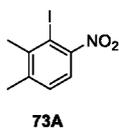
Пример 73. Получение соединения 73



Соединение 73

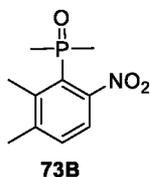


Стадия 1. 2-Йод-3,4-диметил-1-нитробензол (**73А**)



[0344] В реакционную колбу добавляли 2,3-диметил-6-нитроанилин (6,0 г, 36,14 ммоль) и хлористоводородную кислоту (30 мл, 360,14 ммоль). При 0°С медленно по каплям добавляли раствор нитрата калия (2,99 г, 43,33 ммоль) в воде (15 мл). При данной температуре смесь перемешивали в течение 1 ч и затем добавляли раствор йодида калия (9,0 г, 54,22 ммоль) в воде (30 мл). После добавления обеспечивали естественное нагревание смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1 ч. После завершения реакции добавляли 60 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл x 3). Органический слой промывали последовательно насыщенным раствором тиосульфата натрия (40 мл x 2) и насыщенным соевым раствором (40 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат (об./об.) = 10/1) с получением **73А** (5,3 г, выход: 53%).

Стадия 2. Оксид (2,3-диметил-6-нитрофенил)диметилфосфина (**73В**)

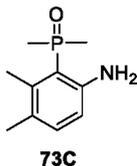


[0345] В защитной атмосфере азота **73А** (5,29 г, 19,09 ммоль), оксид диметилфосфина (1,94 г, 24,82 ммоль), фосфат калия (8,1 г, 38 ммоль), палладия ацетат (429 мг, 1,91 ммоль) и 4,5-бисдифенилфосфин-9,9-диметилксантен (2,21 г, 3,82 ммоль) добавляли в 1,4-диоксан (150 мл) и обеспечивали реагирование смеси при 100°С в течение 16 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Органическую фазу промывали водой (50 мл x 2) и насыщенным соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом

натрия и концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 1/50-1/20) с получением **73B** (2,7 г, выход: 62,3%).

LCMS, масса/заряд = 228,1 [M+H]⁺.

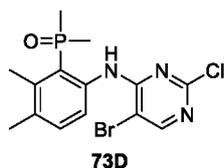
Стадия 3. Оксид (6-амино-2,3-диметилфенил)диметилфосфина (**73C**)



[0346] **73B** (2,7 г, 11,88 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (30 мл/10 мл); последовательно добавляли железный порошок (5,31 г, 95 ммоль) и хлорид аммония (5,08 мг, 95 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **73C** (1,3 г, выход: 98,2%).

LCMS, масса/заряд = 198,1 [M+H]⁺.

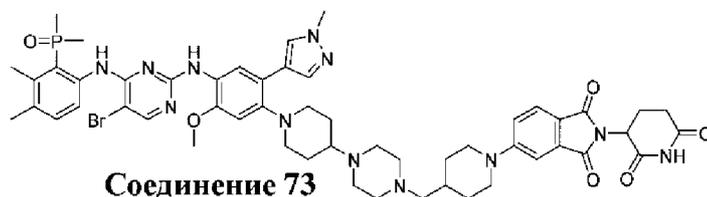
Стадия 4. Оксид (6-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2,3-диметилфенил)диметилфосфина (**73D**)



[0347] Оксид (6-амино-2,3-диметилфенил)диметилфосфина (**73C**) (2,5 г, 12,7 ммоль) и 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (4,3 г, 19,0 ммоль) растворяли в DMF (20 мл); добавляли карбонат калия (3,5 мг, 25,4 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 80 мл этилацетата и 80 мл воды. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 1/50-1/20) с получением **73D** (3,5 г, выход: 71,2%).

LCMS, масса/заряд = 388,0 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((2-(диметилфосфорил)-3,4-диметилфенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 73**)

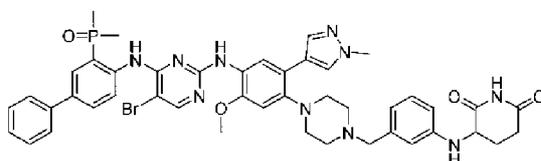


[0348] **4D** (250 мг, 0,35 ммоль) и **73D** (160 мг, 0,42 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане и NMP (4 мл/1 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (200 мг, 1,05 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 30 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 73** (70 мг, выход: 18,6%).

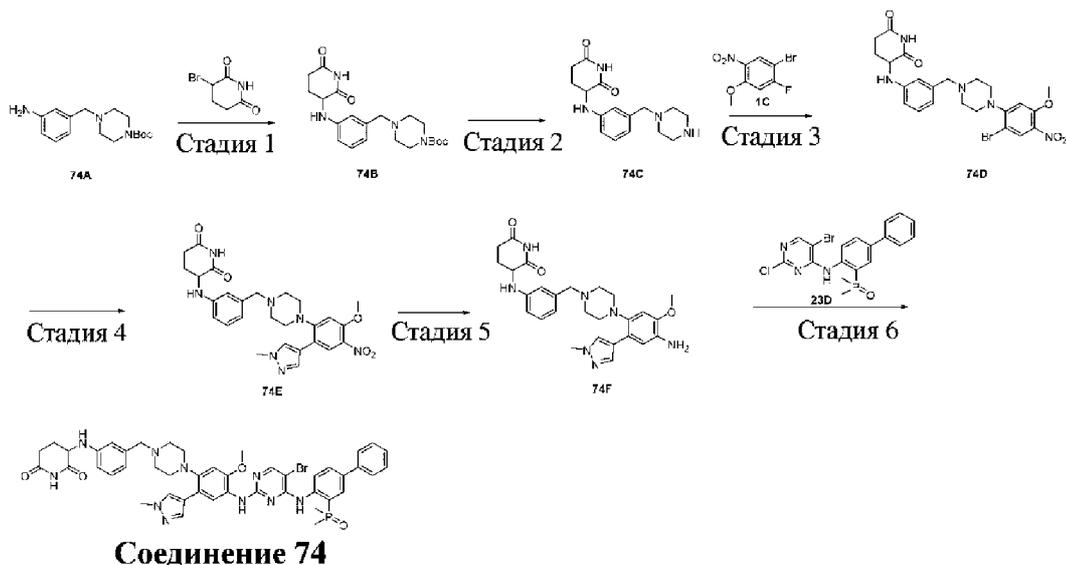
LCMS, масса/заряд = 1075,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 - 7,84 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,70 - 7,53 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,85 - 6,56 (m, 2H), 5,06 (dd, 1H), 4,13 - 3,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 2,72 - 2,51 (m, 8H), 2,46 - 2,31 (m, 4H), 2,28 - 2,19 (m, 4H), 2,18 - 2,10 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,71 (m, 11H), 1,65 - 1,42 (m, 2H), 1,21 - 1,03 (m, 2H).

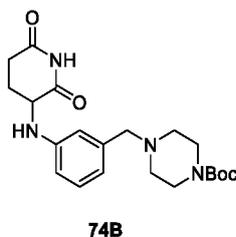
Пример 74. Получение соединения 74



Соединение 74



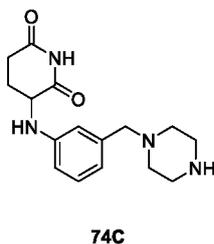
Стадия 1. трет-Бутил-4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (**74В**)



[0349] **74А** (синтезированное со ссылкой на патент WO 2017018803, 3 г, 10,30 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-дион (3,96 г, 20,6 ммоль) растворяли в DMSO (30 мл); добавляли бикарбонат натрия (4,33 г, 51,5 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат : петролейный эфир (об./об.) = 10/1-2/1) с получением **74В** (2,57 г, выход: 62%).

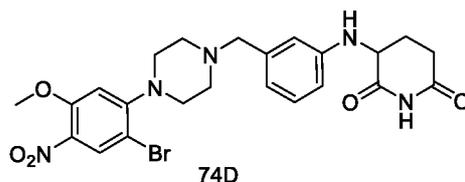
LCMS, масса/заряд = 403,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. 3-((3-(Пиперазин-1-илметил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**74С**); HCl



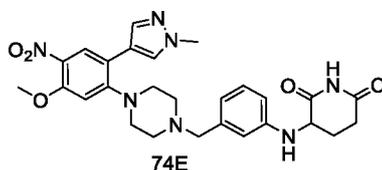
[0350] В 50 мл круглодонную колбу последовательно добавляли **74B** (1,06 г, 2,63 ммоль) и раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (30 мл, 4 моль/л), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч, и смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением гидрохлорида **74C**, который непосредственно применяли для последующей реакции.

Стадия 3. 3-((3-((4-(2-Бром-5-метокси-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**74D**)



[0351] 1-Бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**1C**) (0,6 г, 2,40 ммоль), гидрохлорид **74C** с предыдущей стадии и бикарбонат натрия (1,01 г, 12 ммоль) растворяли в 20 мл DMSO и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали последовательно водой (30 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **74D** (1,0 г, выход: 71%).

Стадия 4. 3-((3-((4-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**74E**)

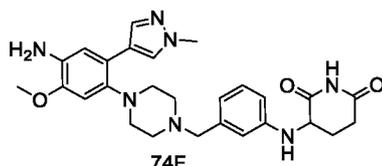


[0352] В защитной атмосфере азота **74D** (202 мг, 0,38 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-бороновую кислоту (95,7 мг, 0,76 ммоль) добавляли в 50 мл одногорлую колбу и растворяли в 20 мл диоксана и 4 мл воды; добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (31 мг, 0,04 ммоль) и бикарбонат натрия (96 мг, 1,14 ммоль) и смесь подвергали замещению азотом три раза, обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 3 ч и смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным

сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением **74E** (190 мг, выход: 94%).

LCMS, масса/заряд = 534,2 [M+H]⁺.

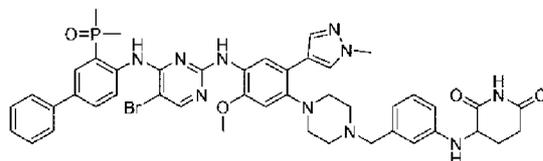
Стадия 5. 3-((3-((4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**74F**)



[0353] **74E** (190 мг, 0,36 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл); добавляли при комнатной температуре палладий на углероде 10% (190 мг) и обеспечивали реагирование смеси в атмосфере водорода в течение 2 ч. После завершения реакции смесь подвергли фильтрованию с отсасыванием через целит. Фильтрат концентрировали с получением **74F**, который непосредственно применяли для последующей реакции.

LCMS, масса/заряд = 504,3 [M+H]⁺.

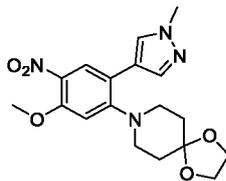
Стадия 6. 3-((3-((4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**соединение 74**)



Соединение 74

[0354] **74F** (101 мг, 0,2 ммоль) с предыдущей стадии и оксид (4-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**23D**) (105 мг, 0,24 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (114 мг, 0,6 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1). Необработанное вещество дополнительно подвергли очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge@ Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных

Стадия 1. 8-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (**75A**)

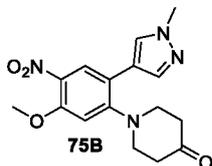


75A

[0355] 1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]декан (1,37 г, 9,56 ммоль), **1D** (1,2 г, 4,78 ммоль) и карбонат калия (3,30 г, 23,90 ммоль) смешивали и растворяли в DMSO (30 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1) с получением **75A** (1 г, выход: 56%).

LCMS, масса/заряд = 375,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-он (**75B**)

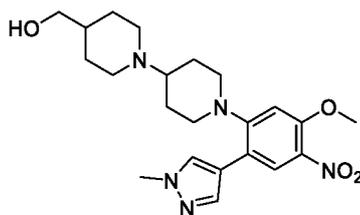


75B

[0356] В 50 мл круглодонную колбу последовательно добавляли **75A** (1 г, 2,67 ммоль) и водный раствор ацетона (30 мл) в хлористоводородной кислоте (3 мл, 4 моль/л) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 50 мл DCM и pH смеси доводили до основного pH посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 × 30 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **75B**, который непосредственно применяли для последующей реакции.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,31 (t, 4H), 2,53 (t, 4H).

Стадия 3. (1'-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метанол (**75C**)

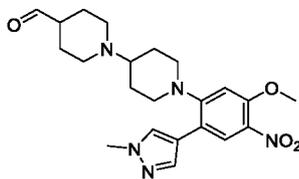


75C

[0357] **75B** (787 мг, 2,38 ммоль) и пиперидин-4-илметанол (329 мг, 2,86 ммоль) смешивали в дихлорэтано (50 мл); добавляли уксусную кислоту (143 мг, 2,38 ммоль). и обеспечивали реагирование смеси при 50°C в течение 2 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1 г, 4,72 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 50 мл дихлорметана и 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и затем слои разделяли. Органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **75C** (430 мг, выход: 42%).

LCMS, масса/заряд = 430,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. 1'-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-карбальдегид (**75D**)

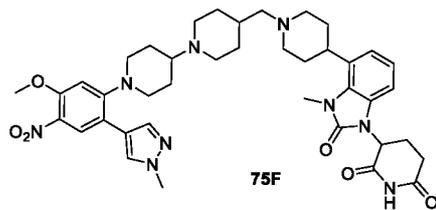


75D

[0358] **75C** (430 мг, 1,00 ммоль) и периодат Десса-Мартина (1,27 г, 3 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч, смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **75D** (150 мг, выход: 35%).

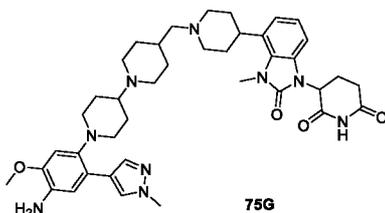
LCMS, масса/заряд = 428,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 3-(4-(1-((1'-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (**75F**)



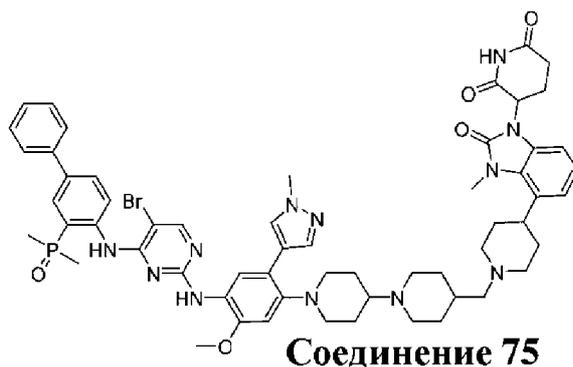
[0359] **75E** (синтезировали со ссылкой на патент WO 2021127283, 156 мг, 0,46 ммоль) и **75D** (150 мг, 0,35 ммоль) растворяли в DMAС (10 мл); последовательно добавляли 4Å молекулярное сито (200 мг) и уксусную кислоту (21 мг, 0,35 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при 50°C в течение 2 ч, и смесь затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (148 мг, 0,70 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию гасили посредством добавления 50 мл воды, рН смеси доводили до основного рН посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия, смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM : MeOH: Et₃N = 10:1:0,01) с получением **75F** (100 мг, выход: 38%).

Стадия 6. 3-(4-(1-((1'-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (**75G**)



[0360] **75F** (100 мг, 0,13 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл); добавляли при комнатной температуре палладий на углероде 10% (100 мг) и обеспечивали реагирование смеси в атмосфере водорода в течение 2 ч. После завершения реакции смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием через целит. Фильтрат концентрировали с получением **75G**, который непосредственно применяли для последующей реакции.

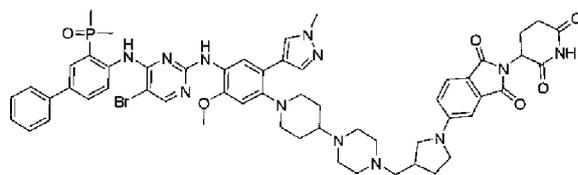
Стадия 7. 3-(4-(1-((1'-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (**соединение 75**)



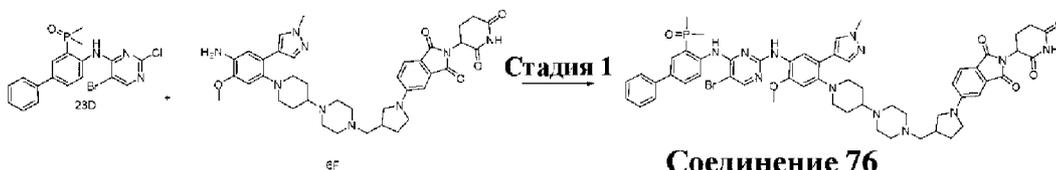
[0361] **75G** (85 мг, 0,12 ммоль) и **23D** (63 мг, 0,14 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (68 мг, 0,36 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1). Необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали. Добавляли 30 мл DCM и затем pH смеси доводили до основного pH добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Слои дихлорметана разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл). Слои дихлорметана объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **соединения 75** (5 мг, выход: 3,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,45 - 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 6,83 (s, 1H). δ 4,85 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,10 (d, 2H), 2,99 - 2,86 (m, 4H), 2,68 - 2,34 (m, 5H), 2,30 - 2,05 (m, 6H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,79 - 1,65 (m, 8H), 1,65 - 1,42 (m, 4H), 1,18 - 1,03 (m, 2H).

Пример 76. Получение соединения 76



Соединение 76



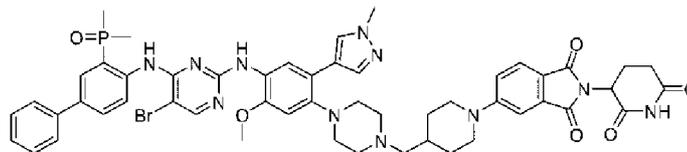
Стадия 1. 5-(3-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 76**)

[0362] **6F** (200 мг, 0,28 ммоль) и **23D** (150 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 76** (40 мг, выход: 13%).

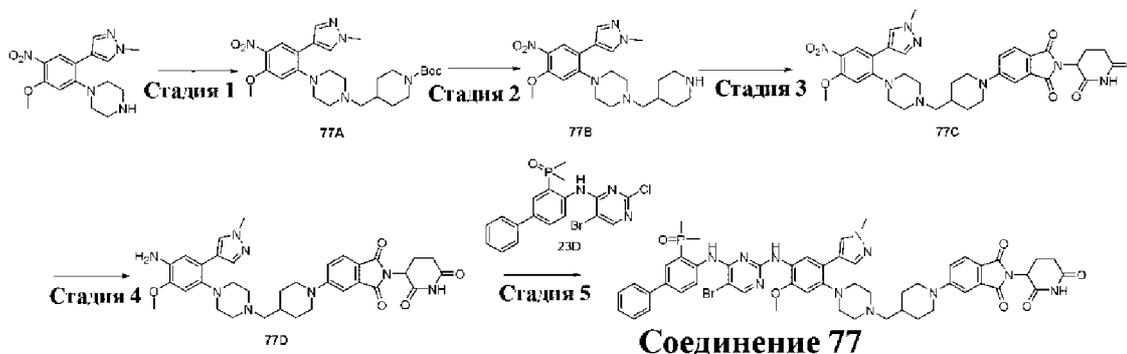
LCMS, масса/заряд = 555,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,43 - 8,34 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (dd, 2H), 5,05 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,59 - 3,37 (m, 4H), 3,19 - 3,03 (m, 3H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,65 - 2,51 (m, 10H), 2,47 - 2,32 (m, 5H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 8H), 1,60 - 1,49 (m, 2H).

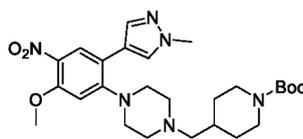
Пример 77. Получение соединения 77



Соединение 77



Стадия 1. трет-Бутил-4-((4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**77A**)

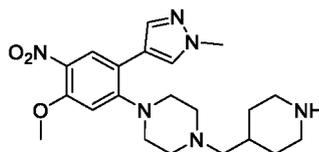


77A

[0363] Гидрохлорид (1,0 г) 1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазина (**80B**) и 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-карбальдегид (0,8 г, 3,75 ммоль) растворяли в DMAc (50 мл); добавляли уксусную кислоту (1,0 г, 16,65 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,0 г, 4,72 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли 100 мл этилацетата и 200 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением соединения (**77A**) в виде желтого твердого вещества (1,2 г, выход: 74%).

LCMS, масса/заряд = 515,3 [M+H]⁺.

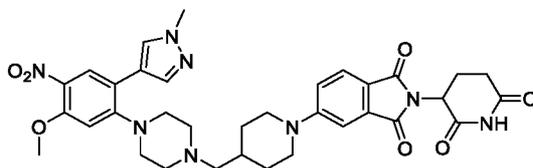
Стадия 2. 1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин (**77B**); HCl



77B

[0364] **77A** (1,2 г, 2,33 ммоль) растворяли в метаноле (14 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 н., 30 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**77C**)

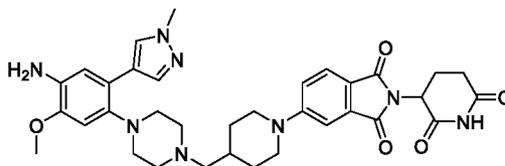


77C

[0365] Необработанный гидрохлорид **77B** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (20 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (683 мг, 2,47 ммоль) и бикарбонат натрия (692 мг, 8,24 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **77C** (0,90 г, выход за две стадии: 58%).

LCMS, масса/заряд = 671,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-(4-((4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**77D**)



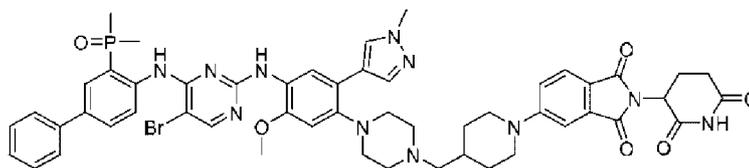
77D

[0366] **77C** (0,90 г, 1,34 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (20 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (375 мг, 6,71 ммоль) и хлорид аммония (361 мг, 6,75 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в

течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **77D** (650 мг, выход: 76%).

LCMS, масса/заряд = 641,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(4-((4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 77**)



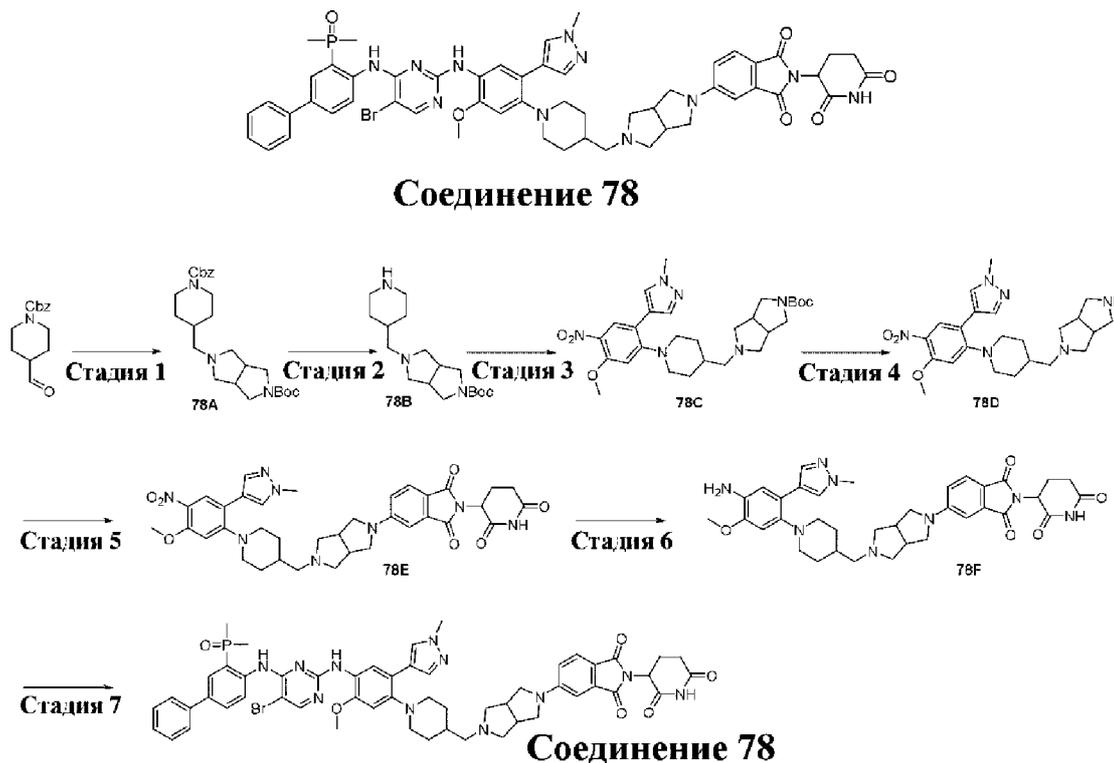
Соединение 77

[0367] **77D** (200 мг, 0,31 ммоль) и **23D** (150 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 77** (50 мг, выход: 15%).

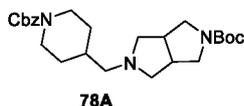
LCMS, масса/заряд = 520,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,28 (s, 1H), 8,25 - 8,03 (m, 6H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 5H), 7,43 - 7,27 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,23 (dd, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 5H), 3,90 - 3,71 (m, 5H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,44 - 3,07 (m, 8H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,87 - 2,71 (m, 1H), 2,66 - 2,48 (m, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 2,02 (d, 6H).

Пример 78. Получение соединения 78



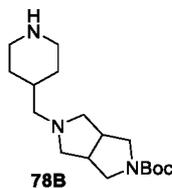
Стадия 1. трет-Бутил-5-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (**78A**)



[0368] Бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (2,5 г, 10,11 ммоль) и трет-бутил-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (3,58 г, 16,88 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл); добавляли уксусную кислоту (610 мг, 10,11 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,29 г, 20,22 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре, pH смеси доводили до основного pH посредством добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (100 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **78A** (3,7 г, выход: 82,5%).

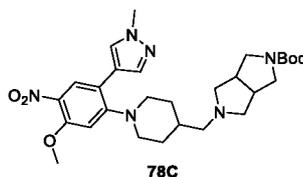
LCMS, масса/заряд = 444,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-5-(пиперидин-4-илметил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (**78B**)



[0369] **78A** (3,7 г, 8,34 ммоль) и палладий на углеводе (1,5 г, 10 вес. %) последовательно добавляли и растворяли в 60 мл метанола и затем смесь подвергали замещению водородом три раза, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **78B** (2,5 г, выход: 96,8%).

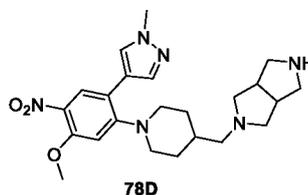
Стадия 3. трет-Бутил-5-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (**78C**)



[0370] **78B** (2,46 г, 7,96 ммоль) и 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (2,0 г, 7,96 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли безводный карбонат калия (3,3 г, 23,88 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 120°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промывали три раза насыщенным соевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **78C** (0,8 г, выход: 18%).

LCMS, масса/заряд = 541,3 [M+H]⁺.

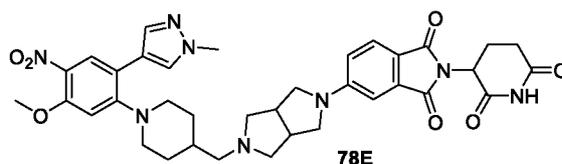
Стадия 4. 2-((1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол (**78D**); HCl



[0371] **78C** (800 мг, 1,48 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 н., 4 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 441,3 [M+H]⁺.

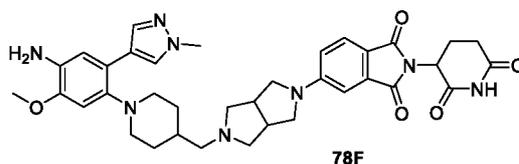
Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(5-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)изоиндолин-1,3-дион (**78E**)



[0372] Необработанный гидрохлорид **78D** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (6 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (410 мг, 1,48 ммоль) и DIPEA (1,15 г, 8,88 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **78E** (318 мг, выход: 30,8%).

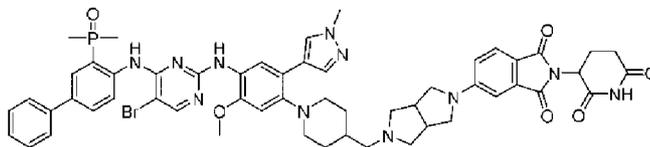
LCMS, масса/заряд = 697,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(5-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**78F**)



[0373] Соединение **78E** (318 мг, 0,46 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (9 мл/3 мл); последовательно добавляли железный порошок (210 мг, 3,68 ммоль) и хлорид аммония (200 мг, 3,68 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-20/1) с получением **78F** (240 мг, выход: 78%).

Стадия 7. 5-(5-((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 78**)



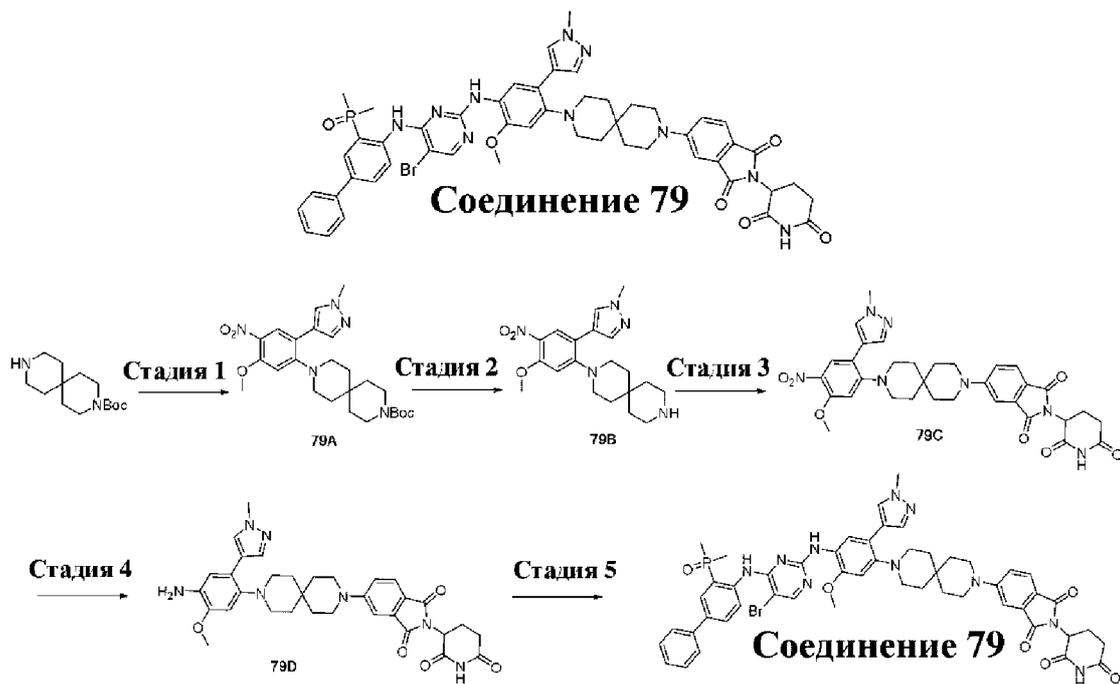
Соединение 78

[0374] Соединение **78F** (120 мг, 0,18 ммоль) и **23D** (86 мг, 0,20 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и NMP (0,5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (93 мг, 0,54 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 78** (20 мг, выход: 10,4%).

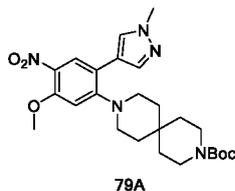
LCMS, масса/заряд = 533,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,24 - 10,92 (m, 2H), 8,50 - 8,32 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,45 (m, 3H), 7,39 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,22 - 7,06 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,86 - 3,65 (m, 8H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 3,12 - 2,93 (m, 4H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,71 - 2,51 (m, 8H), 2,34 (d, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,82 (d, 6H), 1,76 - 1,63 (m, 2H), 1,60 - 1,44 (m, 1H), 1,36 - 1,24 (m, 2H).

Пример 79. Получение соединения 79



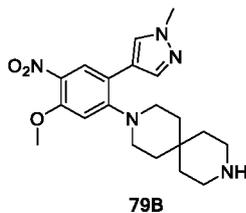
Стадия 1. трет-Бутил-9-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**79А**)



[0375] трет-Бутил-3,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-3-карбоксилат (1,27 г, 4,98 ммоль), 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиразол (**1D**) (1,5 г, 5,98 ммоль) и карбонат калия (2,75 г, 19,92 ммоль) смешивали и растворяли в DMSO (10 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением трет-бутил-9-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**79А**) (2,0 г, выход: 83%).

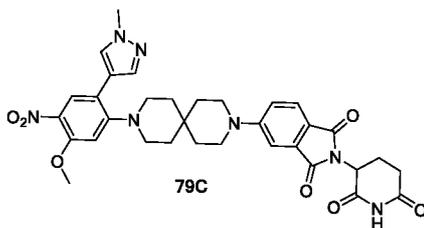
LCMS, масса/заряд = 486,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. 3-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-диаза Spiro[5.5]ундекан (**79В**)



[0376] Соединение **79A** (2,0 г, 4,12 ммоль) растворяли в DCM (20 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (6 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и pH смеси доводили до pH = 9-10 с помощью 1 н. водного раствора NaOH. Проводили разделение жидкости. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан (**79B**) (1,5 г), который непосредственно применяли на следующей стадии.

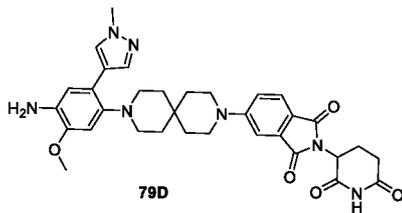
Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**79C**)



[0377] Соединение **79B** (1,5 г, 3,89 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (1,29 г, 4,67 ммоль) и DIPEA (1,01 г, 7,78 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (**79C**) (1,4 г, выход: 56,1%).

LCMS, масса/заряд = 642,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-(9-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**79D**)



[0378] Соединение **79C** (1,4 г, 2,18 ммоль), железный порошок (0,97 мг, 17,44 ммоль) и хлорид аммония (0,93 мг, 17,44 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл) и воде (10 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 5-(9-(4-амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (**79D**) (1,0 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 612,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(9-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 79**)



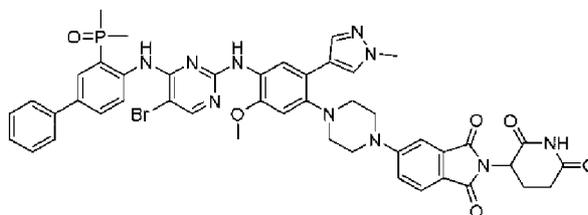
[0379] **79D** (180 мг, 0,29 ммоль) и оксид (4-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**23D**) (150 мг, 0,35 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и NMP (1 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (165 мг, 0,87 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали.

Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 79** (22 мг, выход: 7,5%).

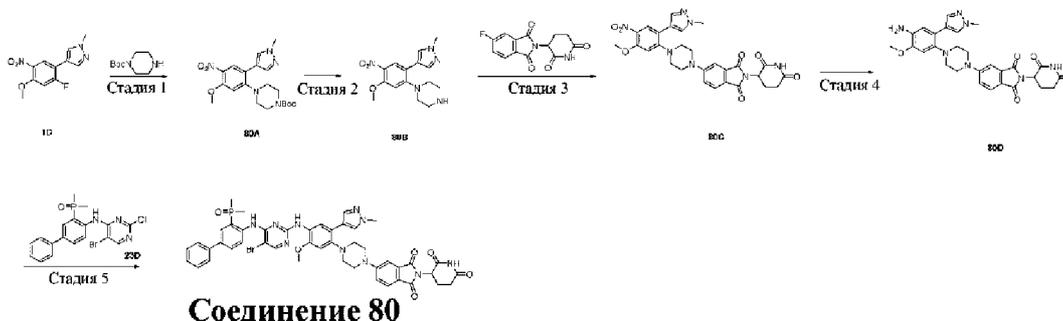
LCMS, масса/заряд = 506,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,45 - 8,36 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 3H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 2H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,54 - 3,39 (m, 4H), 2,96 - 2,78 (m, 5H), 2,69 - 2,52 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,83 (d, 6H), 1,71 - 1,51 (m, 8H).

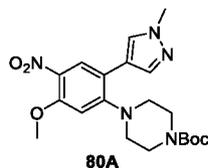
Пример 80. Получение соединения 80



Соединение 80



Стадия 1. трет-Бутил-4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (**80A**)



[0380] **1D** (0,8 г, 3,18 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл); последовательно добавляли карбонат калия (1,3 г, 9,41 ммоль) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (712 мг, 3,82 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 6 ч. После завершения реакции смесь экстрагировали 50 мл этилацетата и 200 мл воды. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем

концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **80A** (650 мг, выход: 49%).

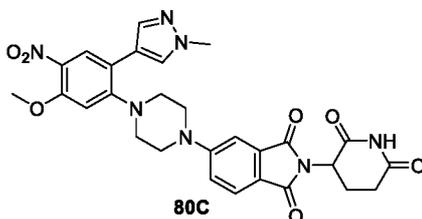
LCMS, масса/заряд = 418,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин (**80B**); HCl



[0381] **80A** (400 мг, 0,96 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 н., 6 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

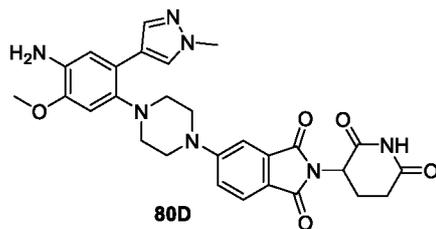
Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**80C**)



[0382] Необработанный гидрохлорид **80B** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (8 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (318 мг, 1,15 ммоль) и бикарбонат натрия (323 мг, 3,84 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **80C** (284 мг, выход за две стадии: 52%).

LCMS, масса/заряд = 574,2 [M+H]⁺.

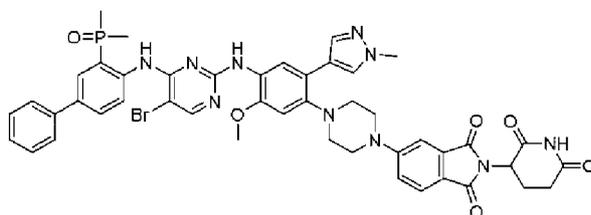
Стадия 4. 5-(4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**80D**)



[0383] **80C** (284 мг, 0,50 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (140 мг, 2,5 ммоль) и хлорид аммония (134 мг, 2,5 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **80D** (260 мг, выход: 96%).

LCMS, масса/заряд = 544,2 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение **80**)



Соединение **80**

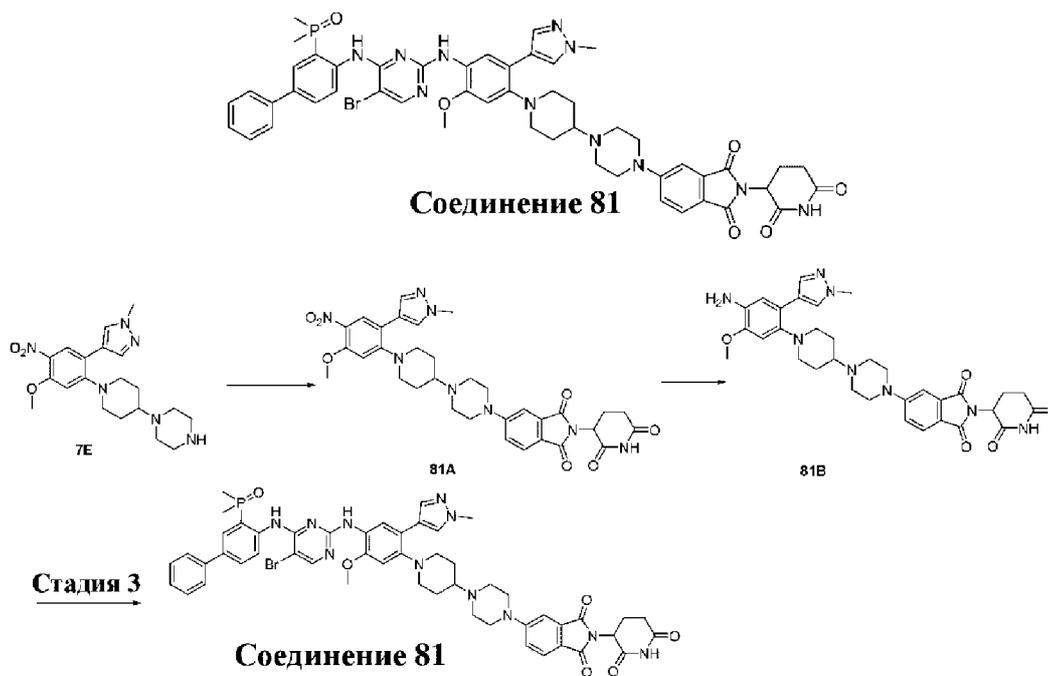
[0384] **80D** (130 мг, 0,24 ммоль) и оксид (4-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**23D**) (135 мг, 0,31 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (137 мг, 0,72 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)).

Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 80** (77 мг, выход: 34%).

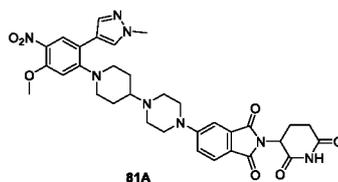
LCMS, масса/заряд = 943,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 3H), 7,55 (d, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,41 - 7,25 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,09 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,67 - 3,54 (m, 4H), 3,05 - 2,92 (m, 4H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,83 (d, 6H).

Пример 81. Получение соединения 81



Стадия 1. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**81A**)

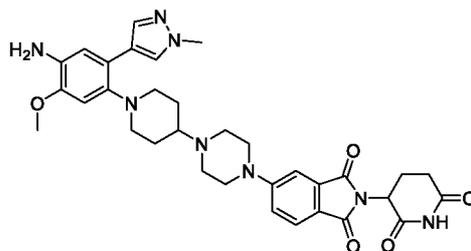


[0385] **7E** (1,0 г, 2,50 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (828 мг, 3,00 ммоль) и бикарбонат натрия (692 мг, 8,24 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл воды и смесь фильтровали.

Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **81A** (0,90 г, выход: 55%).

LCMS, масса/заряд = 657,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(4-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**81B**)



81B

[0386] **81A** (0,90 г, 1,37 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (20 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (375 мг, 6,71 ммоль) и хлорид аммония (361 мг, 6,75 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **81B** (700 мг, выход: 82%).

LCMS, масса/заряд = 627,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(4-(1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 81**)



Соединение 81

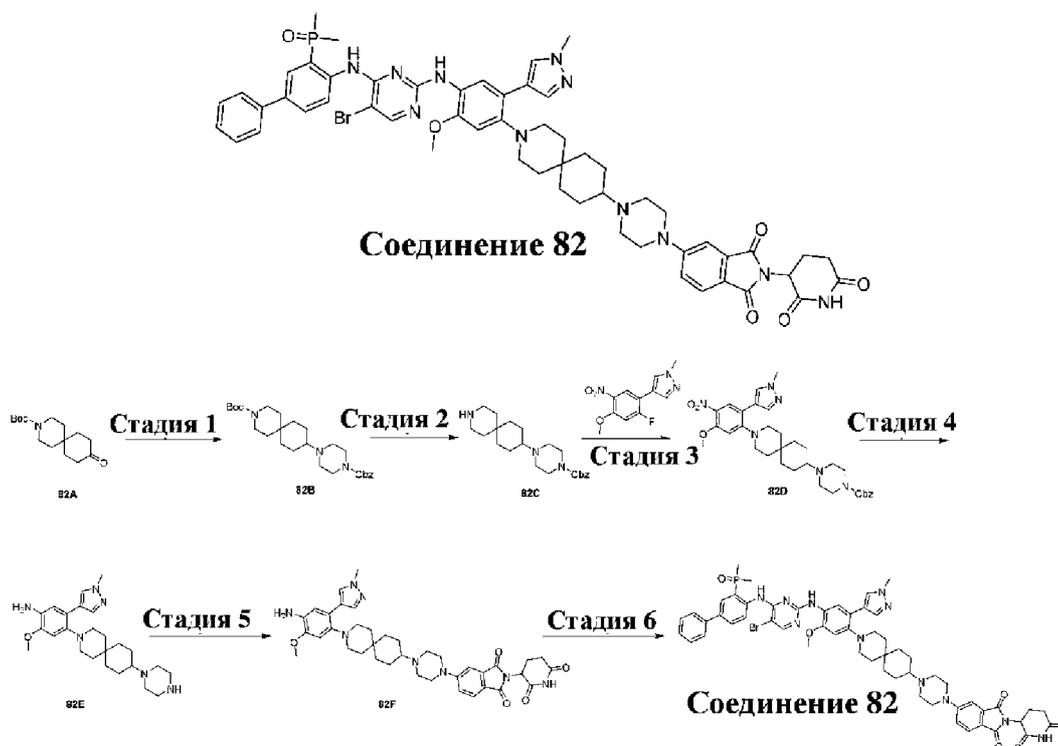
[0387] **81B** (200 мг, 0,32 ммоль) и **23D** (150 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната

натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 81** (55 мг, выход: 17%).

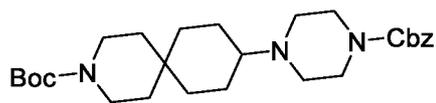
LCMS, масса/заряд = 513,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,44 - 8,33 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,46 (t, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,08 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,52 - 3,39 (m, 4H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,75 - 2,52 (m, 8H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 8H), 1,65 - 1,51 (m, 2H).

Пример 82. Получение соединения 82



Стадия 1. трет-Бутил-9-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**82В**)

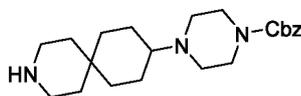


82B

[0388] трет-Бутил-9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**82A**) (1,50 г, 5,61 ммоль) и бензил-пиперазин-1-карбоксилат (1,23 г, 5,58 ммоль) растворяли в DMAc (50 мл); добавляли уксусную кислоту (1,0 г, 16,65 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,0 г, 9,44 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли 100 мл этилацетата и 200 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 100/1-3/1) с получением **82B** в виде белого твердого вещества (1,6 г, выход: 61%).

LCMS, масса/заряд = 472,3 [M+H]⁺.

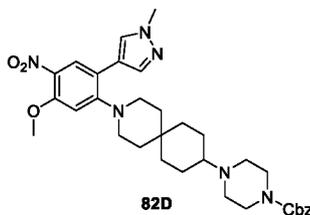
Стадия 2. Бензил-4-(3-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**82C**); HCl



82C

[0389] **82B** (1,6 г, 3,39 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 н., 40 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 3. Бензил-4-(3-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**82D**)



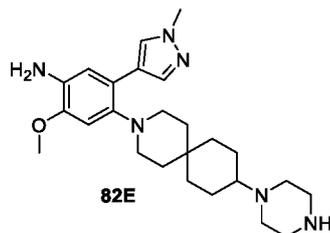
82D

[0390] Необработанный гидрохлорид **82C** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (20 мл); последовательно добавляли 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (851 мг, 3,39 ммоль) и карбонат калия (690 мг, 5,00 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры.

Добавляли 30 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **82D** (1,0 г, выход за две стадии: 49%).

LCMS, масса/заряд = 603,3 [M+H]⁺.

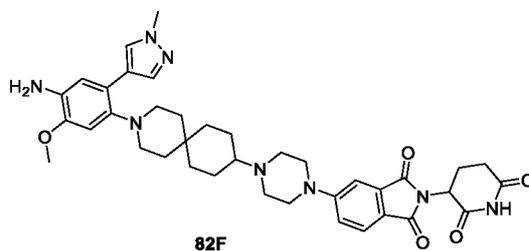
Стадия 4. 2-Метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(9-(пиперазин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)анилин (**82E**)



[0391] **82D** (1,0 г, 1,66 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл). В защитной атмосфере азота добавляли палладий на углеводе (вес. % = 10%, 500 мг), и смесь подвергали замещению водородом 3 раза при 1 атм, и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном/метанолом (об./об. = 10/1) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **82E** (650 мг, выход: 89%).

LCMS, масса/заряд = 439,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(4-(3-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**82F**)

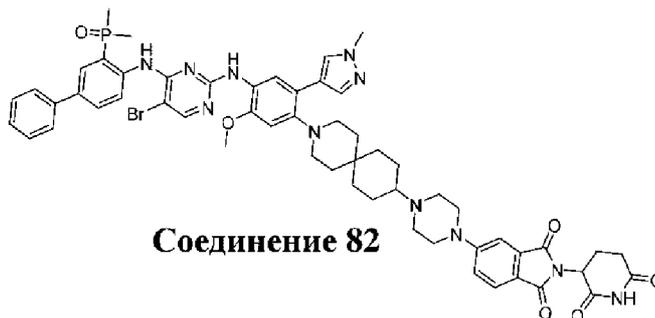


[0392] **82E** (650 мг, 1,48 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (552 мг, 2,00 ммоль) и бикарбонат натрия (692 мг, 8,24 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством

колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **82F** (400 мг, выход: 39%).

LCMS, масса/заряд = 695,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(4-(3-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 82**)

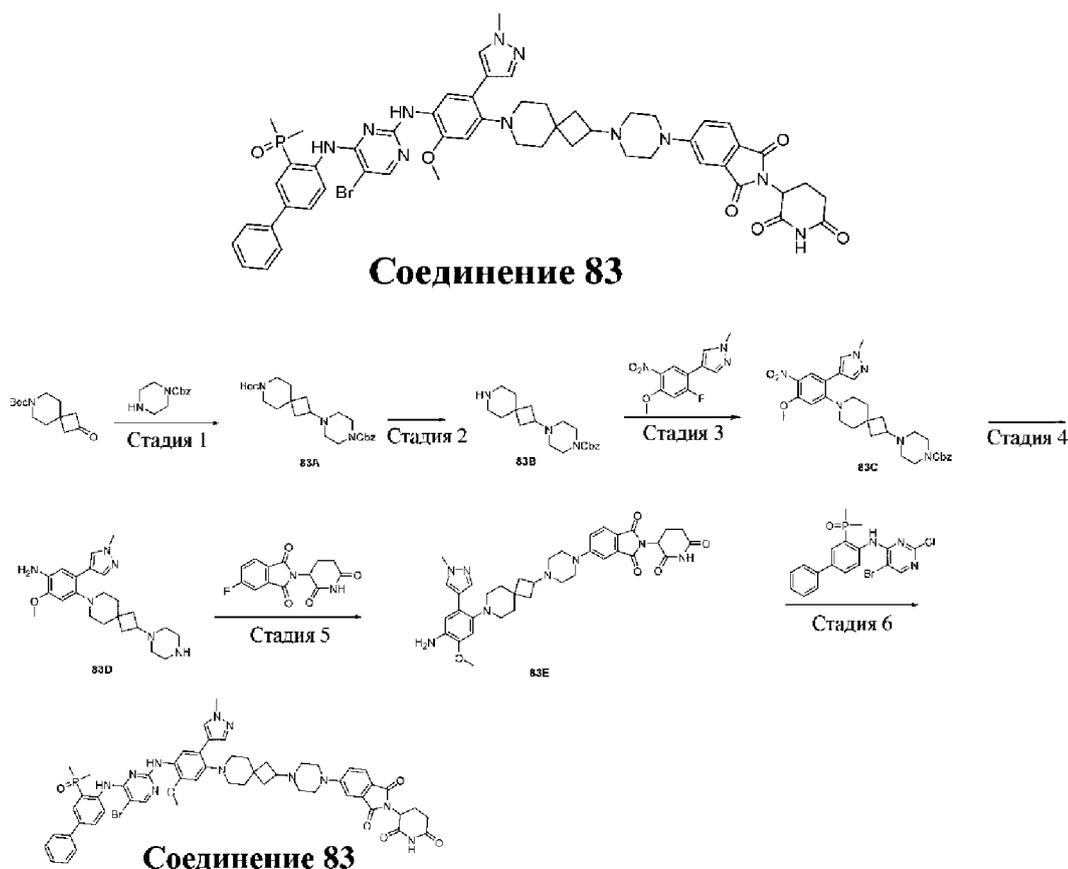


[0393] **82F** (200 мг, 0,29 ммоль) и **23D** (148 мг, 0,34 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 82** (30 мг, выход: 9%).

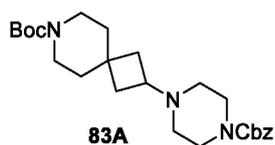
LCMS, масса/заряд = 547,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,44 - 8,35 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,44 (t, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,50 - 3,35 (m, 4H), 2,96 - 2,72 (m, 5H), 2,69 - 2,51 (m, 6H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,93 - 1,71 (m, 8H), 1,68 - 1,51 (m, 4H), 1,49 - 1,31 (m, 4H), 1,19 - 1,03 (m, 2H).

Пример 83. Получение соединения 83



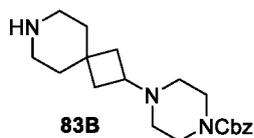
Стадия 1. трет-Бутил-2-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (**83A**)



[0394] трет-Бутил-2-оксо-7-азаспироцикло[3.5]нонан-7-карбоксилат (8,1 г, 33,84 ммоль) и бензил-пиперазин-1-карбоксилат (5 г, 22,70 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтане (100 мл); добавляли десять капель уксусной кислоты и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9,6 г, 45,30 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре, pH смеси доводили до основного pH посредством добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 100/1-1/1) с получением **83A** (9,3 г, выход: 92%).

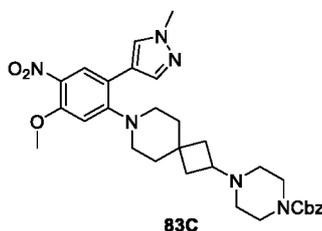
LCMS, масса/заряд = 444,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. Бензил-4-(7-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**83B**); HCl



[0395] Соединение **83A** (3 г, 6,76 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 н., 30 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

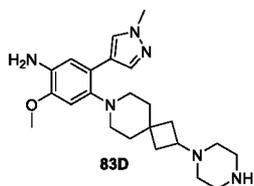
Стадия 3. Бензил-4-(7-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**83C**)



[0396] Гидрохлорид **83B** с предыдущей стадии и **1D** (1,49 г, 5,93 ммоль) растворяли в DMSO (20 мл); добавляли бикарбонат натрия (1,53 г, 18,2 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промывали три раза насыщенным соевым раствором (20 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **83C** (2 г, выход: 59%).

LCMS, масса/заряд = 575,3 [M+H]⁺.

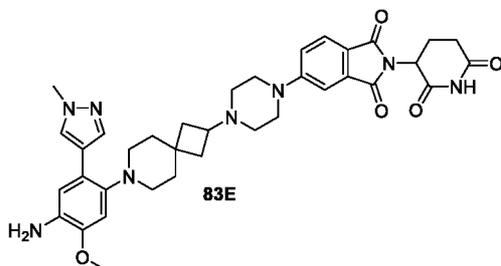
Стадия 4. 2-Метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)анилин (**83D**)



[0397] **83C** (1 г, 1,74 ммоль) и палладий на углеводе (1 г, 10 вес. %) последовательно добавляли и растворяли в 60 мл метанола и затем смесь подвергали замещению водородом три раза, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **83D** (600 мг, выход: 84%).

LCMS, масса/заряд = 411,3 [M+H]⁺.

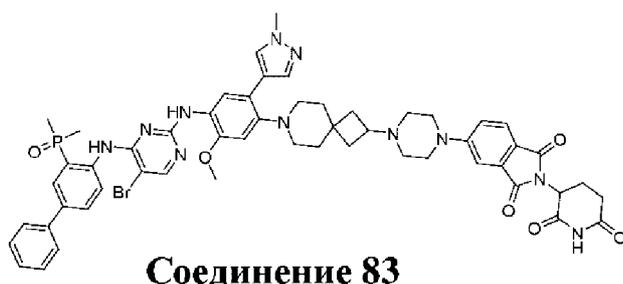
Стадия 5. 5-(4-(7-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**83E**)



[0398] **83D** (600 мг, 1,46 ммоль) с предыдущей стадии растворяли в DMSO (20 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (604 мг, 2,19 ммоль) и DIPEA (942 мг, 7,29 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **83E** (540 мг, выход: 55,5%).

LCMS, масса/заряд = 667,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(4-(7-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 83**)



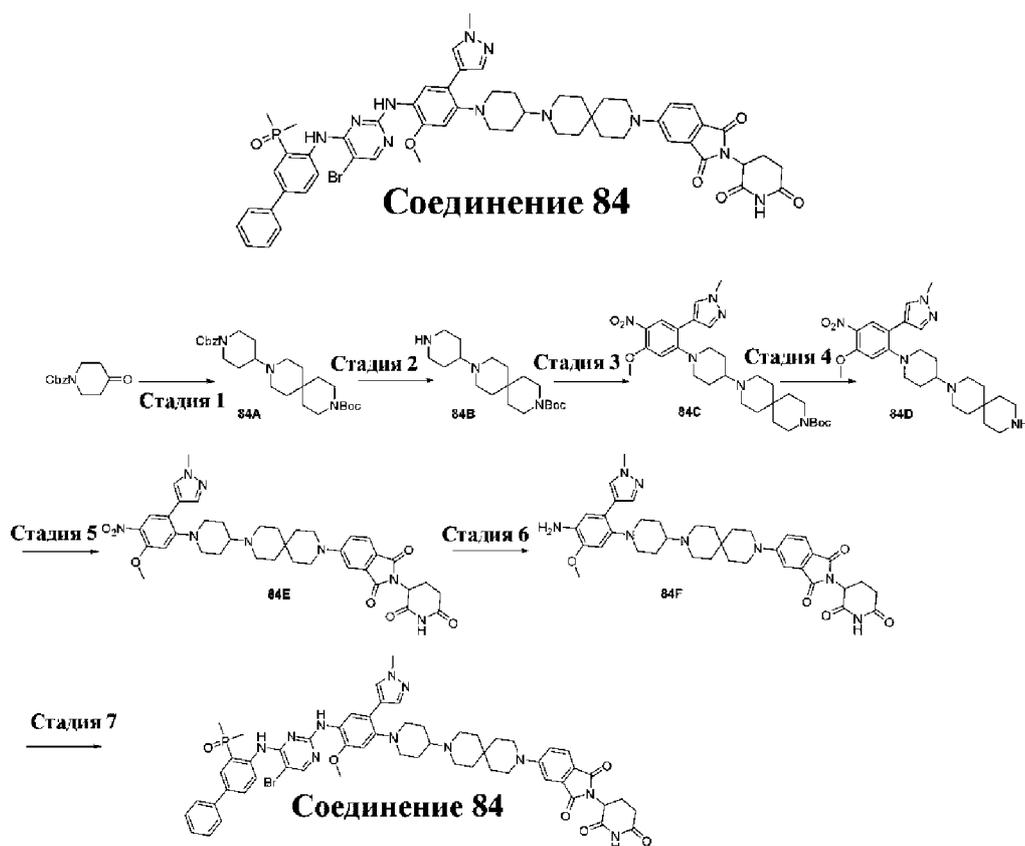
[0399] **83E** (270 мг, 0,40 ммоль) и **23D** (265 мг, 0,61 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (230 мг, 1,21 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который

дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали. Добавляли 50 мл дихлорметана и рН смеси доводили до основного рН посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 83** (20 мг, выход: 5%).

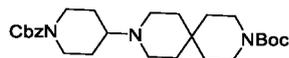
LCMS, масса/заряд = 533,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,48 - 8,35 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,59 - 3,40 (m, 4H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 5H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,25 (m, 4H), 2,10 - 1,95 (m, 3H), 1,83 (d, 6H), 1,75 - 1,51 (m, 6H).

Пример 84. Получение соединения 84



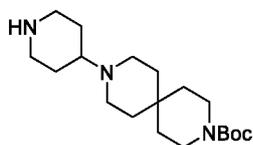
Стадия 1. трет-Бутил-9-(1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)-3,9-дизаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**84А**)



[0400] Бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2,75 г, 11,79 ммоль) и трет-бутил-3,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-3-карбоксилат (3,0 г, 11,79 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл); добавляли уксусную кислоту (710 мг, 11,79 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,0 г, 23,58 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре, рН смеси доводили до основного рН посредством добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (100 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **84A** (2,5 г, выход: 45,0%).

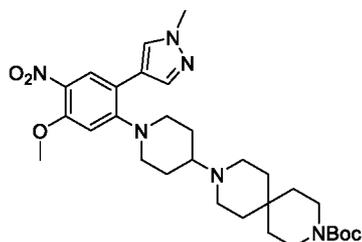
LCMS, масса/заряд = 472,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-9-(пиперидин-4-ил)-3,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**84B**)



[0401] **84A** (2,5 г, 5,30 ммоль) и палладий на углеводе (1,5 г, 10 вес. %) растворяли в 60 мл метанола и затем смесь подвергали замещению водородом три раза, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 25/1-10/1) с получением **84B** (1,5 г, выход: 83,9%).

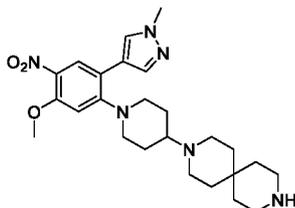
Стадия 3. трет-Бутил-9-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-3,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**84C**)



[0402] **84B** (1,5 г, 4,44 ммоль) и 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (1,1 г, 4,44 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли безводный карбонат калия (1,84 г, 13,32 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 120°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали посредством добавления 50 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан : метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **84C** (1,0 г, выход: 39,6%).

LCMS, масса/заряд = 569,3 [M+H]⁺.

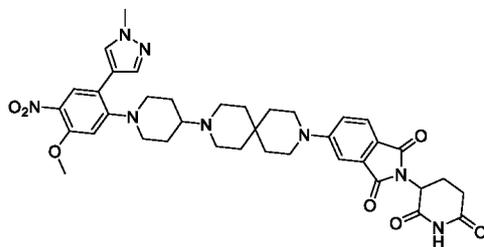
Стадия 4. 3-(1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан (**84D**); HCl



[0403] **84C** (1,0 г, 1,76 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 н., 15 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 469,2 [M+H]⁺.

Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**84E**)

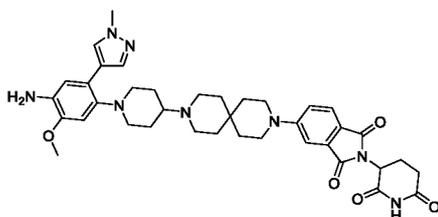


[0404] Необработанный гидрохлорид **84D** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (10 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (490 мг, 1,76 ммоль) и DIPEA (1,14 г, 8,80 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали

посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **84E** (600 мг, выход: 47,0%).

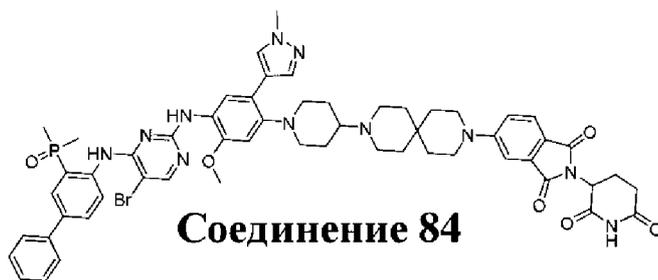
LCMS, масса/заряд = 725,4 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(9-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**84F**)



[0405] **84E** (600 мг, 0,83 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (9 мл/3 мл); последовательно добавляли железный порошок (370 мг, 6,64 ммоль) и хлорид аммония (360 мг, 6,64 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **84F** (520 мг, выход: 90%).

Стадия 7. 5-(9-(1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 84**)



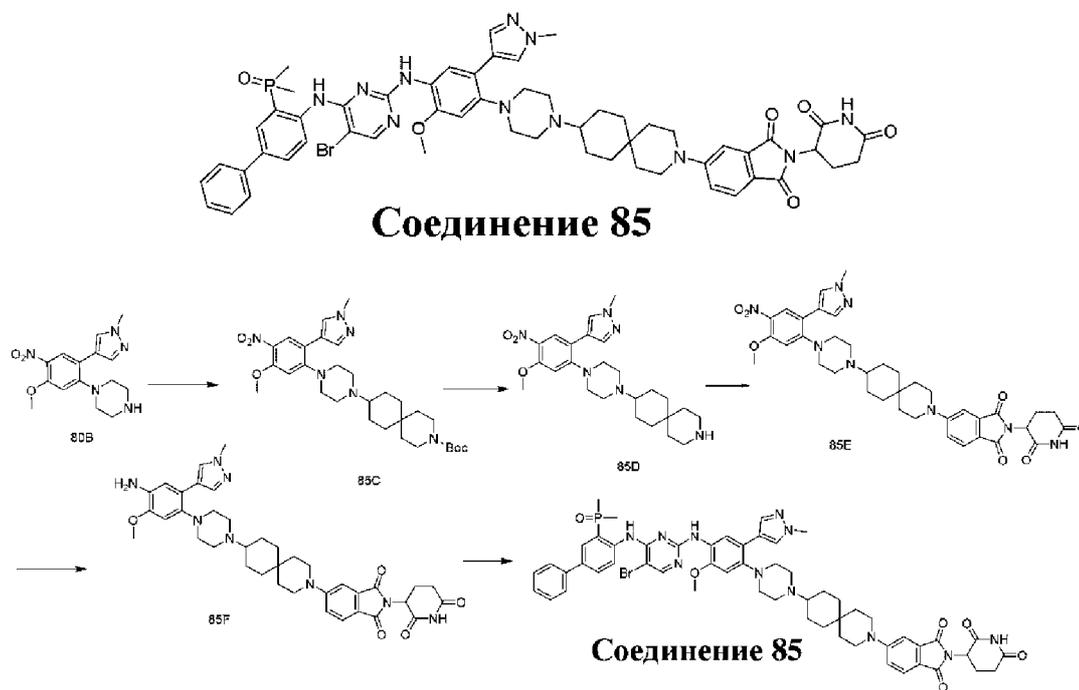
[0406] **84F** (220 мг, 0,32 ммоль) и **23D** (150 мг, 0,35 ммоль) растворяли в DMF (3 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (182 мг, 0,96 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на

силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 84** (100 мг, выход: 28,5%).

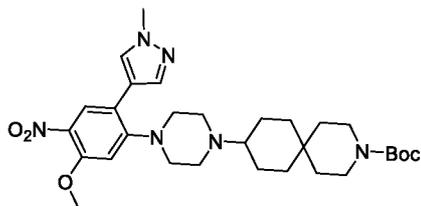
LCMS, масса/заряд = 547,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,48 - 8,34 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,61 - 7,49 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 - 7,08 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,55 - 3,39 (m, 4H), 3,18 - 3,01 (m, 2H), 2,97 - 2,77 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 8H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 8H), 1,65 - 1,41 (m, 10H).

Пример 85. Получение соединения 85



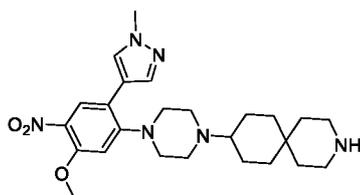
Стадия 1. трет-Бутил-9-(4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)-3-азаспиро[5.5] ундекан-3-карбоксилат (**85C**)



[0407] Гидрохлорид 1-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазина (**80B**) (1,05 г, необработанное вещество) добавляли в 30 мл THF; добавляли бикарбонат натрия (806 мг, 9,60 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли 3-Вос-9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундекан (1,28 г, 4,80 ммоль) и 0,3 мл уксусной кислоты и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,02 г, 4,80 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч, рН смеси доводили до основного рН посредством добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали 3 раза этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали последовательно водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 50/1-20/1) с получением **85C** (1,1 г, выход: 82%).

LCMS, масса/заряд = 569,3 [M+1]⁺.

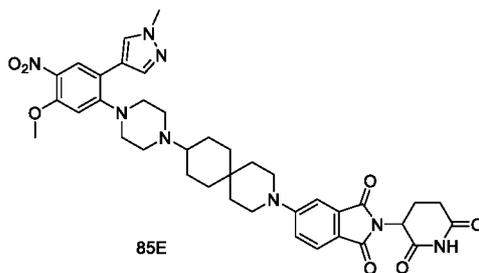
Стадия 2. 9-(4-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан (**85D**); 2,2,2-трифторацетат



[0408] **85C** (1,0 г, 1,76 ммоль) растворяли в 25 мл DCM; добавляли 10 мл трифторуксусной кислоты и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата **85D** (1,2 г, необработанное вещество).

LC-MS масса/заряд = 469,3[M+1]⁺.

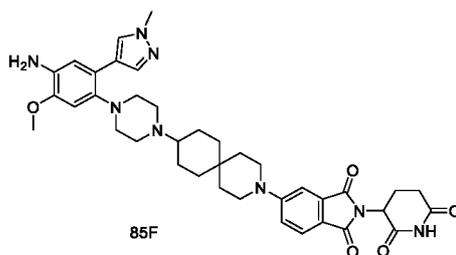
Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(4-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**85E**)



[0409] Трифторацетат **85D** (1,2 г, необработанное вещество) растворяли в 20 мл DMSO; добавляли твердый бикарбонат натрия (740 мг, 8,81 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли 3 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (585 мг, 2,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 200 мл воды и смесь фильтровали со сбором твердого вещества, которое промывали водой, растворяли в DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 15/1) с получением **85E** (1,1 г, выход: 88%).

LCMS, масса/заряд = 725,3 [M+1]⁺.

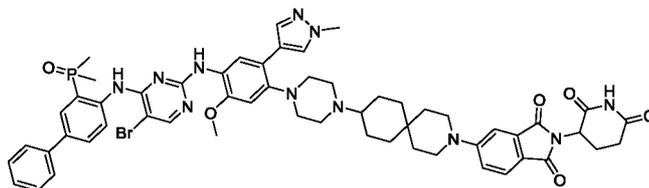
Стадия 4. 5-(9-(4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**85F**)



[0410] **85E** (1,1 г, 1,52 ммоль) растворяли в смешанном растворе THF (10 мл), этанола (30 мл) и воды (6 мл); добавляли восстановленный железный порошок (827 мг, 14,77 ммоль) и хлорид аммония (790 мг, 14,77 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 85°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Добавляли в остаток 50 мл воды и 50 мл дихлорметана и затем смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **85F** (0,71 г, выход: 66%).

LCMS, масса/заряд = 695,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(9-(4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 85**)

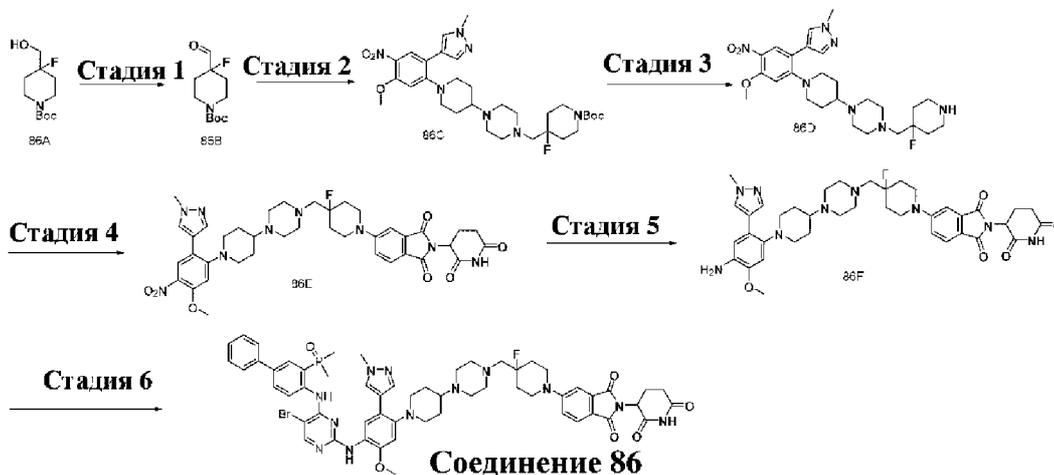


[0411] **85F** (320 мг, 0,46 ммоль) и **23D** (241 мг, 0,55 ммоль) растворяли в DMF (20 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (263 мг, 1,38 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество. Фильтрацию с отсасыванием проводили со сбором твердого вещества и осадок на фильтре промывали водой (100 мл × 3) и повторно растворяли в дихлорметане. Органические слои разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали и рН которого доводили до основного рН добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество подвергали очистке посредством препаративной TLC (DCM : MeOH (об./об.) = 15:1) очистка с получением **соединения 85** (180 мг, выход: 33%).

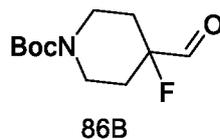
LCMS, масса/заряд = 1094,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,51 - 8,34 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 2H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,33 - 7,10 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,57 - 3,40 (m, 4H), 2,94 - 2,77 (m, 5H), 2,70 - 2,52 (m, 6H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 8H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 1,50 - 1,32 (m, 4H), 1,21 - 1,06 (m, 2H).

Пример 86. Получение соединения 86



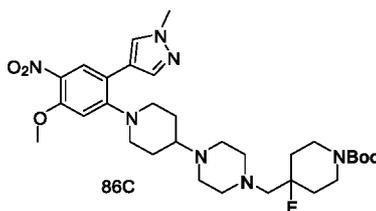
Стадия 1. трет-Бутил-4-фтор-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (**86B**)



[0412] При 0°C периодат Десса-Мартина (8,48 г, 20 ммоль) добавляли порциями в раствор **86A** (2,33 г, 10 ммоль) в дихлорметане и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и экстрагировали посредством добавления 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: PE/EA (об./об.) = 10/1-1/1) с получением **86B** (2,1 г, выход: 90,9%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,66 (d, 1H), 4,11 - 3,85 (m, 2H), 3,17-2,84 (m, 2H), 1,86 - 1,59 (m, 4H), 1,47-1,35 (m, 9H).

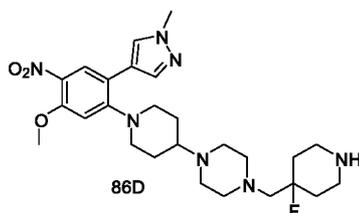
Стадия 2. трет-Бутил-4-фтор-4-((4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**86C**)



[0413] **7E** (400 мг, 1,0 ммоль) и **86B** (462 мг, 2,0 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (10 мл); последовательно добавляли 4Å молекулярное сито (200 мг) и уксусную кислоту (0,12 г, 2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч; добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,38 г, 1,79 ммоль) и обеспечивали реагирование полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную систему непосредственно концентрировали при пониженном давлении и затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **86C** (492 мг, выход: 80%).

LCMS, масса/заряд = 616,3 [M+H]⁺.

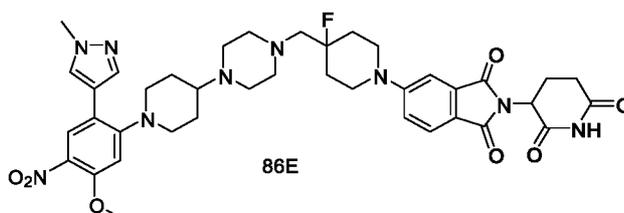
Стадия 3. 1-((4-Фторпиперидин-4-ил)метил)-4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин (**86D**)



[0414] **86C** (492 мг, 0,8 ммоль) растворяли в DCM (15 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 30 мл дихлорметана и рН смеси доводили до рН = 9-10 с помощью 1 н. водного раствора NaOH. Проводили разделение жидкости. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением **86D** (412 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 516,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-фтор-4-((4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**86E**)

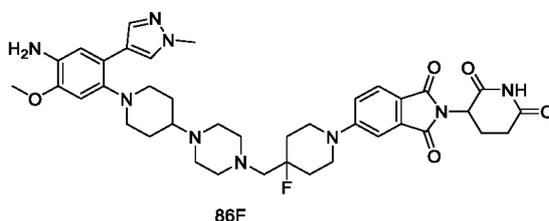


[0415] **86D** (412 мг, 0,8 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (276 мг, 1 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл); добавляли по каплям DIPEA (0,27 г, 2,07 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 3 ч. Реакционный

раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **86E** (370 мг, выход: 60%).

LCMS, масса/заряд = 772,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(4-((4-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**86F**)



[0416] **86E** (0,37 г, 0,48 ммоль) растворяли в этаноле (15 мл); добавляли восстановленный железный порошок (0,07 г, 1,30 ммоль), и затем добавляли по каплям водный раствор (5 мл) хлорида аммония (0,07 г, 1,30 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и затем смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **86F** (170 мг, выход: 47,9%).

LCMS, масса/заряд = 371,7 [(M+2H)/2]⁺.

Стадия 6. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 86**); 2,2,2-трифторуксусная кислота

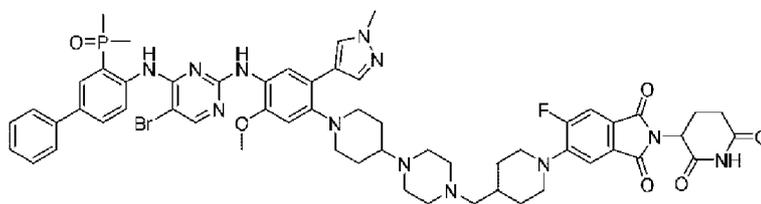


[0417] **86F** (0,13 г, 0,18 ммоль) и **23D** (0,08 г, 0,18 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,09 г, 0,47 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 5 мл воды и 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали с получением **трифторацетата соединения 86** (10 мг).

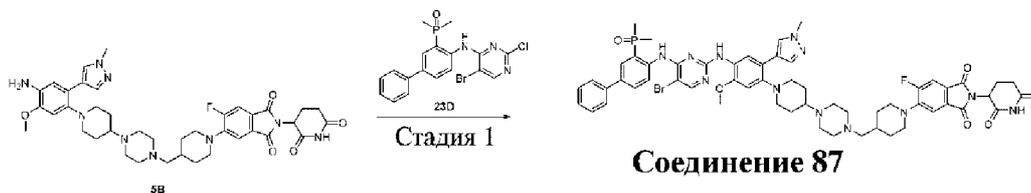
LCMS, масса/заряд = 571,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,29 - 8,16 (m, 2H), 7,83 - 7,72 (m, 3H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 4H), 7,42 - 7,29 (m, 3H), 7,26 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,95 - 3,79 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 3,62 - 3,32 (m, 5H), 3,28 - 3,03 (m, 6H), 2,96 - 2,45 (m, 9H), 2,17 - 2,03 (m, 5H), 2,01 - 1,70 (m, 10H).

Пример 87. Получение соединения 87



Соединение 87



Стадия 1. 5-(4-((4-(1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 87**)

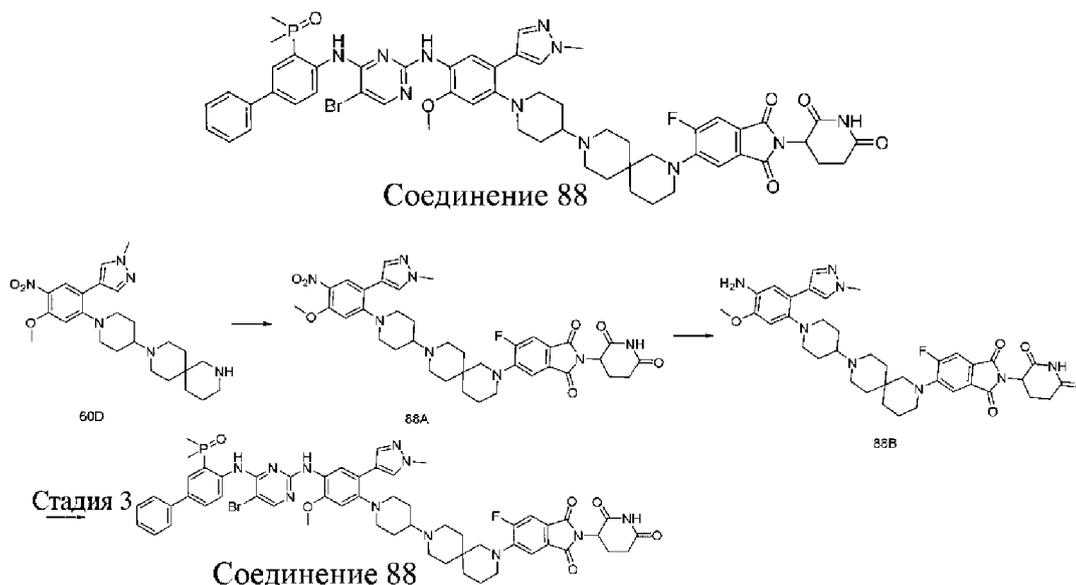
[0418] **5B** (150 мг, 0,20 ммоль) и **23D** (96 мг, 0,22 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (114 мг, 0,6 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до

комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-10/1) с получением необработанного вещества, которое дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали. Добавляли 30 мл дихлорметана и pH смеси доводили до основного pH добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 87** (25 мг, выход: 11%).

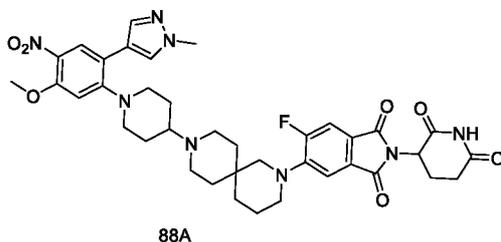
LCMS, масса/заряд = 571,2 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,47 - 8,32 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 2H), 7,62 - 7,40 (m, 6H), 7,36 (t, 1H), 7,29 - 7,05 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,68 - 3,51 (m, 2H), 3,15 - 3,01 (m, 2H), 2,98 - 2,80 (m, 3H), 2,71 - 2,51 (m, 8H), 2,46 - 2,29 (m, 4H), 2,27 - 2,11 (m, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,68 (m, 11H), 1,63 - 1,45 (m, 2H), 1,35 - 1,22 (m, 2H).

Пример 88. Получение соединения 88

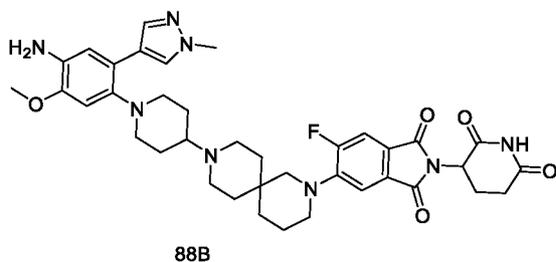


Стадия 1. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(9-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (**88A**)



[0419] **60D** (0,4 г, 0,85 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (**5A-1**) (0,26 г, 0,94 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл); добавляли DIPEA (0,22 г, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением **88A** (0,5 г, выход: 79%).

Стадия 2. 5-(9-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**88B**)



[0420] **88A** (500 мг, 0,67 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (370 мг, 6,7 ммоль) и аммония хлорид (360 мг, 6,7 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат экстрагировали посредством добавления 20 мл дихлорметана и 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Органический слой высушивали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **88B** (260 мг), который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 3. 5-(9-(1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-

ил)фенил)пиперидин-4-ил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 88**)

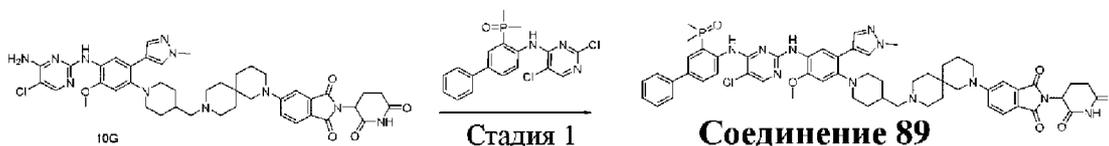


[0421] **88B** (140 мг, 0,20 ммоль) и **23D** (87 мг, 0,20 ммоль) растворяли в растворе DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (110 мг, 0,60 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 88**. Добавляли в трифторацетат **соединения 88** 20 мл дихлорметана и 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 88** (40 мг, выход: 18%).

LCMS, масса/заряд = 556,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,50 - 8,32 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,64 - 7,51 (m, 3H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,34 (t, 1H), 7,23 - 7,07 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,22 - 3,02 (m, 6H), 2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,50 (m, 9H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,39 (m, 18H).

Пример 89. Получение соединения 89



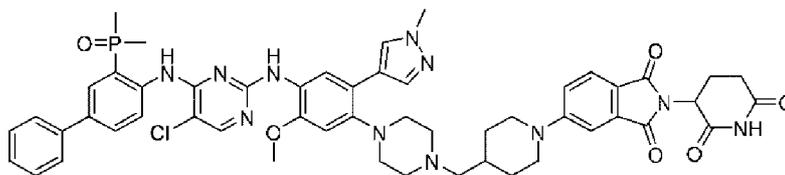
Стадия 1. 5-(9-((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 89**)

[0422] 10G (0,20 г, 0,28 ммоль) и 40A (0,11 г, 0,28 ммоль) растворяли в смешанном растворителе 1,4-диоксана (10 мл) и NMP (2 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,16 г, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% трифторуксусной кислоты)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, концентрировали и высушивали с получением **соединения 89** (30 мг, выход: 10%).

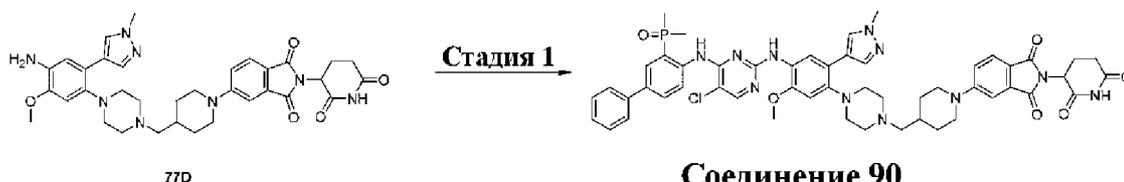
LCMS, масса/заряд = 532,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,55 - 8,40 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,42 (t, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,20 - 7,05 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,55 - 3,34 (m, 4H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 1H), 2,71 - 2,51 (m, 4H), 2,44 - 2,16 (m, 6H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,83 (d, 6H), 1,74-1,35 (m, 11H), 1,32 - 1,25 (m, 2H).

Пример 90. Получение соединения 90



Соединение 90



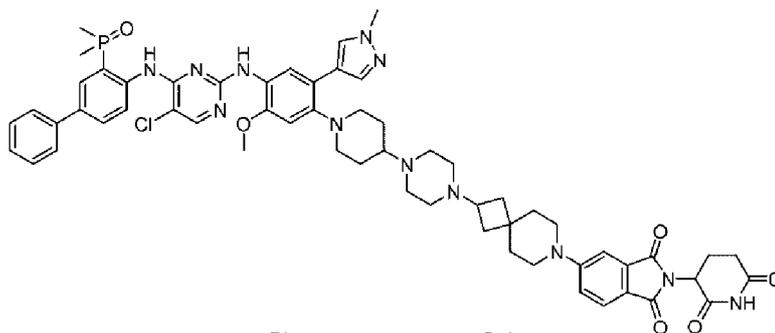
Стадия 1. 5-(4-(((4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 90**)

[0423] 77D (200 мг, 0,31 ммоль) и 40A (180 мг, 0,46 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 90** (50 мг, выход: 16%).

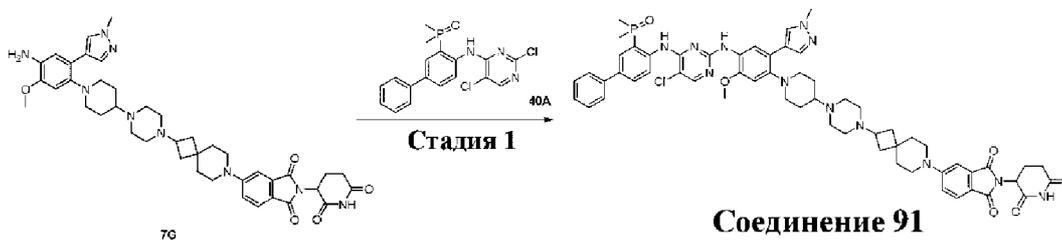
LCMS, масса/заряд = 498,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,32 - 8,03 (m, 7H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 5H), 7,40 - 7,23 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,21 (dd, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 5H), 3,89 - 3,72 (m, 5H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,42 - 3,10 (m, 8H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 1H), 2,65 - 2,47 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 2,02 (d, 6H).

Пример 91. Получение соединения 91



Соединение 91



Стадия 1. 5-(2-(4-(1-(4-(5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 91**)

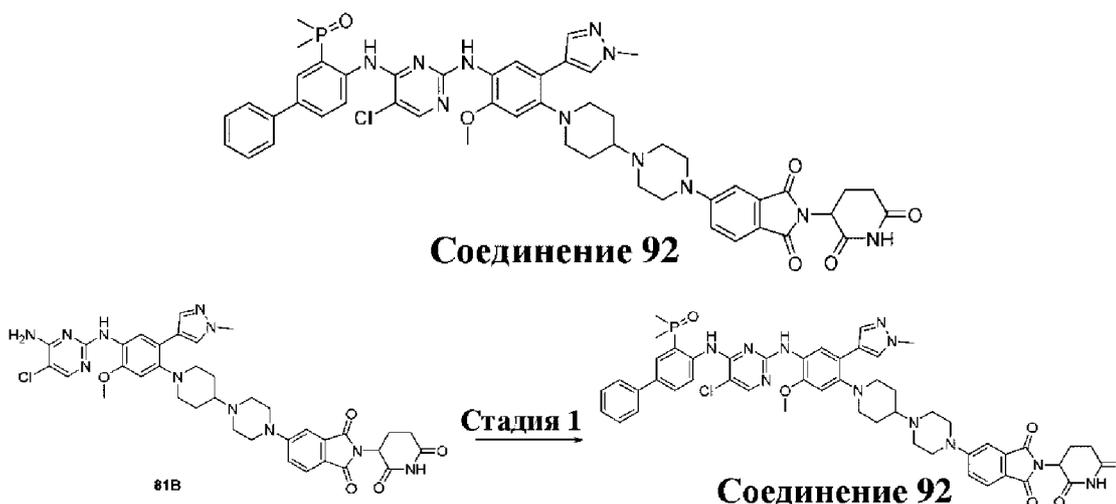
[0424] **7G** (285 мг, 0,38 ммоль) и **40A** (179 мг, 0,46 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (217 мг, 1,14 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом

натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 91** (65 мг, выход: 15%).

LCMS, масса/заряд = 1105,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,63 - 8,39 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,27 - 7,08 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,52 - 3,35 (m, 4H), 3,18 - 3,03 (m, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 1H), 2,76 - 2,50 (m, 8H), 2,44 - 2,11 (m, 6H), 2,10 - 1,91 (m, 3H), 1,91 - 1,71 (m, 8H), 1,69 - 1,48 (m, 8H).

Пример 92. Получение соединения 92



Стадия 1. 5-(4-(1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 92**)

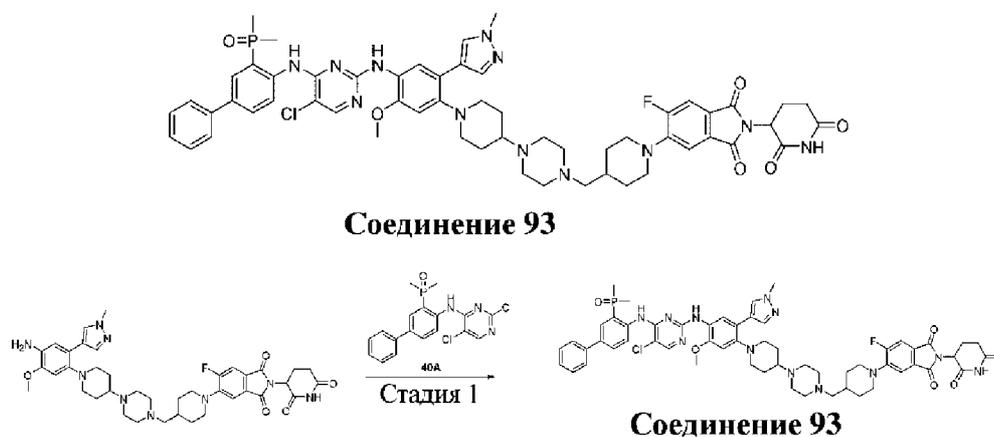
[0425] **81B** (200 мг, 0,32 ммоль) и **40A** (180 мг, 0,46 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в

20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 92** (40 мг, выход: 13%).

LCMS, масса/заряд = 491,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,55 - 8,41 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,65 - 7,51 (m, 3H), 7,46 (t, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,11 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,08 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,53 - 3,39 (m, 4H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 1H), 2,74 - 2,51 (m, 8H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 8H), 1,67 - 1,53 (m, 2H).

Пример 93. Получение соединения 93



Стадия 1. 5-(4-(((4-(1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 93**)

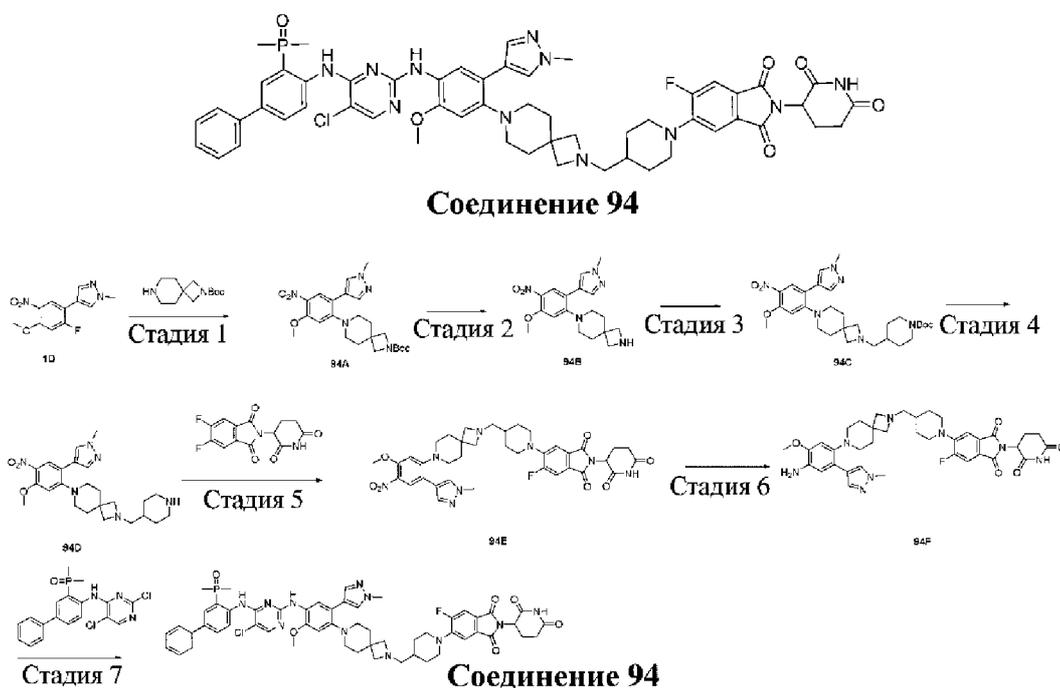
[0426] **5B** (150 мг, 0,20 ммоль) и **40A** (94 мг, 0,24 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (114 мг, 0,6 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-10/1) с получением необработанного вещества, которое дополнительно очищали с помощью препаративной

жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали. Добавляли 30 мл дихлорметана и рН смеси доводили до основного рН добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 93** (20 мг, выход: 9%).

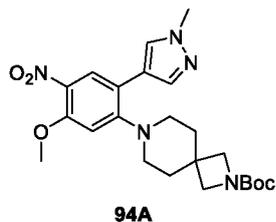
LCMS, масса/заряд = 549,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,60 - 8,38 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,51 (m, 3H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,23 - 7,06 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 2,96 - 2,78 (m, 3H), 2,70 - 2,51 (m, 8H), 2,47 - 2,29 (m, 4H), 2,26 - 2,12 (m, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,66 (m, 11H), 1,62 - 1,45 (m, 2H), 1,34 - 1,18 (m, 2H).

Пример 94. Получение соединения 94



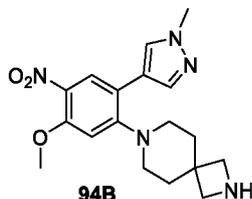
Стадия 1. трет-Бутил-7-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (**94А**)



[0427] **1D** (2 г, 7,96 ммоль) и трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (2,67 г, 11,80 ммоль) растворяли в DMSO (30 мл); добавляли карбонат калия (3,26 мг, 23,59 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 120°C в течение 6 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 50 мл этилацетата и 50 мл воды. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан: метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **94A** (2,47 г, выход: 68%).

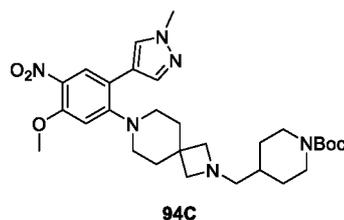
LCMS, масса/заряд = 458,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. 7-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан (**94B**)



[0428] **94A** (2,47 г, 5,40 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл); добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4 н., 20 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл диоксана и 2 мл аммиачной воды и смесь концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **94B**, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 3. трет-Бутил-4-((7-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**94C**)

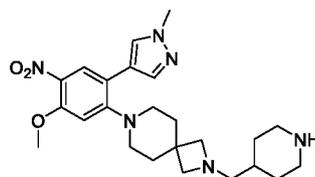


[0429] Необработанное вещество **94B** с предыдущей стадии и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (2,30 г, 10,78 ммоль) растворяли в DMAС (30 мл) и

добавляли уксусную кислоту (323 мг, 5,37 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,43 г, 16,18 ммоль) и обеспечивали реагирование полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (3 × 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **94C** (2,3 г, выход: 77%).

LCMS, масса/заряд = 555,4 [M+H]⁺.

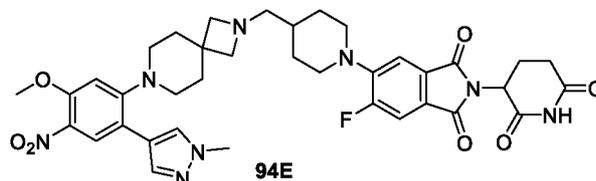
Стадия 4. 7-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-2-(пиперидин-4-илметил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан (**94D**); HCl



94D

[0430] **94C** (2,3 г, 4,15 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл); добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4 н., 25 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(4-((7-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**94E**)



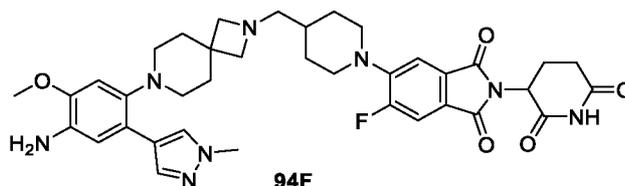
94E

[0431] Необработанный гидрохлорид **94D** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (30 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (**5A-1**) (1,46 г, 4,96 ммоль) и DIPEA (2,67 г, 20,7 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на

силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **94E** (1,8 г, выход: 60%).

LCMS, масса/заряд = 729,3 [M+H]⁺.

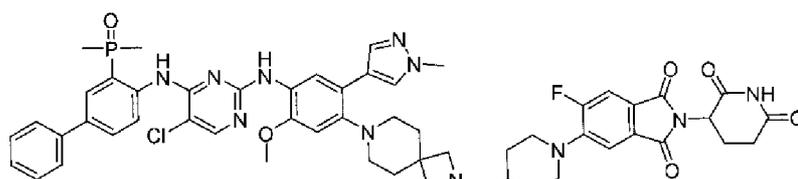
Стадия 6. 5-(4-((7-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**94F**)



[0432] **94E** (700 мг, 0,96 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (20 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (280 мг, 5 ммоль) и хлорид аммония (335 мг, 6,26 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали, разбавляли добавлением 20 мл воды, экстрагировали с помощью дихлорметана (3 × 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **94F** (600 мг, выход: 89%).

LCMS, масса/заряд = 699,3 [M+H]⁺.

Стадия 7. 5-(4-((7-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 94**)



Соединение 94

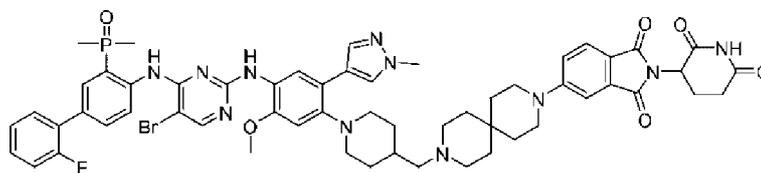
[0433] **94F** (150 мг, 0,21 ммоль) и **40A** (124 мг, 0,32 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (120 мг, 0,63 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле

(подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1). Необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)), лиофилизации и очистке с использованием препаративного планшета с силикагелем (дихлорметан/метанол (об./об.) = 15/1) с получением **соединения 94** (15 мг, выход: 6,8%).

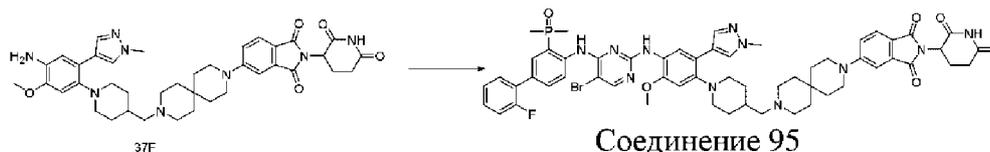
LCMS, масса/заряд = 527,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,61 - 8,42 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 7,51 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,23 - 7,02 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,09 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 3,20 - 2,95 (m, 4H), 2,94 - 2,82 (m, 3H), 2,81 - 2,68 (m, 4H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,48 - 2,34 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,69 (m, 12H), 1,61 - 1,43 (m, 1H), 1,41 - 1,25 (m, 2H).

Пример 95. Получение соединения 95



Соединение 95



Соединение 95

Стадия 1. 5-(9-((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 95**)

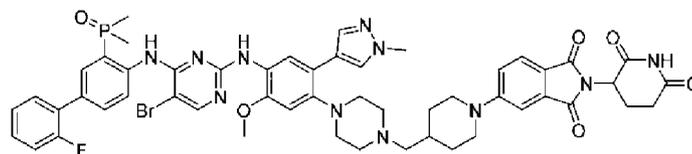
[0434] **37F** (1,7 г, 2,40 ммоль) и **54C** (1,09 г, 2,40 ммоль) растворяли в растворе DMF (15 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,91 г, 4,8 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным

сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно подвергали очистке на колонке для препаративной хроматографии с обращенной фазой среднего давления (ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA) = 3% - 40%) с получением препаративного раствора трифторацетата **соединения 95**. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и смесь перемешивали в течение 5 мин. Проводили разделение жидкости и экстрагирование. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 95** (600 мг, выход: 22%).

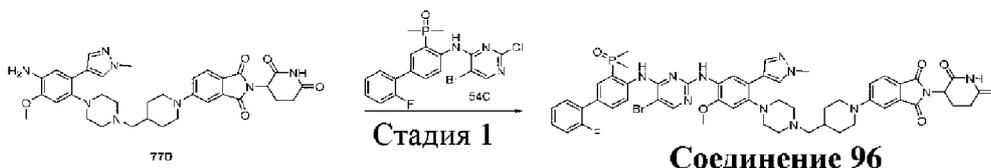
LCMS, масса/заряд = 563,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,14 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,48 - 8,36 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,03 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,54 - 3,40 (m, 4H), 3,11 - 2,97 (m, 2H), 2,96 - 2,79 (m, 1H), 2,69 - 2,51 (m, 4H), 2,43 - 2,27 (m, 4H), 2,21 (d, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,80 (d, 6H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,61 - 1,41 (m, 9H), 1,31 - 1,17 (m, 2H).

Пример 96. Получение соединения 96



Соединение 96



Стадия 1. 5-(4-((4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 96**)

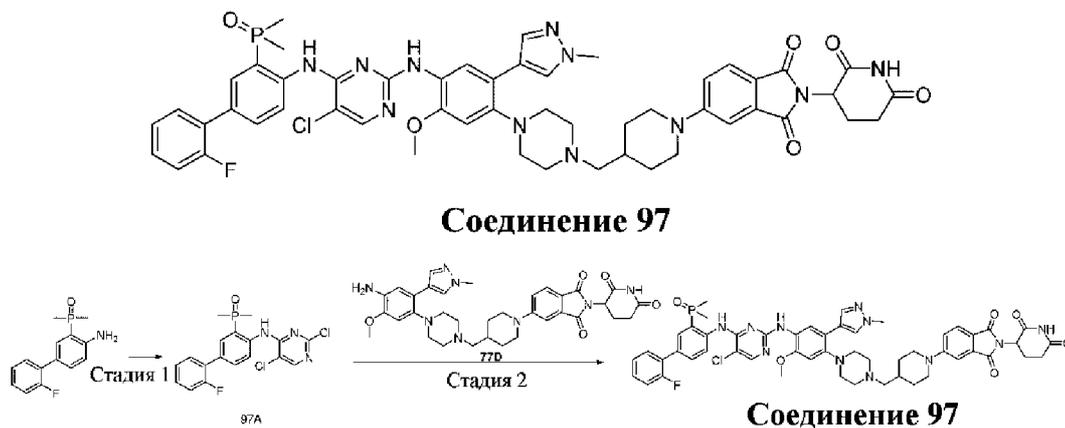
[0435] **77D** (3,5 г, 5,46 ммоль) и **54C** (2,98 г, 6,55 ммоль) растворяли в DMF (50 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (3,1 г, 16,30 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл насыщенного водного раствора

бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно подвергали очистке на колонке для препаративной хроматографии с обращенной фазой C18 (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: вода (содержащая 0,1% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил). Полученное твердое вещество растворяли в 100 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 96** (1,5 г, выход: 26%).

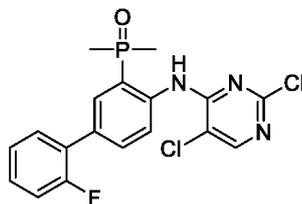
LCMS, масса/заряд = 529,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,33 - 8,06 (m, 7H), 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,52 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,21 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 5,22 (dd, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 8H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,77 - 3,63 (m, 2H), 3,44 - 3,15 (m, 8H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,50 (m, 1H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 2H), 1,99 (d, 6H)

Пример 97. Получение соединения 97



Стадия 1. Оксид (4-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)диметилфосфина (**97А**)

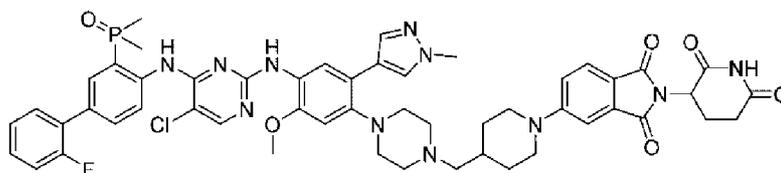


97A

[0436] 54В (4,5 г, 17,09 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (6,27 г, 34,18 ммоль) растворяли в 20 мл NMP; добавляли DIPEA (2,65 г, 20,51 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении. Остаток суспендировали добавлением 10 мл этанола и 30 мл метил-трет-бутилового эфира в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали 10 мл метил-трет-бутилового эфира и высушивали при пониженном давлении с получением **97А** (4,5 г, выход: 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,69 (s, 1H), 8,82-8,76 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 2H), 1,88 (d, 6H).

Стадия 2. 5-(4-((4-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 97**)



Соединение 97

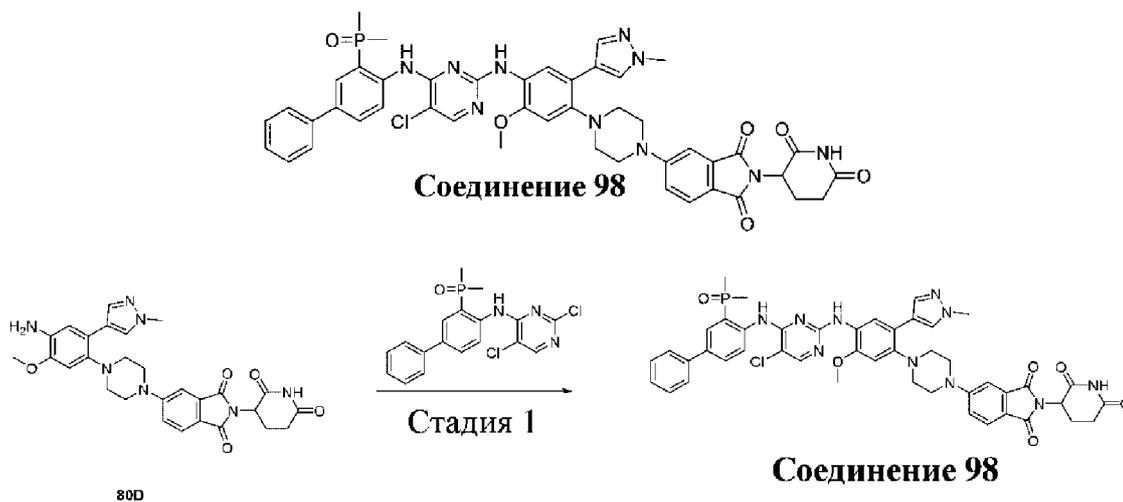
[0437] 77D (3,5 г, 5,46 ммоль) и **97А** (2,69 г, 6,56 ммоль) растворяли в DMF (50 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (3,1 г, 16,30 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали. Добавляли 100 мл дихлорметана и рН смеси доводили до основного рН посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом

натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 97** (1,2 г, выход: 22%).

LCMS, масса/заряд = 507,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,37 - 8,23 (m, 3H), 8,23 - 8,07 (m, 4H), 7,78 - 7,62 (m, 2H), 7,52 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,20 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 5,22 (dd, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 8H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,45 - 3,20 (m, 8H), 2,96 - 2,90 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 1H), 2,65 - 2,51 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 2H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 2H), 2,00 (d, 6H).

Пример 98. Получение соединения 98



Стадия 1. 5-(4-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 98**)

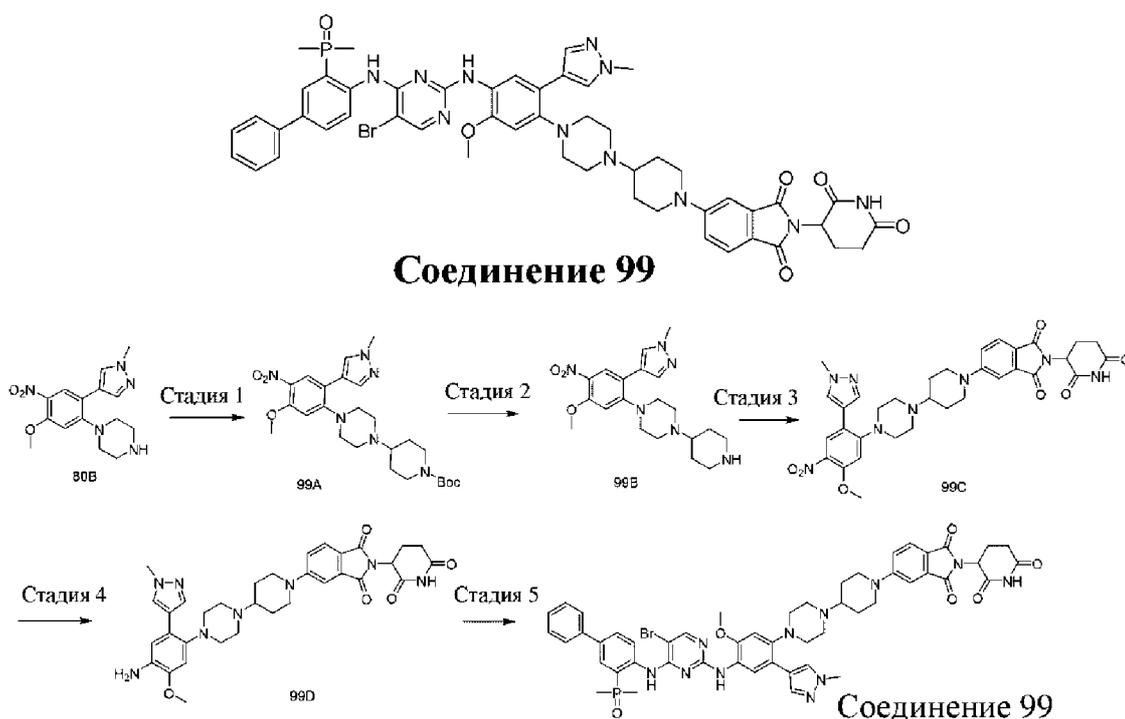
[0438] **80D** (130 мг, 0,24 ммоль) и **40A** (122 мг, 0,31 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (137 мг, 0,72 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора

бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 98** (55 мг, выход: 25%).

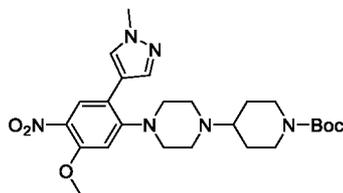
LCMS, масса/заряд = 899,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,35 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,64 - 8,36 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 3H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,24 (m, 5H), 7,23 - 7,04 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,09 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,69 - 3,47 (m, 4H), 3,06 - 2,83 (m, 5H), 2,70 - 2,52 (m, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,84 (d, 6H).

Пример 99. Получение соединения 99



Стадия 1. трет-Бутил-4-(4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**99А**)

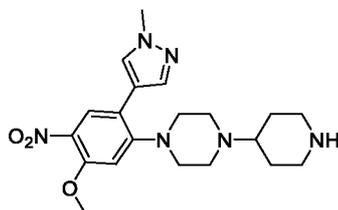


[0439] Гидрохлорид **80В** (1,05 г, необработанное вещество) добавляли в 30 мл THF; добавляли бикарбонат натрия (806 мг, 9,60 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин (955 мг, 4,80 ммоль), и добавляли 0,3 мл уксусной кислоты, и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,02 г, 4,80 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси

при комнатной температуре в течение 16 ч, рН смеси доводили до основного рН добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали 3 раза этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали последовательно водой и насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 50/1-20/1) с получением **99A** (1,0 г, выход: 84,6%).

LCMS, масса/заряд = 501,3 [M+1]⁺.

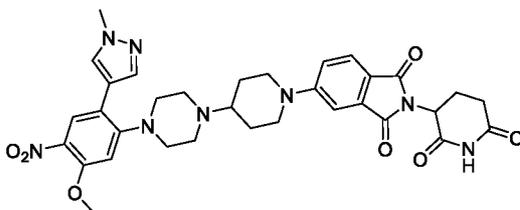
Стадия 2. 1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин (**99B**); 2,2,2-трифторацетат



[0440] **99A** (1,0 г, 2,0 ммоль) растворяли в 25 мл DCM; добавляли 10 мл трифторуксусной кислоты и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетата **99B** (1,2 г, необработанное вещество).

LC-MS масса/заряд = 401,3 [M+1]⁺.

Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**99C**)

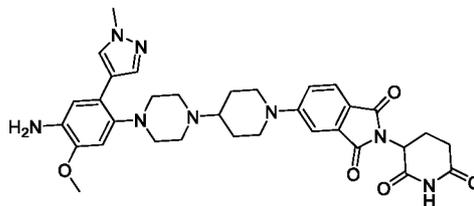


[0441] Трифторацетат **99B** (1,2 г, необработанное вещество) растворяли в 20 мл DMSO; добавляли твердый бикарбонат натрия (840 мг, 10,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли 3 мл DIPEA и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (662 мг, 2,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 200 мл воды и смесь фильтровали со сбором твердого вещества, которое промывали водой, растворяли в DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали

очистке посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 15/1) с получением **99C** (0,72 г, выход: 55,3%).

LCMS, масса/заряд = 657,3 [M+1]⁺.

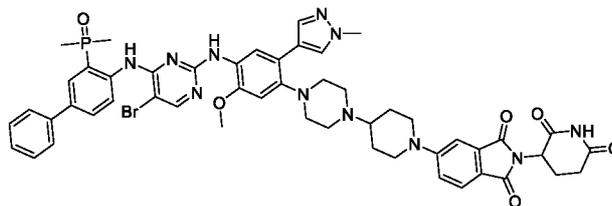
Стадия 4. 5-(4-(4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**99D**)



[0442] **99C** (0,72 г, 1,10 ммоль) растворяли в смешанном растворе THF (10 мл), этанола (30 мл) и воды (6 мл); добавляли восстановленный железный порошок (614 мг, 10,96 ммоль) и хлорид аммония (587 мг, 10,97 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 85°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Добавляли в остаток 50 мл воды и 50 мл дихлорметана и затем смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **99D** (0,52 г, выход: 75,4%).

LCMS, масса/заряд = 627,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(4-(4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 99**)



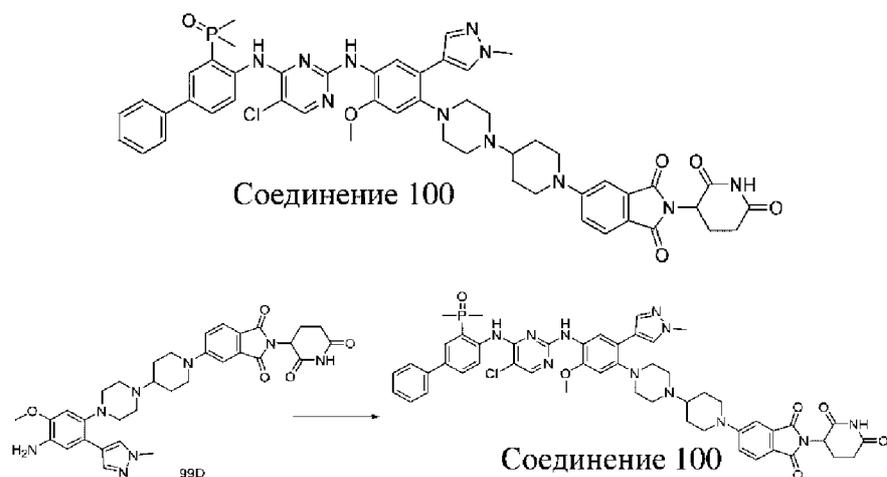
[0443] **99D** (250 мг, 0,40 ммоль) и **23D** (260 мг, 0,60 ммоль) растворяли в DMF (20 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (230 мг, 1,21 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество. Фильтрование с отсасыванием проводили со сбором твердого вещества и осадок на фильтре промывали водой (100 мл × 3) и повторно растворяли в дихлорметане. Органические слои разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество дополнительно

подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали и рН которого доводили до основного рН добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество подвергали очистке посредством препаративной TLC (DCM : MeOH (об./об.) = 15:1) с получением **соединения 99** (120 мг, выход: 28%).

LCMS, масса/заряд = 1026,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,45 - 8,33 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,43 (t, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,11 - 2,98 (m, 2H), 2,97 - 2,77 (m, 5H), 2,71 - 2,51 (m, 7H), 2,10 - 1,87 (m, 3H), 1,83 (d, 6H), 1,60 - 1,41 (m, 2H).

Пример 100. Получение соединения 100



Стадия 1. 5-(4-(4-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 100**)

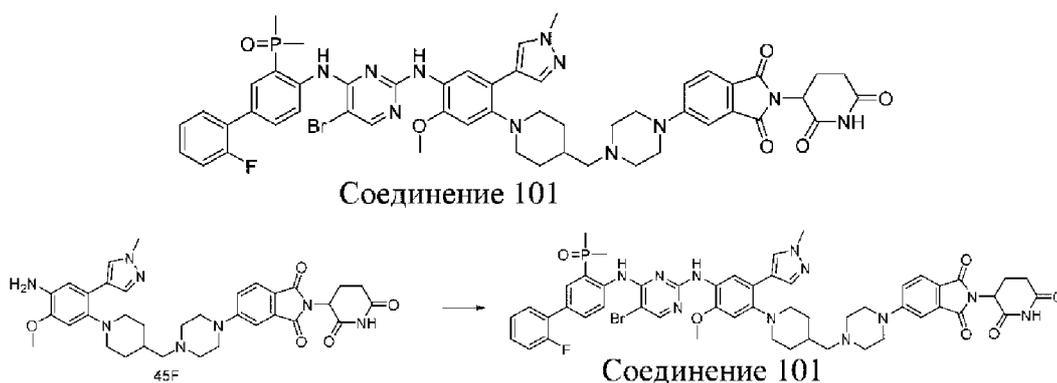
[0444] **99D** (250 мг, 0,40 ммоль) и **40A** (188 мг, 0,48 ммоль) растворяли в DMF (20 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (263 мг, 1,38 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом

осаждалось белое твердое вещество. Фильтрация с отсасыванием проводили со сбором твердого вещества и осадок на фильтре промывали водой (100 мл × 3) и повторно растворяли в дихлорметане. Органические слои разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали и pH которого доводили до основного pH добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество подвергали очистке посредством препаративной TLC (DCM : MeOH (об./об.) = 15:1) с получением **соединения 100** (100 мг, выход: 25%).

LCMS, масса/заряд = 982,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,65 - 8,35 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,48 (m, 3H), 7,44 (t, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 4,19 - 3,96 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,11 - 2,96 (m, 2H), 2,95 - 2,73 (m, 5H), 2,73 - 2,51 (m, 7H), 2,10 - 1,88 (m, 3H), 1,84 (d, 6H), 1,61 - 1,41 (m, 2H).

Пример 101. Получение соединения 101



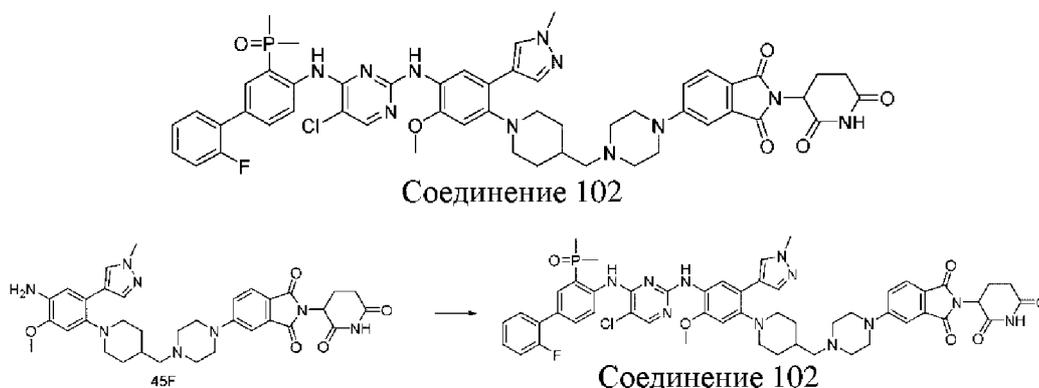
5-(4-((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 101**)

[0445] **45F** (2,5 г, 3,90 ммоль) и **54C** (1,77 г, 3,90 ммоль) растворяли в растворе DMF (20 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,48 г, 7,8 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно подвергали очистке на колонке для препаративной хроматографии с обращенной фазой среднего давления (ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA) = 3% - 40%) с получением препаративного раствора трифторацетата **соединения 101**. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и смесь перемешивали в течение 5 мин. Проводили разделение жидкости и экстрагирование. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 101** (1,5 г, выход: 36%).

LCMS, масса/заряд = 529,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,28 (s, 1H), 8,19 - 8,07 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 3H), 7,76 - 7,65 (m, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,21 (m, 5H), 5,12 (dd, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,89 - 3,66 (m, 9H), 3,59 - 3,47 (m, 2H), 3,37 - 3,15 (m, 4H), 2,94 - 2,83 (m, 2H), 2,82 - 2,67 (m, 1H), 2,56 - 2,40 (m, 1H), 2,31 - 2,13 (m, 3H), 2,07 - 1,87 (m, 8H).

Пример 102. Получение соединения 102



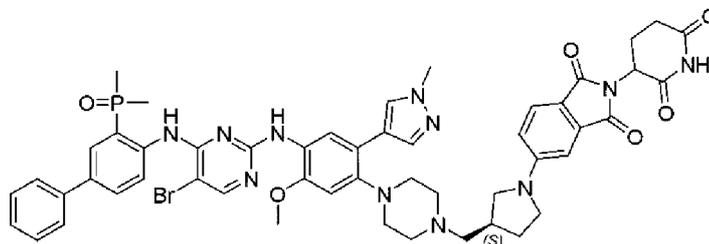
Стадия 1. 5-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 102**)

[0446] **45F** (2,5 г, 3,90 ммоль) и **97A** (1,6 г, 3,90 ммоль) растворяли в растворе DMF (20 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,48 г, 7,8 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно подвергали очистке на колонке для препаративной хроматографии с обращенной фазой среднего давления (ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA) = 3% - 40%) с получением препаративного раствора трифторацетата **соединения 102**. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и смесь перемешивали в течение 5 мин. Проводили разделение жидкости и экстрагирование. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 102** (1,5 г, выход: 38%).

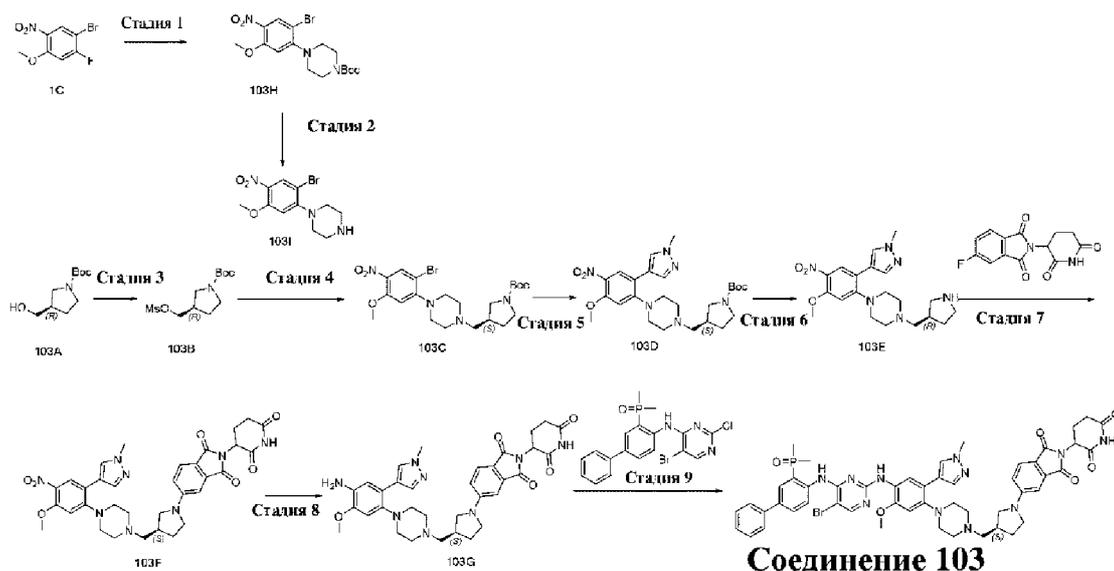
LCMS, масса/заряд = 507,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,28 - 8,21 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 - 7,77 (m, 3H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,21 (m, 5H), 5,12 (dd, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,89 - 3,69 (m, 9H), 3,61 - 3,48 (m, 2H), 3,37 - 3,12 (m, 4H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,67 (m, 1H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,28 - 2,11 (m, 3H), 2,06 - 1,89 (m, 8H).

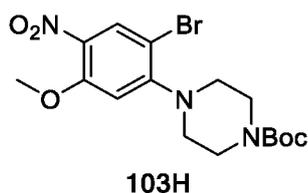
Пример 103. Получение соединения 103



Соединение 103



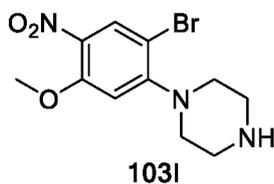
Стадия 1. трет-Бутил-4-(2-бром-5-метокси-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (103H)



[0447] **1C** (30 г, 120,48 ммоль) и 1-трет-бутоксикарбонилпиперазин (24,65 г, 132,52 ммоль) растворяли в DMSO (300 мл); добавляли карбонат калия (50 г, 361,44 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 120°C в течение 6 ч. Реакционный раствор выливали в воду при перемешивании, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием и промывали 3 раза водой. Осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением **103H** (50 г, выход: 99%).

LCMS, масса/заряд = 360,0 [M-55]⁺.

Стадия 2. 1-(2-Бром-5-метокси-4-нитрофенил)пиперазин (**103I**)

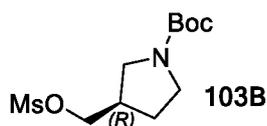


[0448] **103H** (33 г, 80 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл); медленно добавляли трифторуксусную кислоту (50 мл) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением дихлорметана и трифторуксусной кислоты, повторно растворяли добавлением 100 мл дихлорметана и pH смеси доводили до основного pH с помощью 2 н.

водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали и водную фазу экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Все органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **103I** (24,5 г, выход: 98%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 316,0 [M+H]⁺.

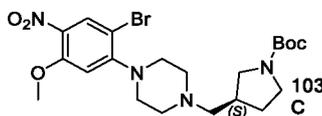
Стадия 3. трет-Бутил-(R)-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (**103B**)



[0449] **103A** (трет-Бутил(R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат) (5,00 г, 24,84 ммоль) растворяли в DCM (50 мл); добавляли триэтиламин (7,54 г, 74,52 ммоль) и на ледяной бане добавляли по каплям метансульфонилхлорид (5,69 г, 49,68 ммоль). После добавления обеспечивали реагирование смеси при 20°C в течение 2 ч и реакционную смесь гасили добавлением воды. Реакционный раствор разбавляли 200 мл дихлорметана, промывали 3 раза с помощью 0,1 н. разбавленной хлористоводородной кислоты и один раз промывали водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным хлоридом натрия. Органические фазы собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **103B** (6,90 г, которое непосредственно применяли на следующей стадии).

LCMS, масса/заряд = 224,1 [M-55]⁺.

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-3-((4-(2-бром-5-метокси-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат (**103C**)

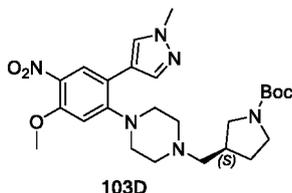


[0450] **103I** (5,20 г, 16,45 ммоль) и **103B** (5,51 г, 19,74 ммоль) растворяли в DMF (50 мл); добавляли йодид натрия (0,99 г, 6,58 ммоль) и карбонат калия (6,82 г, 49,35 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли добавлением 200 мл этилацетата, промывали 3 раза водой и один раз промывали насыщенным хлоридом натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2/1-чистый этилацетат) с получением **103C** (3,30 г, выход: 40%).

LCMS, масса/заряд = 499,1 [M+H]⁺.

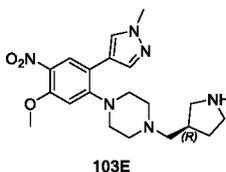
Стадия 5. трет-Бутил-(S)-3-((4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат (**103D**)



[0451] **103C** (3,30 г, 6,61 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-бороновую кислоту (1,33 г, 10,58 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (50 мл); добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,54 г, 0,66 ммоль) и водный раствор (10 мл) карбоната калия (1,83 г, 13,22 ммоль), и смесь подвергали замещению азотом 3 раза, и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли добавлением 300 мл этилацетата, промывали 3 раза водой и один раз промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3/1-чистый этилацетат) с получением **103D** (2,89 г, выход: 87%).

LCMS, масса/заряд = 501,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. (R)-1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-4-(пирролидин-3-илметил)пиперазин (**103E**)

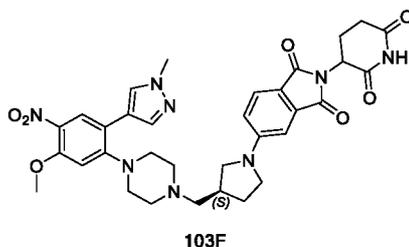


[0452] **103D** (2,89 г, 5,77 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл); медленно добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением дихлорметана и трифторуксусной кислоты, повторно растворяли добавлением 100 мл дихлорметана и pH смеси доводили до основного pH с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали и водную фазу экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Все органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при

пониженном давлении с получением **103E** (2,26 г, выход: 98%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 401,3 [M+H]⁺.

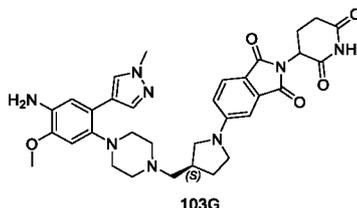
Стадия 7. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-((S)-3-((4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**103F**)



[0453] **103E** (2,26 г, 5,64 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (1,87 г, 6,77 ммоль) растворяли в DMSO (30 мл); добавляли по каплям DIPEA (2,19 г, 16,92 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **103F** (3,58 г, выход: 97%).

LCMS, масса/заряд = 657,2 [M+H]⁺.

Стадия 8. 5-((S)-3-((4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**103G**)

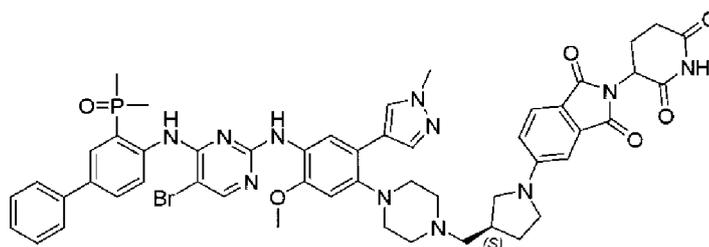


[0454] **103F** (3,58 г, 5,45 ммоль) растворяли в этаноле (60 мл); добавляли восстановленный железный порошок (1,83 г, 32,70 ммоль), и затем добавляли по каплям водный раствор (20 мл) хлорида аммония (1,75 г, 32,70 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды и затем смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над

безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **103G** (3,40 г, выход: 99%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 627,3 [M+H]⁺.

Стадия 9. 5-((S)-3-((4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 103**)



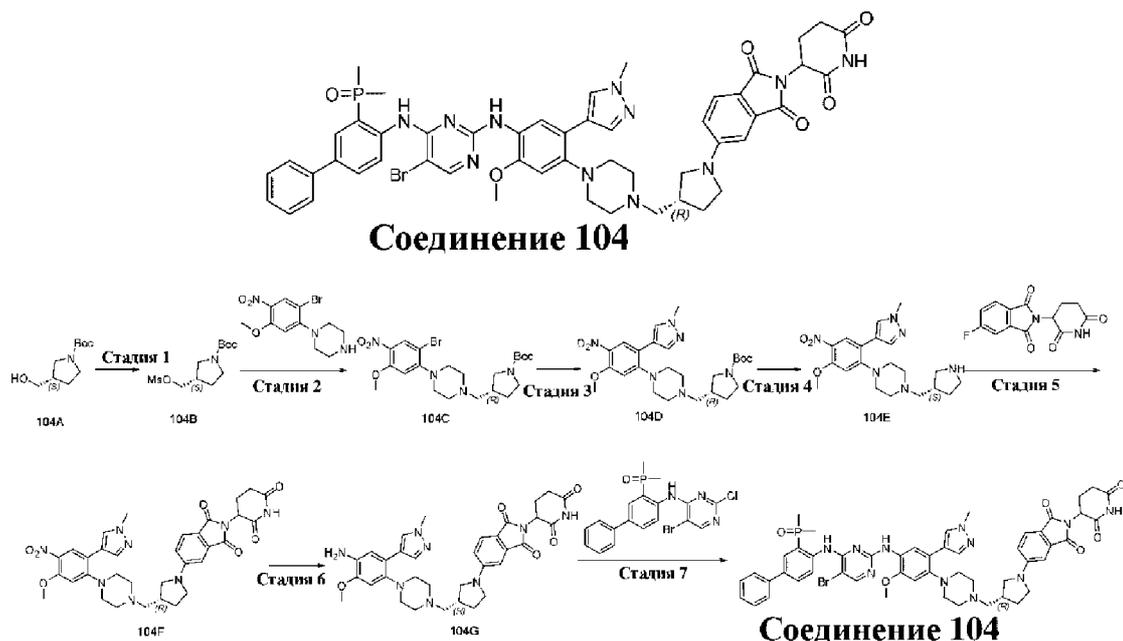
Соединение 103

[0455] **103G** (1,70 г, 2,71 ммоль) и **23D** (1,18 г, 2,71 ммоль) растворяли в DMF (40 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,55 г, 8,13 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, концентрировали и высушивали с получением **соединения 103** (580 мг, выход: 21%).

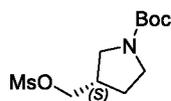
LCMS, масса/заряд = 513,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,46 - 8,33 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 - 7,50 (m, 5H), 7,45 (t, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,26 - 7,07 (m, 1H), 6,97 - 6,85 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,62 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 3,00 - 2,79 (m, 5H), 2,74 - 2,51 (m, 7H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,68 (m, 7H).

Пример 104. Получение соединения 104



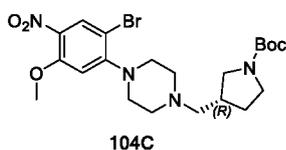
Стадия 1. трет-Бутил-(S)-3-(((метилсульфонил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (**104В**)



104В

[0456] **104А** (5,00 г, 24,84 моль) растворяли в DCM (50 мл); добавляли триэтиламин (7,54 г, 74,52 ммоль) и на ледяной бане добавляли по каплям метансульфонилхлорид (5,69 г, 49,68 ммоль). Обеспечивали реагирование смеси при 20°C в течение 2 ч и реакцию гасили добавлением воды. Реакционный раствор разбавляли 200 мл дихлорметана, промывали 3 раза с помощью 0,1 н. разбавленной хлористоводородной кислоты и один раз промывали водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органические фазы собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **104В** (7 г, которое непосредственно применяли на следующей стадии).

Стадия 2. трет-Бутил-(R)-3-((4-(2-бром-5-метокси-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат (**соединение 104С**)

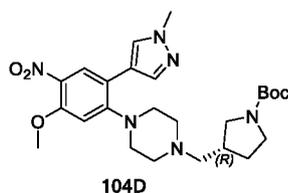


104С

[0457] **103I** (6,7 г, 21,19 ммоль) и **104B** (7 г, 25,40 ммоль) растворяли в DMF (50 мл); добавляли йодид натрия (0,32 г, 2,12 ммоль) и карбонат калия (8,79 г, 63,57 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли добавлением 200 мл этилацетата, промывали 3 раза водой и промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2/1-чистый этилацетат) с получением **104C** (5 г, выход: 47%).

LCMS, масса/заряд = 499,1 [M+H]⁺.

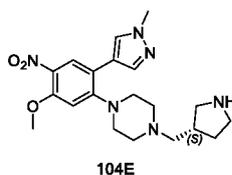
Стадия 3. трет-Бутил-(R)-3-((4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилат (**104D**)



[0458] **104C** (5 г, 10,01 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-бороновую кислоту (2,52 г, 20,02 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (50 мл); добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,82 г, 1,00 ммоль) и водный раствор (15 мл) карбоната калия (4,15 г, 30,03 ммоль), и смесь подвергали замещению азотом 3 раза, и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли добавлением 300 мл этилацетата, промывали 3 раза водой и промывали один раз насыщенным хлоридом натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3/1-чистый этилацетат) с получением **104D** (5 г, выход: 99%).

LCMS, масса/заряд = 501,3 [M+H]⁺.

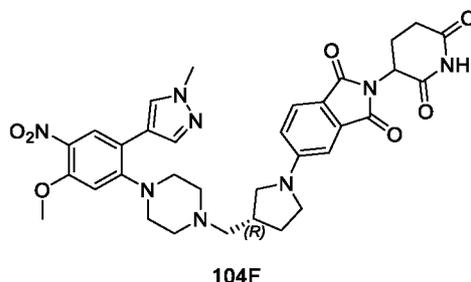
Стадия 4. (S)-1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-4-(пирролидин-3-илметил)пиперазин (**104E**)



[0459] **104D** (5 г, 9,99 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл); медленно добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) и обеспечивали реагирование смеси при

комнатной температуре в течение 1 ч, смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением дихлорметана и трифторуксусной кислоты, повторно растворяли добавлением 100 мл дихлорметана и pH смеси доводили до основного pH с помощью 1 н. водного раствора гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали и водную фазу экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Все органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **104E** (3,8 г, выход: 95%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

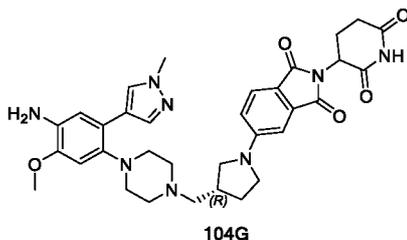
Стадия 5. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-((R)-3-((4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**104F**)



[0460] **104E** (3,8 г, 9,49 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (2,88 г, 10,44 ммоль) растворяли в DMSO (30 мл); добавляли по каплям DIPEA (2,45 г, 18,98 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл воды, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-12/1) с получением **104F** (3,8 г, выход: 60%).

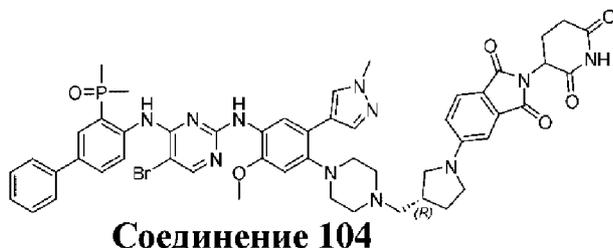
LCMS, масса/заряд = 657,3 [M+ H]⁺.

Стадия 6. 5-((R)-3-((4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**104G**)



[0461] **104F** (3,8 г, 5,79 ммоль) растворяли в этаноле (60 мл); добавляли восстановленный железный порошок (3,23 г, 57,9 ммоль), и затем добавляли по каплям водный раствор (20 мл) хлорида аммония (3,1 г, 57,9 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 0,5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 100 мл дихлорметана. Добавляли 50 мл насыщенного солевого раствора и затем смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **104G** (3,8 г, выход: 100%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 7. 5-((R)-3-((4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 104**)



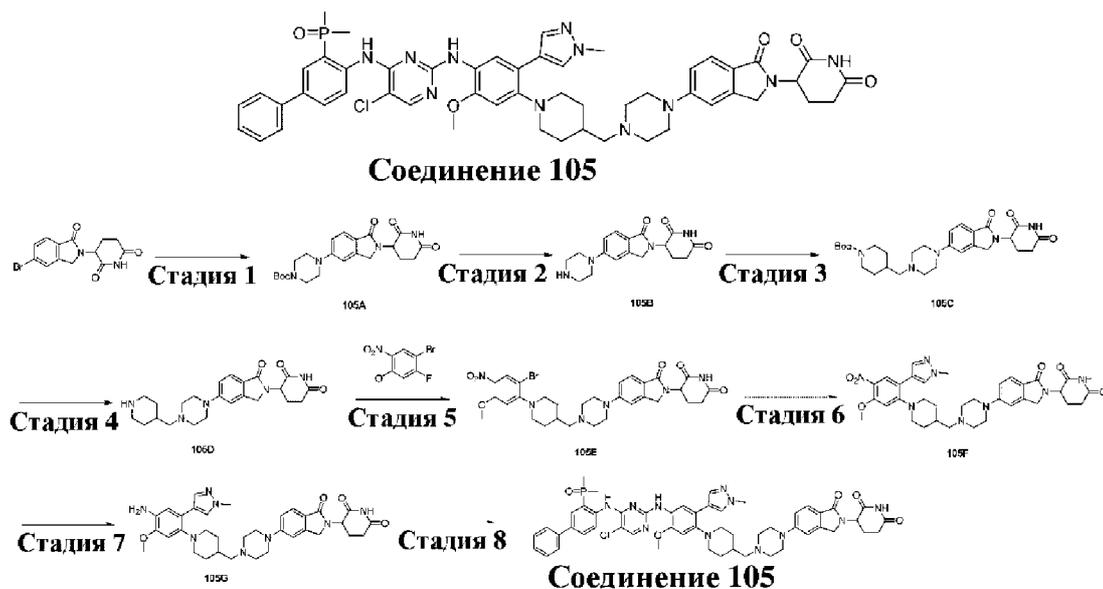
[0462] **23D** (1,32 г, 3,03 ммоль) и **104G** (1,9 г, 3,03 ммоль) растворяли в DMF (15 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,15 г, 6,06 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно подвергали очистке

на колонке для препаративной хроматографии с обращенной фазой среднего давления (ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA) = 3%-40%) с получением препаративного раствора трифторацетата **соединения 104**. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и смесь перемешивали в течение 5 мин. Проводили разделение жидкости и экстрагирование. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 104** (1,0 г, выход: 32%).

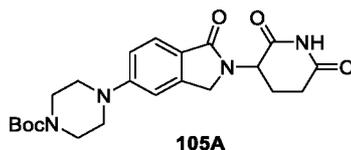
LCMS, масса/заряд = 513,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,50 - 8,34 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 - 7,50 (m, 5H), 7,45 (t, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,26 - 7,03 (m, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,22 - 3,07 (m, 1H), 2,97 - 2,76 (m, 5H), 2,71 - 2,51 (m, 7H), 2,44 (d, 2H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,91 - 1,67 (m, 7H).

Пример 105. Получение соединения 105



Стадия 1. трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**105A**)

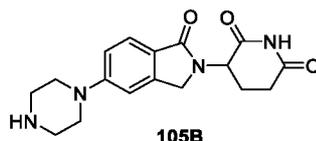


[0463] 3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (4,0 г, 12,4 ммоль) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (4,0 г, 21,5 ммоль) растворяли в сверхсухом DMF (60 мл); последовательно добавляли карбонат цезия (8,1 г, 24,9 ммоль) и RuPhosPdG3 (1,0 г, 1,2 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение

16 ч. После завершения реакции добавляли 200 мл этилацетата и 100 мл водного раствора и затем слои разделяли. Органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **105A** (1,3 г, выход: 24%).

LCMS, масса/заряд = 429,2 [M+H]⁺.

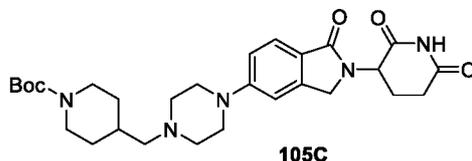
Стадия 2. 3-(1-Оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**105B**); HCl



[0464] **105A** (1,3 г, 3,0 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 н., 15 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 329,2 [M+H]⁺.

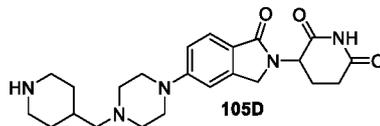
Стадия 3. трет-Бутил-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**105C**)



[0465] Необработанный гидрохлорид **105B** (1,1 г) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 5,16 ммоль) растворяли в DMAc (30 мл); добавляли 0,1 мл уксусной кислоты и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,1 г, 5,2 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре, pH смеси доводили до основного pH добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью воды (100 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 до дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **105C** (1,0 г, выход с двух стадий: 63%).

LCMS, масса/заряд = 526,3 [M+H]⁺.

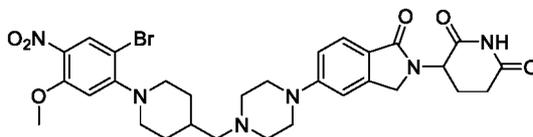
Стадия 4. 3-(1-Оксо-5-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**105D**); HCl



[0466] **105C** (1,0 г, 1,9 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл); добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 н., 15 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 426,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 3-(5-(4-((1-(2-Бром-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**105E**)

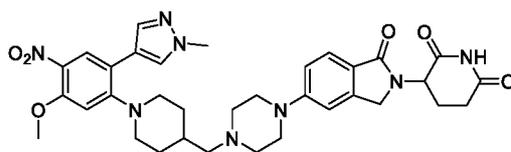


105E

[0467] Необработанный гидрохлорид **105D** (900 мг) растворяли в DMSO (25 мл); последовательно добавляли 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**1C**) (500 мг, 2,0 ммоль) и бикарбонат натрия (504 мг, 6,0 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 80 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **105E** (700 мг, выход с двух стадий: 56%).

LCMS, масса/заряд = 655,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. 3-(5-(4-((1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**105F**)



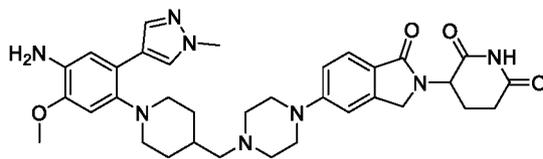
105F

[0468] В защитной атмосфере азота **105E** (300 мг, 0,46 ммоль) и N-метилпиразол-4-бороновую кислоту (115 мг, 0,91 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу объемом 50 мл, и

растворяли в 10 мл диоксана и 2 мл воды, и затем добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (81 мг, 0,10 ммоль) и карбонат калия (168 мг, 1,2 ммоль). Смесь подвергали замещению азотом три раза, обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 2 ч и смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в 100 мл воды и экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением **105F** (220 мг, выход: 73%).

LCMS, масса/заряд = 657,3 [M+H]⁺.

Стадия 7. 3-(5-(4-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**105G**)

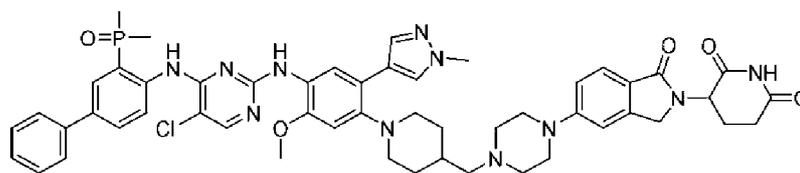


105G

[0469] **105F** (220 мг, 0,33 ммоль), железный порошок (200 мг, 3,57 ммоль) и хлорид аммония (200 мг, 3,77 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл) и воде (10 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Фильтрат концентрировали. Добавляли 30 мл воды и затем смесь экстрагировали с помощью 30 мл дихлорметана. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **105G** (170 мг, выход: 81%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 627,3 [(M+H)⁺.

Стадия 8. 3-(5-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**соединение 105**)



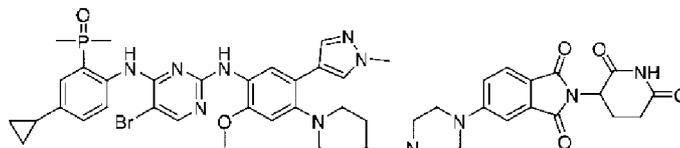
Соединение 105

[0470] **105G** (170 мг, 0,27 ммоль) и **40A** (180 мг, 0,46 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 30 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 105** (25 мг, выход: 9,3%).

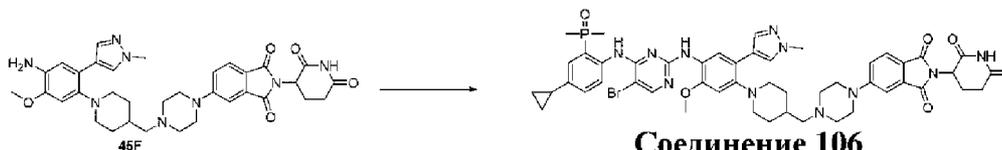
LCMS, масса/заряд = 491,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,63 - 8,41 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 - 7,48 (m, 4H), 7,45 (t, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,41 - 4,17 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,39 - 3,22 (m, 4H), 3,17 - 3,00 (m, 2H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,69 - 2,52 (m, 6H), 2,43 - 2,16 (m, 4H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 8H), 1,69 - 1,53 (m, 1H), 1,45 - 1,26 (m, 2H).

Пример 106. Получение соединения 106



Соединение 106



Соединение 106

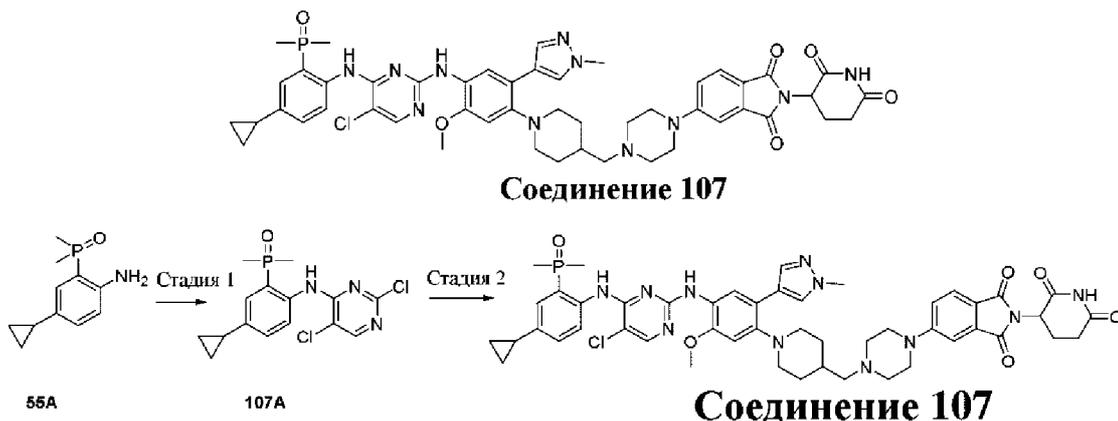
Стадия 1. 5-(4-((1-(4-((5-Бром-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 106**)

[0471] **45F** (256 мг, 0,4 ммоль) и оксид (2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-5-циклопропилфенил)диметилфосфина (**55B**) (200 мг, 0,5 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (228 мг, 1,2 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 106**. Добавляли в трифторацетат **соединения 106** 20 мл дихлорметана и 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 106** (125 мг, выход: 31%).

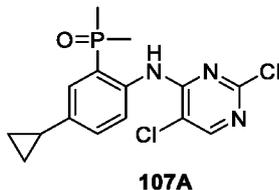
LCMS, масса/заряд = 502,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,23 (s, 1H), 7,96 - 7,75 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 5H), 4,03 (s, 3H), 3,93 - 3,70 (m, 6H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,39 - 3,18 (m, 4H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 2,82 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,44 (m, 1H), 2,37 - 2,16 (m, 3H), 2,12 - 1,88 (m, 9H), 1,19 - 1,08 (m, 2H), 0,73 - 0,65 (m, 2H).

Пример 107. Получение соединения 107



Стадия 1. Оксид (5-циклопропил-2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфина (**107A**)



[0472] **55A** (10,7 г, 51,14 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (13,96 г, 76,71 ммоль) растворяли в NMP (40 мл); добавляли DIPEA (9,91 г, 76,71 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 200 мл этилацетата и 50 мл воды. Органический слой промывали 3 раза с помощью 50 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 1/100-1/20) с получением **107A** (15,6 г, выход: 86%).

LCMS, масса/заряд = 356,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 107**)



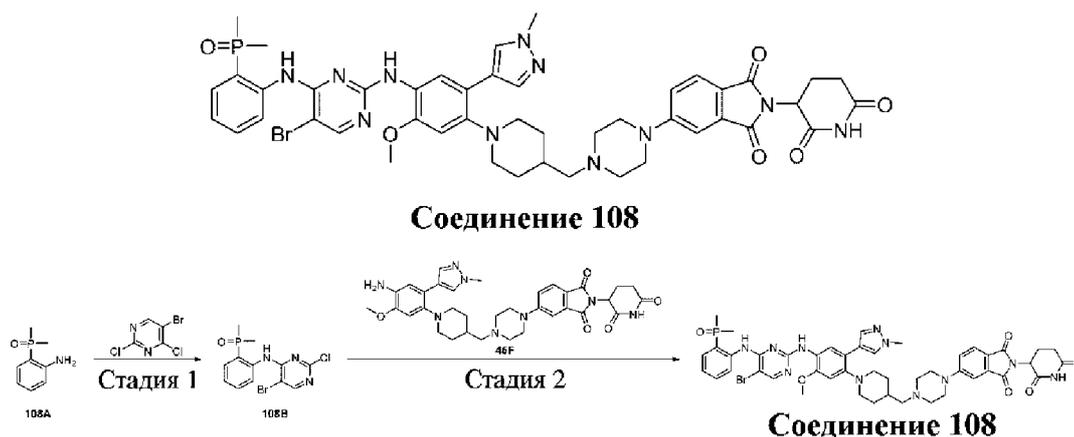
[0473] **45F** (256 мг, 0,4 ммоль) и **107A** (178 мг, 0,5 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (228 мг, 1,2 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных

фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% ТФА)) с получением трифторацетата **соединения 107**. Добавляли в трифторацетат **соединения 107** 20 мл дихлорметана и 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 107** (120 мг, выход: 31,3%).

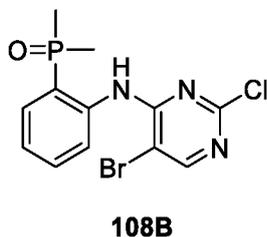
LCMS, масса/заряд = 480,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,13 (s, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 - 7,11 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 5H), 4,04 (s, 3H), 3,93 - 3,74 (m, 6H), 3,63 - 3,48 (m, 2H), 3,39 - 3,20 (m, 4H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 2,82 - 2,65 (m, 1H), 2,63 - 2,45 (m, 1H), 2,37 - 2,17 (m, 3H), 2,14 - 1,88 (m, 9H), 1,18 - 1,07 (m, 2H), 0,71 - 0,63 (m, 2H).

Пример 108. Получение соединения 108



Стадия 1. Оксид (2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфина (**108B**)



[0474] **108A** (5 г, 29,56 ммоль) и 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (13,47 г, 59,12 ммоль) растворяли в NMP (50 мл); добавляли DIPEA (5,73 г, 44,34 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 300 мл этилацетата и 300 мл воды. Органический слой промывали 150 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и

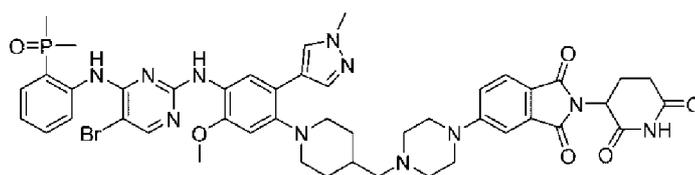
остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **108B** (8,6 г, выход: 80,6%).

LCMS, масса/заряд = 360,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,61 - 8,47 (m, 1H), 8,37 - 8,21 (m, 1H), 7,76 - 7,45 (m, 2H), 7,31 - 7,13 (m, 1H), 1,81 (d, 6H).

Стадия 2. 5-(4-((1-(4-((5-Бром-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион;

(соединение 108)



Соединение 108

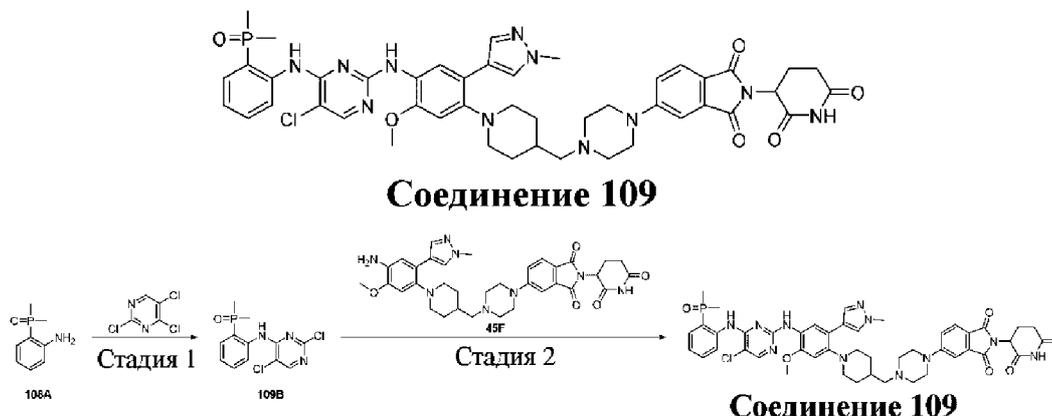
[0475] **45F** (2 г, 3,12 ммоль) и **108B** (1,24 г, 3,43 ммоль) растворяли в DMF (30 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,78 г, 9,36 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл воды и 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением **трифторацетата соединения 108**. Добавляли в **трифторацетат соединения 108** 200 мл дихлорметана и 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 108** (1,1 г, выход: 36,5%).

LCMS, масса/заряд = 964,3 [M+H]⁺.

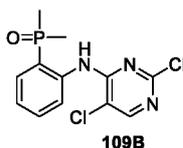
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,29 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 - 7,77 (m, 4H), 7,59 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 3H), 7,19 (t, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,23 - 4,08

(m, 5H), 4,05 (s, 3H), 3,97 - 3,73 (m, 6H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,39 - 3,15 (m, 4H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,65 (m, 1H), 2,65 - 2,46 (m, 1H), 2,37 - 2,16 (m, 3H), 2,13 - 1,88 (m, 8H).

Пример 109. Получение соединения 109



Стадия 1. Оксид (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфина (109В)

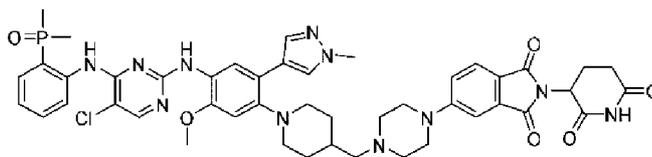


[0476] 108А (5 г, 29,56 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (10,84 г, 59,12 ммоль) растворяли в NMP (50 мл); добавляли DIPEA (5,73 г, 44,34 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 300 мл этилацетата и 300 мл воды. Органический слой промывали 150 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **109В** (8,3 г, выход: 88%).

LCMS, масса/заряд = 316,0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (s, 1H), 8,49 - 8,36 (m, 2H), 7,70 - 7,56 (m, 2H), 7,33 - 7,18 (m, 1H), 1,82 (d, 6H).

Стадия 2. 5-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 109)



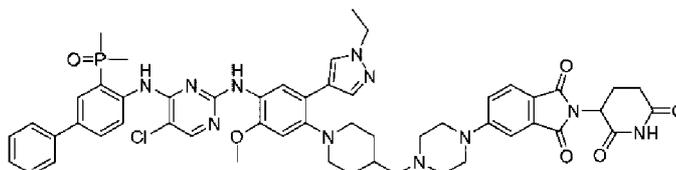
Соединение 109

[0477] **45F** (3 г, 4,68 ммоль) и **109B** (1,63 г, 5,15 ммоль) растворяли в DMF (30 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (2,67 г, 14,04 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл воды и 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением **трифторацетата соединения 109**. Добавляли в **трифторацетат соединения 109** 200 мл дихлорметана и 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 109** (1,9 г, выход: 44,1%).

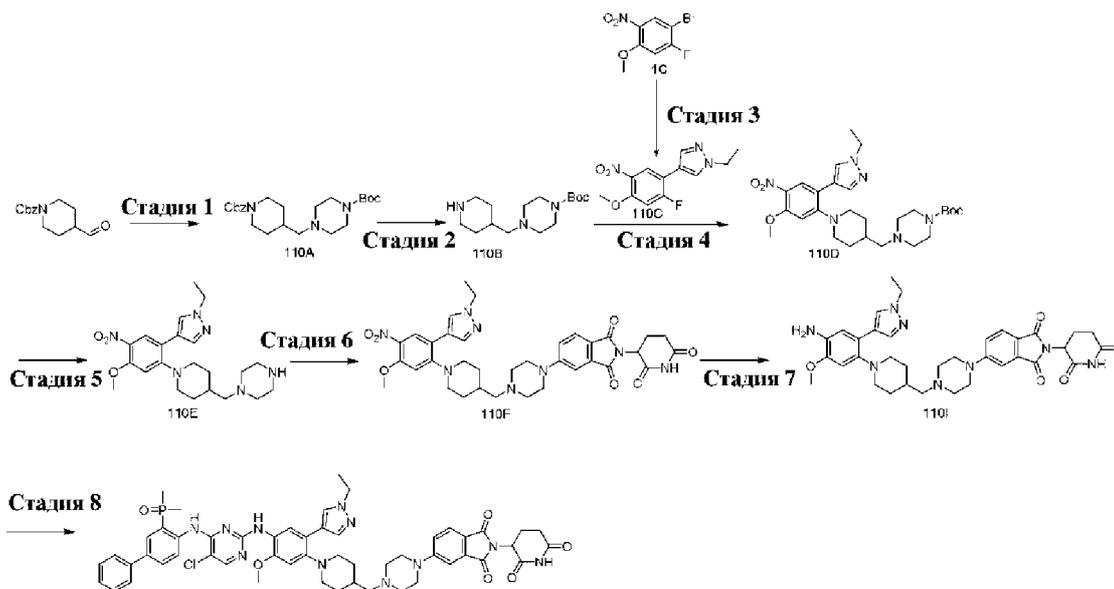
LCMS, масса/заряд = 920,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,20 (s, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 2H), 7,90 - 7,77 (m, 3H), 7,58 (dd, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 3H), 7,17 (t, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 5H), 4,06 (s, 3H), 3,96 - 3,73 (m, 6H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 3,39 - 3,16 (m, 4H), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 2,82 - 2,67 (m, 1H), 2,64 - 2,47 (m, 1H), 2,36 - 2,15 (m, 3H), 2,13 - 1,88 (m, 8H).

Пример 110. Получение соединения 110

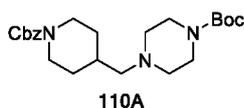


Соединение 110



Соединение 110

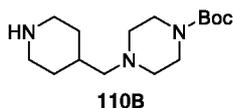
Стадия 1. трет-Бутил-4-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**110A**)



[0478] Бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (2,47 г, 10 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,86 г, 10 ммоль) смешивали в дихлорметане (100 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (1,2 г, 20 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (4,24 г, 20 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 100 мл дихлорметана и 50 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем слои разделяли. Органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 10/1-1/1) с получением **110A** (3,54 г, выход: 85%).

LCMS, масса/заряд = 418,2 $[M+H]^+$.

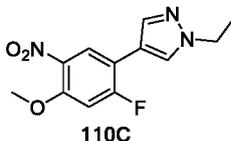
Стадия 2. трет-Бутил-4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилат (**110B**)



[0479] **110A** (3,54 г, 8,49 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл); добавляли палладий на углеводе (вес. % = 10%, 500 мг); смесь подвергали замещению водородом 3 раза, перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода (давление из баллона) при комнатной температуре и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

получением необработанного вещества **110B**, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

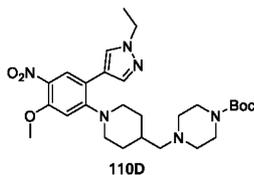
Стадия 3. 1-Этил-4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1H-пиразол (**110C**)



[0480] В защитной атмосфере азота 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**1C**) (2,49 г, 10 ммоль) и 1-этил-1H-пиразол-4-пинаколатодибор (Cas: 847818-70-6, 3,33 г, 15 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу объемом 500 мл и растворяли в 100 мл 1,4-диоксана и 10 мл воды и затем добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (400 мг, 0,5 ммоль) и карбонат калия (4,14 г, 30 ммоль). Смесь подвергали замещению азотом три раза, обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч и смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением **110C** (2,1 г, выход: 80%).

LCMS, масса/заряд = 266,1 [M+H]⁺.

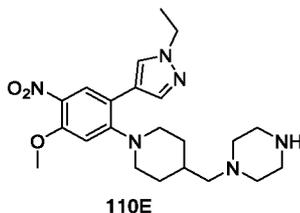
Стадия 4. трет-Бутил-4-((1-(2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**110D**)



[0481] **110B** (8,49 ммоль), **110C** (2,1 г, 7,92 ммоль) и карбонат калия (3,51 г, 25,5 ммоль) смешивали и растворяли в DMSO (30 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 100 мл воды и 100 мл этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (подвижная фаза : дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **110D** (2,5 г, выход: 60%).

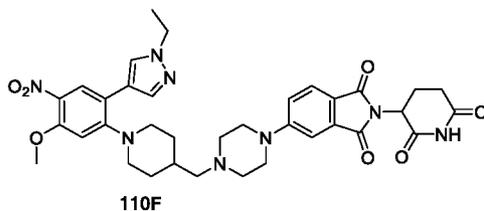
LCMS, масса/заряд = 529,1 [M+H]⁺.

Стадия 5. 1-((1-(2-(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин (**110E**); 2,2,2-трифторацетат



[0482] **110D** (1,1 г, 2,0 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана; добавляли 3 мл трифторуксусной кислоты и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного трифторацетата **110E**, который непосредственно применяли на следующей стадии.

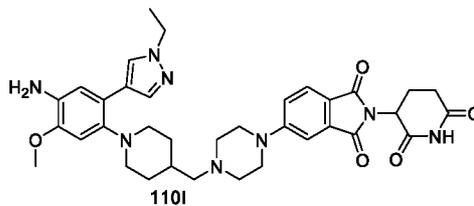
Стадия 6. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((1-(2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**110F**)



[0483] Необработанный трифторацетат **110E** (2,08 ммоль) растворяли в 10 мл DMSO; добавляли твердый бикарбонат натрия (840 мг, 10,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли DIPEA (3,45 мл, 20,8 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (662 мг, 2,40 ммоль) и реакцию перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл воды и смесь фильтровали со сбором твердого вещества, которое промывали водой, растворяли в DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества. Необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 15/1) с получением **110F** (0,73 г, выход: 51%).

LCMS, масса/заряд = 685,3 [M+H]⁺.

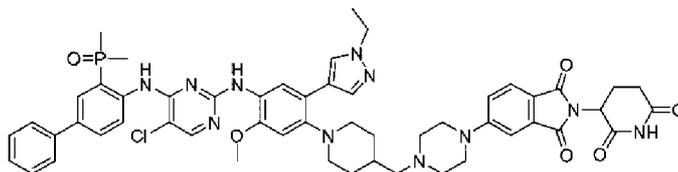
Стадия 7. 5-(4-((1-(4-Амино-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**110I**)



[0484] **110F** (0,73 г, 1,07 ммоль) растворяли в смешанном растворе этанола (20 мл) и воды (5 мл); добавляли восстановленный железный порошок (480 мг, 8,56 ммоль) и хлорид аммония (460 мг, 8,56 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 85°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом с удалением растворителя. Добавляли в остаток 10 мл воды и 50 мл дихлорметана и затем смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **110I** (620 мг, выход: 88%).

LCMS, масса/заряд = 655,4 [M+H]⁺.

Стадия 8. 5-(4-(((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 110**)



Соединение 110

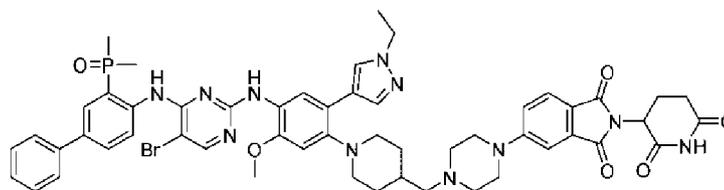
[0485] **110I** (310 мг, 0,47 ммоль) и **40A** (200 мг, 0,52 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (268 мг, 1,41 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество. Фильтрация с отсасыванием проводили со сбором твердого вещества и осадок на фильтре промывали водой (20 мл × 3) и повторно растворяли в дихлорметане. Органические слои разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением

препаративного раствора, который концентрировали и pH которого доводили до основного pH добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Добавляли воду и смесь лиофилизировали с получением **соединения 110** (120 мг, выход: 25%).

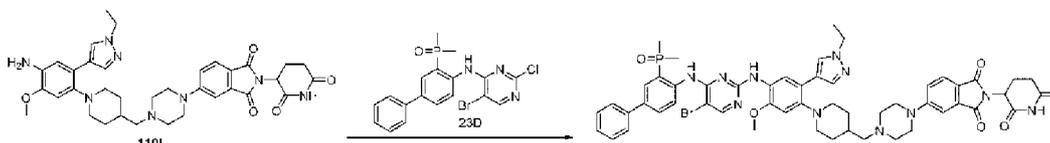
LCMS, масса/заряд = 505,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,60 - 8,39 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,44 (t, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,23 - 7,05 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,06 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,56 - 3,40 (m, 4H), 3,17 - 3,01 (m, 2H), 2,96 - 2,80 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 8H), 2,29 (d, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 8H), 1,72 - 1,47 (m, 1H), 1,41 - 1,25 (m, 5H).

Пример 111. Получение соединения 111



Соединение 111



Соединение 111

Стадия 1. 5-(4-((1-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-2-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 111**)

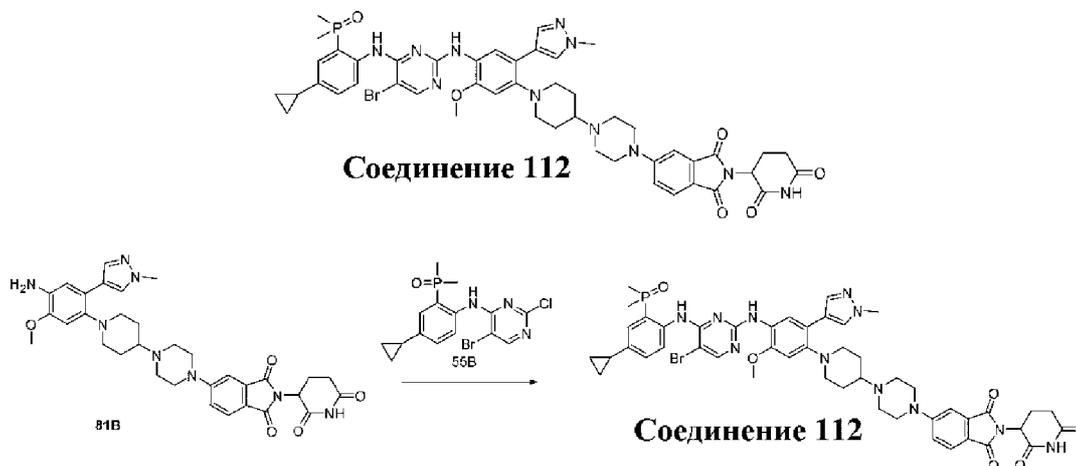
[0486] **110I** (310 мг, 0,47 ммоль) и **23D** (230 мг, 0,52 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (268 мг, 1,41 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество. Фильтрация с отсасыванием проводили со сбором твердого вещества и осадок на фильтре промывали водой (20 мл × 3) и повторно растворяли в дихлорметане. Органические слои разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и необработанное вещество дополнительно

подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали и рН которого доводили до основного рН добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Добавляли воду и смесь лиофилизировали с получением **соединения 111** (120 мг, выход: 24%).

LCMS, масса/заряд = 527,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,50 - 8,35 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 2H), 7,63 - 7,50 (m, 3H), 7,44 (t, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,21 - 7,02 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,06 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,57 - 3,38 (m, 4H), 3,16 - 3,00 (m, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 1H), 2,71 - 2,51 (m, 8H), 2,28 (d, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,69 (m, 8H), 1,69 - 1,52 (m, 1H), 1,39 - 1,25 (m, 5H).

Пример 112. Получение соединения 112



Стадия 1. 5-(4-(1-(4-((5-Бром-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 112**)

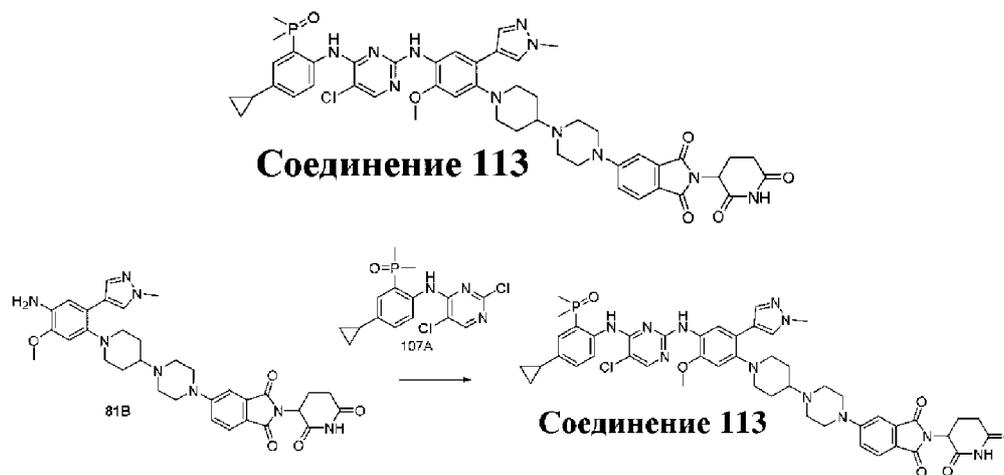
[0487] **81B** (2,3 г, 3,30 ммоль) и **55B** (1,45 г, 3,63 ммоль) растворяли в DMF (20 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,88 г, 9,90 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и

200 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 100 мл дихлорметана и экстрагировали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 112** (1,0 г, выход: 31%).

LCMS, масса/заряд = 495,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,25 - 8,07 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 - 7,13 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,57 - 6,34 (m, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,60 - 3,40 (m, 4H), 3,20 - 3,06 (m, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 8H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 7H), 1,69 - 1,54 (m, 2H), 0,95 - 0,81 (m, 2H), 0,57 - 0,39 (m, 2H).

Пример 113. Получение соединения 113



Стадия 1. 5-(4-(1-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 113**)

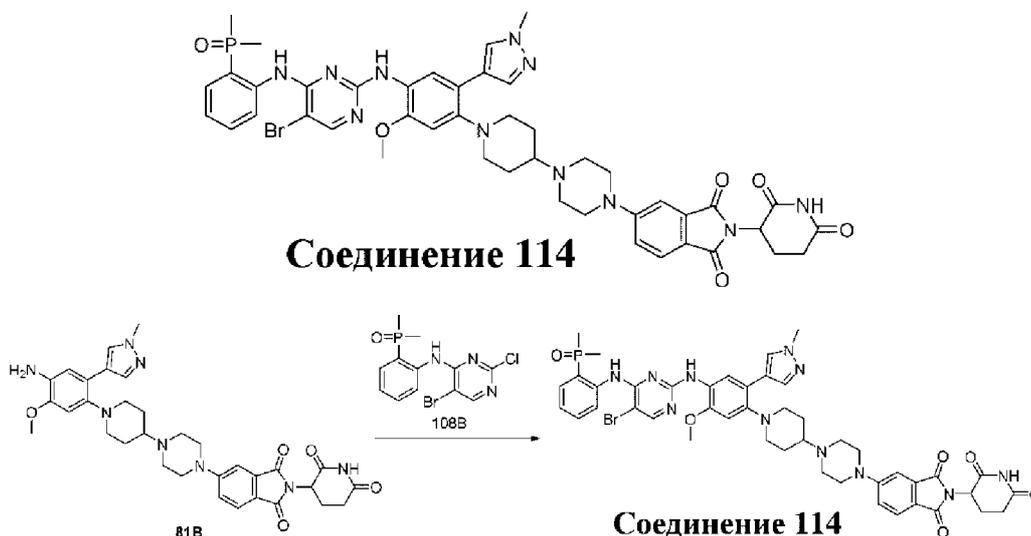
[0488] **81B** (2,3 г, 3,30 ммоль) и **107A** (1,29 г, 3,63 ммоль) растворяли в DMF (20 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,88 г, 9,90 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и

200 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 200 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 113** (1,1 г, выход: 32%).

LCMS, масса/заряд = 473,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,31 - 8,19 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 - 7,15 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,54 - 6,31 (m, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,54 - 3,41 (m, 4H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,76 - 2,54 (m, 8H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 7H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,01 - 0,79 (m, 2H), 0,62 - 0,45 (m, 2H).

Пример 114. Получение соединения 114



Стадия 1. 5-(4-(1-(4-((5-Бром-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 114**)

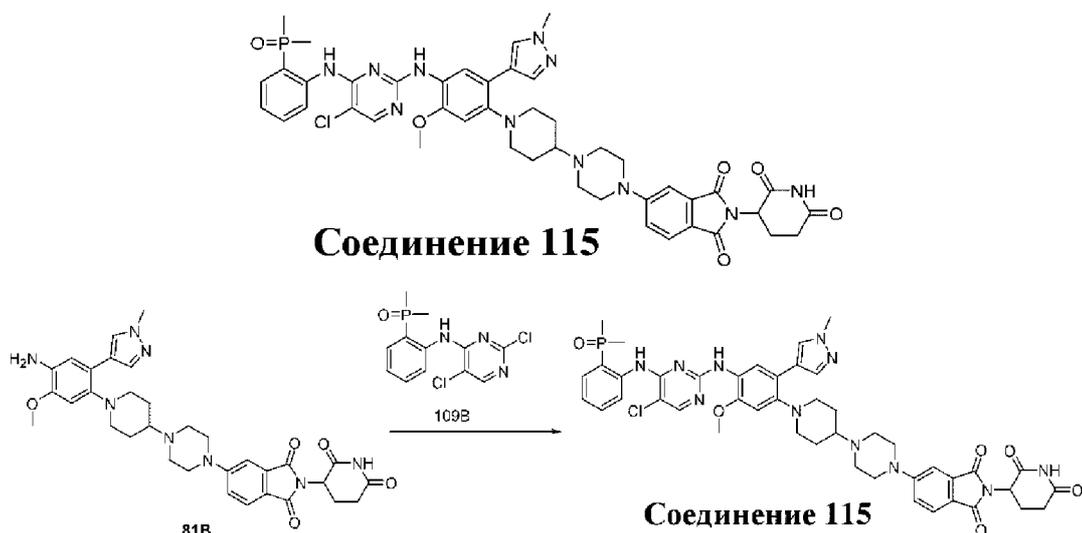
[0489] **81B** (2,24 г, 3,57 ммоль) и **108B** (1,29 г, 3,57 ммоль) растворяли в DMF (30 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (2,04 г, 10,71 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч.

Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, концентрировали и высушивали с получением **соединения 114** (1,1 г, выход: 32%).

LCMS, масса/заряд = 475,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,40 - 8,23 (m, 1H), 8,24 - 8,08 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 2H), 7,06 - 6,86 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,53 - 3,42 (m, 4H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 1H), 2,76 - 2,53 (m, 8H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 2H), 1,76 (d, 6H), 1,68 - 1,50 (m, 2H).

Пример 115. Получение соединения 115



Стадия 1. 5-(4-(1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 115**)

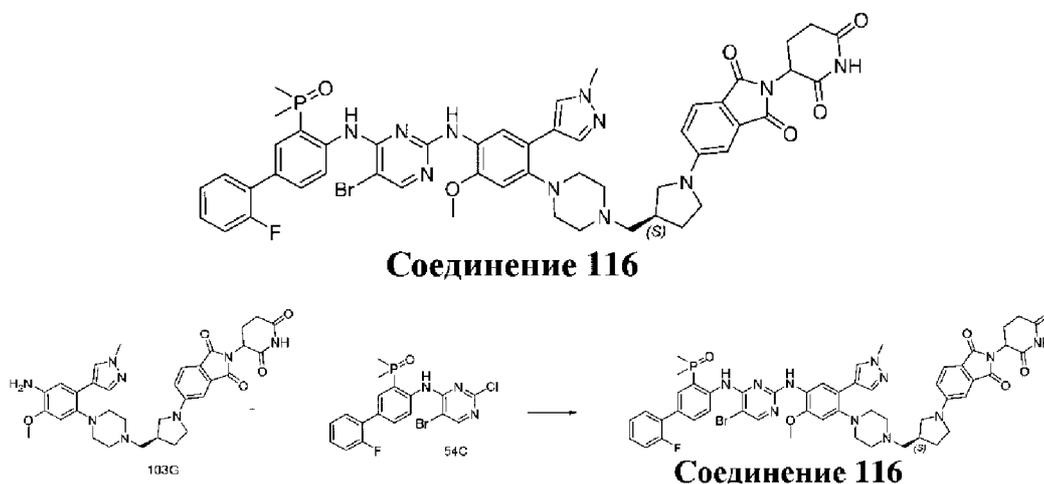
[0490] **81B** (2,24 г, 3,57 ммоль) и **109B** (1,13 г, 3,57 ммоль) растворяли в DMF (30 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (2,04 г, 10,71 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч.

Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, концентрировали и высушивали с получением **соединения 115** (780 мг, выход: 24%).

LCMS, масса/заряд = 453,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,55 - 8,39 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 - 7,44 (m, 2H), 7,40 - 7,20 (m, 2H), 7,08 - 6,86 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,55 - 3,36 (m, 4H), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 1H), 2,75 - 2,53 (m, 8H), 2,39 - 2,24 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,76 (d, 6H), 1,67 - 1,50 (m, 2H).

Пример 116. Получение соединения 116



Стадия 1. 5-((S)-3-((4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 116**)

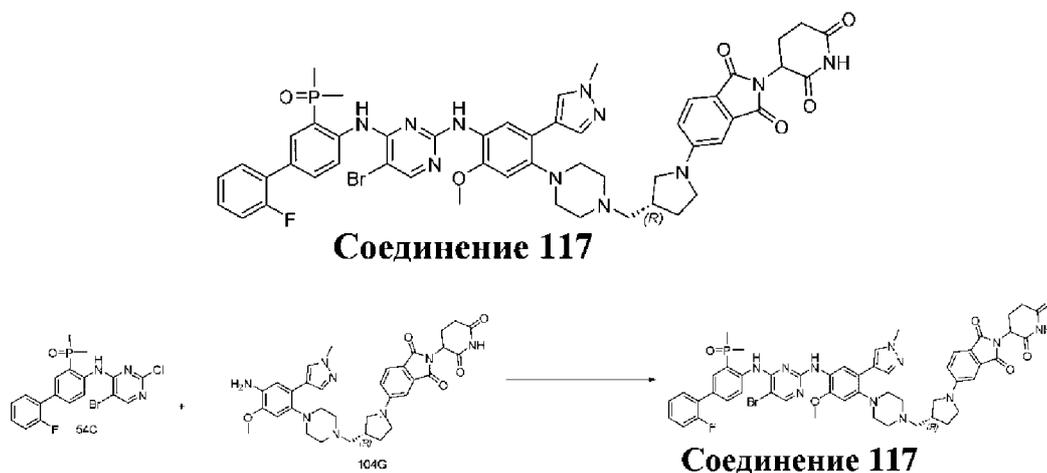
[0491] **103G** (1,70 г, 2,71 ммоль) и **54C** (1,23 г, 2,71 ммоль) растворяли в DMF (40 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,55 г, 8,13 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч.

Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, концентрировали и высушивали с получением **соединения 116** (750 мг, выход: 26%).

LCMS, масса/заряд = 522,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,14 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,51 - 8,37 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 - 7,48 (m, 3H), 7,48 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,00 (m, 1H), 6,96 - 6,72 (m, 3H), 5,05 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 1H), 2,96 - 2,77 (m, 5H), 2,72 - 2,51 (m, 7H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,90 - 1,69 (m, 7H).

Пример 117. Получение соединения 117



Стадия 1. 5-((R)-3-((4-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 117**)

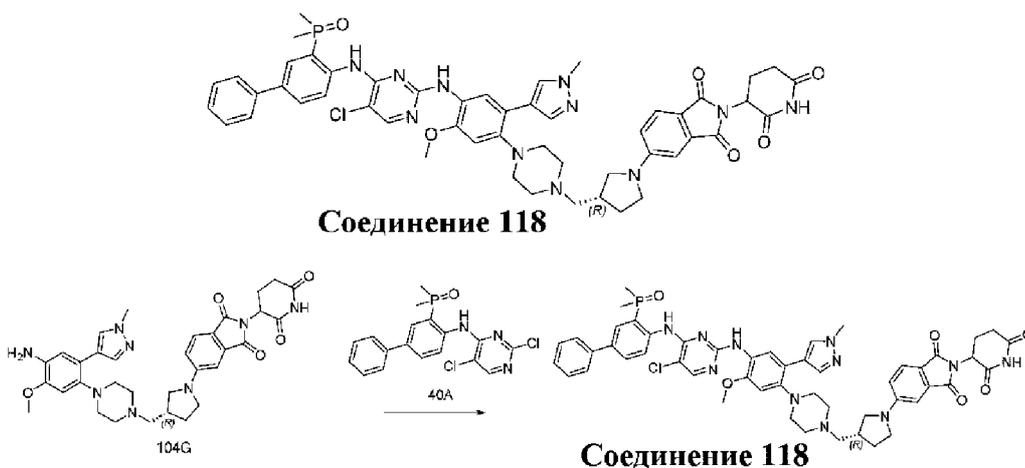
[0492] **54C** (1,38 г, 3,03 ммоль) и **104G** (1,9 г, 3,03 ммоль) растворяли в DMF (15 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (1,15 г, 6,06 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч.

Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно подвергали очистке на колонке для препаративной хроматографии с обращенной фазой среднего давления (ацетонитрил/вода (содержащая 0,1% TFA) = 3%-40%) с получением препаративного раствора трифторацетата **соединения 117**. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и смесь перемешивали в течение 5 мин. Проводили разделение жидкости и экстрагирование. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 117** (1,1 г, выход: 35%).

LCMS, масса/заряд = 522,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,14 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,57 - 8,37 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 - 7,48 (m, 3H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,22 (m, 2H), 7,19 - 7,00 (m, 1H), 6,96 - 6,69 (m, 3H), 5,05 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,63 - 3,48 (m, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 3,00 - 2,76 (m, 5H), 2,73 - 2,51 (m, 7H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,93 - 1,67 (m, 7H).

Пример 118. Получение соединения 118



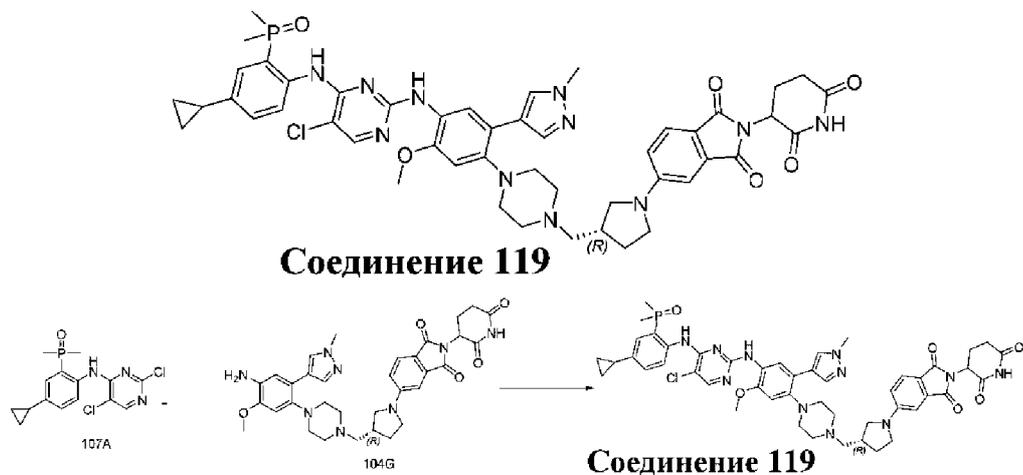
Стадия 1. 5-((R)-3-(((4-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 118**)

[0493] **104G** (250 мг, 0,40 ммоль) и **40A** (200 мг, 0,53 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 118** (60 мг, выход: 15%).

LCMS, масса/заряд = 982,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,59 - 8,42 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,22 - 7,06 (m, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,62 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 1H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 3,00 - 2,78 (m, 5H), 2,73 - 2,52 (m, 7H), 2,45 (d, 2H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 7H).

Пример 119. Получение соединения 119



Стадия 1. 5-((R)-3-((4-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-

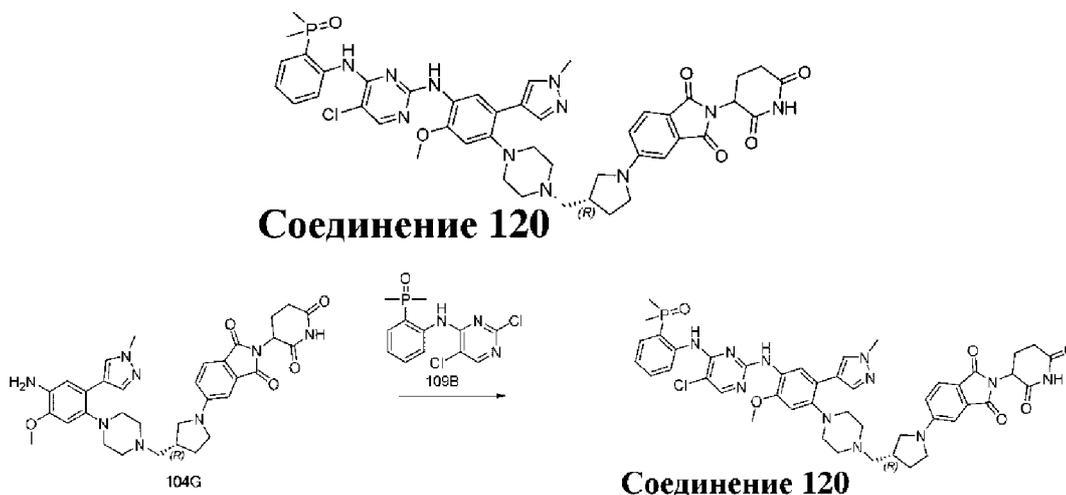
пирозол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 119**)

[0494] **104G** (250 мг, 0,40 ммоль) и **107A** (200 мг, 0,56 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 119** (100 мг, выход: 27%).

LCMS, масса/заряд = 473,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,24 - 10,78 (m, 2H), 8,37 - 8,20 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,94 - 6,76 (m, 3H), 6,58 - 6,32 (m, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 3,00 - 2,77 (m, 5H), 2,75 - 2,51 (m, 7H), 2,46 (d, 2H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,86 - 1,71 (m, 8H), 0,95 - 0,85 (m, 2H), 0,60 - 0,46 (m, 2H).

Пример 120. Получение соединения 120



Стадия 1. 5-((R)-3-((4-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино) пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил)пиперазин-1-

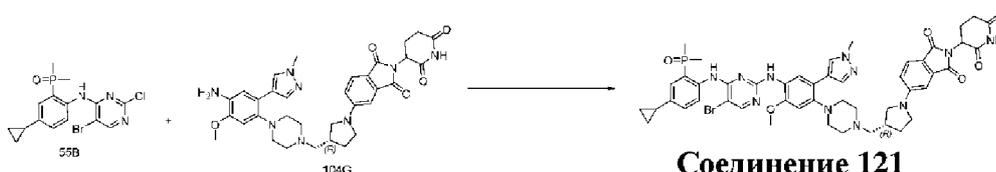
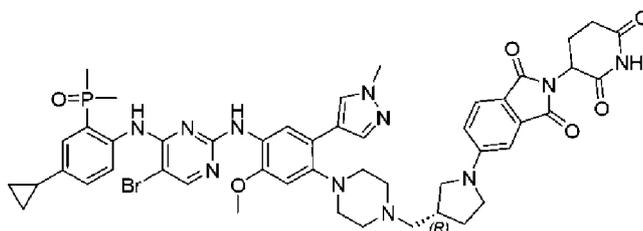
ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
(соединение 120)

[0495] **104G** (250 мг, 0,40 ммоль) и **109B**(200 мг, 0,63 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (160 мг, 0,84 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 20 мл дихлорметана и экстрагировали посредством добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 120** (120 мг, выход: 33%).

LCMS, масса/заряд = 906,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,57 - 8,31 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 1H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,63 - 3,46 (m, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 3,01 - 2,79 (m, 5H), 2,73 - 2,52 (m, 7H), 2,45 (d, 2H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,86 - 1,66 (m, 8H).

Пример 121. Получение соединения 121



Стадия

1.

5-((R)-3-((4-(4-((5-Бром-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-

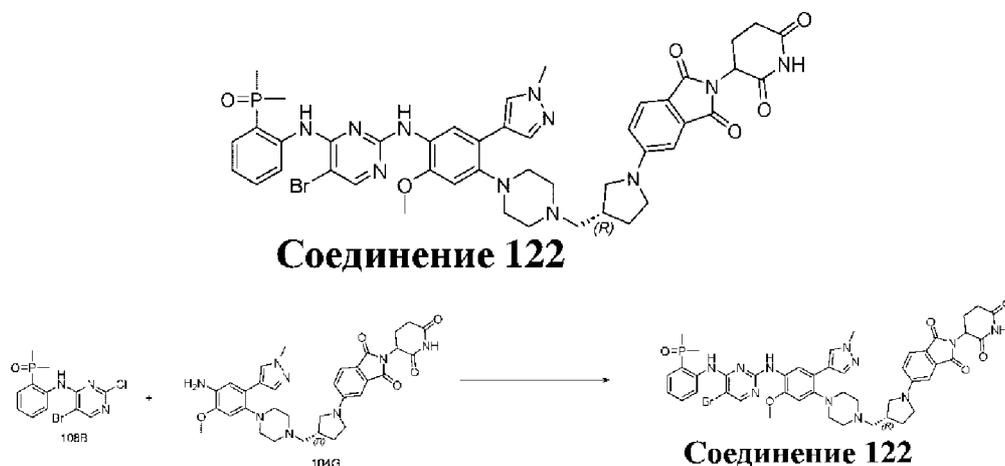
пирразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 121**)

[0496] **55B** (0,26 г, 0,64 ммоль) и **104G** (0,4 г, 0,64 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,24 г, 1,28 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,05% аммиачной воды)) с получением **соединения 121** (0,2 г, выход: 32%).

LCMS, масса/заряд = 495,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,33 - 10,89 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,26 - 8,10 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,98 - 6,76 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,64 - 3,36 (m, 3H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 2,99 - 2,80 (m, 5H), 2,75 - 2,51 (m, 7H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,88 - 1,67 (m, 8H), 0,98 - 0,78 (m, 2H), 0,62 - 0,37 (m, 2H).

Пример 122. Получение соединения 122



Стадия 1. 5-((R)-3-((4-(4-((5-Бром-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино) пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пирразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-

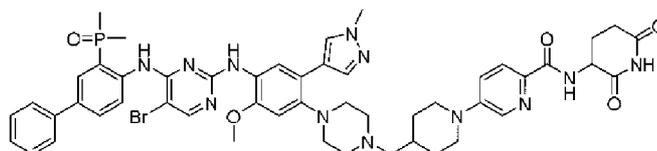
ил)метил)пирролидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион
(соединение 122)

[0497] **108B** (0,23 г, 0,64 ммоль) и **104G** (0,4 г, 0,64 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,24 г, 1,28 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 122**. Добавляли в трифторацетат **соединения 122** 20 мл дихлорметана и 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 122** (0,18 г, выход: 30%).

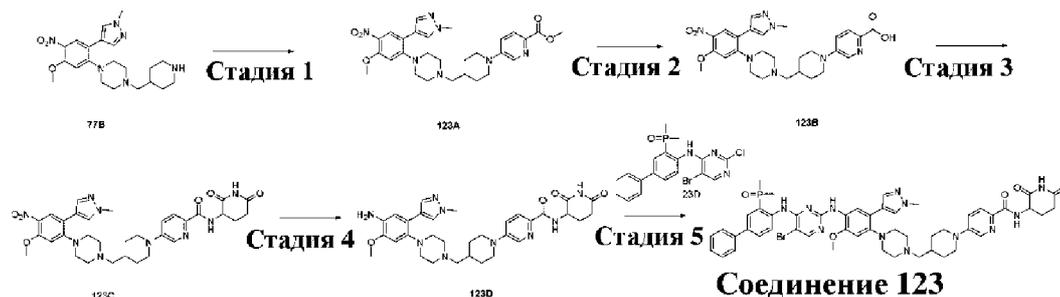
LCMS, масса/заряд = 475,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,42 - 8,28 (m, 1H), 8,25 - 8,10 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 - 7,38 (m, 1H), 7,15 - 6,87 (m, 3H), 6,87 - 6,67 (m, 2H), 5,05 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,67 - 3,36 (m, 3H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,02 - 2,82 (m, 5H), 2,76 - 2,51 (m, 7H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,88 - 1,63 (m, 7H).

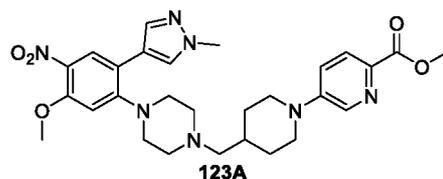
Пример 123. Получение соединения 123



Соединение 123



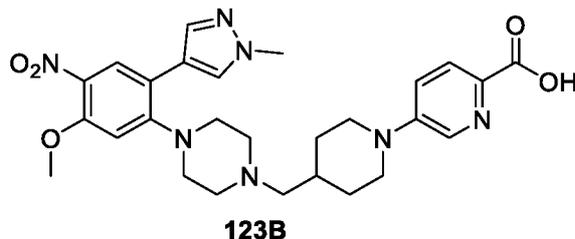
Стадия 1. Метил-5-(4-((4-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиколинат (**123А**)



[0498] Необработанный гидрохлорид **77В** (полученный из 4,43 ммоль **77А**) и метил-5-фторпиридин-2-карбоксилат (1,5 г, 9,66 ммоль) растворяли в DMSO (30 мл); добавляли карбонат калия (3,34 г, 24,15 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл воды и смесь экстрагировали добавлением 100 мл этилацетата. Органические слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические фазы объединяли, промывали последовательно 50 мл воды и 50 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-19/1) с получением **123А** (1,66 г, выход: 68%).

LCMS, масса/заряд = 550,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(4-((4-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиколиновая кислота (**123В**)

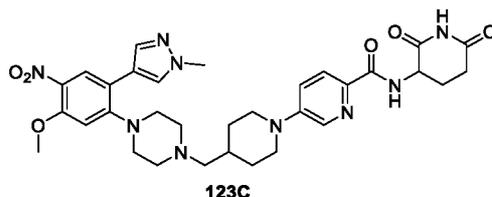


[0499] **123А** (1,66 г, 3,02 ммоль) растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (45 мл) и воды (15 мл); добавляли моногидрат гидроксида лития (0,44 г, 10,48 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. После

завершения реакции реакционный раствор доводили до pH = 7 добавлением разбавленной хлористоводородной кислоты (2 моль/л) и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **123B**, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 536,3 [M+H]⁺.

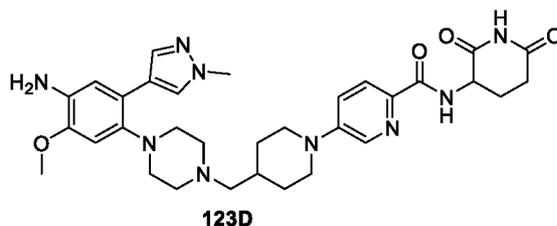
Стадия 3. *N*-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиколинамид (**123C**)



[0500] Необработанное вещество **123B** с предыдущей стадии и гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (0,75 г, 4,53 ммоль) растворяли в DMF (30 мл); добавляли DIPEA (1,95 г, 15,1 ммоль) и HATU (1,72 г, 4,53 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли 100 мл воды и смесь экстрагировали добавлением 100 мл этилацетата. Органические слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические фазы объединяли, промывали последовательно 50 мл воды и 50 мл насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-19/1) с получением **123C** (1,48 г, выход с двух стадий: 76,4%).

LCMS, масса/заряд = 646,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-(4-((4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-*N*-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид (**123D**)

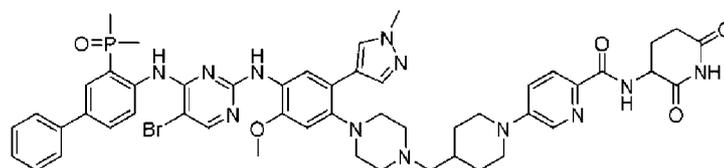


[0501] **123C** (1,9 г, 2,94 ммоль) растворяли в этаноле (100 мл) и воде (30 мл); добавляли железный порошок (1,64 г, 29,4 ммоль), и затем добавляли хлорид аммония (1,57 г, 29,4 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при

85°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием через целит. Фильтрат экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **123D** в виде белого твердого вещества (1,27 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 616,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(4-(((4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид (**соединение 123**)



Соединение 123

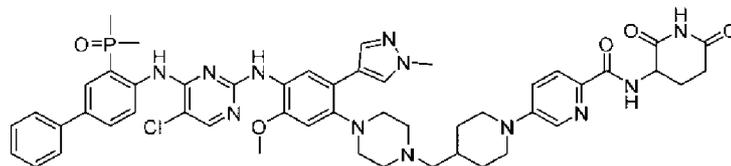
[0502] **123D** (265 мг) и **23D** (244 мг, 0,56 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (245 мг, 1,29 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали дихлорметаном, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной HPLC (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Добавляли к препаративному раствору 50 мл дихлорметана. Смесь экстрагировали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 123** (50 мг, выход: 8%).

LCMS, масса/заряд = 1015,3 [M+H]⁺.

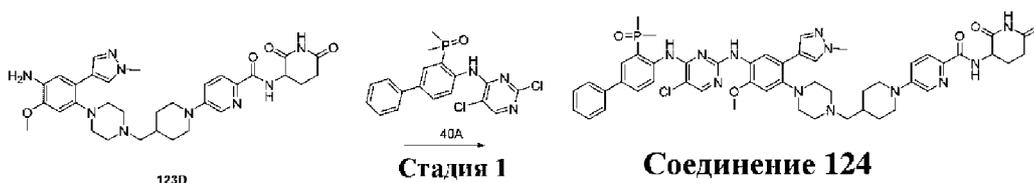
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 - 8,26 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,49 - 7,33 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,81 - 4,64 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,80 (s,

3H), 3,76 (s, 3H), 2,97 - 2,70 (m, 7H), 2,59-2,49 (m, 5H), 2,32 - 2,12 (m, 3H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 9H), 1,31-1,16 (m, 2H).

Пример 124. Получение соединения 124



Соединение 124



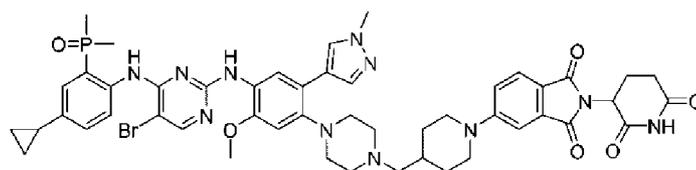
Стадия 1. 5-(4-(((4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиколинамид (**соединение 124**)

[0503] **123D** (265 мг) и **40A** (219 мг, 0,56 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (245 мг, 1,29 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали дихлорметаном, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной HPLC (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Добавляли к препаративному раствору 50 мл дихлорметана. Смесь экстрагировали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 124** (80 мг, выход: 13%).

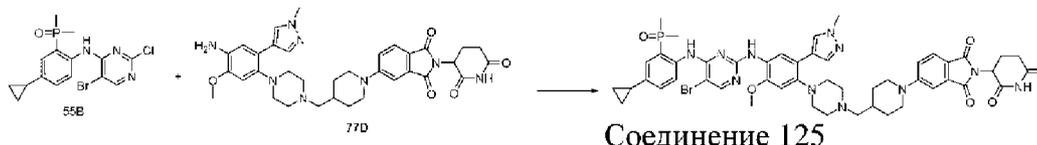
LCMS, масса/заряд = 486,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,71 (dd., 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,50 - 7,34 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,84 - 4,68 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,00 - 2,71 (m, 7H), 2,59 - 2,50 (m, 5H), 2,31 - 2,10 (m, 3H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 9H), 1,31-1,14 (m, 2H).

Пример 125. Получение соединения 125



Соединение 125



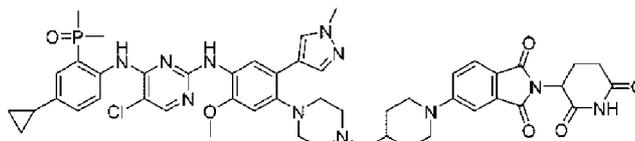
Стадия 1. 5-(4-((4-(4-((5-Бром-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 125**)

[0504] **77D** (210 мг, 0,33 ммоль) и **55B** (158 мг, 0,40 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (188 мг, 0,99 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 40 мл дихлорметана. Смесь экстрагировали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 125** (100 мг, выход: 30%).

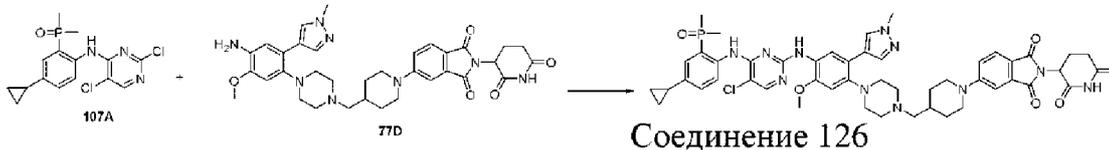
LCMS, масса/заряд = 1004,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,25 - 8,09 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,59 - 6,28 (m, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,05 - 2,78 (m, 7H), 2,64 - 2,51 (m, 6H), 2,25 (d, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 4H), 1,74 (d, 6H), 1,30 - 1,08 (m, 2H), 0,95 - 0,83 (m, 2H), 0,56 - 0,45 (m, 2H).

Пример 126. Получение соединения 126



Соединение 126



Соединение 126

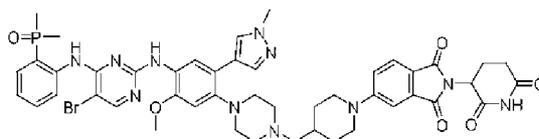
Стадия 1. 5-(4-((4-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 126**)

[0505] **77D** (250 мг, 0,39 ммоль) и **107A** (170 мг, 0,47 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (223 мг, 1,17 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Концентрированный раствор дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). Полученное вещество лиофилизировали. Полученное твердое вещество растворяли в 40 мл дихлорметана. Смесь экстрагировали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл). Проводили разделение жидкости. Органический слой затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 126** (80 мг, выход: 21%).

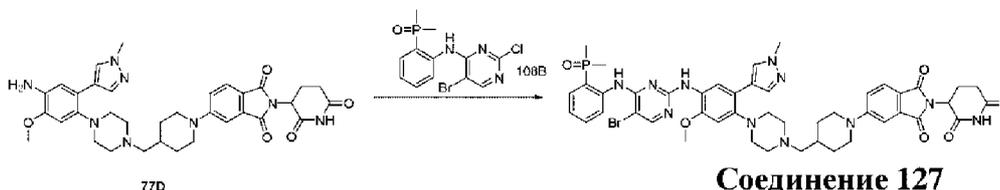
LCMS, масса/заряд = 480,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,30 - 10,80 (m, 2H), 8,42 - 7,94 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 7,72 - 7,53 (m, 2H), 7,42 - 7,14 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,56 - 6,38 (m, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,13 - 3,96 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,05 - 2,78 (m, 7H), 2,64 - 2,51 (m, 6H), 2,25 (d, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,78 (m, 4H), 1,75 (d, 6H), 1,29 - 1,08 (m, 2H), 1,00 - 0,79 (m, 2H), 0,59 - 0,38 (m, 2H).

Пример 127. Получение соединения 127



Соединение 127



Соединение 127

Стадия 1. 5-(4-((4-(4-((5-Бром-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино) пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 127**)

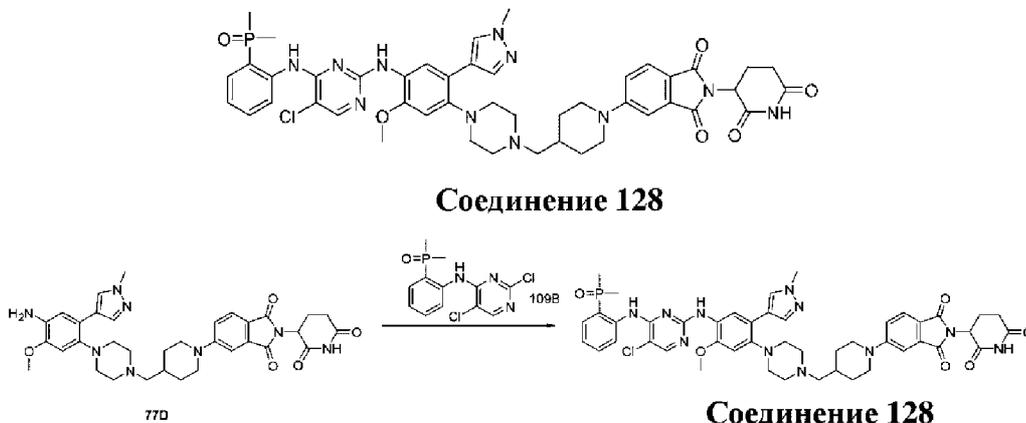
[0506] **77D** (600 мг, 0,94 ммоль) и **108B** (372,83 мг, 1,03 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (536,42 мг, 2,82 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды и 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 127**. Добавляли в трифторацетат **соединения 127** 60 мл дихлорметана и 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 127** (260 мг, выход: 28,26%).

LCMS, масса/заряд = 964,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,40 - 8,27 (m, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 2H),

3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,07 - 2,79 (m, 7H), 2,68 - 2,50 (m, 6H), 2,28 - 2,17 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 3H), 1,76 (d, 6H), 1,27 - 1,08 (m, 2H).

Пример 128. Получение соединения 128



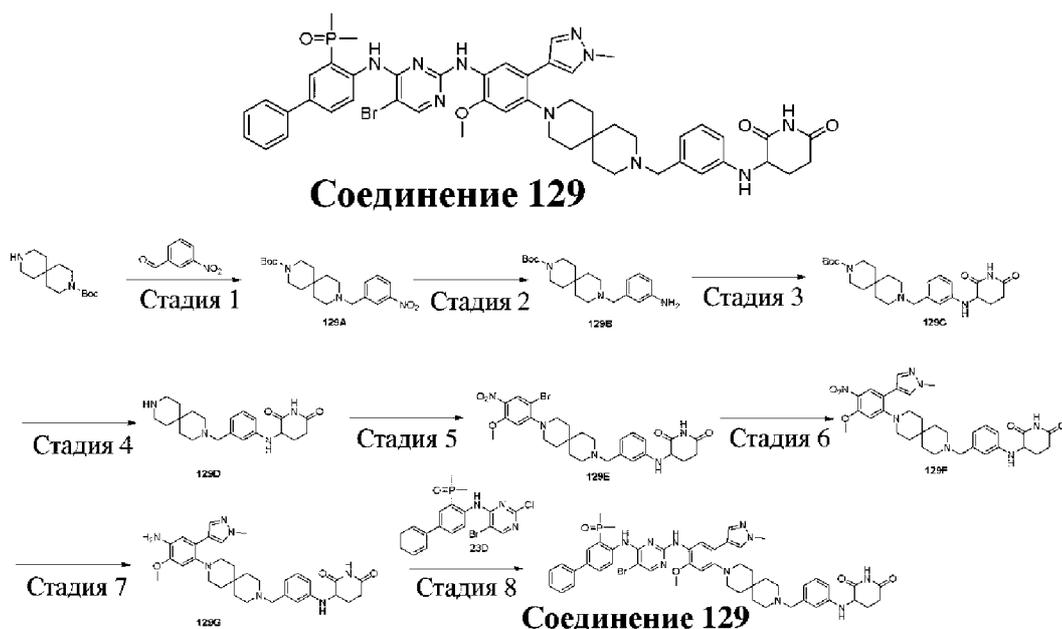
Стадия 1. 5-(4-(((4-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино) пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 128**)

[0507] **77D** (600 мг, 0,94 ммоль) и **109B** (329,84 мг, 1,04 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (536,42 мг, 2,82 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды и 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 128**. Добавляли в трифторацетат **соединения 128** 60 мл дихлорметана и 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 128** (200 мг, выход: 23,12%).

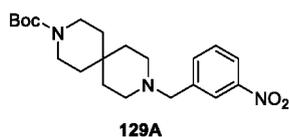
LCMS, масса/заряд = 920,3 [M+H]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,21 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,58 - 8,34 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 1H), 7,07 - 6,90 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,23 - 3,93 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,05 - 2,78 (m, 7H), 2,67 - 2,50 (m, 6H), 2,24 (d, 2H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 3H), 1,76 (d, 6H), 1,29 - 1,08 (m, 2H).

Пример 129. Получение соединения 129



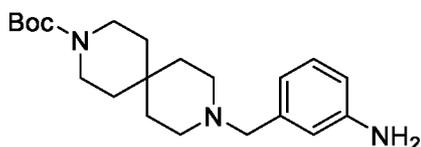
Стадия 1. трет-Бутил-9-(3-нитробензил)-3,9-дизаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (129А)



[0508] трет-Бутил-3,9-дизаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (3,0 г, 11,8 ммоль) и 3-нитробензальдегид (1,3 г, 8,6 ммоль) растворяли в DMAС (30 мл); добавляли 1 мл уксусной кислоты и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,1 г, 10 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре, рН смеси доводили до основного рН добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали водой (100 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **129А** (3,5 г, выход: 76%).

LCMS, масса/заряд = 390,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-9-(3-аминобензил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**129B**)

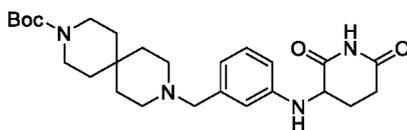


129B

[0509] **129A** (3,5 г, 9,0 ммоль), железный порошок (5 г, 89,3 ммоль) и хлорид аммония (5 г, 93,5 ммоль) растворяли в этаноле (60 мл) и воде (20 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Фильтрат концентрировали. Добавляли 60 мл воды и затем смесь экстрагировали 60 мл дихлорметана. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **129B** (3,0 г, выход: 93%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 360,3 [(M+H)⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-9-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (**129C**)

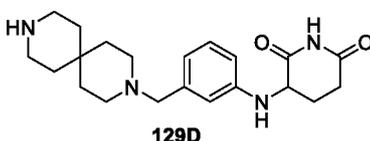


129C

[0510] **129B** (3,0 г, 8,36 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-дион (3,96 г, 20,6 ммоль) растворяли в DMSO (40 мл); добавляли бикарбонат натрия (4,0 г, 47,6 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 6 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат : петролейный эфир (об./об.) = 10/1-2/1) с получением **129C** (2,4 г, выход: 61%).

LCMS, масса/заряд = 471,3 [M+H]⁺.

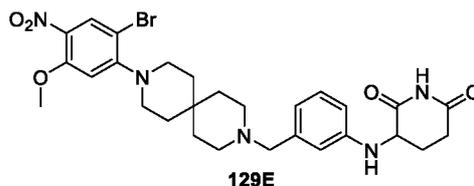
Стадия 4. 3-((3-((3,9-Дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**129D**); HCl



129D

[0511] В круглодонную колбу объемом 50 мл последовательно добавляли **129C** (1,0 г, 2,1 ммоль) и раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (30 мл, 4 моль/л), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 2 ч, и смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением гидрохлорида **129D**, который непосредственно применяли для последующей реакции.

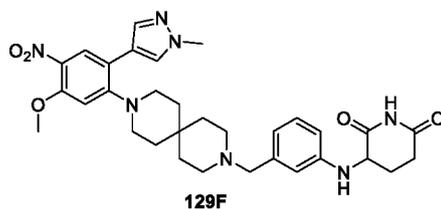
Стадия 5. 3-((3-((9-(2-Бром-5-метокси-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5] ундекан-3-ил)метил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**129E**)



[0512] Соединение 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**1C**) (0,6 г, 2,40 ммоль), гидрохлорид **129D** с предыдущей стадии и бикарбонат натрия (1,0 г, 11,9 ммоль) растворяли в 20 мл DMSO и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Слой этилацетата разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **129E** (0,8 г, выход с двух стадий: 63%).

LCMS, масса/заряд = 600,2 [M+H]⁺.

Стадия 6. 3-((3-((9-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**129F**)

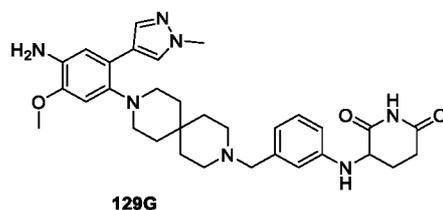


[0513] В защитной атмосфере азота **129E** (400 мг, 0,67 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-бороновую кислоту (95,7 мг, 0,76 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу объемом 50 мл и растворяли в 20 мл диоксана и 4 мл воды и затем добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (31 мг, 0,04 ммоль) и бикарбонат натрия (96 мг, 1,14 ммоль). Смесь подвергали замещению азотом три раза, обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 3 ч и смесь

охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в воду и экстрагировали три раза этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **129F** (180 мг, выход: 45%).

LCMS, масса/заряд = 602,3 [M+H]⁺.

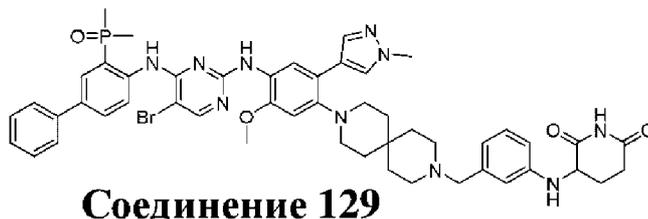
Стадия 7. 3-((3-((9-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**129G**)



[0514] **129F** (180 мг, 0,30 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл); добавляли при комнатной температуре палладий на углеводе 10% (180 мг) и обеспечивали реагирование смеси в атмосфере водорода в течение 2 ч. После завершения реакции смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием через целит. Фильтрат концентрировали с получением **129G** (140 мг, выход: 82%).

LCMS, масса/заряд = 572,3 [M+H]⁺.

Стадия 8. 3-((3-((9-(4-((5-Бром-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**соединение 129**)



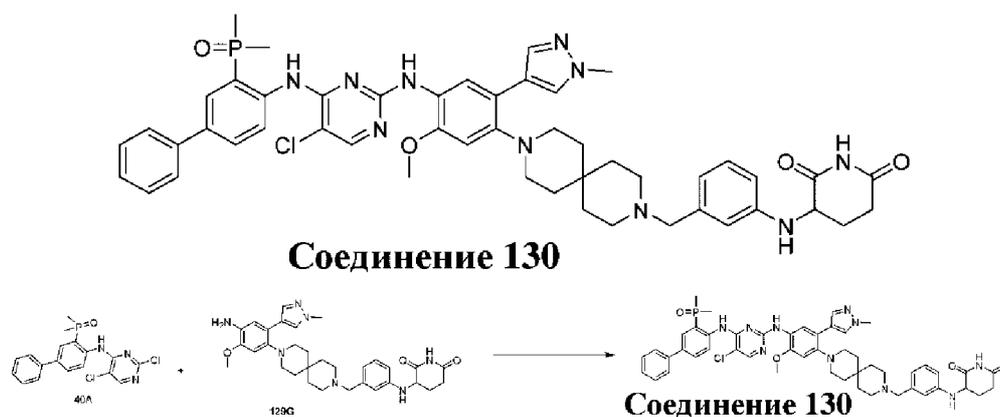
[0515] **129G** (140 мг, 0,25 ммоль) с предыдущей стадии и **23D** (140 мг, 0,32 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (114 мг, 0,6 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1-20/1). Необработанное

вещество дополнительно подвергали очистке посредством препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного раствора, который концентрировали. Добавляли 50 мл DCM и затем pH смеси доводили до основного pH добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Слои дихлорметана разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл). Слои дихлорметана объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **соединения 129** (30 мг, выход: 13%).

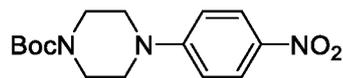
LCMS, масса/заряд = 486,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,12 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,48 - 8,35 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,42 (t, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,60 - 6,43 (m, 2H), 5,78 (d, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,39 - 3,32 (m, 2H), 2,86 - 2,70 (m, 5H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 2,41 - 2,22 (m, 4H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,98 - 1,78 (m, 7H), 1,62 - 1,37 (m, 8H).

Пример 130. Получение соединения 130



Стадия 1. 3-((3-((9-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)метил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**соединение 130**) [0516] **129G** (140 мг, 0,25 ммоль) и **40A** (140 мг, 0,74 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (140 мг, 0,81 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 50 мл дихлорметана и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном

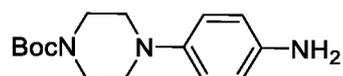


131B

[0517] **131A** (14,1 г, 10 ммоль) и 1-трет-бутоксикарбонилпиперазин (18,6 г, 10 ммоль) растворяли в DMF (100 мл); добавляли карбонат калия (34,5 г, 25 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 50°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл воды, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре суспендировали петролейным эфиром (300 мл), подвергали фильтрованию с отсасыванием и концентрировали при пониженном давлении с получением **131B** (29,2 г, выход: 95%).

LCMS, масса/заряд = 252,2 [M-55]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилат (**131C**)

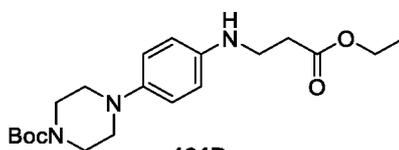


131C

[0518] **131B** (11,9 г, 38,8 ммоль) и палладий на углеводе (1,2 г, 10 вес. %) растворяли в 60 мл метанола и 60 мл тетрагидрофурана и затем смесь подвергали замещению водородом три раза, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 8 ч, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **131C** (10,7 г, выход: 100%).

LCMS, масса/заряд = 278,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(4-((3-этокси-3-оксопропил)амино)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (**131D**)



131D

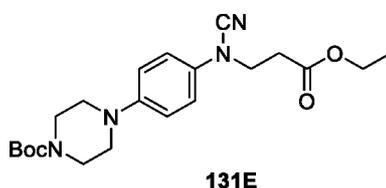
[0519] Молочную кислоту (7,2 г, 80 ммоль) добавляли по каплям в раствор 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (12,2 г, 80 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, концентрировали при пониженном давлении и затем растворяли в 1,4-диоксане (200 мл). Последовательно добавляли **131C** (10,7 г, 38,6 ммоль) и этилакрилат (8 г, 80 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 24 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью 300 мл этилацетата и 200 мл

воды. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 20/1-4/1) с получением **131D** (7,3 г, выход: 50%).

LCMS, масса/заряд = 378,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,91 - 6,71 (m, 2H), 6,69 - 6,39 (m, 2H), 4,08 (q, 2H), 3,61 - 3,45 (m, 4H), 3,43 - 3,24 (m, 2H), 3,08 - 2,80 (m, 4H), 2,57 - 2,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,19 (t, 3H).

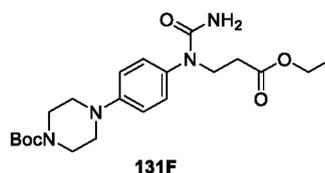
Стадия 4. трет-Бутил-4-(4-(N-(3-этоксипропил)цианамидо)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (**131E**)



[0520] **131D** (7,3 г, 19,4 ммоль) и бромид цианогена (4,24 г, 40 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл); добавляли бикарбонат натрия (10,08 г, 120 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции смесь экстрагировали 200 мл этилацетата и 100 мл воды. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **131E** (6,5 г, выход: 83,5%).

LCMS, масса/заряд = 403,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. трет-Бутил-4-(4-(1-(3-этоксипропил)уреидо)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (**131F**)

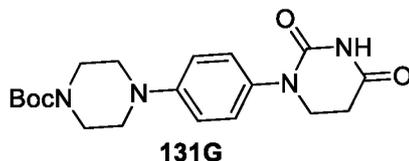


[0521] **131E** (6,5 г, 16,2 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл); последовательно добавляли ацетальдоксим (2,95 г, 50 ммоль) и хлоридтетрагидрат индия(III) (1,46 г, 5 ммоль), и обеспечивали реагирование смеси при 130°C в течение 3 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 100 мл этилацетата и 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и затем слои разделяли. Органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на

силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-10/1) с получением **131F** (5,6 г, 82,5%).

LCMS, масса/заряд = 421,2 [M+H]⁺.

Стадия 6. трет-Бутил-4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (**131G**)

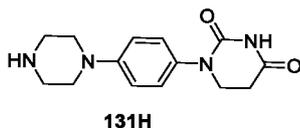


[0522] **131F** (5,6 г, 13,3 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл); добавляли гидроксид бензилтриметиламмония (40% в метаноле) (8,3 г, 20 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 15 мин. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью 150 мл этилацетата и 60 мл воды. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **131G** (3,7 г, выход: 74%).

LCMS, масса/заряд = 375,2 [M+H]⁺.

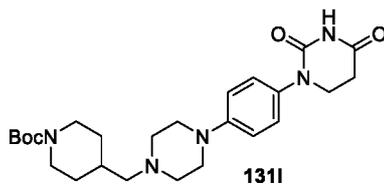
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,63 - 3,45 (m, 4H), 3,16 - 3,02 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 7. 1-(4-(Пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**131H**)



[0523] **131G** (3,7 г, 9,9 ммоль) растворяли в DCM (40 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (10 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана, и pH смеси довели до pH = 7-8 с помощью 1 н. водного раствора NaOH, и смесь концентрировали при пониженном давлении с получением **131H** (2,7 г), которое непосредственно применяли на следующей стадии.

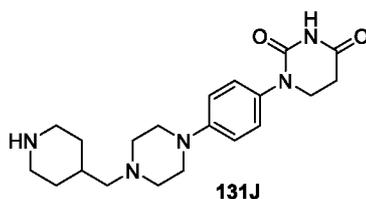
Стадия 8. трет-Бутил-4-(((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**131I**)



[0524] **131I** (1,37 г, 5 ммоль) и 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-карбальдегид смешивали в дихлорметане (20 мл) и 2 мл уксусной кислоты и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,12 г, 10 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли 100 мл дихлорметана. рН смеси доводили до рН = 7-8 с помощью 1 н. водного раствора NaOH и затем слои разделяли. Органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1-10/1) с получением **131I** (1,3 г, выход: 55%).

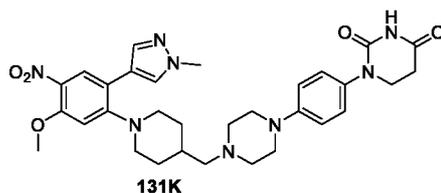
LCMS, масса/заряд = 472,1 [M+H]⁺.

Стадия 9. 1-(4-(4-(Пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**131J**); трифторацетат



[0525] **131I** (1,3 г, 2,76 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл); добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении и остаток непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 10. 1-(4-(4-((1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**131K**)

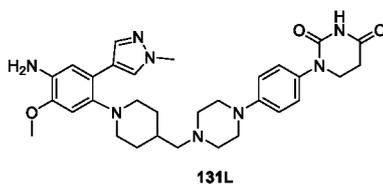


[0526] Необработанный трифторацетат **131J** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (25 мл); последовательно добавляли 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (828 мг, 3,3 ммоль) и бикарбонат натрия (2,77 г, 33 ммоль) и смесь

перемешивали при 100°C в течение 12 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **131К** (1,1 г, выход: 66%).

LCMS, масса/заряд = 603,3 [M+H]⁺.

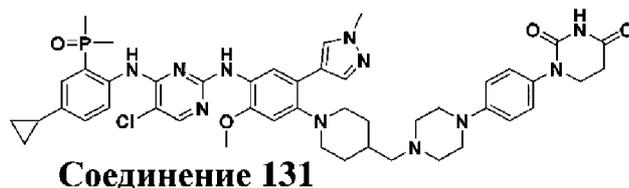
Стадия 11. 1-(4-(4-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион (**131L**)



[0527] **131К** (1,1 г, 1,83 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (20 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (530 мг, 9,5 ммоль) и хлорид аммония (500 мг, 9,3 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **131L** в виде желтого твердого вещества (860 мг, выход: 82,3%).

LCMS, масса/заряд = 573,4 [M+H]⁺.

Стадия 12. 1-(4-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион (**соединение 131**)



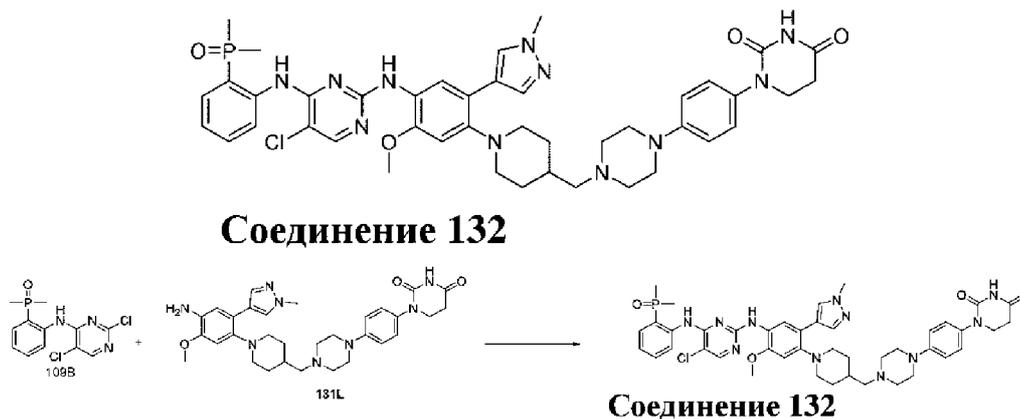
[0528] **131L** (200 мг, 0,35 ммоль) и **107А** (178 мг, 0,5 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (228 мг, 1,2 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного

раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 131**. Добавляли в трифторацетат **соединения 131** 20 мл дихлорметана и 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 131** (80 мг, выход: 25,6%).

LCMS, масса/заряд = 446,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,15 (s, 1H), 8,00 - 7,89 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,66 - 7,45 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,19 - 3,98 (m, 10H), 3,98 - 3,69 (m, 10H), 3,44 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,62 - 2,45 (m, 1H), 2,37 - 2,19 (m, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 7H), 1,15 - 1,00 (m, 2H), 0,70 - 0,53 (m, 2H).

Пример 132. Получение соединения 132



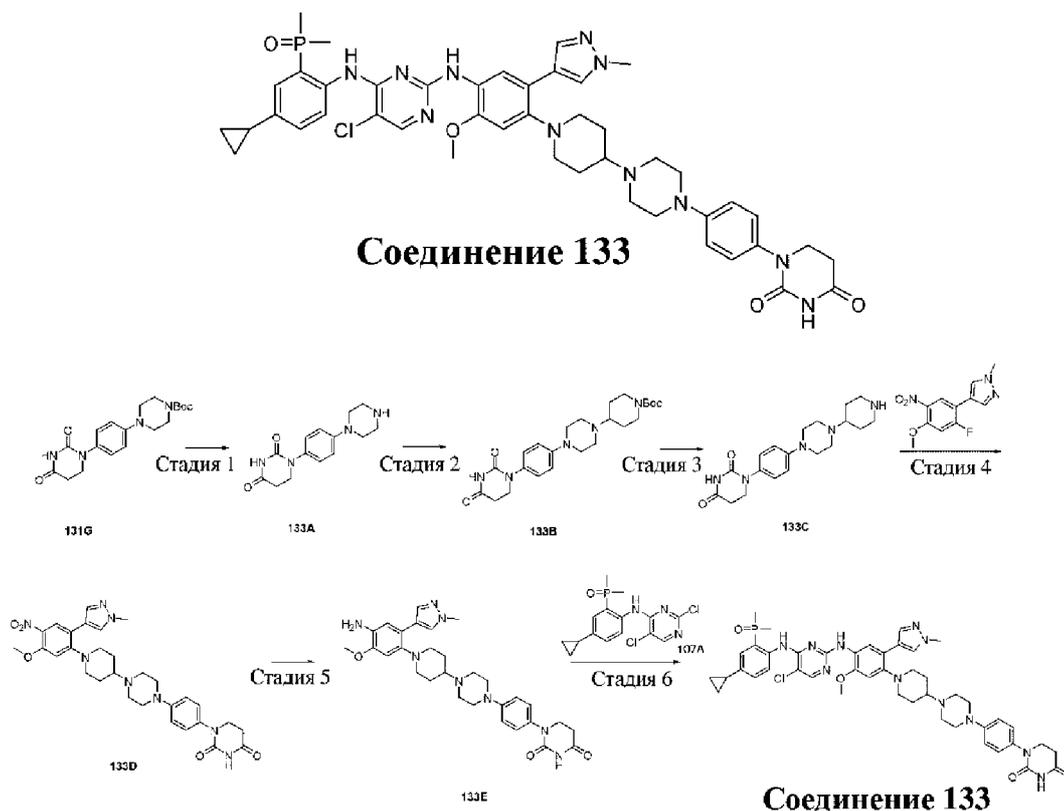
Стадия 1. 1-(4-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**соединение 132**) [0529] **131L** (200 мг, 0,35 ммоль) и **109B** (158 мг, 0,5 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (228 мг, 1,2 ммоль), и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного

раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 132**. Добавляли в трифторацетат **соединения 132** 20 мл дихлорметана и 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 132** (60 мг, выход: 20,2%).

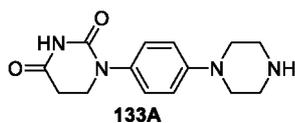
LCMS, масса/заряд = 426,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,20 (s, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,66 - 7,47 (m, 5H), 7,42 - 7,25 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,13 - 4,03 (m, 7H), 3,98 - 3,77 (m, 10H), 3,43 - 3,31 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,66 - 2,46 (m, 1H), 2,38 - 2,21 (m, 2H), 2,15 - 1,99 (m, 2H), 1,94 (d, 6H).

Пример 133. Получение соединения 133

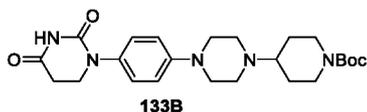


Стадия 1. 1-(4-(Пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**133A**)



[0530] **131G** (2,4 г, 6,41 ммоль) растворяли в DCM (20 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (20 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и pH смеси доводили до pH = 9-10 с помощью 1 н. водного раствора NaOH. Проводили разделение жидкости. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества **133A** (1,5 г).

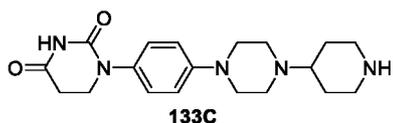
Стадия 2. трет-Бутил-4-(4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**133B**)



[0531] **133A** (1,5 г) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,3 г, 6,56 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (394 мг, 6,56 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1,7 г, 8,21 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре, pH смеси доводили до основного pH добавлением 1 н. водного раствора гидроксида натрия и смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза : этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **133B** (1,2 г, выход: 48%).

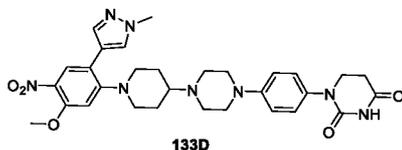
LCMS, масса/заряд = 458,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. 1-(4-(4-(Пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (**133C**); трифторуксусная кислота



[0532] **133B** (1,2 г, 2,62 ммоль) растворяли в DCM (15 мл); добавляли при комнатной температуре трифторуксусную кислоту (15 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении и остаток непосредственно применяли в следующей стадии.

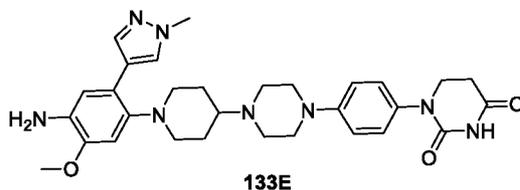
Стадия 4. 1-(4-(4-(1-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион (133D)



[0533] Необработанный трифторацетат **133C** с предыдущей стадии растворяли в DMSO (10 мл); последовательно добавляли 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиразол (**1D**) (942 мг, 3,75 ммоль) и бикарбонат натрия (1,7 г, 20 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 7 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **133D** в виде желтого твердого вещества (0,3 г, выход: 20%).

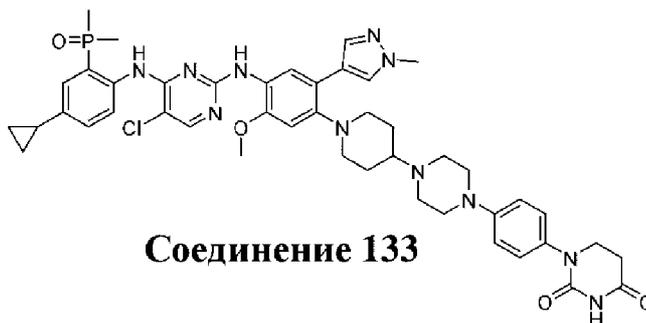
LCMS, масса/заряд = 589,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 1-(4-(4-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион (133E)



[0534] **133D** (0,3 г, 0,51 ммоль) растворяли в смеси этанол/вода (8 мл, 3:1); последовательно добавляли железный порошок (142 мг, 2,55 ммоль) и хлорид аммония (136 мг, 2,55 ммоль) и в защитной атмосфере азота смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем необработанное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **133E** (220 мг, выход: 77%).

Стадия 6. 1-(4-(4-(1-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион (соединение 133)



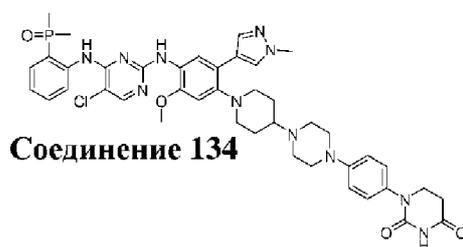
Соединение 133

[0535] **133E** (90 мг, 0,16 ммоль) и **107A** (76 мг, 0,21 ммоль) растворяли в DMF (4 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (61 мг, 0,32 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1). Остаток дополнительно подвергали очистке препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата соединения **133**. Полученное твердое вещество добавляли в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл x 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **133** (15 мг, белое твердое вещество, выход: 11%).

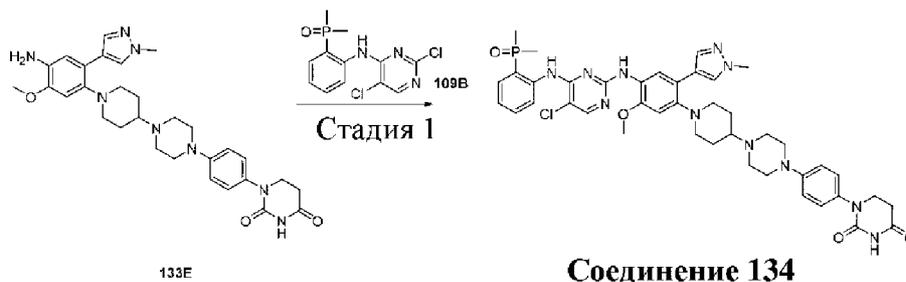
LCMS, масса/заряд = 439,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР(400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1))δ 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 3H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,10 - 4,00 (m, 4H), 3,97 - 3,81 (m, 9H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 3,14 - 3,00 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 7H), 1,08 - 0,97 (m, 2H), 0,55 - 0,46 (m, 2H).

Пример 134. Получение соединения 134



Соединение 134



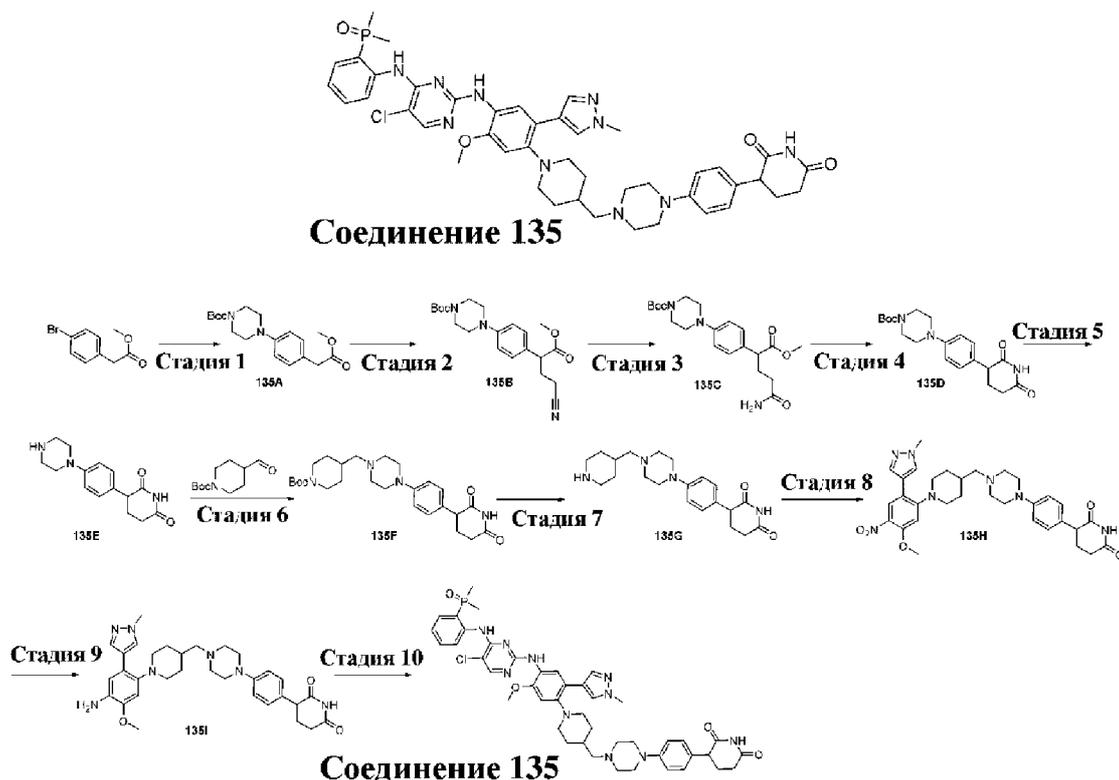
Стадия 1. 1-(4-(4-(1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион (**соединение 134**)

[0536] **133E** (90 мг, 0,16 ммоль) и **109B** (76 мг, 0,24 ммоль) растворяли в DMF (4 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (61 мг, 0,32 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение ночи, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1). Остаток дополнительно подвергали очистке препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата соединения **134**. Полученное твердое вещество добавляли в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл x 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **134** (31 мг, белое твердое вещество, выход: 23%).

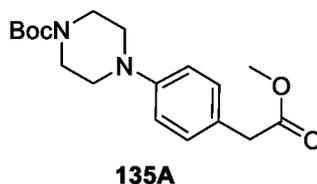
LCMS, масса/заряд = 419,8 [(M+H)/2]⁺.

¹H ЯМР(400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,23 - 8,19 (m, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 3H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,16 - 4,04 (m, 4H), 4,03 - 3,88 (m, 7H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 1H), 3,04 - 2,87 (m, 4H), 2,52 - 2,38 (m, 1H), 2,30 - 2,13 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 0,68 - 0,58 (m, 2H).

Пример 135. Получение соединения 135



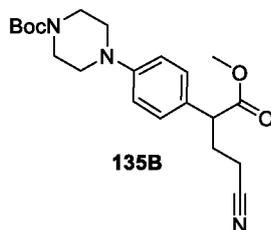
Стадия 1. трет-Бутил-4-(4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (135A)



[0537] В защитной атмосфере азота метил-2-(4-бромфенил)ацетат (10,0 г, 43,65 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (12,2 г, 65,47 ммоль) добавляли в одногорлую колбу объемом 500 мл и растворяли в 300 мл 1,4-диоксана и затем добавляли S-(-)-1,1'-бинафталин-2,2'-бисдифенилфосфин (2,72 г, 4,37 ммоль), палладия ацетат (0,98 г, 4,37 ммоль) и карбонат цезия (35,56 г, 109,13 ммоль). Смесь подвергали замещению азотом три раза, обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и добавляли воду. Смесь экстрагировали три раза этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением **135A** (9,5 г, выход: 65%).

LCMS, масса/заряд = 335,1 [M+H]⁺.

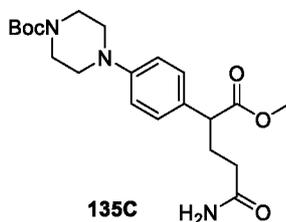
Стадия 2. трет-Бутил-4-(4-(4-циано-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (**135B**)



[0538] Соединение **135A** (8,0 г, 23,95 ммоль) растворяли в толуоле (80 мл); добавляли цианид аллила (1,93 г, 28,7 ммоль) и раствор гидроксида бензилтриметиламмония в метаноле (вес. % = 40%, 501 мг, 1,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь экстрагировали добавлением 50 мл воды и 100 мл этилацетата. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 6/1-3/1) с получением **135B** (2,2 г, выход: 24%).

LCMS, масса/заряд = 388,2 [M+H]⁺.

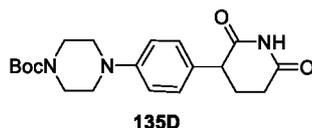
Стадия 3. трет-Бутил-4-(4-(5-амино-1-метокси-1,5-диоксопентан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (**135C**)



[0539] **135B** (2,2 г, 5,68 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл); добавляли ацетальдоксим (1,0 г, 17,0 ммоль) и хлоридтетрагидрат индия (832 мг, 2,84 ммоль) и смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и затем экстрагировали добавлением 50 мл этилацетата и 20 мл воды. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали, промывали с помощью добавления насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **135C** (1,0 г, выход: 43%).

LCMS, масса/заряд = 406,3 [M+H]⁺.

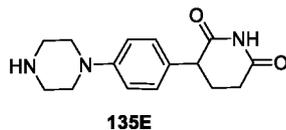
Стадия 4. трет-Бутил-4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (**135D**)



[0540] **135C** (1,0 г, 2,47 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и смесь нагревали до 60°C. Раствор гидроксида бензилтриметиламмония в метаноле (вес. % = 40%, 2,06 г, 4,94 ммоль) добавляли по каплям в реакционный раствор и смесь перемешивали в течение 20 мин, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 20 мл воды и 50 мл дихлорметана. Органический слой собирали и промывали с помощью добавления 20 мл воды. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-25/1) с получением **135D** (420 мг, выход: 46%).

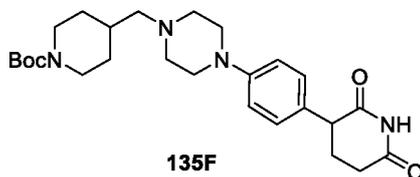
LCMS, масса/заряд = 374,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. 3-(4-(Пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (**135E**); HCl



[0541] **135D** (400 мг, 1,07 ммоль) растворяли в 1 мл метанола; добавляли раствор 4 н. хлористоводородной кислоты/диоксана (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного гидрохлорида **135E**, который непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 6. трет-Бутил-4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**135F**)

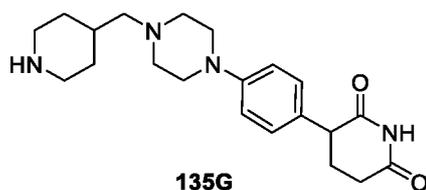


[0542] Необработанный гидрохлорид **135E** растворяли в 10 мл метанола; добавляли раствор бикарбоната натрия (180 мг, 2,14 ммоль) в воде (0,2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, концентрировали при пониженном давлении с удалением воды и растворяли в смешанном растворе дихлорметана (20 мл) и уксусной кислоты (2 мл). Добавляли 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-карбальдегид (227 мг, 1,07 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетилборгидрид натрия (677 мг, 3,21 ммоль) и смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение еще 2 ч. Добавляли 20 мл дихлорметана и 5 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем слои разделяли. Органический слой собирали и высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **135F** (300 мг, выход: 60%).

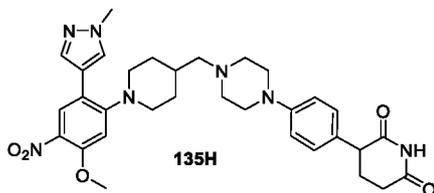
LCMS, масса/заряд = 471,2 [M+H]⁺.

Стадия 7. 3-(4-(4-(Пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (**135G**); HCl



[0543] **135F** (300 мг, 0,64 ммоль) растворяли в 0,5 мл метанола; добавляли раствор 4 н. хлористоводородной кислоты/диоксана (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного гидрохлорида **135G**, который непосредственно применяли на следующей стадии.

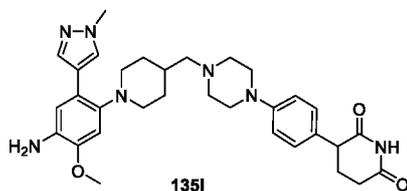
Стадия 8. 3-(4-(4-((1-(5-Метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (**135H**)



[0544] Необработанный гидрохлорид **135G** растворяли в 10 мл диметилсульфоксида; добавляли твердый бикарбонат натрия (538 мг, 6,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли 4-(2-фтор-4-метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол (**1D**) (161 мг, 0,64 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли добавлением 30 мл этилацетата и затем промывали с помощью воды (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением необработанного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 15/1) с получением **135H** (180 мг, выход с двух стадий: 47%).

LCMS, масса/заряд = 602,3 [M+H]⁺.

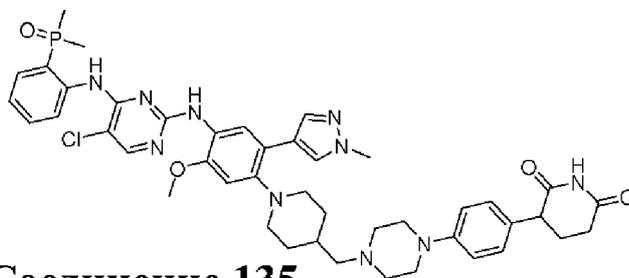
Стадия 9. 3-(4-(4-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (**135I**)



[0545] **135H** (180 мг, 0,3 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (12 мл); добавляли раствор хлорида аммония (80 мг, 1,5 ммоль) в воде (2 мл); добавляли порошок цинка (98 мг, 1,5 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционный раствор фильтровали через целит. Добавляли в фильтрат 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **135I** (130 мг, выход: 74%).

LCMS, масса/заряд = 286,7 [(M+2H)/2]⁺.

Стадия 10. 3-(4-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (**соединение 135**)



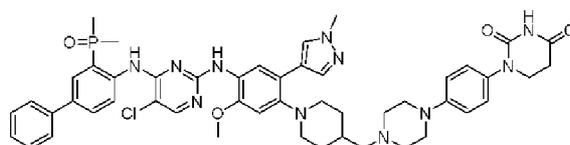
Соединение 135

[0546] **135I** (130 мг, 0,23 ммоль) и **109B** (79 мг, 0,25 ммоль) растворяли в DMF (3 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (131 мг, 0,69 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и pH смеси доводили до основного pH добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **соединения 135** (19 мг, выход: 10%).

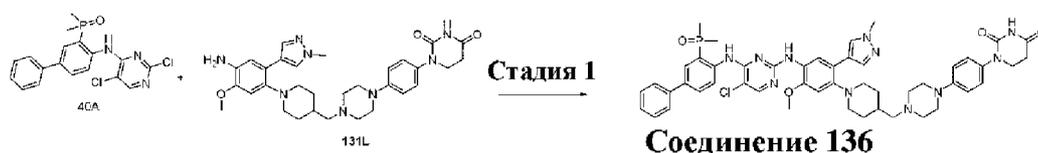
LCMS, масса/заряд = 426,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,19 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,50 - 8,36 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 1H), 7,29 - 7,12 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (dd, 1H), 3,18 - 3,03 (m, 6H), 2,73 - 2,57 (m, 3H), 2,54 - 2,40 (m, 5H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 8H), 1,69 - 1,60 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 2H).

Пример 136. Получение соединения 136



Соединение 136



Стадия 1. 1-(4-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**соединение 136**)

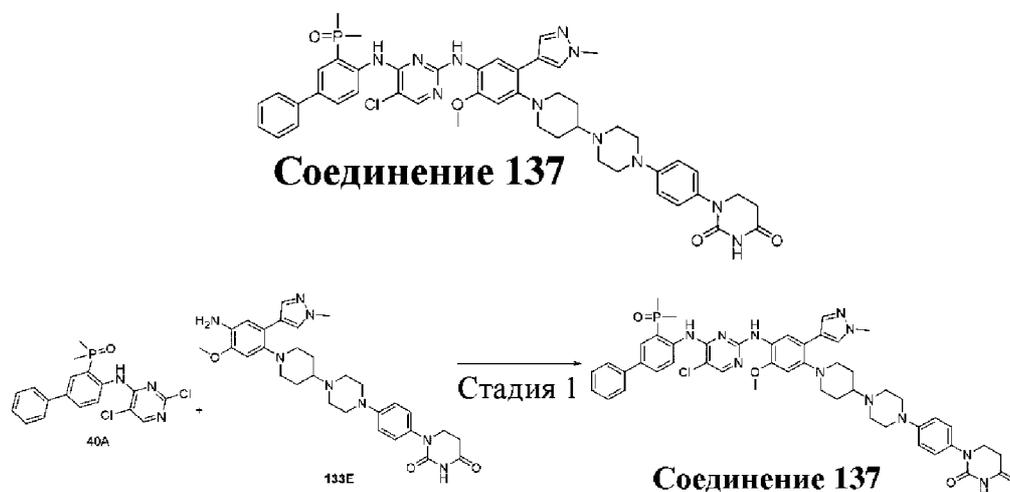
[0547] **131L** (200 мг, 0,35 ммоль) и **40A** (156 мг, 0,4 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (228 мг, 1,2 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в 50 мл дихлорметана и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 136**. Добавляли в трифторацетат **соединения 136** 20 мл дихлорметана и 50 мл насыщенного

раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 136** (100 мг, выход: 30,9%).

LCMS, масса/заряд = 928,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,49 - 8,42 (m, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 8,33 - 8,25 (m, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 2H), 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 6H), 7,76 - 7,69 (m, 3H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 4,40 - 3,66 (m, 20H), 3,62 - 3,46 (m, 2H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,77 - 2,60 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 8H).

Пример 137. Получение соединения 137



Стадия 1. 1-(4-(4-(1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**соединение 137**)

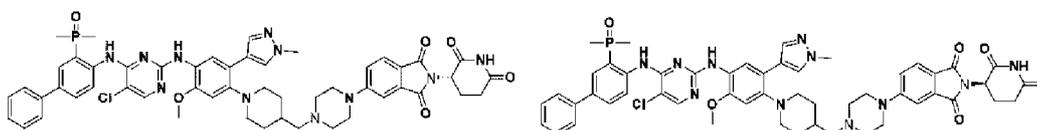
[0548] **133E** (70 мг, 0,13 ммоль) и **40A** (78 мг, 0,20 ммоль) растворяли в DMF (4 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (49 мг, 0,26 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1). Остаток дополнительно подвергали очистке препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением

трифторацетата соединения **137**. Полученное твердое вещество добавляли в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл х 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 137** (17 мг, выход: 14%).

LCMS, масса/заряд = 457,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР(400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 3H), 7,29 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,16 - 4,03 (m, 5H), 4,00 - 3,86 (m, 9H), 3,54 (d, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,46 (d, 2H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 1,94 (d, 6H).

Пример 138 и пример 139. Получение соединения 138 и соединения 139



Соединение 138 и соединение 139

[0549] 500 мг **соединения 65** подвергали разделению и очистке посредством препаративной SFC. Условия разделения посредством препаративной SFC: прибор: waters 150 MGM; хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А для CO₂ и В для IPA+ACN (0,1% NH₃•H₂O); градиент: 70% фаза В, изократическое элюирование; скорость потока: 100 мл/мин; обратное давление: 100 бар; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм.

[0550] Условия анализа SFC: прибор: SHIMADZU LC-30AD sfc; хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А для CO₂ и В для IPA+ACN (0,05% DEA); градиент: В 60%; скорость потока: 3 мл/мин; обратное давление: 100 бар; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм.

[0551] После препаративного разделения компоненты с одинаковым временем удерживания объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 138** (220 мг) и **соединения 139** (200 мг).

Соединение 138:

время удерживания в условиях анализа SFC: 1,6 мин,

LCMS, масса/заряд = 498,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,58 - 8,40 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 - 7,64 (m, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H),

3,76 (s, 3H), 3,57 - 3,39 (m, 4H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,97 - 2,77 (m, 1H), 2,72 - 2,51 (m, 8H), 2,35 - 2,21 (m, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 8H), 1,70 - 1,56 (m, 1H), 1,40 - 1,26 (m, 2H).

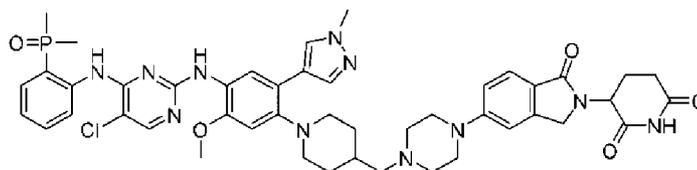
Соединение 139:

время удерживания в условиях анализа SFC: 2,5 мин,

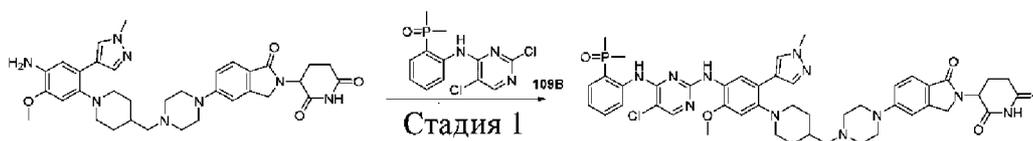
LCMS, масса/заряд = 498,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,58 - 8,41 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,62 - 7,51 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,55 - 3,39 (m, 4H), 3,14 - 3,01 (m, 2H), 2,99 - 2,79 (m, 1H), 2,69 - 2,51 (m, 8H), 2,35 - 2,23 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,72 (m, 8H), 1,70 - 1,57 (m, 1H), 1,40 - 1,26 (m, 2H).

Пример 140. Получение соединения 140



Соединение 140



105G

Соединение 140

Стадия 1. 3-(5-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**соединение 140**) [0552] **105G** (300 мг, 0,48 ммоль) и **109B** (228 мг, 0,72 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (182 мг, 0,96 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1). Остаток дополнительно подвергали очистке препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (препаративный жидкофазный хроматографический прибор); хроматографическая

колонка: XBridge@ Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата соединения **140**. Полученное твердое вещество добавляли в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **140** (150 мг, выход: 35%).

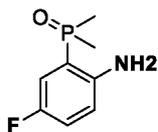
LCMS, масса/заряд = 906,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 11,21 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 2H), 7,04 - 6,90 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,45 - 4,14 (m, 2H), 3,81 (d, 6H), 3,09 (d, 2H), 2,90 (ddd, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 3H), 2,29 (d, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 8H).

Пример 141. Получение соединения 141



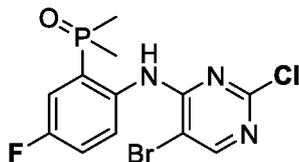
Стадия 1. Оксид (2-амино-5-фторфенил)диметилфосфина (**141A**)



[0553] 4-Фтор-2-йоданилин (5,00 г, 21,10 ммоль), оксид диметилфосфина (2,14 г, 27,43 ммоль), фосфат калия (6,72 г, 31,65 ммоль), ацетат палладия (0,24 г, 1,06 ммоль), Xant-Phos (0,61 г, 1,06 ммоль) и безводный сульфат магния (2,54 г, 21,1 ммоль) последовательно добавляли в 1,4-диоксан (50 мл) и смесь подвергали замещению азотом три раза, перемешивали при 100°C в течение 8 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (от этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 до дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением **141A** (3 г, выход: 76%).

LCMS, масса/заряд = 188,1 [M+H]⁺.

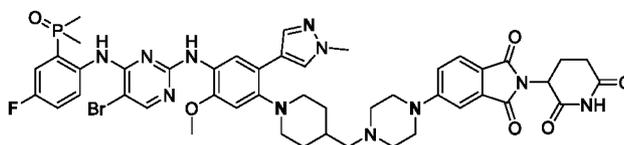
Стадия 2. Оксид (2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-5-фторфенил)диметилфосфина (**141B**)



[0554] **141A** (1,50 г, 7,97 ммоль) и 5-бром-2,4-дихлорпиримидин (3,63 г, 15,94 ммоль) растворяли в NMP (10 мл); добавляли DIPEA (1,24 г, 9,56 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 30 мл воды и 30 мл этилацетата. Органический слой промывали дважды с помощью насыщенного солевого раствора и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали с помощью 10 мл МТВЕ, фильтровали и высушивали при пониженном давлении с получением **141B** (1,5 г, выход: 50%).

LCMS, масса/заряд = 378,0 [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(4-((1-(4-((5-Бром-4-((2-(диметилфосфорил)-4-фторфенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 141**)



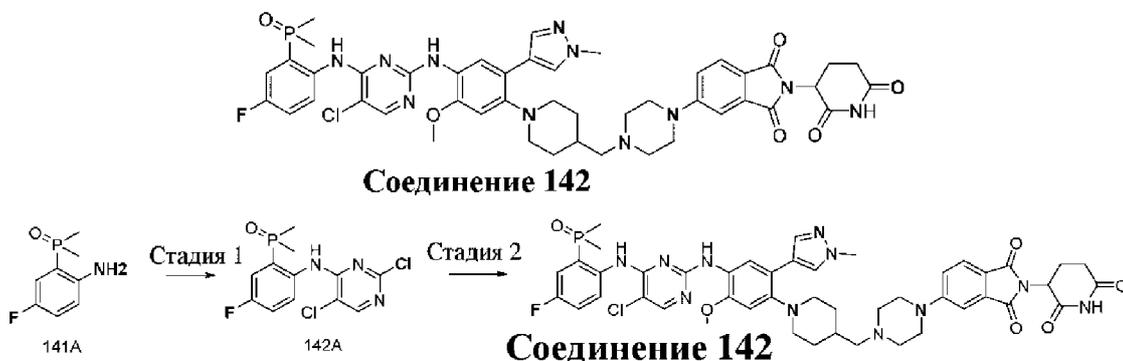
[0555] **45F** (1,20 г, 1,87 ммоль) и **141B** (0,71 г, 1,87 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,71 г, 3,74 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/3-100/5). К полученному в результате остатку добавляли 8 мл ацетонитрила и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением **соединения 141** (0,44 г, выход: 24%).

LCMS, масса/заряд = 491,7 [(M+2H)/2]⁺.

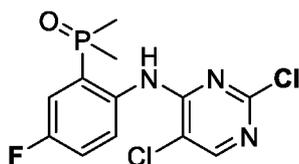
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,34 (d,

1H), 7,26 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,49-3,40 (m, 4H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,70 - 2,45 (m, 8H), 2,29 (d, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,78 (d, 6H), 1,84-1,60 (m, 3H), 1,39 - 1,27 (m, 2H).

Пример 142. Получение соединения 142



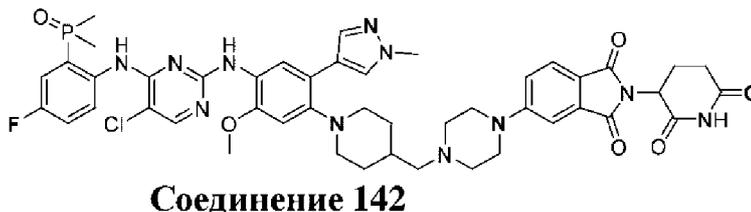
Стадия 1. Оксид (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-5-фторфенил)диметилфосфина (142А)



[0556] **141A** (1,50 г, 7,97 ммоль) и 2,4,5-трихлорпиримидин (2,92 г, 15,94 ммоль) растворяли в NMP (10 мл); добавляли DIPEA (1,24 г, 9,56 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали добавлением 30 мл воды и 30 мл этилацетата. Органический слой промывали дважды с помощью насыщенного солевого раствора и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали с помощью 10 мл МТВЕ, фильтровали и высушивали при пониженном давлении с получением **142А** (1,4 г, выход: 52%).

LCMS, масса/заряд = 334,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)-4-фторфенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 142**)

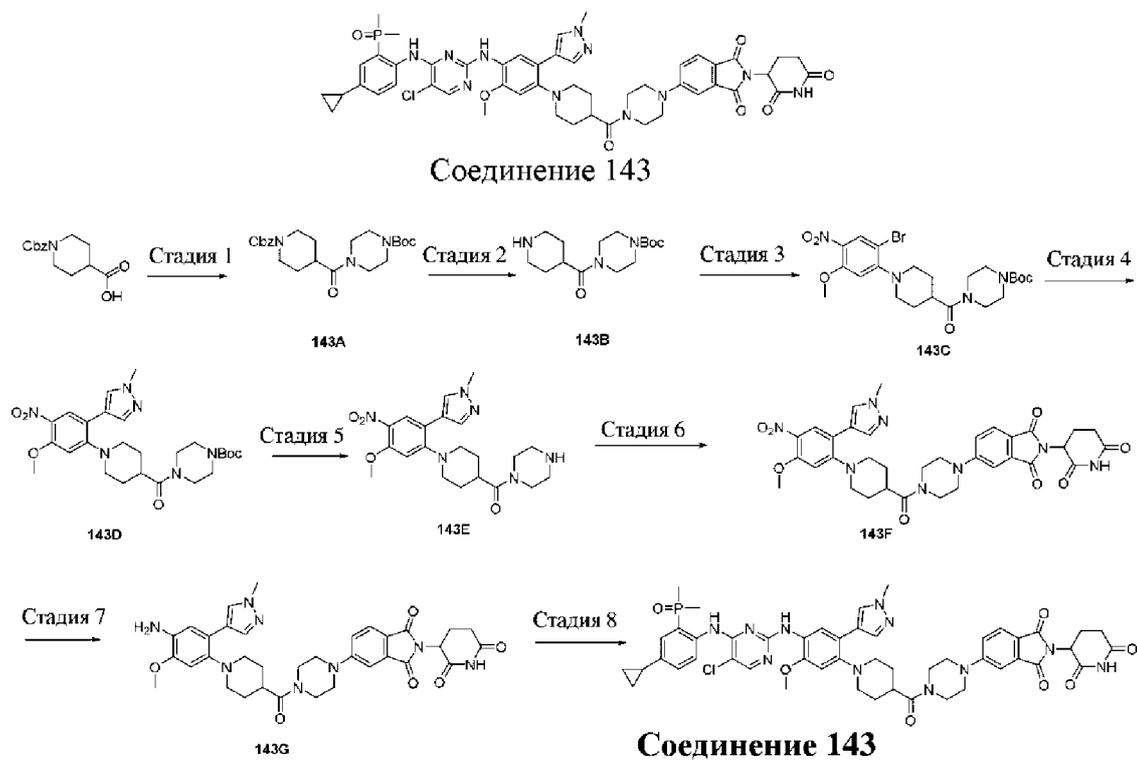


[0557] **45F** (1,20 г, 1,87 ммоль) и **142A** (0,62 г, 1,87 ммоль) растворяли в DMF (10 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,71 г, 3,74 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/3-100/5). К полученному в результате остатку добавляли 8 мл ацетонитрила и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением **соединения 142** (0,8 г, выход: 45%).

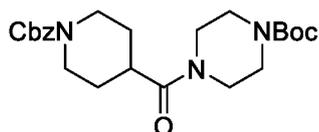
LCMS, масса/заряд = 469,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,08-11,03 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) 3,49-3,40 (m, 4H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,96 - 2,79 (m, 1H), 2,70 - 2,45 (m, 8H), 2,29 (d, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,79 (d, 6H), 1,84-1,60 (m, 3H), 1,41 - 1,28 (m, 2H).

Пример 143. Получение соединения 143

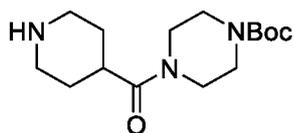


Стадия 1. трет-Бутил-4-(1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (**143A**)



[0558] N-Cbz-Пиперидин-4-карбоновую кислоту (7,80 г, 29,63 ммоль), N-Вос-пиперазин (5,52 г, 29,63 ммоль), НОВТ (4,40 г, 32,59 ммоль) и дихлорметан (80 мл) добавляли в реакционную колбу. При охлаждении на ледяной бане добавляли EDCI (8,52 г, 44,44 ммоль). После добавления обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор промывали один раз насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = от 50/1 до 20/1) с получением **143А** (10 г, выход: 78,2%).

Стадия 2. трет-Бутил-4-(пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (**143В**)



[0559] **143А** (10 г, 23,17 ммоль), метанол (100 мл) и палладий на углеводе (2 г) добавляли в реакционную колбу и смесь подвергали замещению водородом три раза, обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение приблизительно 18 ч и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием через подходящее количество целита. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством метанола. Фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении, перемешивали в течение 30 мин, при перемешивании добавляли МТВЕ (50 мл) и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Осадок на фильтре концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением **143В** (6,30 г, выход: 91,4%).

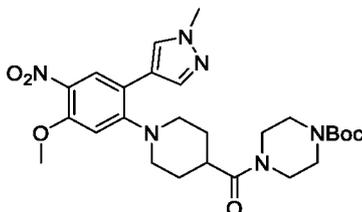
Стадия 3. трет-Бутил-4-(1-(2-бром-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (**143С**)



[0560] **143В** (6,30 г, 21,18 ммоль), 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**1С**, 5,30 г, 21,18 ммоль), карбонат калия (4,39 г, 31,77 ммоль) и DMSO (70 мл) добавляли в реакционную колбу и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 2-3 ч.

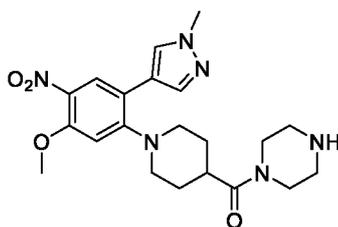
Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли метанол (35 мл) и добавляли по каплям воду (200 мл). После добавления смесь перемешивали в течение 1 ч и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством воды и подвергали фильтрованию с отсасыванием до сухого состояния. Осадок на фильтре переносили в реакционную колбу. Добавляли МТВЕ (100 мл), добавляли по каплям при перемешивании петролейный эфир (50 мл) и смесь суспендировали при перемешивании в течение 1 ч и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством петролейного эфира и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением **143C** (10 г, выход: 89,5%).

Стадия 4. трет-Бутил-4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (**143D**)



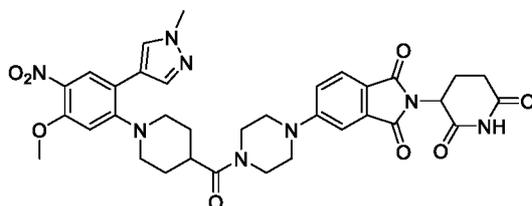
[0561] **143C** (10 г, 18,96 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-4-бороновую кислоту (3,58 г, 28,44 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·DCM (2,31 г, 2,84 ммоль), карбонат калия (8,14 г, 56,88 ммоль), 1,4-диоксан (100 мл) и воду (30 мл) добавляли в реакционную колбу и смесь подвергали замещению азотом три раза, обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение приблизительно 3 ч и смесь охлаждали на водной бане. Добавляли этилацетат (100 мл) и воду (50 мл). Смесь перемешивали и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = DCM от 50/1 до 30/1 с получением **143D** (8,2 г, выход: 81,81%).

Стадия 5. (1-(5-Метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)(пиперазин-1-ил)метанон (**143E**)



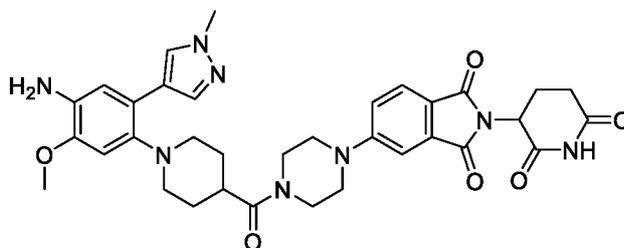
[0562] **143D** (8,2 г, 15,51 ммоль) и DCM (40 мл) добавляли в реакционную колбу; добавляли при перемешивании трифторуксусную кислоту (16 мл) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре в течение приблизительно 16 ч. Реакционный раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Добавляли в остаток дихлорметан (50 мл) и pH смеси доводили до pH 12-13 добавлением по каплям 1 н. раствора гидроксида натрия. Слои разделяли. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением **143E** (6,2 г, выход: 93,3%).

Стадия 6. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**143F**)



[0563] **143E** (4,0 г, 9,34 ммоль), 2-(2,6-диоксо-пиперидин-3-ил)-5-фтор-изоиндол-1,3-дион (2,58 г, 9,34 ммоль), DIPEA (1,81 г, 14,01 ммоль) и DMSO (40 мл) добавляли в реакционную колбу, и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 3 ч, и смесь охлаждали в ледяной воде. Добавляли этилацетат (150 мл) и воду (100 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин, и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = DCM от 50/1 до 20/1 с получением **143F** (3 г, выход: 46,9%).

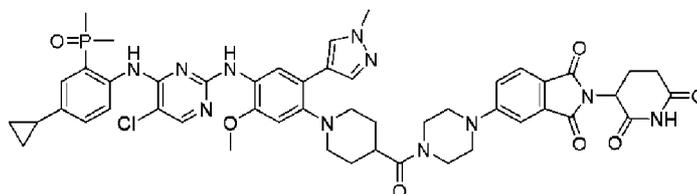
Стадия 7. 5-(4-(1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**143G**)



[0564] **143F** (2 г, 2,92 ммоль), порошок цинка (0,95 г, 14,60 ммоль), хлорид аммония (0,78 г, 14,60 ммоль), тетрагидрофуран (20 мл) и воду (8 мл) добавляли в реакционную колбу и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч.

Добавляли дихлорметан (50 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и смесь перемешивали в течение 2 мин, подвергали фильтрованию с отсасыванием через подходящее количество целита и промывали с помощью дихлорметана (30 мл × 2). Слои в фильтрате разделяли. Органический слой промывали водой (20 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением **143G** (желтое твердое вещество, 1,6 г, выход: 83,7%).

Стадия 8. 5-(4-(1-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 143**)



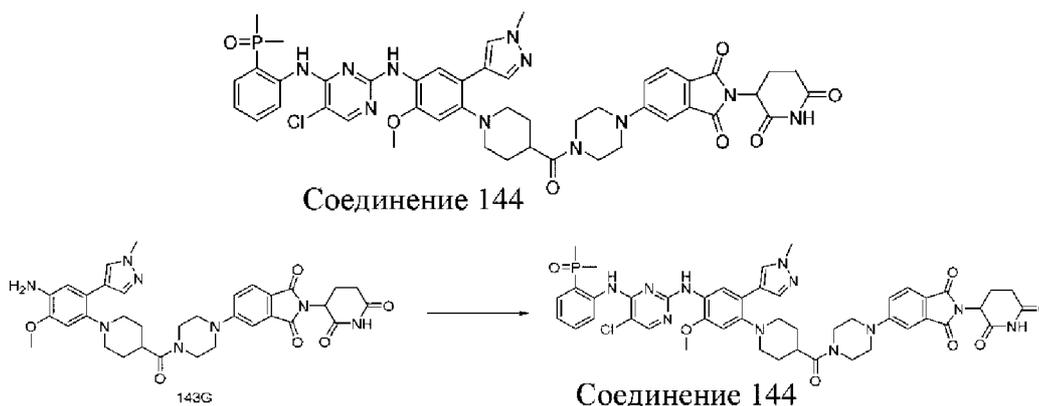
Соединение 143

[0565] **143G** (0,4 г, 0,61 ммоль), **107A** (0,22 г, 0,61 ммоль), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,23 г, 1,22 ммоль) и DMF (5 мл) добавляли в реакционную колбу и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение приблизительно 18 ч. При охлаждении в ледяной воде добавляли дихлорметан (30 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и смесь перемешивали и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = DCM от 50/1 до 30/1 до 20/1 с получением **соединения 143** (0,23 г, выход: 38,7%).

LCMS, масса/заряд = 487,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,53-6,33 (m, 1H), 5,12-5,04 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,76-3,63 (m, 4H), 3,58-3,45 (m, 4H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,95 - 2,67 (m, 4H), 2,64 - 2,45 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 11H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), 0,54-0,48 (m, 2H).

Пример 144. Получение соединения 144



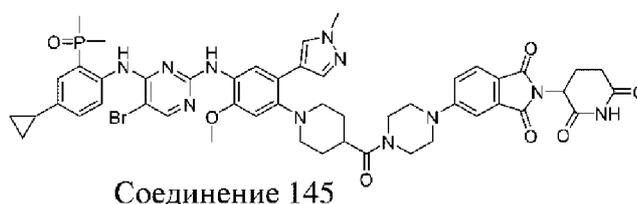
Стадия 1. 5-(4-(1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 144)

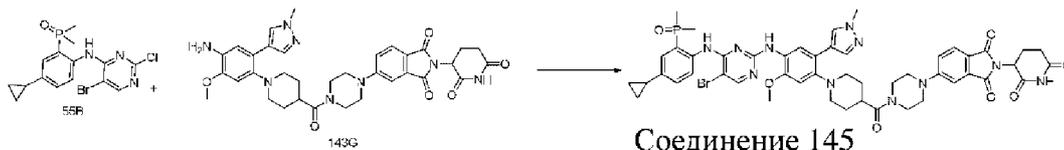
[0566] 143G (0,4 г, 0,61 ммоль), (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфина оксид (**109B**, 0,22 г, 0,61 ммоль), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,23 г, 1,22 ммоль) и DMF (5 мл) добавляли в реакционную колбу и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение приблизительно 18 ч. При охлаждении в ледяной воде добавляли дихлорметан (30 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл), и смесь перемешивали и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = DCM от 50/1 до 30/1 до 20/1 с получением **соединения 144** (0,26 г, выход: 45,55%).

LCMS, масса/заряд = 467,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,22 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,50-8,39 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,12-5,04 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,77-3,61 (m, 4H), 3,57-3,43 (m, 4H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,96 - 2,66 (m, 4H), 2,64 - 2,45 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 10H).

Пример 145. Получение соединения 145





Стадия

1.

Соединение 145

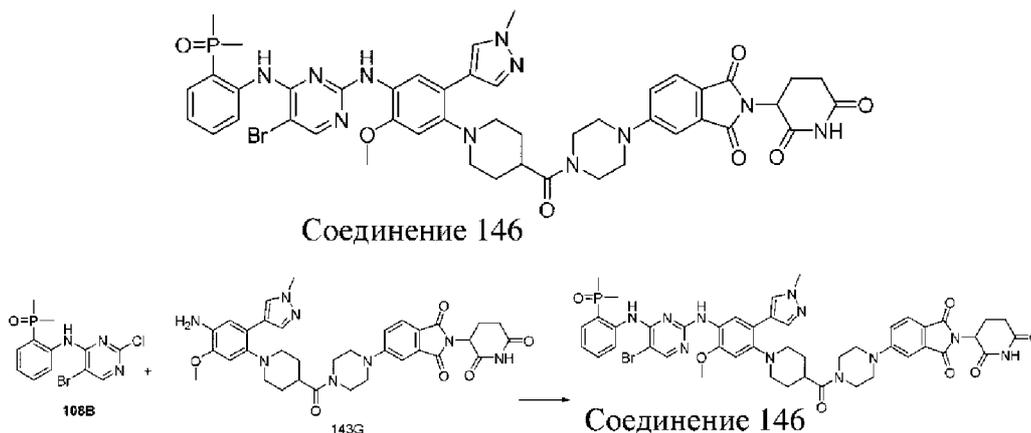
5-(4-(1-(4-((5-Бром-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 145**)

[0567] 143G (0,4 г, 0,61 ммоль), **55B** (0,24 г, 0,61 ммоль), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,23 г, 1,22 ммоль) и DMF (5 мл) добавляли в реакционную колбу и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение приблизительно 18 ч. При охлаждении в ледяной воде добавляли дихлорметан (30 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл), и смесь перемешивали, и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = DCM от 50/1 до 30/1 до 20/1. Полученное в результате необработанное вещество дополнительно подвергли очистке с помощью препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (прибор для препаративной жидкофазной хроматографии); хроматографическая колонка: XBridge@Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного продукта, который подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия с получением **соединения 145** (0,06 г, выход: 9,65%).

LCMS, масса/заряд = 509,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37(d, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,54-6,35 (m, 1H), 5,12-5,03 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,75-3,63 (m, 4H), 3,58-3,45 (m, 4H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,96 - 2,67 (m, 4H), 2,65 - 2,45 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 11H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,53-0,47 (m, 2H).

Пример 146. Получение соединения 146



Стадия 1. 5-(4-(1-(4-((5-Бром-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино) пириимидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 146)

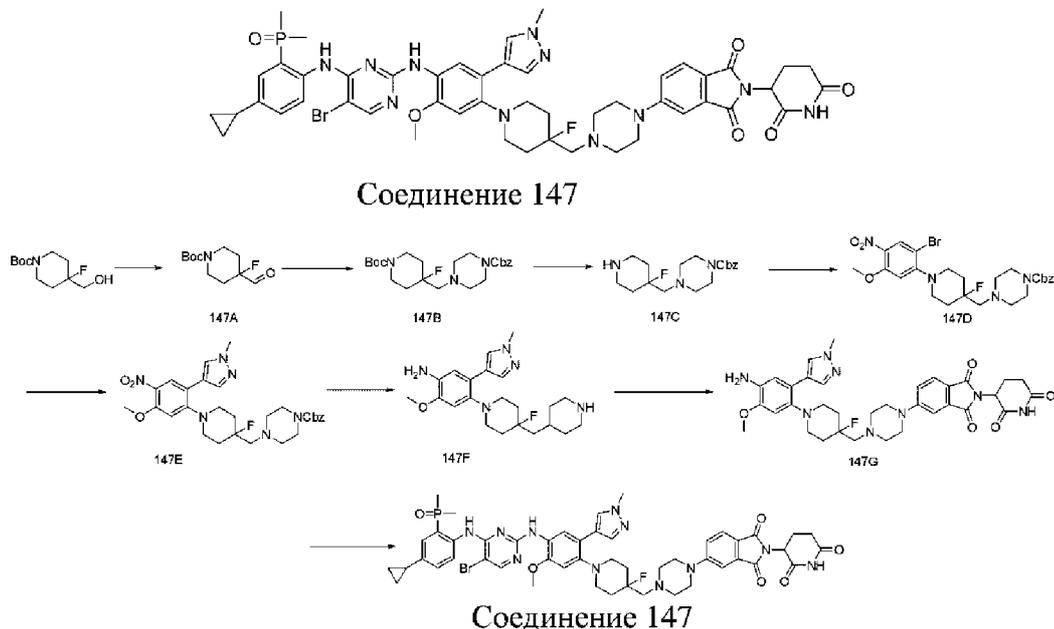
[0568] 143G (0,4 г, 0,61 ммоль), **108B** (0,22 г, 0,61 ммоль), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,23 г, 1,22 ммоль) и DMF (5 мл) добавляли в реакционную колбу и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение приблизительно 18 ч. При охлаждении в ледяной воде добавляли дихлорметан (30 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл), и смесь перемешивали, и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = DCM от 50/1 до 30/1 до 20/1. Полученное в результате необработанное вещество дополнительно подвергали очистке с помощью препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (прибор для препаративной жидкофазной хроматографии); хроматографическая колонка: XBridge@Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением продукта, который подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия с получением **соединения 146** (0,09 г, выход: 15%).

LCMS, масса/заряд = 489,6 [(M+2H)/2]⁺.

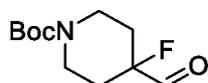
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,40-8,28 (m, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H),

3,75-3,63 (m, 4H), 3,57-3,45 (m, 4H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,94-2,66 (m, 4H), 2,65 - 2,45 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 10H).

Пример 147. Получение соединения 147

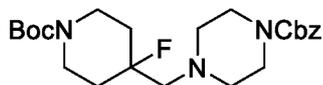


Стадия 1. трет-Бутил-4-фтор-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (147А)



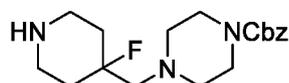
[0569] 1-трет-Бутоксикарбонил-4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин (14 г, 60,01 ммоль) и дихлорметан (210 мл) добавляли в реакционную колбу, и смесь перемешивали до получения прозрачного раствора. При охлаждении ледяной водой добавляли периодат Десса-Мартина (80,91 г, 120,02 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение приблизительно 3 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (300 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин и подвергали фильтрованию с отсасыванием через подходящее количество целита. Осадок на фильтре промывали дихлорметаном (100 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: PE/EA = 1/1) с получением **147А** (5 г, выход: 36,03%).

Стадия 2. Бензил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (147В)



[0570] **147A** (5 г, 21,62 ммоль), бензил-1-пиперазинкарбонат (4,76 г, 21,62 ммоль) и дихлорметан (100 мл) добавляли в реакционную колбу; добавляли при перемешивании ледяную уксусную кислоту (2,59 г, 43,24 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (11,45 г, 54,05 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при комнатной температуре в течение приблизительно 18 ч. Добавляли воду (100 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин, и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: PE/EA = 2/1) с получением **147B** (6,2 г, выход: 65,84%).

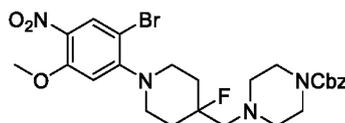
Стадия 3. Бензил-4-((4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**147C**)



147C

[0571] **147B** (6,2 г, 14,24 ммоль) и дихлорметан (30 мл) добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали и растворяли. Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (12 мл). После добавления обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Добавляли в остаток DCM (50 мл) и pH смеси доводили до приблизительно pH 12 с помощью 1 н. раствора гидроксида натрия и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Водный слой экстрагировали один раз с помощью DCM (30 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью насыщенного раствора хлорида натрия (60 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением **147C** (4,2 г, выход: 87,93%).

Стадия 4. Бензил-4-((1-(2-бром-5-метокси-4-нитрофенил)-4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**147D**)

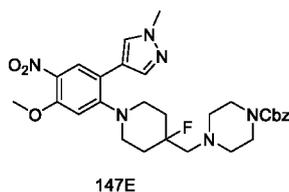


147D

[0572] **147C** (4,2 г, 12,52 ммоль), 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**1C**, 3,13 г, 12,52 ммоль), карбонат калия (3,46 г, 25,04 ммоль) и DMSO (40 мл) добавляли в реакционную колбу, и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение

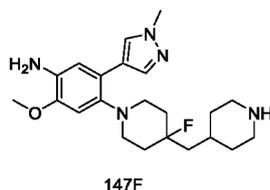
приблизительно 3 ч, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (100 мл) и воду (100 мл), и смесь перемешивали, и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EA = PE до 5/1 до 3/1 до 2/1) с получением **147D** (5 г, выход: 70,63%).

Стадия 5. Бензил-4-((4-фтор-1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (**147E**)



[0573] **147D** (5 г, 8,84 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-бороновую кислоту (1,67 г, 13,26 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,07 г, 1,33 ммоль), карбонат калия (2,44 г, 17,68 ммоль), 1,4-диоксан (50 мл) и воду (20 мл) добавляли в реакционную колбу и смесь подвергали замещению азотом три раза, обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение приблизительно 3 ч и смесь охлаждали на водной бане. Добавляли этилацетат (100 мл) и воду (50 мл). Смесь перемешивали и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = DCM от 50/1 до 30/1 с получением **147E** (4,1 г, выход: 81,85%).

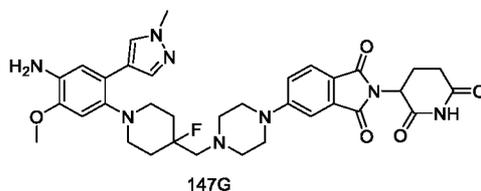
Стадия 6. 4-(4-Фтор-4-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)анилин (**147F**)



[0574] **147E** (0,5 г, 0,88 ммоль), Pd/C (0,1 г), метанол (5 мл) и ледяную уксусную кислоту (1 мл) добавляли в реакционную колбу и смесь подвергали замещению водородом три раза, подвергали гидрогенизации при комнатной температуре в течение приблизительно 20 ч и фильтровали через подходящее количество целита. Осадок на фильтре промывали небольшим количеством метанола и фильтрат концентрировали до

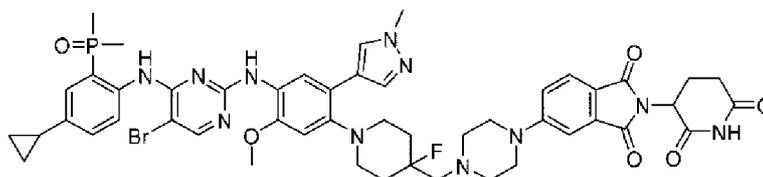
сухого состояния при пониженном давлении с получением **147F**, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 7. 5-(4-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**147G**)



[0575] **147F** (0,35 г, 0,88 ммоль), 2-(2,6-диоксо-пиперидин-3-ил)-5-фтор-изоиндол-1,3-дион (0,24 г, 0,88 ммоль), DIPEA (0,17 г, 1,32 ммоль) и DMSO (5 мл) добавляли в реакционную колбу, и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 3 ч, и смесь охлаждали в ледяной воде. Добавляли этилацетат (30 мл) и воду (20 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин, и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = DCM от 50/1 до 30/1 с получением **147G** (0,10 г, выход: 17,45%).

Стадия 8. 5-(4-((1-(4-((5-Бром-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 147**)



Соединение 147

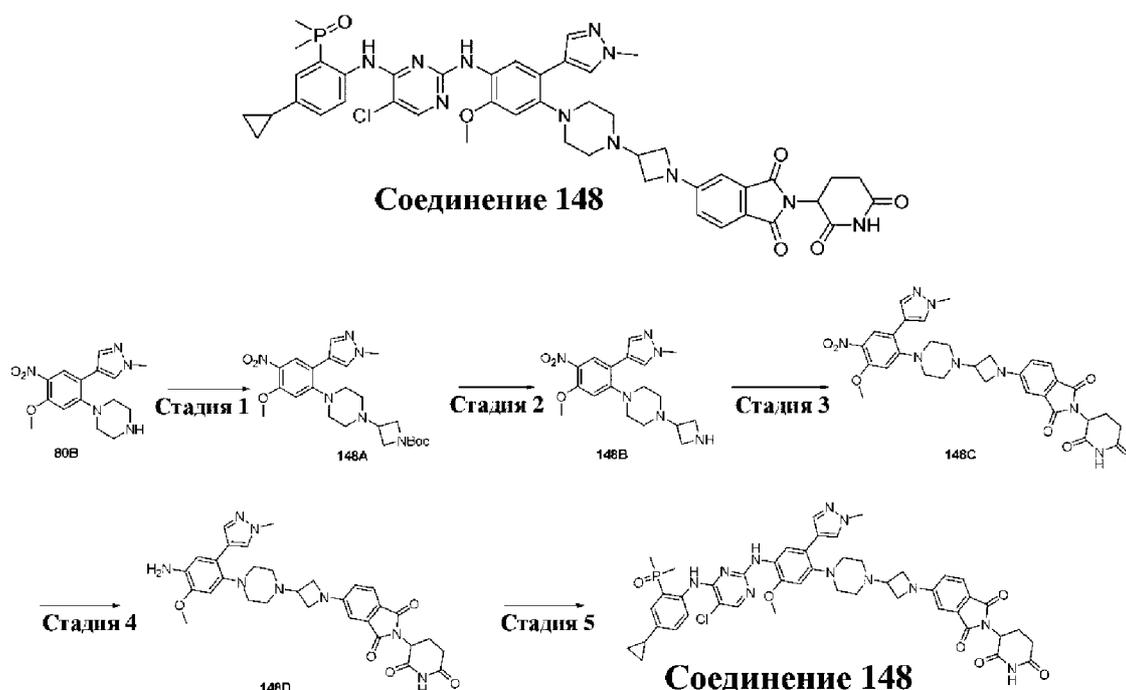
[0576] **147G** (0,10 г, 0,15 ммоль), оксид (2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-5-циклопропилфенил)диметилфосфина (**55B**, 0,06 г, 0,15 ммоль), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,057 г, 0,30 ммоль) и DMF (2 мл) добавляли в реакционную колбу и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение приблизительно 18 ч. При охлаждении ледяной водой добавляли дихлорметан (30 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл), и смесь перемешивали, и обеспечивали отстаивание смеси с

разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = DCM от 50/1 до 30/1 с получением **соединения 147** (0,09 г, выход: 58,66%).

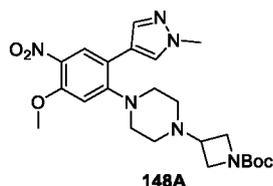
LCMS, масса/заряд = 511,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,22 - 8,10 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,07 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,47 (s, 4H), 2,98-2,82 (m, 5H), 2,76 - 2,52 (m, 8H), 2,09 - 1,93 (m, 4H), 1,91 - 1,67 (m, 8H), 0,94 - 0,83 (m, 2H), 0,56-0,48 (m, 2H).

Пример 148. Получение соединения 148



Стадия 1. трет-Бутил-3-(4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (**148A**)

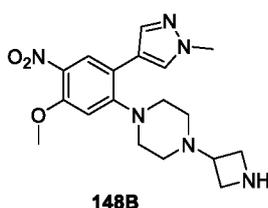


[0577] **80B** (3,17 г, 9,99 ммоль) и трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (1,71 г, 9,99 ммоль) растворяли в DCM (100 мл); добавляли уксусную кислоту (1,71 мл, 29,97 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,23 г, 19,98 ммоль) и

обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции смесь промывали добавлением 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-20/1) с получением **148A** (2,42 г, выход: 51%).

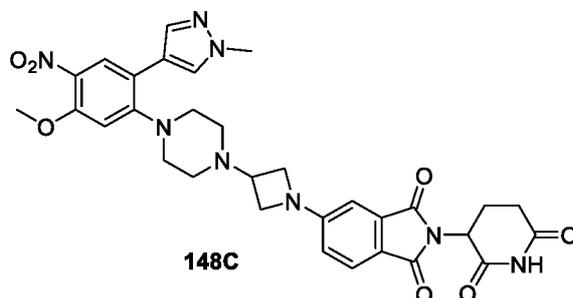
LCMS, масса/заряд = 473,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. 1-(Азетидин-3-ил)-4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин (**148B**)



[0578] **148A** (2,40 г, 5,08 ммоль) добавляли в колбу. При перемешивании медленно добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 н., 13 мл), и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли в остаток 20 мл дихлорметана и твердый бикарбонат натрия (2,13 г, 25,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и фильтровали с удалением избытка твердых веществ на основе бикарбоната натрия. Фильтрат концентрировали с получением **148B** (1,5 г, выход: 79%).

Стадия 3. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(4-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**148C**)

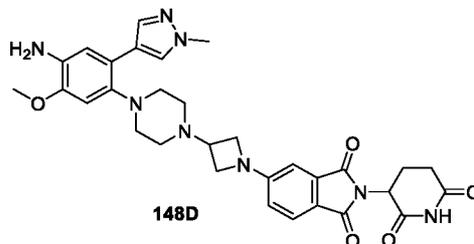


[0579] **148B** (1,5 г, 4,03 ммоль) растворяли в DMSO (15 мл); последовательно добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (1,11 г, 4,03 ммоль) и DIPEA (2,0 мл, 12,09 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, при этом осаждалось большое количество твердых веществ, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении и затем очищали посредством

колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением **148C** (1,35 г, выход: 53%).

LCMS, масса/заряд = 629,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. 5-(3-(4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**148D**)



[0580] **148C** (1,3 г, 2,07 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и последовательно добавляли раствор хлорида аммония (1,11 г, 20,7 ммоль) в воде (5 мл) и порошок цинка (1,35 г, 20,7 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 40°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и подвергали фильтрованию с отсасыванием при пониженном давлении. Фильтрат экстрагировали добавлением дихлорметана (20 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (10 мл). Проводили разделение жидкости. Органическую фазу затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали с получением **148D** (900 мг, выход: 73%).

LCMS, масса/заряд = 599,2 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(3-(4-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 148**)



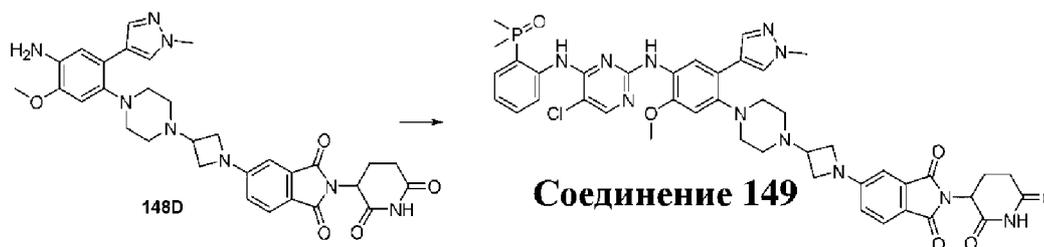
[0581] **148D** (200 мг, 0,33 ммоль) и **107A** (120 мг, 0,33 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (190 мг, 0,99 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли в реакционный раствор, при

этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь фильтровали с получением твердого вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением очищенного необработанного продукта. Необработанный продукт, полученный колоночной хроматографией, дополнительно очищали посредством препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). рН собранного препаративного раствора доводили до основного рН добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали с получением **соединения 148** (60 мг, выход: 20%).

LCMS, масса/заряд = 459,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,83 - 6,82 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,51 - 6,40 (m, 1H), 5,08 - 5,03 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 5H), 2,64 - 2,51 (m, 6H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,75 (d, 6H), 0,92 - 0,83 (m, 2H), 0,58 - 0,41 (m, 2H).

Пример 149. Получение соединения 149



Стадия 1. 5-(3-(4-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 149**)

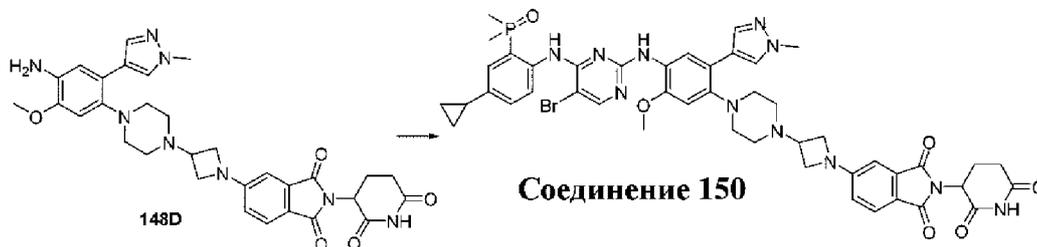
[0582] 148D (200 мг, 0,33 ммоль) и оксид (2-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфина (**109B**) (100 мг, 0,33 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (190 мг, 0,99 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли в реакционный раствор, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь фильтровали с получением твердого вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле

(подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением очищенного необработанного продукта. Необработанный продукт, полученный колоночной хроматографией, дополнительно очищали посредством препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). рН собранного препаративного раствора доводили до основного рН добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали с получением **соединения 149** (50 мг, выход: 17%).

LCMS, масса/заряд = 439,6 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (s, 1H), 11,10 - 10,96 (m, 1H), 8,68 - 8,64 (m, 1H), 8,52 - 8,32 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,08 - 6,94 (m, 2H), 6,85 - 6,76 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,81 (d, 6H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 2,97 - 2,80 (m, 5H), 2,59 - 2,52 (m, 4H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,76 (d, 6H).

Пример 150. Получение соединения 150



Стадия 1. 5-(3-(4-(4-((5-Бром-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 150**)

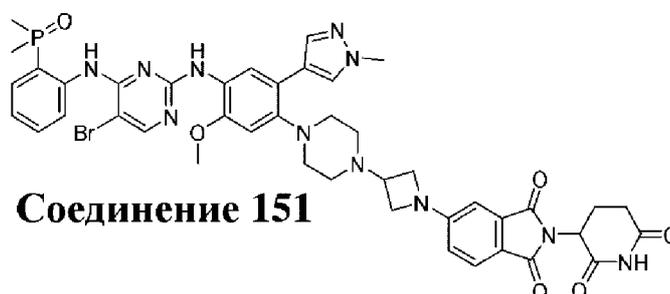
[0583] **148D** (200 мг, 0,33 ммоль) и оксид (2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-5-циклопропилфенил)диметилфосфина (**55B**) (130 мг, 0,5 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (190 мг, 0,99 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли в реакционный раствор, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь фильтровали с получением твердого вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением очищенного

необработанного продукта. Необработанный продукт, полученный колоночной хроматографией, дополнительно очищали посредством препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). рН собранного препаративного раствора доводили до основного рН добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали с получением **соединения 150** (50 мг, выход: 16%).

LCMS, масса/заряд = 481,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,23 - 8,10 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,57 - 6,37 (m, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,98 - 2,80 (m, 5H), 2,63 - 2,51 (m, 6H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,74 (d, 6H), 0,95 - 0,83 (m, 2H), 0,56 - 0,44 (m, 2H).

Пример 151. Получение соединения 151



Стадия 1. 5-(3-(4-(4-((5-Бром-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 151**)

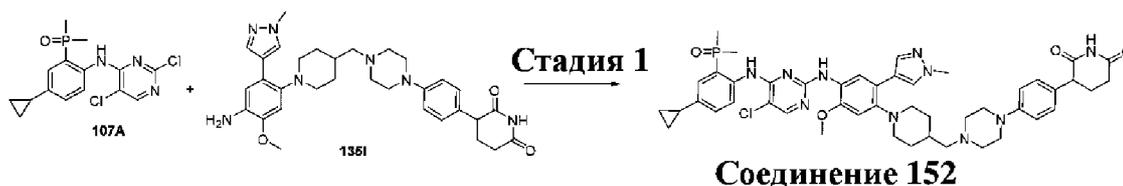
[0584] 148D (200 мг, 0,33 ммоль) и оксид (2-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)диметилфосфина (**108B**) (120 мг, 0,33 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (190 мг, 0,99 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли в реакционный раствор, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь фильтровали с получением твердого вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением очищенного необработанного продукта. Необработанный продукт, полученный колоночной

хроматографией, дополнительно очищали посредством препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). рН собранного препаративного раствора доводили до основного рН добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали с получением **соединения 151** (50 мг, выход: 16%).

LCMS, масса/заряд = 461,6 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,38 - 8,27 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 1H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,68 (dd, 1H), 5,06 (dd, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 2H), 3,81 (d, 6H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 2,96 - 2,81 (m, 5H), 2,62 - 2,53 (m, 4H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,75 (d, 6H).

Пример 152. Получение соединения 152



Стадия 1. 3-(4-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (**соединение 152**)

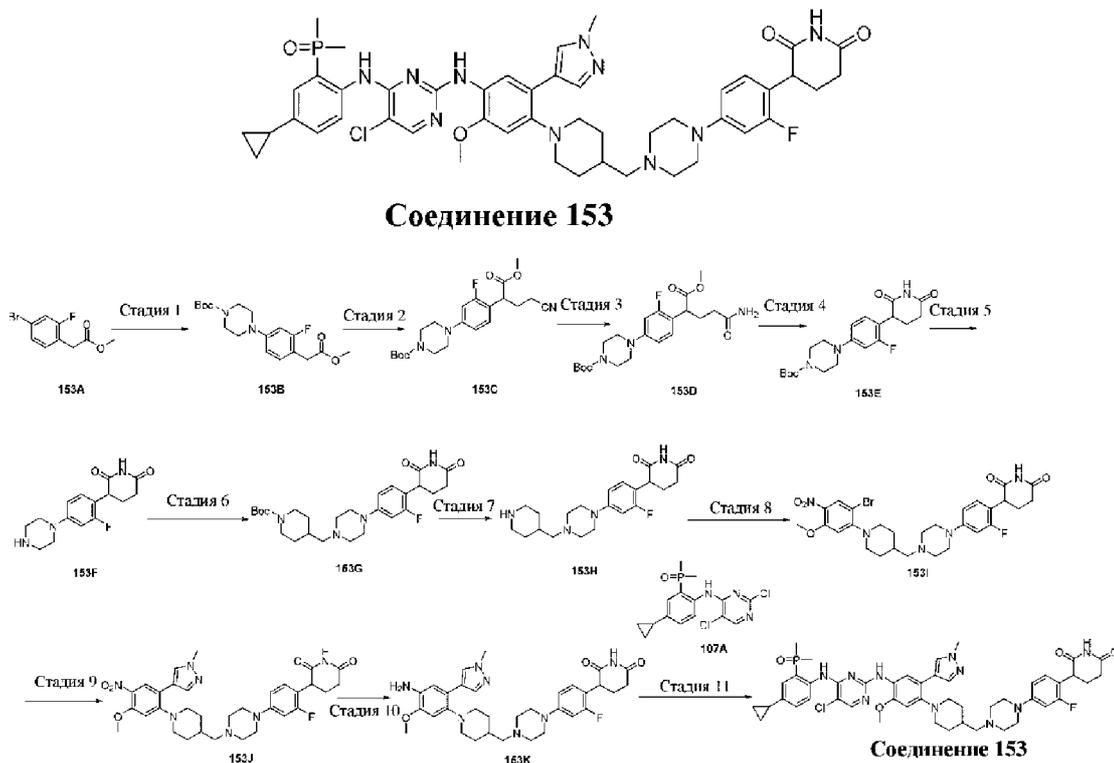
[0585] **135I** (165 мг, 0,29 ммоль) и **107A** (110 мг, 0,32 ммоль) растворяли в DMF (4 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (170 мг, 0,87 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли в реакционный раствор, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь фильтровали с получением твердого вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением очищенного необработанного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire@ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). рН собранного

препаративного раствора до основного рН добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали с получением **соединения 152** (50 мг, выход: 19%).

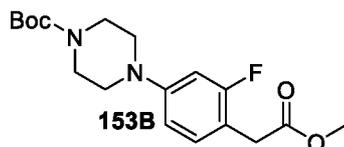
LCMS, масса/заряд = 446,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,19 - 11,04 (m, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,33 - 8,21 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 3,18 - 3,03 (m, 6H), 2,68 - 2,57 (m, 3H), 2,55 - 2,51 (m, 5H), 2,34 - 2,26 (m, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 3H), 1,75 (d, 6H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,42 - 1,26 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (m, 2H), 0,53 - 0,46 (m, 2H).

Пример 153. Получение соединения 153



Стадия 1. трет-Бутил-4-(3-фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (**153B**)

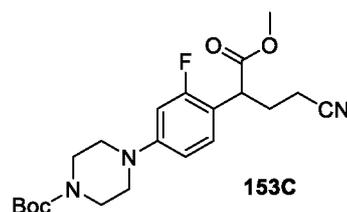


[0586] **153A** (10,00 г, 40,48 ммоль) и N-Вос-пиперазин (11,31 г, 60,72 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл); добавляли ацетат палладия (0,91 г, 4,05 ммоль), (S)-BINAP (2,52 г, 4,05 ммоль) и карбонат цезия (32,97 г, 101,20 ммоль) и в защитной

атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы собирали и концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3/1) с получением **153B** (12,30 г, выход: 86%).

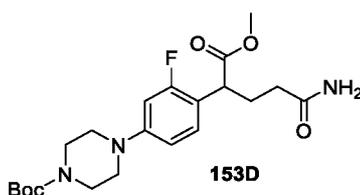
LCMS, масса/заряд = 297,2 [M-55]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(4-(4-циано-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)-3-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат (**153C**)



[0587] **153B** (12,60 г, 35,75 ммоль) и акрилонитрил (2,85 г, 53,63 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл); добавляли гидроксид бензилтриметиламмония (0,30 г, 1,79 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор разбавляли посредством 500 мл этилацетата и промывали 3 раза водой. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3/1) с получением **153C** (5,00 г, выход: 34%).

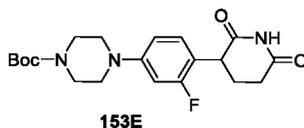
Стадия 3. трет-Бутил-4-(4-(5-амино-1-метокси-1,5-диоксопентан-2-ил)-3-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат (**153D**)



[0588] **153C** (8,70 г, 21,46 ммоль) растворяли в толуоле (80 мл); добавляли ацетальдоксим (3,80 г, 64,38 ммоль) и индия(III) хлоридтетрагидрат (3,15 г, 10,73 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 130°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-20/1) с получением **153D** (4,7 г, выход: 52%).

LCMS, масса/заряд = 368,2 [M-55]⁺.

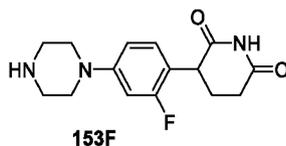
Стадия 4. трет-Бутил-4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилат (**153E**)



[0589] **153D** (4,70 г, 11,10 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл); добавляли гидроксид бензилтриметиламмония (9,28 г, 22,20 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 60°C в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством добавления 500 мл этилацетата, промывали 3 раза водой, промывали один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением **153E** (3,4 г, выход: 78%).

LCMS, масса/заряд = 336,1 [M-55]⁺.

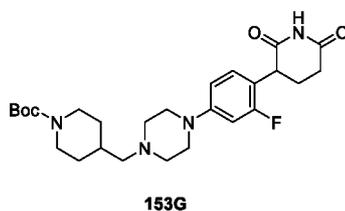
Стадия 5. 3-(2-Фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (**153F**)



[0590] **153E** (3,50 г, 8,94 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл); раствор 1,4-диоксана в хлористоводородной кислоте (10 мл, 4 моль/л) добавляли по каплям при комнатной температуре, и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч, и ее концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток затем повторно растворяли в 300 мл дихлорметана и доводили до основного pH водным раствором бикарбоната натрия. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали и водную фазу экстрагировали дважды дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **153F** (2,6 г), который непосредственно применяли для последующей реакции.

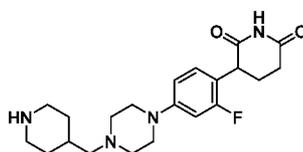
LCMS, масса/заряд = 292,2 [M+H]⁺.

Стадия 6. трет-Бутил-4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**153G**)



[0591] **153F** (2,60 г, 8,92 ммоль) и 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-карбальдегид (1,90 г, 8,92 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (2,14 г, 35,68 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (3,78 г, 17,84 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, доводили до основного рН добавлением водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **153G** (3,48 г, выход: 80%).

Стадия 7. 3-(2-Фтор-4-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (**153H**)

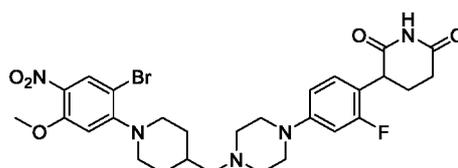


153H

[0592] **153G** (3,48 г, 7,12 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл); раствор 1,4-диоксана в хлористоводородной кислоте (6 мл, 4 моль/л) добавляли по каплям при комнатной температуре и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 3 ч, концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и растворяли в 200 мл метанола. Добавляли твердый карбонат калия и смесь перемешивали в течение 30 мин, доводили до основного рН и подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением **153H** (2,7 г, выход: 98%).

LCMS, масса/заряд = 389,2 [M+H]⁺.

Стадия 8. 3-(4-(4-((1-(2-Бром-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-2,6-дион (соединение **153I**)



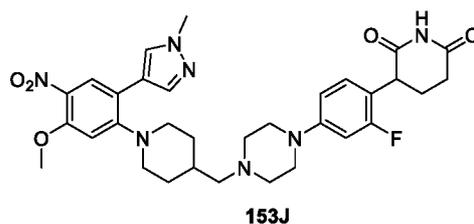
153I

[0593] **153H** (2,00 г, 5,15 ммоль) и 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**1C**) (1,42 г, 5,67 ммоль) растворяли в DMSO (50 мл); добавляли карбонат калия (1,42 г, 10,30 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством добавления

200 мл этилацетата, промывали 3 раза водой, промывали один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-20/1) с получением **153I** (2,4 г, выход: 75%).

LCMS, масса/заряд = 618,1 [M+H]⁺.

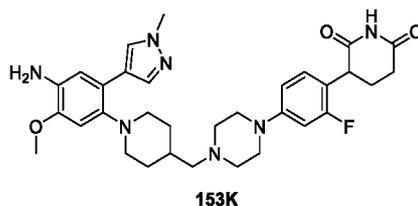
Стадия 9. 3-(2-Фтор-4-(4-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (**153J**)



[0594] **153I** (2,40 г, 3,88 ммоль) и (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (0,78 г, 6,21 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (80 мл); добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,32 г, 0,39 ммоль) и водный раствор (10 мл) карбоната калия (1,07 г, 7,76 ммоль) и смесь подвергали замещению азотом 3 раза и обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством добавления 200 мл этилацетата, промывали 3 раза водой и промывали один раз насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3/1-чистый этилацетат) с получением **153J** (1,58 г, выход: 66%).

LCMS, масса/заряд = 620,3 [M+H]⁺.

Стадия 10. 3-(4-(4-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-2,6-дион (**153K**)

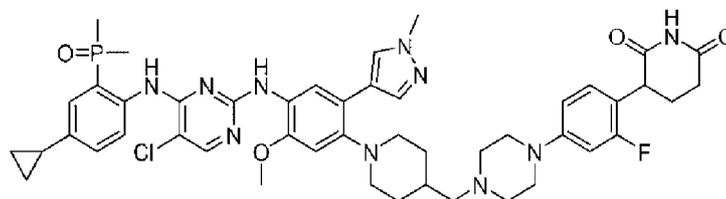


[0595] **153J** (1,63 г, 2,63 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл); добавляли порошок цинка (0,86 г, 13,15 ммоль) и затем водный раствор (5 мл) хлорида аммония

(0,70 г, 13,15 ммоль) добавляли по каплям и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. 5 мл аммиачной воды и 20 мл воды добавляли в реакционный раствор и смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **153К** (1,5 г), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 590,3 [M+H]⁺.

Стадия 11. 3-(4-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-2,6-дион (**соединение 153**)



Соединение 153

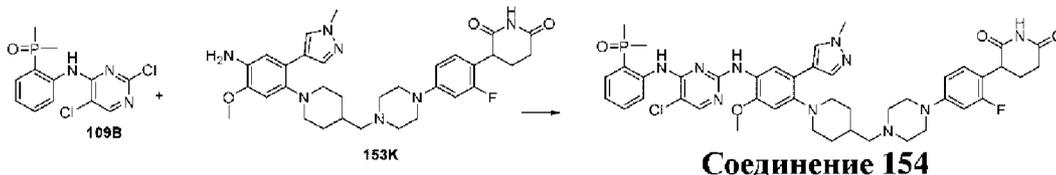
[0596] **153К** (0,40 г, 0,68 ммоль) и **107А** (0,24 г, 0,68 ммоль) растворяли в DMF (20 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,39 г, 2,04 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, концентрировали и высушивали с получением **соединения 153** (0,16 г, выход: 26%).

LCMS, масса/заряд = 455,2 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,82 (s,

1H), 6,76 - 6,72 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,19 - 3,14 (m, 4H), 3,09 (d, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,63 (t, 2H), 2,54 - 2,48 (m, 5H), 2,29 (d, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,85-1,64 (m, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 0,93 - 0,86 (m, 2H), 0,53 - 0,43 (m, 2H).

Пример 154. Получение соединения 154



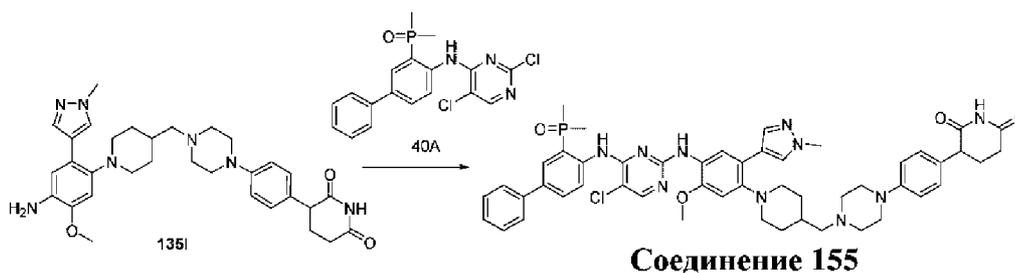
Стадия 1. 3-(4-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-2,6-дион (**соединение 154**)

[0597] **153К** (0,40 г, 0,68 ммоль) и **109В** (0,21 г, 0,68 ммоль) растворяли в DMF (20 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,39 г, 2,04 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, концентрировали и высушивали с получением **соединения 154** (0,17 г, выход: 30%).

LCMS, масса/заряд = 435,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,75 - 6,72 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,19 - 3,13 (m, 4H), 3,09 (d, 2H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,61 (t, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 5H), 2,28 (d, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,78(s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 2H).

Пример 155. Получение соединения 155



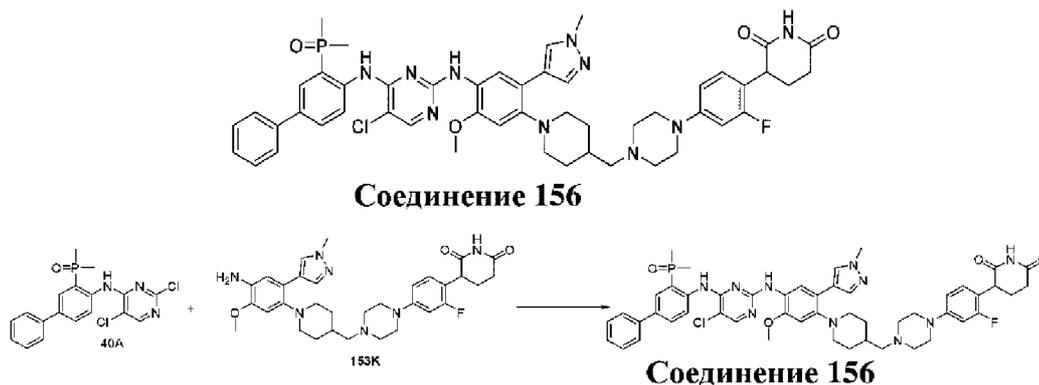
Стадия 1. 3-(4-(4-(((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (**соединение 155**)

[0598] **135I** (165 мг, 0,29 ммоль) и **40A** (130 мг, 0,32 ммоль) растворяли в DMF (4 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (170 мг, 0,87 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и охлаждали до комнатной температуры. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия добавляли в реакционный раствор, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь фильтровали с получением твердого вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением необработанного вещества, которое дополнительно очищали с помощью препаративной SFC (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)). pH собранного препаративного раствора доводили до основного pH добавлением дихлорметана и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали с получением **соединения 155** (50 мг, выход: 19%).

LCMS, масса/заряд = 464,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,56 - 8,41 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,78 (d, 6H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 3,19 - 3,03 (m, 6H), 2,71 - 2,57 (m, 3H), 2,56 - 2,51 (m, 5H), 2,28 (d, 2H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,84 (d, 6H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 2H).

Пример 156. Получение соединения 156



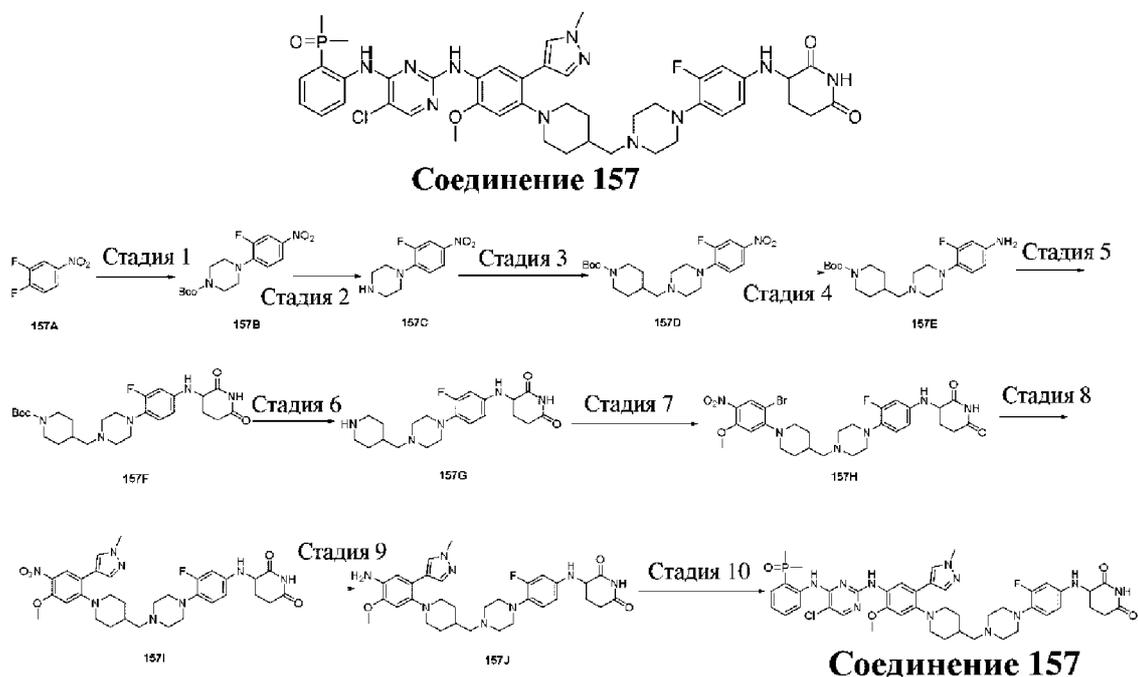
Стадия 1. 3-(4-(4-(((1-(4-((5-Хлор-4-((3-(диметилфосфорил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-2,6-дион (соединение 156)

[0599] **153K** (0,40 г, 0,68 ммоль) и **40A** (0,27 г, 0,68 ммоль) растворяли в DMF (20 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,39 г, 2,04 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, концентрировали и высушивали с получением **соединения 156** (0,11 г, выход: 17%).

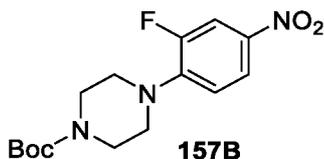
LCMS, масса/заряд = 473,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,58(d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,77 - 6,73 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,20 - 3,15(m, 4H), 3,09 (d, 2H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 2,54 - 2,48 (m, 5H), 2,28 (d, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,36 - 1,26 (m, 2H).

Пример 157. Получение соединения 157



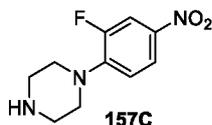
Стадия 1. трет-Бутил-4-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-карбоксилат (**157B**)



[0600] **157A** (10,00 г, 62,86 ммоль) и N-Вос-пиперазин (11,71, 62,86 ммоль) растворяли в DMF (50 мл); добавляли карбонат калия (17,38 г, 125,72 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 50°C в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в 200 мл воды, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в 300 мл дихлорметана, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **157B** (20,0 г), которое непосредственно применяли для последующей реакции.

LCMS, масса/заряд = 270,1 [M-55]⁺.

Стадия 2. 1-(2-Фтор-4-нитрофенил)пиперазин (**157C**)

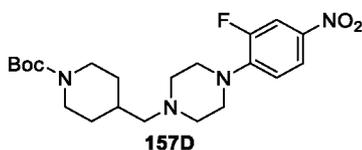


[0601] **157B** (20,00 г, 61,47 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл); раствор 1,4-диоксана в хлористоводородной кислоте (20 мл, 4 моль/л) добавляли по каплям при

комнатной температуре и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, растворяли добавлением небольшого количества воды, доводили до основного pH водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **157C** (13,8 г, выход: 99%), которое непосредственно применяли для последующей реакции.

LCMS, масса/заряд = 226,1 [M+H]⁺.

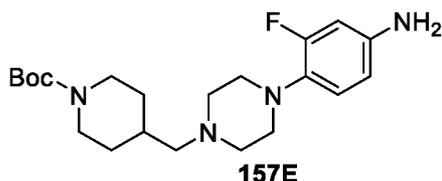
Стадия 3. трет-Бутил-4-((4-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**157D**)



[0602] **157C** (12,8 г, 56,83 ммоль) и 1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-карбальдегид (12,12, 56,83 ммоль) растворяли в дихлорметане (130 мл); последовательно добавляли уксусную кислоту (13,65 г, 227,32 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (24,09 г, 113,66 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор доводили до основного pH водным раствором гидроксида натрия. Проводили разделение жидкости. Органические фазы собирали. Водную фазу экстрагировали 3 раза дихлорметаном, объединяли с предыдущими органическими фазами, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/1 для удаления небольших полярных примесей, дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением **157D** (24,0 г, выход: 99%).

LCMS, масса/заряд = 423,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. трет-Бутил-4-((4-(4-амино-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**157E**)

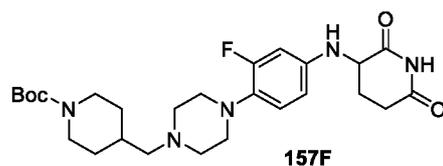


[0603] **157D** (12,00 г, 28,40 ммоль) растворяли в этилацетате (250 мл); добавляли палладий на углеводе (вес. % = 10%, 5,00 г) и смесь подвергали замещению 1 атм.

водорода 3 раза, обеспечивали реагирование смеси при 30°C в течение 4 ч и непосредственно фильтровали через целит для удаления палладия на углеводе. Осадок на фильтре промывали с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением **157E** (10,9 г, выход: 98%), который непосредственно применяли на следующей стадии.

LCMS, масса/заряд = 393,3 [M+H]⁺.

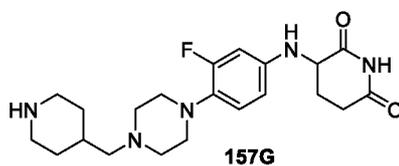
Стадия 5. трет-Бутил-4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (**157F**)



[0604] В герметичной колбе объемом 150 мл **157E** (3,50 г, 8,92 ммоль) и соединение, представляющее собой 3-бромпиперидин-2,6-дион (5,14 г, 26,76 ммоль), растворяли в DMF (60 мл); добавляли бикарбонат натрия (4,50 г, 53,52 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 16 ч в герметичных условиях. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством добавления 300 мл этилацетата, промывали 3 раза водой и промывали один раз насыщенным солевым раствором. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/1) с получением **157F** (2,7 г, выход: 60%).

LCMS, масса/заряд = 504,3 [M+H]⁺.

Стадия 6. 3-((3-Фтор-4-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (соединение **157G**)

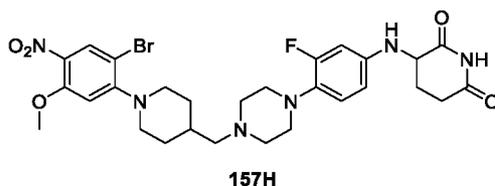


[0605] **157F** (2,70 г, 5,36 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл); раствор 1,4-диоксана в хлористоводородной кислоте (15 мл, 4 моль/л) добавляли по каплям при комнатной температуре, и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 0,5 ч, и ее концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток повторно растворяли в 200 мл метанола, добавляли твердый карбонат калия и смесь перемешивали в течение 30 мин, доводили до основного pH и

подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали с помощью дихлорметана. Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением **157G** (2,16 г, выход: 99%).

LCMS, масса/заряд = 404,2 [M+H]⁺.

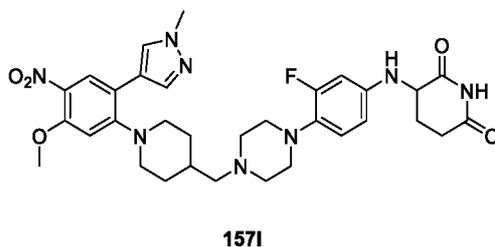
Стадия 7. 3-((4-(4-((1-(2-Бром-5-метокси-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**157H**)



[0606] **157G** (2,06, 5,11 ммоль) и 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол (**1C**) (1,28 г, 5,11 ммоль) растворяли в DMSO (50 мл); добавляли бикарбонат натрия (2,15 г, 25,55 ммоль) и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством добавления 200 мл этилацетата, промывали 3 раза водой, промывали один раз насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-20/1) с получением **157H** (1,71 г, выход: 53%).

LCMS, масса/заряд = 633,2 [M+H]⁺.

Стадия 8. 3-((3-Фтор-4-(4-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**соединение 157I**)

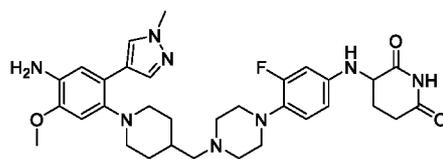


[0607] **157H** (1,81 г, 2,86 ммоль) и (1-метил-1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (0,58 г, 4,58 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (40 мл); добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,23 г, 0,29 ммоль) и водный раствор (5 мл) карбоната калия (0,79 г, 5,72 ммоль); и смесь подвергали замещению азотом 3 раза, и обеспечивали реагирование смеси при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством добавления 200 мл этилацетата, промывали 3 раза водой и промывали один

раз насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3/1-чистый этилацетат) с получением **157I** (0,43 г, выход: 24%).

LCMS, масса/заряд = 635,3 [M+H]⁺.

Стадия 9. 3-(((4-(4-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**157J**)

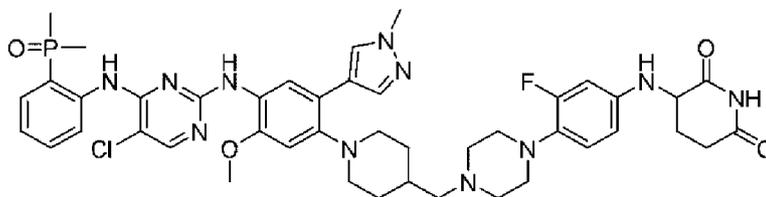


157J

[0608] **157I** (0,43 г, 0,67 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (18 мл); добавляли порошок цинка (0,22 г, 3,35 ммоль) и затем водный раствор (3 мл) хлорида аммония (0,18 г, 3,35 ммоль) добавляли по каплям и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 0,5 ч. 2 мл аммиачной воды и 10 мл воды добавляли в реакционный раствор и смесь экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **157J** (0,41 г).

LCMS, масса/заряд = 605,3 [M+H]⁺.

Стадия 10. 3-(((4-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**соединение 157**)



Соединение 157

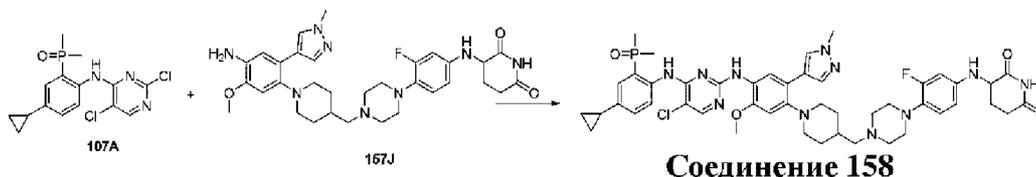
[0609] **157J** (0,13 г, 0,22 ммоль) и **109B** (0,07 г, 0,22 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,13 г, 0,66 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл

насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, концентрировали и высушивали с получением **соединения 157** (10 мг, выход: 5%).

LCMS, масса/заряд = 442,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,20 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,48 - 8,39 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,08 (d, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 4H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 4H), 2,54 - 2,45 (m, 2H), 2,27 (d, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 9H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,31 (d, 2H).

Пример 158. Получение соединения 158



Стадия 1. 3-((4-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**соединение 158**)

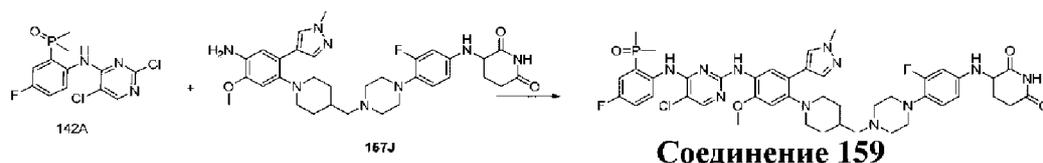
[0610] **157J** (0,13 г, 0,22 ммоль) и **107A** (0,08 г, 0,22 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,13 г, 0,66 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над

безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, концентрировали и высушивали с получением **соединения 158** (10 мг, выход: 5%).

LCMS, масса/заряд = 462,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 6,51 (dd, 1H), 6,48 - 6,38 (m, 2H), 5,79 (d, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,08 (d, 2H), 2,88 (s, 4H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,67 - 2,50 (m, 6H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,85 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 4H), 1,77 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 2H), 0,93 - 0,87 (m, 2H), 0,54 - 0,48 (m, 2H).

Пример 159. Получение соединения 159



Стадия 1. 3-(((4-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)-4-фторфенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион (**соединение 159**)

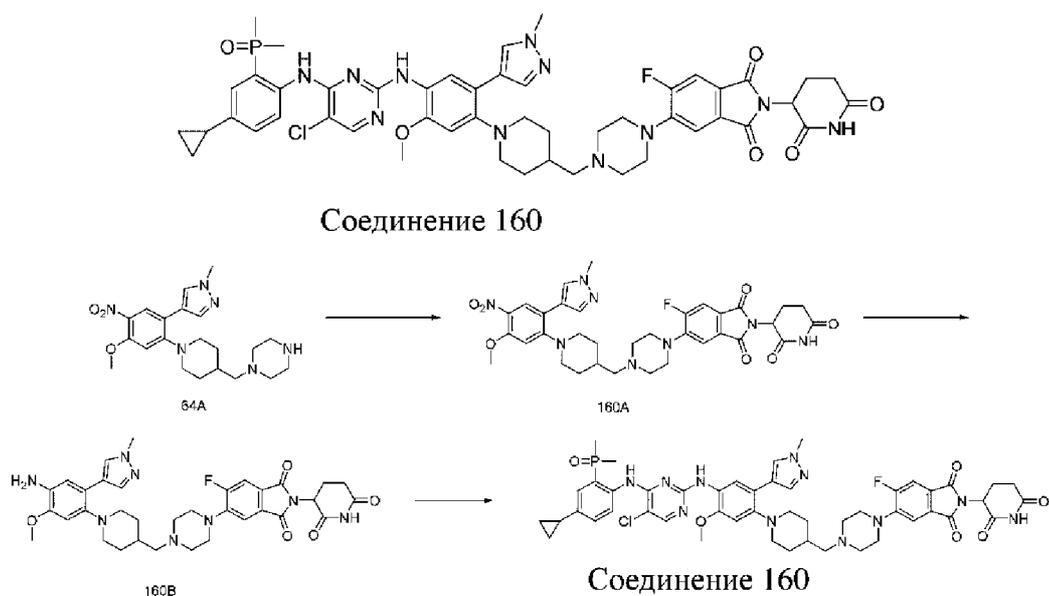
[0611] **157J** (0,13 г, 0,22 ммоль) и **142A** (0,07 г, 0,22 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,13 г, 0,66 ммоль) и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось желтое твердое вещество, и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре промывали 3 раза водой, повторно растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (об./об.) = 50/1-15/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью

препаративной HPLC (состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением продукта, который подщелачивали водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью дихлорметана, концентрировали и высушивали с получением **соединения 159** (12 мг, выход: 6%).

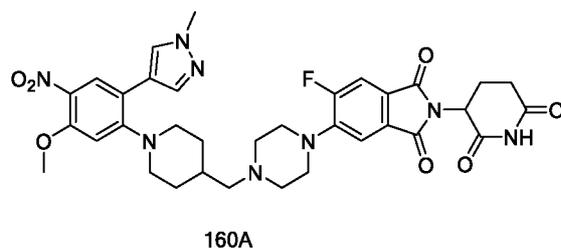
LCMS, масса/заряд = 451,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 6,75 - 6,59 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,12 - 3,04 (m, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 4H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 4H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,28 (d, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,73 (m, 10H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,35 - 1,28 (m, 2H).

Пример 160. Получение соединения 160



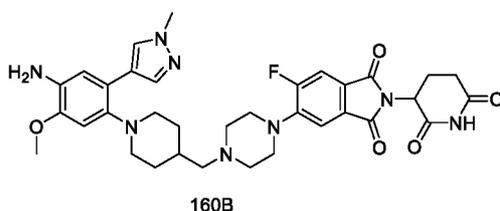
Стадия 1. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(4-((1-(5-метокси-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (**160A**)



[0612] **64A** (1,5 г, 3,62 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион (1,07 г, 3,62 ммоль), DIPEA (0,70 г, 5,43 ммоль) и DMSO (15 мл) добавляли в

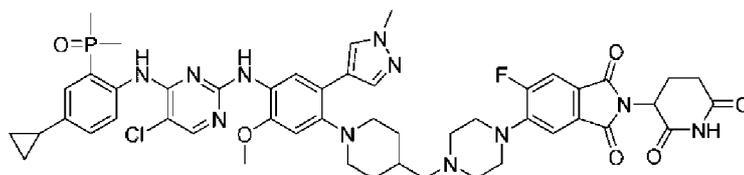
реакционную колбу, и обеспечивали реагирование смеси при 90°C в течение 3 ч, и охлаждали ее в ледяной воде. Добавляли этилацетат (100 мл) и воду (100 мл), и смесь перемешивали в течение 5 мин, и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = DCM от 50/1 до 20/1) с получением **160A** (1,7 г, выход: 68,19%).

Стадия 2. 5-(4-((1-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**160B**)



[0613] **160A** (0,5 г, 0,73 ммоль), порошок цинка (0,24 г, 3,63 ммоль), хлорид аммония (0,19 г, 3,63 ммоль), тетрагидрофуран (6 мл) и воду (2 мл) добавляли в реакционную колбу и обеспечивали реагирование смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли дихлорметан (50 мл) и аммиачную воду (10 мл) и смесь перемешивали в течение 2 мин, подвергали фильтрованию с отсасыванием над соответствующим количеством целита и промывали с помощью соответствующего количества дихлорметана. Слои в фильтрате разделяли. Органический слой промывали с помощью воды (20 мл × 1), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **160B** (0,40 г, выход: 83,18%).

Стадия 3. 5-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 160**)



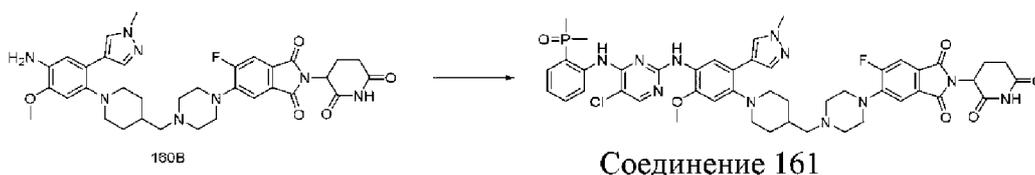
Соединение 160

[0614] **160B** (0,4 г, 0,61 ммоль), **107A** (0,22 г, 0,61 ммоль), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,23 г, 1,22 ммоль) и DMF (5 мл) добавляли в реакционную колбу и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение приблизительно 18 ч. При охлаждении в ледяной воде добавляли этилацетат (20 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл), и смесь перемешивали, и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = 50/1 до 30/1 до 20/1). Полученное в результате необработанное вещество подвергали очистке с помощью препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (прибор для препаративной жидкофазной хроматографии); хроматографическая колонка: XBridge® Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного продукта, который подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия с получением **соединения 160** (0,11 г, выход: 18,43%).

LCMS, масса/заряд = 489,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,15-11,03 (m, 2H), 8,31 - 8,23 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (s, 4H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 8H), 2,31 (d, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,89 - 1,56 (m, 11H), 1,42-1,30(m, 1H), 0,95 - 0,87 (m, 2H), 0,54-0,47 (m, 2H).

Пример 161. Получение соединения 161



Стадия 1. 5-(4-((1-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фторизоиндолин-1,3-дион (**соединение 161**)

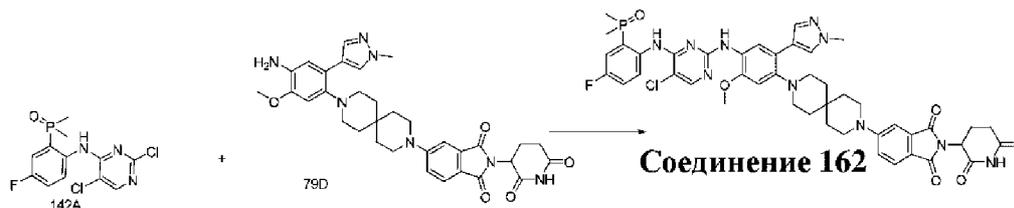
[0615] **160B** (0,41 г, 0,64 ммоль), **109B** (0,2 г, 0,64 ммоль), моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,24 г, 1,28 ммоль) и DMF (5 мл) добавляли в реакционную колбу и обеспечивали реагирование смеси при 100°C в течение приблизительно 18 ч. При

охлаждении в ледяной воде добавляли этилацетат (20 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл), и смесь перемешивали, и обеспечивали отстаивание смеси с разделением слоев. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: DCM/CH₃OH = 50/1-30/1-20/1. Полученное в результате необработанное вещество дополнительно подвергали очистке с помощью препаративной HPLC (прибор: waters 2767 (прибор для препаративной жидкофазной хроматографии); хроматографическая колонка: XBridge@ Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением препаративного продукта, который подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия с получением **соединения 161** (0,22 г, выход: 36,63%).

LCMS, масса/заряд = 469,7 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,52 - 8,36 (m, 1H), 8,28 - 8,14 (m, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 1H), 7,76 - 7,40 (m, 4H), 7,08 - 6,90 (m, 2H), 6,86 - 6,73 (m, 1H), 5,16 - 5,05 (m, 1H), 3,93 - 3,73 (m, 6H), 3,33 - 3,17 (m, 4H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 2,98 - 2,79 (m, 1H), 2,70 - 2,45 (m, 8H), 2,40 - 2,20 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,50 (m, 9H), 1,42 - 1,22 (m, 2H).

Пример 162. Получение соединения 162



Стадия 1. 5-(9-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)-4-фторфенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 162**)

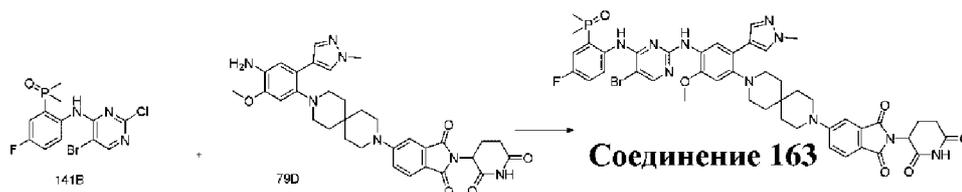
[0616] **79D** (397,60 мг, 0,65 ммоль) и **142A** (238,89 мг, 0,72 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (370,93 мг, 1,95 ммоль); и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды и 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном

давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-15/1) с получением **соединения 162** (140 мг, выход: 23,69%).

LCMS, масса/заряд = 909,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 2H), 8,42 (br.s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,48 - 7,17 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,67 (br.s, 1H), 5,11 - 5,00 (m, 1H), 3,93 - 3,75 (m, 6H), 3,60 - 3,40 (m, 4H), 3,00 - 2,75 (m, 5H), 2,70 - 2,50 (m, 2H), 2,10 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 6H), 1,72 - 1,52 (m, 8H).

Пример 163. Получение соединения 163



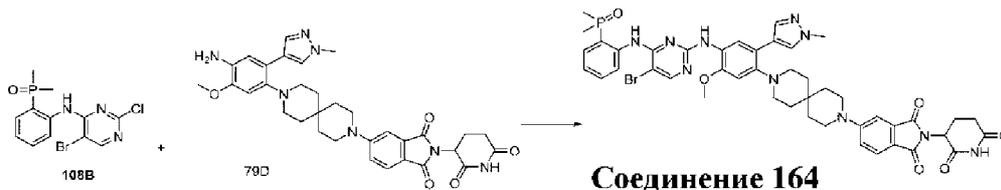
Стадия 1. 5-(9-(4-((5-Бром-4-((2-(диметилфосфорил)-4-фторфенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 163**)

[0617] **79D** (400 мг, 0,65 ммоль) и **141B** (270,67 мг, 0,72 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (370,93 мг, 1,95 ммоль); и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды и 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в DCM и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-15/1) с получением **соединения 163** (150 мг, выход: 24,19%).

LCMS, масса/заряд = 953,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,30 (br.s, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,45 - 7,19 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,69 (br.s, 1H), 5,11 - 5,01 (m, 1H), 3,92 - 3,75 (m, 6H), 3,58 - 3,42 (m, 4H), 2,97 - 2,77 (m, 5H), 2,65 - 2,50 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 6H), 1,72 - 1,54 (m, 8H).

Пример 164. Получение соединения 164



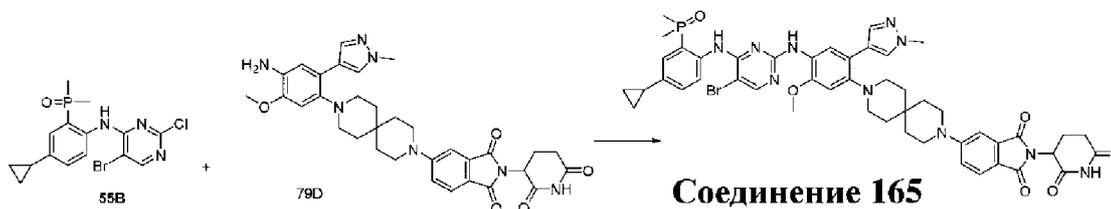
Стадия 1. 5-(9-(4-((5-Бром-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 164**)

[0618] **79D** (400 мг, 0,65 ммоль) и **108B** (257,81 мг, 0,72 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (370,93 мг, 1,95 ммоль); и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды и 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-10/1) с получением продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной жидкофазной хроматографии (прибор: waters 2767, препаративная хроматографическая колонка: SunFire® Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% TFA)) с получением трифторацетата **соединения 164**. Добавляли в трифторацетат **соединения 164** 60 мл дихлорметана и 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и слои разделяли. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 164** (120 мг, выход: 19,73%).

LCMS, масса/заряд = 935,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,33 (br.s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 - 7,43 (m, 3H), 7,36 - 7,21 (m, 2H), 7,07 - 6,92 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,12 - 4,99 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 6H), 3,58 - 3,45 (m, 4H), 2,96 - 2,77 (m, 5H), 2,70 - 2,50 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,51 (m, 14H).

Пример 165. Получение соединения 165



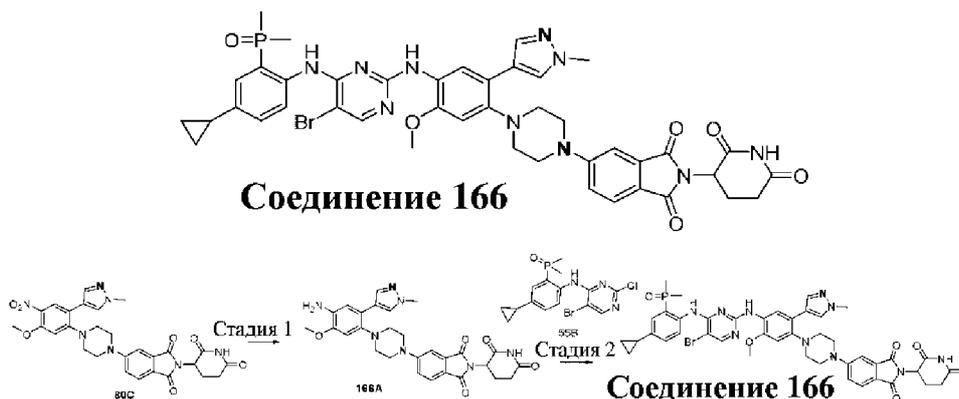
Стадия 1. 5-(9-(4-((5-Бром-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 165**)

[0619] **79D** (397,60 мг, 0,65 ммоль) и **55B** (286,46 мг, 0,72 ммоль) растворяли в DMF (8 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (370,93 мг, 1,95 ммоль); и в защитной атмосфере азота обеспечивали реагирование смеси в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды и 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и смесь подвергали фильтрованию с отсасыванием. Осадок на фильтре растворяли в дихлорметане и экстрагировали. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1-15/1) с получением **соединения 165** (190 мг, выход: 29,95%).

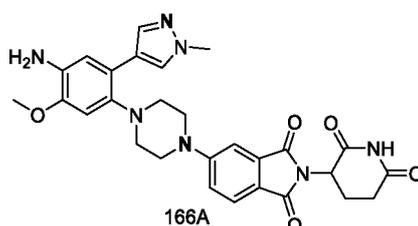
LCMS, масса/заряд = 975,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,24 - 8,08 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 - 7,50 (m, 2H), 7,38 - 7,16 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,48 (br.s, 1H), 5,12 - 5,01 (m, 1H), 3,96 - 3,72 (m, 6H), 3,60 - 3,44 (m, 4H), 3,00 - 2,77 (m, 5H), 2,70 - 2,50 (m, 2H), 2,10 - 1,50 (m, 16H), 1,00 - 0,80 (m, 2H), 0,60 - 0,40 (m, 2H).

Пример 166. Получение соединения 166

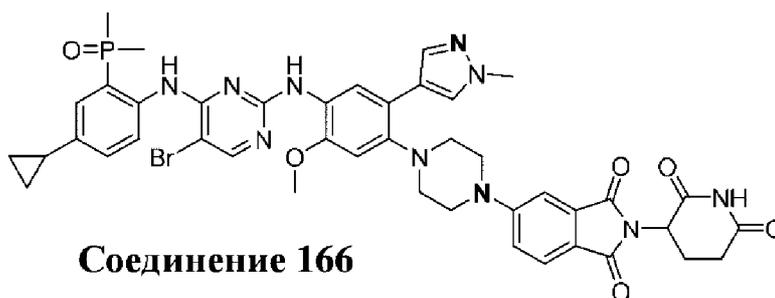


Стадия 1. 5-(4-(4-Амино-5-метокси-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**166A**)



[0620] **80C** (10 г, 18,40 ммоль) помещали в одногорлую колбу объемом 500 мл; последовательно добавляли хлорид аммония (14,76 г, 276 ммоль), THF (100 мл), этанол (100 мл), воду (50 мл) и железный порошок (15,41 г, 276 ммоль) и после добавления смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч., охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали смешанным растворителем дихлорметан/метанол (об./об. = 10/1). Органические фазы объединяли и промывали с помощью насыщенного солевого раствора. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **166A** (2 г, выход: 20%).

Стадия 2. 5-(4-(4-((5-Бром-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 166)



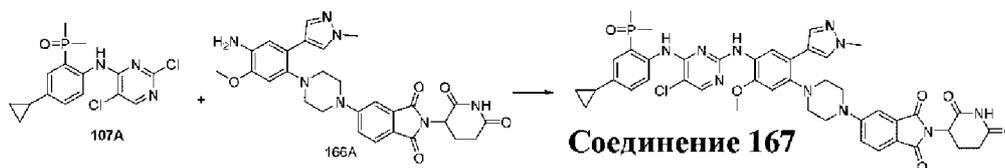
[0621] **166A** (0,4 г, 0,74 ммоль) и **55B** (0,3 г, 0,74 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,28 г, 1,48 ммоль); и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/3-100/5). К полученному в результате остатку добавляли 8 мл ацетонитрила и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением **соединения 166** (0,2 г, выход: 30%).

LCMS, масса/заряд = 454,3 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,27 - 8,07 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,57 - 6,44 (m, 1H), 5,19 - 4,99 (m, 1H), 3,83 (d, 6H), 3,66 (s, 4H), 3,01 (s, 4H),

2,95 - 2,82 (m, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,82 - 1,68 (m, 7H), 0,94 - 0,82 (m, 2H), 0,60 - 0,46 (m, 2H).

Пример 167. Получение соединения 167



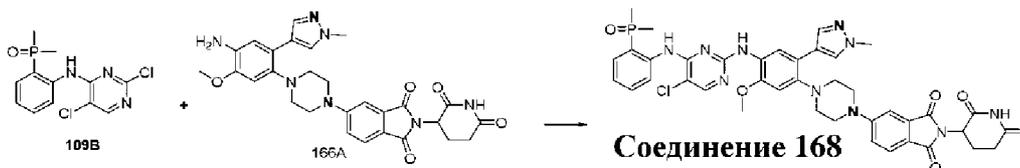
Стадия 1. 5-(4-(4-((5-Хлор-4-((4-циклопропил-2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 167)

[0622] 166A (0,4 г, 0,74 ммоль) и 107A (0,26 г, 0,74 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,28 г, 1,48 ммоль); и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/3-100/5). К полученному в результате остатку добавляли 8 мл ацетонитрила и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением соединения 167 (0,25 г, выход: 39%).

LCMS, масса/заряд = 432,2 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,36 - 8,22 (m, 1H), 8,21 - 8,11 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,57 - 6,39 (m, 1H), 5,13 - 5,00 (m, 1H), 3,83 (d, 6H), 3,66 (s, 4H), 3,01 (s, 4H), 2,96 - 2,82 (m, 1H), 2,69 - 2,52 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 7H), 0,94 - 0,83 (m, 2H), 0,59 - 0,48 (m, 2H).

Пример 168. Получение соединения 168



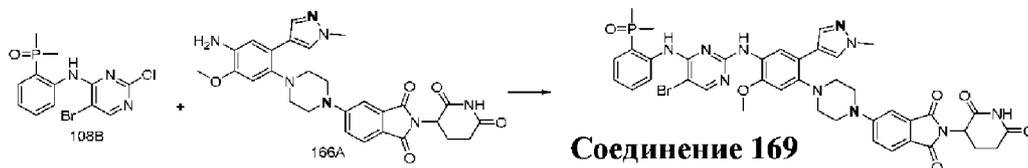
Стадия 1. 5-(4-(4-((5-Хлор-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (соединение 168)

[0623] **166A** (0,45 г, 0,83 ммоль) и **109B** (0,26 г, 0,83 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,32 г, 1,66 ммоль); и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/3-100/5). К полученному в результате остатку добавляли 8 мл ацетонитрила и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением **соединения 168** (0,3 г, выход: 44%).

LCMS, масса/заряд = 412,2 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,48 - 8,39 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 - 8,06 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,07 - 6,92 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,14 - 5,01 (m, 1H), 3,83 (d, 6H), 3,64 (s, 4H), 3,01 (s, 4H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,76 (d, 6H).

Пример 169. Получение соединения 169



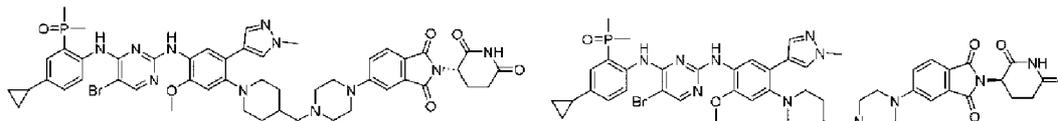
Стадия 1. 5-(4-(4-((5-Бром-4-((2-(диметилфосфорил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)амино)-5-метокси-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**соединение 169**)

[0624] **166A** (0,4 г, 0,74 ммоль) и **108B** (0,27 г, 0,74 ммоль) растворяли в DMF (5 мл); добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,28 г, 1,48 ммоль); и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, при этом осаждалось твердое вещество, и смесь фильтровали. Осадок на фильтре высушивали и затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/3-100/5). К полученному в результате остатку добавляли 8 мл ацетонитрила и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением **соединения 169** (0,25 г, выход: 39%).

LCMS, масса/заряд = 434,2 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,39 - 8,28 (m, 1H), 8,25 - 8,16 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,09 - 6,92 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,15 - 5,04 (m, 1H), 3,82 (d, 6H), 3,64 (s, 4H), 3,00 (s, 4H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,76 (d, 6H).

Пример 170 и пример 171. Получение соединения 170 и соединения 171



Соединение 170 и соединение 171

[0625] 300 мг **соединения 106** подвергали разделению и очистке посредством препаративной SFC. Условия разделения посредством препаративной SFC: прибор: waters 150 MGM; хроматографическая колонка: колонка Chiralpak; подвижная фаза: А для CO₂ и В для IPA (изопропанол)+ACN (ацетонитрил); градиент: 65% фаза В, изократическое элюирование; скорость потока: 120 мл/мин; обратное давление: 100 бар; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм.

[0626] Условия анализа SFC: прибор: SHIMADZU LC-30AD sfc; хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А для CO₂ и В для IPA (изопропанол) + ACN (ацетонитрил) (0,05% DEA (диэтиламин)); градиент: В 60%; скорость потока: 3 мл/мин; обратное давление: 100 бар; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм.

[0627] После препаративного разделения компоненты с одинаковым временем удерживания объединяли, лиофилизировали, повторно растворяли в 20 мл DCM и экстрагировали посредством добавления воды (10 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (1 мл). Органические слои разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **соединения 170** (30 мг) и **соединения 171** (70 мг).

Соединение 170:

время удерживания в условиях анализа SFC: 1,6 мин,

LCMS, масса/заряд = 502,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР(400 МГц, D₂O/CF₃COOD(об./об. = 1:1)) δ 8,23 (s, 1H), 7,96 - 7,75 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 5H), 4,03 (s, 3H), 3,93 - 3,70 (m, 6H), 3,62 - 3,48 (m, 2H), 3,39 - 3,18 (m, 4H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 2,82 -

2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,44 (m, 1H), 2,37 - 2,16 (m, 3H), 2,12 - 1,88 (m, 9H), 1,19 - 1,08 (m, 2H), 0,73 - 0,65 (m, 2H).

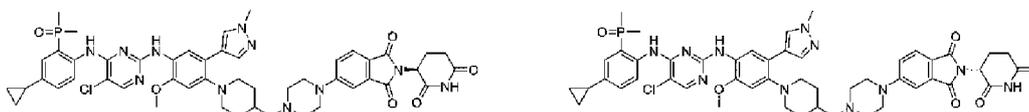
Соединение 171:

время удерживания в условиях анализа SFC: 2,7 мин,

LCMS, масса/заряд = 502,8 [(M+2H)/2]⁺.

¹H ЯМР(400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,23 (s, 1H), 7,96 - 7,75 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 5H), 4,03 (s, 3H), 3,93 - 3,70 (m, 6H), 3,62 - 3,48 (m, 2H), 3,39 - 3,18 (m, 4H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 2,82 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,44 (m, 1H), 2,37 - 2,16 (m, 3H), 2,12 - 1,88 (m, 9H), 1,19 - 1,08 (m, 2H), 0,73 - 0,65 (m, 2H).

Пример 172 и пример 173. Получение соединения 172 и соединения 173



Соединение 172 и соединение 173

[0628] 345 мг **соединения 107** подвергли разделению и очистке посредством препаративной SFC. Условия разделения посредством препаративной SFC: прибор: waters 150 MGM; хроматографическая колонка: колонка Chiralpak; подвижная фаза: А для CO₂ и В для IPA+ACN; градиент: 70% фаза В, изократическое элюирование; скорость потока: 100 мл/мин; обратное давление: 100 бар; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм.

[0629] Условия анализа SFC: прибор: SHIMADZU LC-30AD sfc; хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, внутр. диам. 50 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижная фаза: А для CO₂ и В для IPA+ACN (0,05% DEA); градиент: В 60%; скорость потока: 3 мл/мин; обратное давление: 100 бар; температура колонки: 35°C; длина волны: 220 нм.

[0630] После препаративного разделения компоненты с одинаковым временем удерживания объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 172** (160 мг) и **соединения 173** (165 мг).

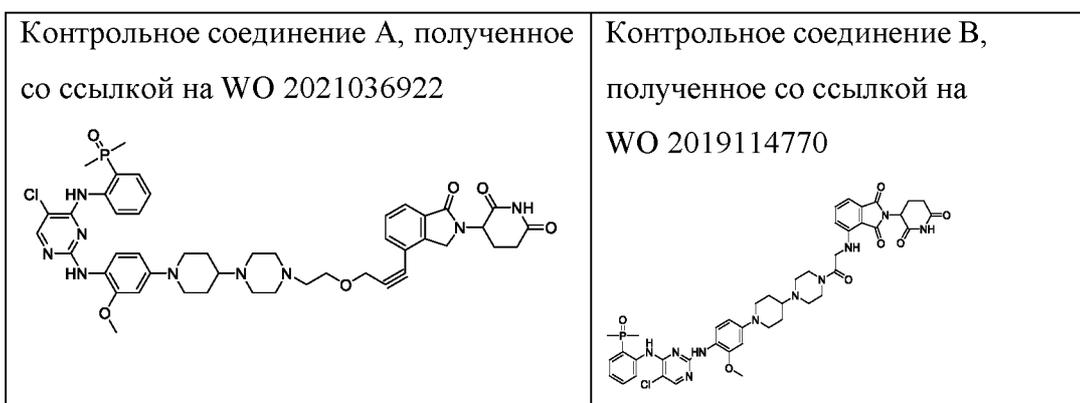
Соединение 172: время удерживания в условиях анализа SFC: 1,5 мин, LCMS масса/заряд = 960,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,14 (s, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 - 7,13 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,25 - 4,08 (m, 5H), 4,04 (s, 3H), 3,95 - 3,73 (m, 6H), 3,63 - 3,45 (m, 2H), 3,39 - 3,18 (m,

4H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,67 (m, 1H), 2,63 - 2,44 (m, 1H), 2,37 - 2,19 (m, 3H), 2,13 - 1,88 (m, 9H), 1,20 - 1,06 (m, 2H), 0,72 - 0,64 (m, 2H).

Соединение 173: время удерживания в условиях анализа SFC: 2,5 мин, LCMS масса/заряд = 960,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O/CF₃COOD (об./об. = 1:1)) δ 8,14 (s, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,25 - 4,08 (m, 5H), 4,04 (s, 3H), 3,94 - 3,75 (m, 6H), 3,62 - 3,45 (m, 2H), 3,38 - 3,15 (m, 4H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,66 (m, 1H), 2,63 - 2,45 (m, 1H), 2,35 - 2,17 (m, 3H), 2,12 - 1,89 (m, 9H), 1,18 - 1,06 (m, 2H), 0,74 - 0,64 (m, 2H).



Примеры биологических исследований

Пример исследования 1. Ингибирующая активность в отношении пролиферации клеток NCI-H1975 (EGFR-L858R-T790M) и A431 (EGFR-WT)

[0631] Клетки NCI-H1975 (EGFR-L858R-T790M) и A431 (EGFR-WT) приобретали у ATCC и культивировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂, и среды для культивирования представляли собой RPMI1640+10% FBS и DMEM+10% FBS соответственно. В первый день собирали клетки NCI-H1975 (EGFR-L858R-T790M) и A431 (EGFR-WT) в логарифмической фазе и жизнеспособные клетки подсчитывали с применением автоматического анализатора клеток (countstar). Корректировку в отношении суспензий клеток осуществляли в соответствии со средами для культивирования и их высевали на 96-луночный планшет для культивирования клеток при 1000 клеток/лунка для клеток NCI-H1975 (EGFR-L858R-T790M) и при 3000 клеток/лунка для клеток A431. На следующий день среды для культивирования аспирировали и 90 мкл свежих сред для культивирования и 10 мкл соединений в разных концентрациях добавляли в каждую лунку, при этом конечная концентрация DMSO в каждой лунке составляла 0,1%. Планшет культивировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂ в течение 72 часов. Через 72 часа обработки лекарственным средством 50 мкл раствора CTG (promega, G7572), который уже

был предварительно разморожен и уравновешен до комнатной температуры, добавляли в каждую лунку и смеси перемешивали до однородности в течение 2 мин. с применением шейкера для микропланшетов. Планшет помещали в условия комнатной температуры на 10 мин и затем значения сигнала флуоресценции измеряли с применением считывающего устройства для микропланшетов (PHERAstar FSX).

[0632] % выживших клеток рассчитывали на основе $V_{\text{образец}}/V_{\text{контрольная среда-носитель}} \times 100\%$, где $V_{\text{образец}}$ представлял собой считанное показание для группы, получавшей обработку лекарственным средством, и $V_{\text{контрольная среда-носитель}}$ представлял собой среднее значение для контрольной группы со средой-носителем. С применением программного обеспечения origin 9.2 и модели нелинейной регрессии наносили на график S-образные кривые зависимости выживания от дозы и рассчитывали значения IC_{50} .

Таблица 1. Результаты по ингибирующей активности исследуемых соединений в отношении пролиферации клеток NCI-H1975 (EGFR-L858R-T790M)

Номер соединения	IC50 (мкМ)	Номер соединения	IC50 (мкМ)
Соединение 1	A (0,043)	Соединение 85	A (0,077)
Соединение 2	B (0,151)	Трифторацетат соединения 86	A (0,077)
Соединение 3	A (0,075)	Соединение 87	A (0,045)
Соединение 4	A (0,021)	Соединение 88	A (0,067)
Соединение 5	A (0,052)	Соединение 89	A (0,084)
Соединение 6	A (0,015)	Соединение 90	A (0,046)
Трифторацетат соединения 7	A (0,02)	Соединение 91	A (0,078)
Соединение 8	A (0,034)	Соединение 92	A (0,071)
Соединение 9	A (0,014)	Соединение 93	A (0,049)
Соединение 10	A (0,013)	Соединение 94	A (0,077)
Соединение 11	A (0,007)	Соединение 95	A (0,049)
Трифторацетат соединения 12	A (0,059)	Соединение 96	A (0,036)
Трифторацетат соединения 13	A (0,037)	Соединение 97	A (0,062)
Трифторацетат соединения 14	A (0,049)	Соединение 98	B (0,101)

Соединение 15	A (0,066)	Соединение 99	A (0,033)
Соединение 16	A (0,073)	Соединение 100	A (0,048)
Соединение 17	B	Соединение 101	B (0,107)
Соединение 18	A (0,012)	Соединение 102	B (0,15)
Трифторацетат соединения 19	A (0,042)	Соединение 103	A (0,061)
Трифторацетат соединения 20	A (0,014)	Соединение 104	A (0,054)
Соединение 21	A (0,039)	Соединение 105	A (0,058)
Трифторацетат соединения 23	A (0,041)	Соединение 106	A (0,054)
Соединение 24	B (0,163)	Соединение 107	A (0,056)
Соединение 26	B	Соединение 108	A (0,042)
Соединение 27	A (0,02)	Соединение 109	A (0,052)
Соединение 28	A (0,033)	Соединение 110	B (0,232)
Соединение 29	A (0,033)	Соединение 111	B (0,209)
Соединение 30	A (0,012)	Соединение 112	A (0,083)
Соединение 31	A (0,015)	Соединение 113	A (0,068)
Соединение 32	A (0,01)	Соединение 114	A (0,06)
Соединение 33	A (0,028)	Соединение 115	A (0,073)
Соединение 35	B (0,114)	Соединение 116	A (0,094)
Соединение 36	B (0,165)	Соединение 117	A (0,051)
Соединение 37	A (0,038)	Соединение 118	A (0,04)
Соединение 38	A (0,06)	Соединение 119	A (0,029)
Соединение 39	A (0,051)	Соединение 120	A (0,025)
Соединение 40	A (0,055)	Соединение 121	A (0,016)
Соединение 41	B (0,353)	Соединение 122	A (0,016)
Соединение 42	A (0,059)	Соединение 123	A (0,051)
Соединение 43	A (0,08)	Соединение 124	A (0,071)
Соединение 44	B (0,301)	Соединение 125	A (0,023)
Соединение 45	B (0,105)	Соединение 126	A (0,039)
Соединение 46	A (0,071)	Соединение 127	A (0,019)
Соединение 47	B (0,11)	Соединение 128	A (0,025)

Соединение 48	A (0,032)	Соединение 129	B (0,125)
Соединение 49	B (0,266)	Соединение 130	B (0,118)
Соединение 50	B (0,133)	Соединение 131	B (0,214)
Соединение 51	A (0,072)	Соединение 132	B (0,296)
Соединение 52	A (0,084)	Соединение 135	A (0,082)
Соединение 53	B (0,182)	Соединение 136	B (0,393)
Соединение 54	A (0,069)	Соединение 138	A (0,075)
Соединение 55	A (0,03)	Соединение 140	A (0,032)
Соединение 56	A (0,061)	Соединение 141	A (0,027)
Соединение 57	A (0,021)	Соединение 142	A (0,033)
Соединение 58	A (0,072)	Соединение 143	B (0,11)
Соединение 59	A (0,092)	Соединение 145	A (0,069)
Соединение 60	A (0,034)	Соединение 146	A (0,095)
Соединение 61	B (0,176)	Соединение 147	B (0,103)
Соединение 62	A (0,028)	Соединение 148	A (0,079)
Соединение 63	A (0,09)	Соединение 149	B (0,116)
Соединение 64	A (0,082)	Соединение 150	A (0,04)
Соединение 65	B (0,129)	Соединение 151	A (0,035)
Соединение 66	A (0,099)	Соединение 152	A (0,068)
Соединение 67	A (0,037)	Соединение 153	A (0,073)
Соединение 68	A (0,066)	Соединение 154	A (0,046)
Соединение 69	A (0,034)	Соединение 155	A (0,043)
Соединение 70	A (0,039)	Соединение 156	A (0,064)
Соединение 71	A (0,029)	Соединение 157	A (0,029)
Соединение 72	A (0,031)	Соединение 158	A (0,026)
Соединение 73	A (0,026)	Соединение 159	A (0,021)
Соединение 74	B (0,313)	Соединение 160	B (0,152)
Соединение 76	A (0,031)	Соединение 162	B (0,134)
Соединение 77	A (0,032)	Соединение 163	A (0,076)
Соединение 78	A (0,051)	Соединение 164	B (0,109)
Соединение 79	B (0,314)	Соединение 166	B (0,115)
Соединение 80	B (0,129)	Соединение 169	B (0,111)
Соединение 81	A (0,071)	Соединение 170	A (0,047)

Соединение 82	A (0,09)	Соединение 171	A (0,077)
Соединение 83	B (0,126)	Соединение 172	A (0,049)
Соединение 84	A (0,043)	Соединение 173	A (0,081)
Контрольное соединение А	B (0,549)	Контрольное соединение В	B (0,658)

Примечание: $A < 0,1 \text{ мкМ}$, $0,1 \text{ мкМ} \leq B < 0,5 \text{ мкМ}$ и $0,5 \text{ мкМ} \leq C < 1 \text{ мкМ}$ в таблице 1.

[0633] Ингибирующая активность исследуемых соединений в отношении пролиферации клеток A431 (WT).

Ингибирующая активность соединений 1, 2, 4 и 6, трифторацетата соединения 7, трифторацетата соединения 14, соединения 18, трифторацетата соединения 23, соединений 24, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 50, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 71, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84 и 85, трифторацетата соединения 86 и соединений 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 116, 117, 118, 119, 121, 125, 126, 133, 137, 138, 139, 143, 145, 146, 147, 148, 150, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 170, 171, 172 и 173 в отношении пролиферации клеток A431 (EGFR-WT), которые показали $IC_{50} \geq 10 \text{ мкМ}$.

Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются надлежащей ингибирующей активностью в отношении пролиферации клеток NCI-H1975 (EGFR-L858R-T790M) и неудовлетворительной ингибирующей активностью в отношении пролиферации клеток A431 (EGFR-WT) и надлежащей селективностью в отношении этих клеток.

Пример исследования 2. Ингибирующая активность в отношении пролиферации клеток Ba/F3-TEL-EGFR-T790M-L858R-C797S

[0634] Клетки Ba/F3-TEL-EGFR-T790M-L858R-C797S культивировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂. Собирали клетки в логарифмической фазе, подсчитывали и высевали в 96-луночный планшет при плотности 2000 клеток/луночка. Добавляли соединения в разных концентрациях и обеспечивали контрольную группу со средой-носителем (клетки плюс DMSO) и группу холостого контроля (среды для культивирования клеток плюс DMSO), где концентрация DMSO в обоих случаях составляла 0,1%. Планшет для культивирования клеток культивировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂ в течение 72 часов. После завершения инкубирования планшет для культивирования клеток удаляли и обеспечивали уравнивание до комнатной температуры в течение 10 мин. В соответствии инструкциями по эксплуатации для набора CellTiter-Glo (Promega, G7573) 50 мкл раствора CTG, который уже был предварительно разморожен и уравновешен до

комнатной температуры, добавляли в каждую лунку и смеси перемешивали до однородности в течение 2 мин с применением шейкера для микропланшетов. Планшет помещали в условия комнатной температуры на 10 мин и затем значения сигнала флуоресценции измеряли с применением считывающего устройства для микропланшетов (SpectraMax Paradigm). Данные по показателю ингибирования клеточной пролиферации обрабатывали исходя из формулы (1). Рассчитывали показатели ингибирования, соответствующие разным концентрациям соединений, и с применением программного обеспечения GraphPad Prism наносили на график кривые показателя ингибирования, и рассчитывали значения IC_{50} , где $RLU_{\text{Лекарственное средство}}$ представлял собой считанное показание для группы, получавшей обработку лекарственным средством, RLU_{Max} представлял собой считанное показание контрольной группы, и RLU_{Min} представлял собой считанное показание холостой группы.

Показатель ингибирования (% инг.) = $(1 - (RLU_{\text{Лекарственное средство}} - RLU_{\text{Min}}) / (RLU_{\text{Max}} - RLU_{\text{Min}})) \times 100\%$ (формула 1)

Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются надлежащей ингибирующей активностью в отношении пролиферации клеток Ba/F3-TEL-EGFR-T790M-L858R-C797S, например IC_{50} соединения 106 составляет 15,6 нМ, и IC_{50} соединения 107 составляет 15,6 нМ.

Пример исследования 3. Ингибирующая активность в отношении пролиферации клеток NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S

[0635] Клетки NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S культивировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂, и среда для культивирования представляла собой RPMI1640+10% FBS+100 мкг/мл гигромицина. Собирали клетки в логарифмической фазе, и корректировку в отношении суспензий клеток осуществляли в соответствии с соответствующей концентрацией не содержащей гигромицин среды для культивирования, и затем их высевали в 96-луночный планшет при плотности 1500 клеток/лунка и с объемом 90 мкл. Добавляли 10 мкл соединений в разных концентрациях и обеспечивали контрольную группу со средой-носителем (клетки плюс DMSO), где концентрация DMSO составляла 0,1%. Планшет для культивирования клеток культивировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂ в течение 72 часов. После завершения инкубирования в соответствии инструкциями по эксплуатации для набора CellTiter-Glo (Promega, G7572) 50 мкл раствора CTG, который уже был предварительно разморожен и уравновешен до комнатной температуры, добавляли в каждую лунку и смеси перемешивали до однородности в течение 2 мин с применением шейкера для микропланшетов. Планшет помещали в

условия комнатной температуры на 10 мин и затем значения сигнала флуоресценции измеряли с применением считывающего устройства для микропланшетов (Envision 2104). Данные по % выживших клеток обрабатывали исходя из формулы (2) и с применением программного обеспечения GraphPad Prism 5.0 и модели нелинейной регрессии наносили на график S-образные кривые зависимости выживания от дозы и рассчитывали значения IC₅₀, где V_{образец} представлял собой считанное показание для группы, получавшей обработку лекарственным средством, и V_{контрольная среда-носитель} представлял собой считанное показание контрольной группы.

$$\% \text{ выживших клеток} = V_{\text{образец}} / V_{\text{контрольная среда-носитель}} \times 100\% \text{ (формула 2)}$$

Таблица 2. Ингибирующая активность соединений в отношении пролиферации клеток NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S

Номер соединения	IC ₅₀ (мкМ)	Номер соединения	IC ₅₀ (мкМ)
Соединение 2	B (0,299)	Соединение 84	A (0,047)
Соединение 6	A (0,027)	Соединение 90	A (0,068)
Трифторацетат соединения 7	A (0,030)	Соединение 92	A (0,065)
Соединение 9	A (0,039)	Соединение 96	A (0,060)
Соединение 18	A (0,024)	Соединение 97	A (0,079)
Трифторацетат соединения 23	A (0,083)	Соединение 99	A (0,057)
Соединение 37	A (0,032)	Соединение 100	A (0,084)
Соединение 45	B (0,364)	Соединение 101	A (0,152)
Соединение 47	A (0,072)	Соединение 102	A (0,152)
Соединение 54	A (0,056)	Соединение 103	A (0,101)
Соединение 57	A (0,065)	Соединение 104	A (0,082)
Соединение 65	A (0,136)	Соединение 106	A (0,112)
Соединение 67	A (0,115)	Соединение 107	A (0,045)
Соединение 68	B (0,280)	Соединение 108	A (0,135)
Соединение 77	A (0,046)	Соединение 112	A (0,127)
Соединение 81	A (0,049)	Соединение 117	A (0,079)
Контрольное соединение А	1,383	Контрольное соединение В	C (0,704)

Примечание: $A < 0,2 \text{ мкМ}$, $0,2 \text{ мкМ} \leq B < 0,5 \text{ мкМ}$ и $0,5 \text{ мкМ} \leq C < 1 \text{ мкМ}$ в таблице 2.

Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются надлежащей ингибирующей активностью в отношении пролиферации клеток NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S, которая несомненно лучше, чем активность контрольных соединений А и В.

Пример исследования 4. Фармакокинетическое исследование на мышах

[0636] Цель исследования: В ходе данного эксперимента мышам ICR однократно вводили внутривенно и внутрижелудочно дозу исследуемых соединений, измеряли показатели концентрации исследуемых соединений в плазме крови мышей и оценивали фармакокинетические характеристики и биологическую доступность исследуемых соединений у мышей.

[0637] Подопытные животные: самцы мышей ICR, 20-25 г, приобретенные у BEIJING HFK BIOSCIENCE CO., LTD., с номером лицензии на использование лабораторных животных SCXK (JING) 2019-0008; или приобретенные у CHENGDU DDOSSY EXPERIMENTAL ANIMALS CO., LTD. (SCXK (CHUAN) 2020-030); или приобретенные у HUNAN SJA LABORATORY ANIMAL CO., LTD. (SCXK (XIANG) 2019-0004).

[0638] Способ проведения эксперимента: в день эксперимента мышей ICR группировали произвольным образом в зависимости от значений их массы тела. Мышей лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 12-14 часов за один день до введения и кормили через 4 часа после введения.

Группа	Информация о введении						
	Исследуемое соединение	Доза вводимого средства* (мг/кг)	Концентрация вводимого средства (мг/мл)	Объем вводимого средства (мл/кг)	Собранный образец	Способ введения	Среденоситель
G1	Соединение по настоящему	2,5	0,5	5	Плазма крови	Внутривенно	10% DMA+10% солютол+ 80%

	изобретению						(солевой раствор) или 5% DMA+5% солютол+ 90% (солевой раствор)
G2	Соединение по настоящему изобретению	1	0,2	5	Плазма крови	Внутривенно	10% DMA+10% солютол+ 80% (солевой раствор)
G3	Соединение по настоящему изобретению	10	1	10	Плазма крови	Перорально (внутрижелудочно)	5% DMSO+5% солютол+ 30% PEG400+60% (20% SBE-CD)

*Доза рассчитана по свободному основанию, и доза для внутривенного введения составляет или 2,5 мг/кг, или 1 мг/кг.

[0639] Отбор образцов: перед введением и после введения кровь отбирали из глазниц мышей в условиях анестезии изофлураном и помещали в пробирку для центрифугирования EDTAK₂. Центрифугирование проводили при 5000 об/мин и 4°C в течение 10 мин и собирали плазму крови.

[0640] Моменты времени для сбора плазмы крови в группах G1 и G2: 0, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч.

моменты времени для сбора плазмы крови в группе G3: 0, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч.

перед проведением анализа и выявлением все образцы хранили при -80°C. Образцы подвергали количественному анализу LC-MS/MS.

Таблица 3-1. Результаты в отношении абсорбции при пероральном введении исследуемых соединений мышам (i.g. введение (10 мг/кг))

Номер соединения	AUC _{0-t} (ч.нг. мл ⁻¹)	Номер соединения	AUC _{0-t} (ч.нг. мл ⁻¹)
Соединение 37	21686	Соединение 71	24666
Соединение 38	3732	Соединение 72	16430
Соединение 39	5995	Соединение 73	13682
Соединение 40	Абсорбция при пероральном введении	Соединение 76	19649
Соединение 42	Абсорбция при пероральном введении	Соединение 81	51014
Соединение 45	59156	Соединение 84	4570
Соединение 46	Абсорбция при пероральном введении	Соединение 87	2342
Соединение 47	30626	Соединение 88	5125
Соединение 48	7791	Соединение 89	8428
Соединение 50	Абсорбция при пероральном введении	Соединение 91	7583
Соединение 54	29840	Соединение 93	4625
Соединение 55	19937	Соединение 95	20810
Соединение 56	28570	Соединение 96	46965
Соединение 58	16267	Соединение 97	42269
Соединение 59	4459	Соединение 99	24957
Соединение 60	3205	Соединение 103	34704
Соединение 62	2314	Соединение 104	47276
Соединение 63	14682	Соединение 117	101122
Соединение 65	62338		

Таблица 3-2. PK данные исследуемых соединений у мышей (i.g. введение (10 мг/кг))

Номер соединения	AUC (нг.ч.мл ⁻¹)	T _{1/2} (ч)
------------------	------------------------------	----------------------

Соединение 68	53240	3,47
Соединение 67	70884	3,86
Соединение 90	35887	4,16
Соединение 77	47347	5,79
Соединение 92	63006	6,88
Соединение 80	81905	10,4
Соединение 98	69837	10,9
Соединение 100	33340	2,49
Соединение 101	117559	12,7
Соединение 102	87882	9,49
Соединение 107	129648	13,9
Соединение 106	144575	18,0
Соединение 108	71014	4,83
Соединение 109	81455	4,53
Соединение 141	86626	5,91
Соединение 142	104039	5,12
Соединение 163	93054	6,68
Контрольное соединение В	2086	1,23
Контрольное соединение А	563	1,54

*Примечание: i.g. — (внутрижелудочное) введение соединений.

Вывод: соединения, синтезированные с применением технологии по настоящему изобретению, имеют определенные характеристики абсорбции при пероральном введении у мышей, которые лучше, чем характеристики контрольных соединений А и В.

Пример исследования 5. Активность разрушения белка EGFR в клетках H1975-EGFR-T790M-L858R-C797S

Способ I

[0641] Получение образца белка. Клетки NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S культивировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂, и среда для культивирования представляла собой RPMI1640+10% FBS+100 мкг/мл гигромицина. Собирали клетки в логарифмической фазе и корректировку в отношении суспензий клеток осуществляли в соответствии с соответствующей концентрацией не содержащей гигромицин среды для культивирования, их высевали в 6-луночный планшет при плотности 200000 клеток/лунка и с объемом 2 мл и культивировали в течение ночи в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂. На следующий день добавляли соединения в разных концентрациях. Обеспечивали контрольные лунки с DMSO, где концентрация DMSO в лунках составляла 0,1%. 6-луночный планшет культивировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂ в течение 72 ч и затем добавляли 30 мкл лизатов RIPA (Beyotime, Cat. P0013B), содержащих ингибиторы протеазы (Beyotime, Cat. P0013B). Смеси лизировали на льду в течение 30 мин. Центрифугирование проводили при 13000 об/мин при 4°C в течение 20 мин со сбором надосадочной жидкости в качестве образцов белка и количественное определение белка проводили с помощью способа ВСА. Получали образцы для выявления посредством вестерн-блоттинга.

[0642] Выявление посредством вестерн-блоттинга: 20 мкг образцов белка добавляли в каждую лунку, подвергали электрофорезу в полиакриламидном геле и переносили на мембрану, а затем добавляли разбавленные антитела к EGFR (CST, Cat. 4267S) и NADPH (Kangchen, Cat. KC-5G4) и инкубировали в течение ночи при 4°C. После промывания мембраны добавляли разбавленные козы антитела к IgG кролика (Licor, Cat. 926-32211) и козы антитела к IgG мыши (Licor, Cat. 926-68070) и инкубировали в темноте в течение 45 мин. Сканирование и выявление при длинах волн 700 нм и 800 нм проводили с помощью системы визуализации в дальней области инфракрасного спектра (Odyssey).

[0643] В соответствии с формулой (3) уровень экспрессии белка EGFR в клетках относительно контрольной группы, получающей DMSO, рассчитывали после инкубирования с соединениями с разными концентрациями, где EGFR_{соединение} представляло собой значение флуоресценции белка EGFR после инкубирования с

соединениями, и $EGFR_{\text{среда-носитель}}$ представляло собой значение флуоресценции белка EGFR в контрольной группе, получающей DMSO. С применением программного обеспечения Origin 9.2 рассчитывали значения DC_{50} концентрации лекарственного средства, когда уровень экспрессии белка EGFR составлял 50% относительно контрольной группы, получающей DMSO.

$$\% EGFR = EGFR_{\text{соединение}} / EGFR_{\text{среда-носитель}} \times 100\% \text{ формула (3)}$$

Способ II

[0644] Получение образца белка. Клетки NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S культивировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂, и среда для культивирования представляла собой RPMI1640+10% FBS+100 мкг/мл гигромицина. Собирали клетки в логарифмической фазе и корректировку в отношении суспензий клеток осуществляли в соответствии с соответствующей концентрацией не содержащей гигромицин среды для культивирования, их высевали в 6-луночный планшет при плотности 350000 клеток/лунка и с объемом 2 мл и культивировали в течение ночи в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂. На следующий день добавляли соединения в разных концентрациях. Обеспечивали контрольные лунки с DMSO, где концентрация DMSO в лунках составляла 0,1%. 6-луночный планшет культивировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂ в течение 48 ч и затем добавляли 30 мкл лизатов RIPA (Beyotime, Cat. P0013B), содержащих ингибиторы протеазы (Beyotime, Cat. P0013B). Смеси лизировали на льду в течение 30 мин. Центрифугирование проводили при 13000 об/мин при 4°C в течение 20 минут со сбором надосадочной жидкости в качестве образцов белка и количественное определение белка проводили с помощью способа BCA. Получали образцы для выявления посредством вестерн-блоттинга.

[0645] Выявление посредством вестерн-блоттинга: 20 мкг образцов белка добавляли в каждую лунку, подвергали электрофорезу в полиакриламидном геле и переносили на мембрану, а затем добавляли разбавленные антитела к EGFR (CST, Cat. 4267S) и NADPH (Kangchen, Cat. KC-5G4) и инкубировали в течение ночи при 4°C. После промывания мембраны добавляли разбавленные козы антитела к IgG кролика (Licor, Cat. 926-32211) и козы антитела к IgG мыши (Licor, Cat. 926-68070) и инкубировали в темноте в течение 45 мин. Сканирование и выявление при длинах волн 700 нм и 800 нм проводили с помощью системы визуализации в дальней области инфракрасного спектра (Odyssey).

[0646] В соответствии с формулой (3) уровень экспрессии белка EGFR в клетках относительно контрольной группы, получающей DMSO, рассчитывали после инкубирования с соединениями с разными концентрациями, где $EGFR_{\text{соединение}}$

представляло собой значение флуоресценции белка EGFR после инкубирования с соединениями, и EGFR_{среда-носитель} представляло собой значение флуоресценции белка EGFR в контрольной группе, получающей DMSO. С применением программного обеспечения Origin 9.2 рассчитывали значения DC₅₀ концентрации лекарственного средства, когда уровень экспрессии белка EGFR составлял 50% относительно контрольной группы, получающей DMSO.

$$\% \text{ EGFR} = \text{EGFR}_{\text{соединение}} / \text{EGFR}_{\text{среда-носитель}} \times 100\% \text{ формула (3)}$$

Таблица 4. Результаты активности разрушения, обеспечиваемого соединениями, в отношении белка EGFR в клетках NCI-H1975 EGFR-L858R-T790M-C797S

Номер соединения	Исследуемый способ	DC ₅₀ (мкМ)	Номер соединения	Исследуемый способ	DC ₅₀ (мкМ)
Соединение 2	Способ I	A	Соединение 96	Способ I	A
Трифторацетат соединения 23	Способ I	A	Соединение 97	Способ I	A
Соединение 37	Способ I	A	Соединение 99	Способ I	A
Соединение 54	Способ I	A	Соединение 100	Способ I	A
Соединение 57	Способ I	A	Соединение 102	Способ II	A
Соединение 59	Способ I	A	Соединение 103	Способ II	A
Соединение 60	Способ I	A	Соединение 104	Способ II	A
Соединение 62	Способ I	A	Соединение 106	Способ II	A
Соединение 67	Способ I	A	Соединение 107	Способ II	A
Соединение 68	Способ I	A	Соединение 108	Способ II	A
Соединение 77	Способ I	A	Соединение 109	Способ II	A

Соединение 81	Способ I	A	Соединение 112	Способ II	A
Соединение 84	Способ I	A	Соединение 113	Способ II	A
Соединение 90	Способ I	A	Соединение 116	Способ II	A
Соединение 92	Способ I	A	Соединение 117	Способ II	A

Примечание: $A < 0,1 \text{ мкМ}$, $0,1 \text{ мкМ} \leq B < 0,5 \text{ мкМ}$ и $0,5 \text{ мкМ} \leq C < 1 \text{ мкМ}$ в таблице 4.

Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются надлежащим разрушающим действием в отношении белка EGFR в клетках H1975-EGFR-T790M-L858R-C797S.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где соединение выбрано из соединения, показанного в общей формуле (I),

B-L-K (I),

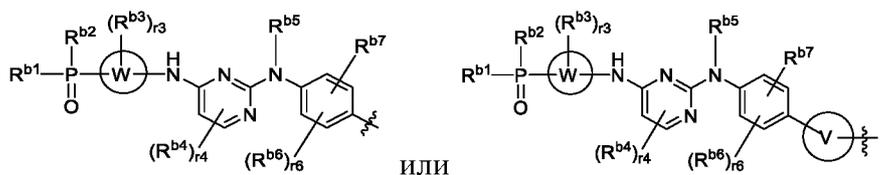
L выбран из связи или нециклического углеводородного радикала $-C_{1-50}$ -, где нециклический углеводородный радикал имеет от 0 до 20 метиленовых звеньев, необязательно дополнительно замененных -Ak- или -Cy-;

каждый -Ak- независимо выбран из $-(CH_2)_q$ -, $-(CH_2)_q-O$ -, $-O-(CH_2)_q$ -, $-(CH_2)_q-NR^L$ -, $-NR^L-(CH_2)_q$ -, $-(CH_2)_q-NR^L C(=O)$ -, $-NR^L(CH_2)_q C(=O)$ -, $-(CH_2)_q-C(=O)NR^L$ -, $-C(=O)$ -, $-C(=O)-(CH_2)_q-NR^L$ -, $-(C\equiv C)_q$ -, $-CH=CH$ -, $-Si(R^L)_2$ -, $-Si(OH)(R^L)$ -, $-Si(OH)_2$ -, $-P(=O)(OR^L)$ -, $-P(=O)(R^L)$ -, $-S$ -, $-S(=O)$ -, $-S(=O)_2$ - или связи, где $-CH_2$ - необязательно дополнительно замещен 0-2 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, CN, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогензамещенного C_{1-6} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-6} алкила или цианозамещенного C_{1-6} алкила;

каждый q независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый R^L независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, 3-7-членного гетероциклила, 3-7-членного циклоалкила, фенила или 5-6-членного гетероарила;

каждый -Cy- независимо выбран из связи, 4-8-членного моногетероциклического кольца, 4-10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5-12-членного спирогетероциклического кольца, 7-10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3-7-членного моноциклоалкила, 4-10-членного конденсированного циклоалкила, 5-12-членного спироциклоалкила, 7-10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5-10-членного гетероарила или 6-10-членного арила, где арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, COOH, CN, NH_2 , =O, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, и гетероарил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N, и необязательно дополнительно замещены 0, 1 или 2 =O, если гетероатом выбран из S;



В выбран из

r_3 выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

r_4 выбран из 0, 1 или 2;

r_6 выбран из 0, 1, 2 или 3;

кольцо W выбрано из C_{6-10} карбоцикла, 5–10-членного гетероцикла, C_{6-10} ароматического кольца или 5–10-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N;

кольцо V выбрано из 4–10-членного гетероцикла или C_{3-10} карбоцикла, где гетероцикл или карбоцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила;

каждый из R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из H, OH или C_{1-4} алкила;

каждый R^{b3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 3–6-членного гетероцикла, фенила или 5–6-членного гетероарила, где алкил, алкинил, алкокси, циклоалкил, фенил, гетероциклил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CN, COOH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила, и гетероциклил или гетероарил содержат 1-3 гетероатома, выбранные из O, S или N;

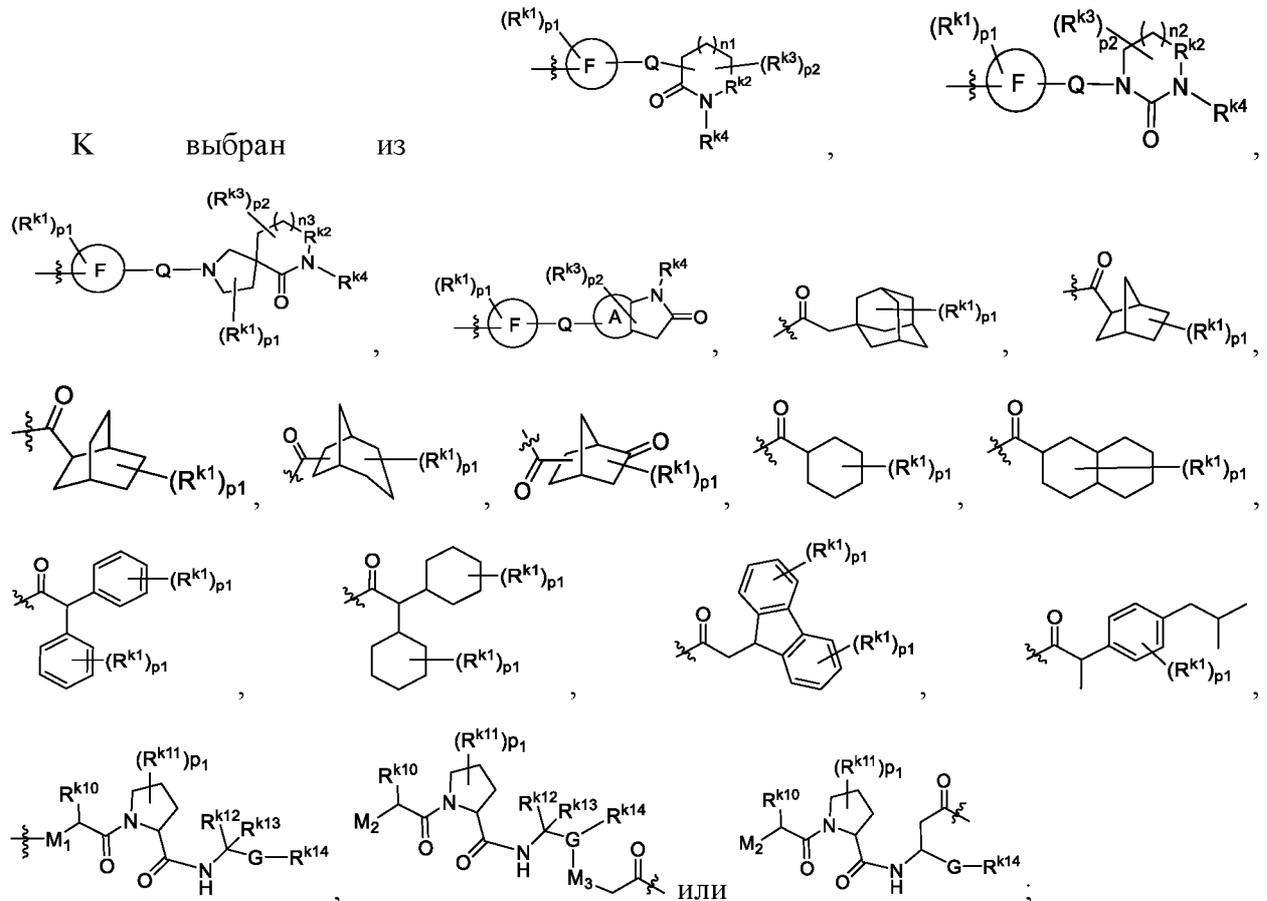
каждый R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

R^{b5} выбран из H или C_{1-4} алкила, где алкил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкинила или C_{1-4} алкокси, где алкил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

R^{b7} выбран из 4–7-членного гетероцикла или C_{3-7} карбоцикла, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, C_{1-4} алкила, дейтерированного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси,

галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила, и гетероцикл или содержит 1-3 гетероатома, выбранные из O, S или N;



каждый R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкила или 3–8-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

или два R^{k3} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3–8-членный карбоцикл или 3–8-членный гетероцикл, и два R^{k1} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3–8-членный карбоцикл или 3–8-членный гетероцикл, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{k4} независимо выбран из H, OH, NH₂, CN, CONH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкила или 3–8-членного гетероциклила, где алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

M_1 выбран из связи, -CH₂-C(=O)NH- или -C(=O)CH₂NH-;

M_2 выбран из -NHC(=O)-C₁₋₆алкила, -NHC(=O)-C₃₋₆циклоалкила или 4–10-членного гетероциклила, где алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, NH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

M_3 выбран из -NH- или -O-;

R^{k10} выбран из C₁₋₆алкила, где алкил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, C₁₋₆алкила или C₃₋₆циклоалкила;

каждый R^{k11} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, SH, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио или -O-C(=O)-C₁₋₆алкила, где алкил, алкокси или алкилтио необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси;

каждый из R^{k12} и R^{k13} независимо выбран из H, C₁₋₆алкила или C₃₋₆циклоалкила, где алкил или циклоалкил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, NH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси;

R^{k14} выбран из 5–6-членного гетероарила, где гетероарил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CF₃, CN,

C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила, и гетероарил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S;

G выбран из 6–10-членного ароматического кольца или 5–10-членного гетероароматического кольца, где ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CF₃, CN, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила, и гетероароматическое кольцо содержит 1-4 гетероатома, выбранные из N, O или S;

каждый из n1, n2 и n3 независимо выбран из 0, 1, 2 или 3;

каждый p1 или p2 независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

2. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, где

L выбран из -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Cy5-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy3-Cy4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-, -Ak1-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-, -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy1-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy1-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Ak5-Cy3-Cy4- или -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Ak5-Cy4-;

каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из -(CH₂)_q-, -(CH₂)_q-O-, -O-(CH₂)_q-, -(CH₂)_q-NR^L-, -NR^L-(CH₂)_q-, -(CH₂)_q-NR^LC(=O)-, -(CH₂)_q-C(=O)NR^L-, -C(=O)-, -

$C(=O)-(CH_2)_q-NR^L-$, $-(C\equiv C)_q-$ или связи, где $-CH_2-$ необязательно дополнительно замещен 0-2 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-4} алкила или цианозамещенного C_{1-4} алкила;

каждый Sy_1 , Sy_2 , Sy_3 , Sy_4 или Sy_5 независимо выбран из связи, 4-7-членного моногетероциклического кольца, 4-10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5-12-членного спирогетероциклического кольца, 7-10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3-7-членного моноциклоалкила, 4-10-членного конденсированного циклоалкила, 5-12-членного спироциклоалкила, 7-10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5-10-членного гетероарила или 6-10-членного арила, где арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, COOH, CN, NH_2 , =O, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, и гетероарил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N, и необязательно дополнительно замещены 0, 1 или 2 =O, если гетероатом выбран из S;

каждый q независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^L независимо выбран из H или C_{1-6} алкила.

3. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 2, где

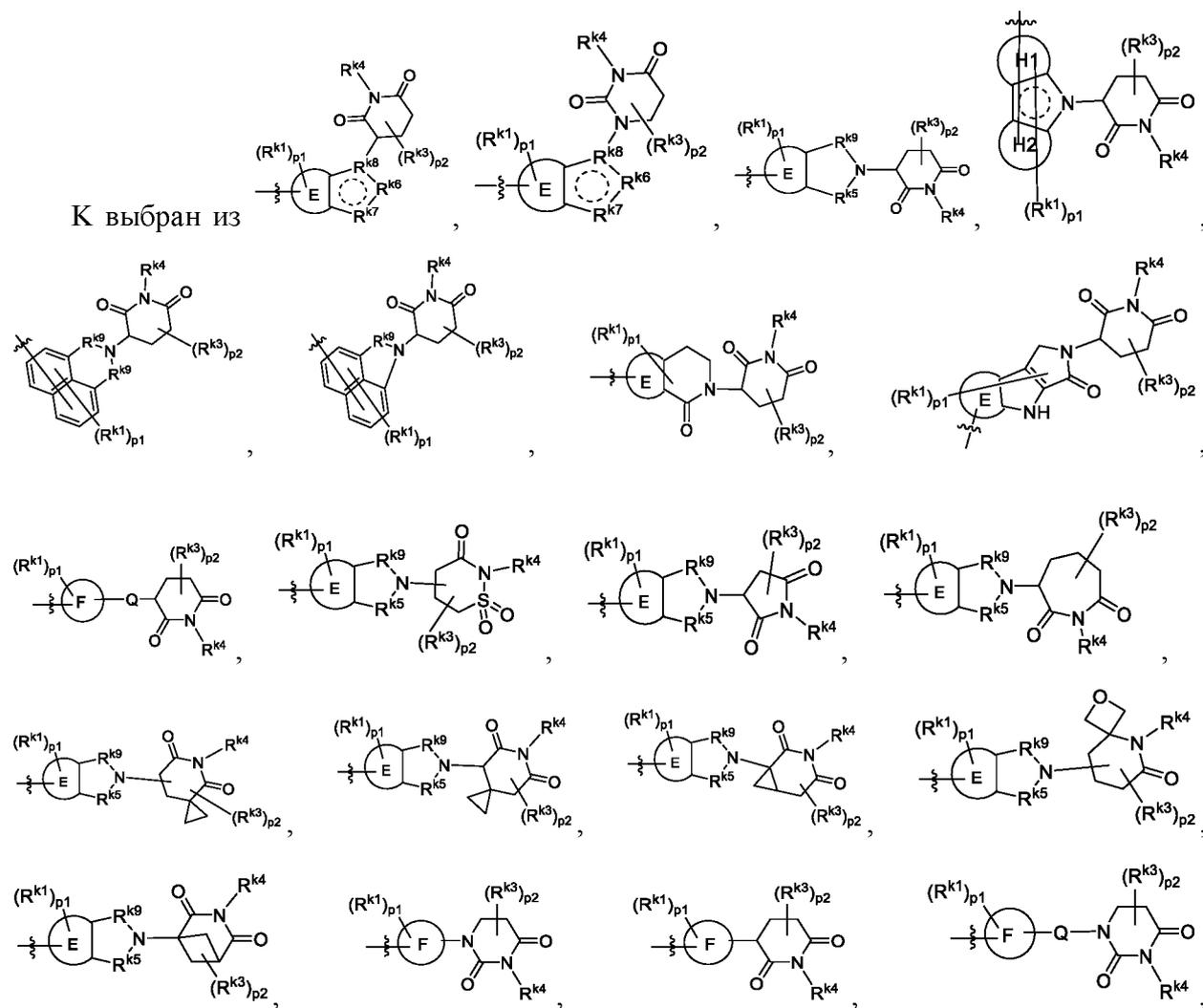
каждый Sy_1 , Sy_2 , Sy_3 , Sy_4 или Sy_5 независимо выбран из связи, 4-7-членного азотсодержащего моногетероциклического кольца, 4-10-членного азотсодержащего конденсированного гетероциклического кольца, 5-12-членного азотсодержащего спирогетероциклического кольца, 7-10-членного азотсодержащего гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3-7-членного моноциклоалкила, 4-10-членного конденсированного циклоалкила, 5-12-членного спироциклоалкила, 7-10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5-10-членного гетероарила или 6-10-членного арила, где моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, COOH, CN, NH_2 , =O, C_{1-4} алкила,

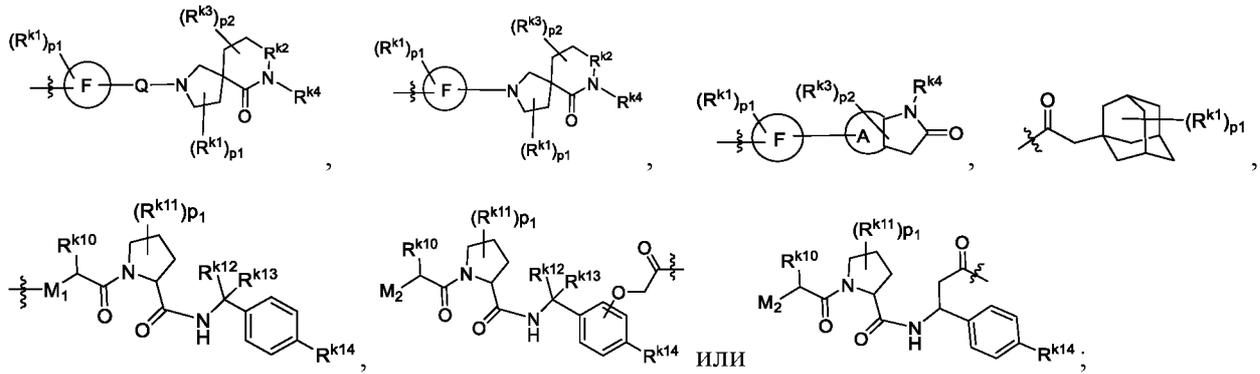
галогензамещенного C₁₋₄-алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄-алкила или C₁₋₄-алкокси, и моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N, и необязательно дополнительно замещены 0, 1 или 2 =O, если гетероатом выбран из S;

каждый R^L независимо выбран из H или C₁₋₄-алкила;

кольцо W выбрано из бензольного кольца, нафталинового кольца, 5–6-членного моноциклического гетероароматического кольца, 9–10-членного конденсированного гетероароматического кольца или 9–10-членного гетероцикла, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1-5 гетероатомов, выбранных из O, S или N;

кольцо V выбрано из 4–6-членного гетероцикла или C₃₋₆-карбоцикла, где гетероцикл или карбоцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, C₁₋₄-алкила, галогензамещенного C₁₋₄-алкила, цианозамещенного C₁₋₄-алкила или C₃₋₆-циклоалкила;





○ представляет собой кольцо, выбранное из ароматического кольца или неароматического кольца;

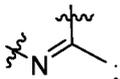
каждый Q независимо выбран из -O-, -S-, -CH₂-, -NR^q-, -CO-, -NR^qCO-, -CONR^q- или 4–7-членного гетероцикла, где гетероцикл необязательно дополнительно замещен 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁-алкила или C₁-алкокси, и гетероцикл содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^q выбран из H или C₁-алкила;

каждый из R^{k1} и R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CF₃, CN, COOH, CONH₂, C₁-алкила или C₁-алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или NH₂;

или два R^{k3} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3–6-членный карбоцикл или 3–7-членный гетероцикл, и два R^{k1} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3–6-членный карбоцикл или 3–7-членный гетероцикл, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0–4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, COOH, CONH₂, C₁-алкила или C₁-алкокси, и гетероцикл содержит 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{k4} независимо выбран из H, OH, NH₂, CF₃, CN или C₁-алкила;

каждый R^{k5} независимо выбран из , C(CH₃)₂, CO, CH₂, SO₂, ,  или ;

каждый R^{k6} независимо выбран из CO, CH, SO, SO₂, CH₂ или N;

каждый R^{k7} независимо выбран из , C(CH₃)₂, CO, CH, N, CH₂, O, S, N(CH₃), N(CH₂CH₃), N(циклопропил) или NH;

каждый R^{k8} независимо выбран из C, N или CH;

каждый R^{k9} независимо выбран из связи, , $C(CH_3)_2$, CO , CH_2 , CH_2CH_2 или SO_2 ;

каждый A, H1 или H2 независимо выбран из C_{3-8} карбоцикла, бензольного кольца, 4–7-членного гетероцикла или 5–6-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый E независимо выбран из C_{3-8} карбоцикла, бензольного кольца, 4–7-членного гетероцикла, 8–12-членного гетероцикла, 7–12-членного гетероароматического кольца или 5–6-членного гетероароматического кольца, где гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержат 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый F независимо выбран из 3–7-членного моноциклоалкила, 4–10-членного конденсированного циклоалкила, 5–12-членного спироциклоалкила, 5–10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 4–7-членного моногетероциклического кольца, 4–10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5–12-членного спирогетероциклического кольца, 5–10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, C_{6-14} арила или 5–10-членного гетероарила, где моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью или гетероарил содержат 1–4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

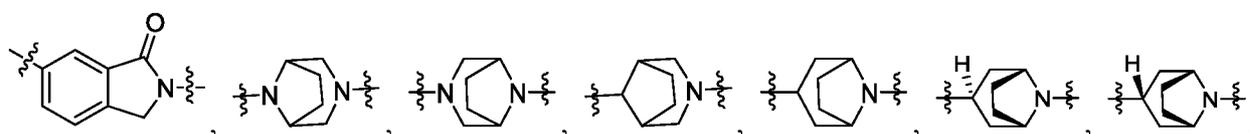
4. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 3, где

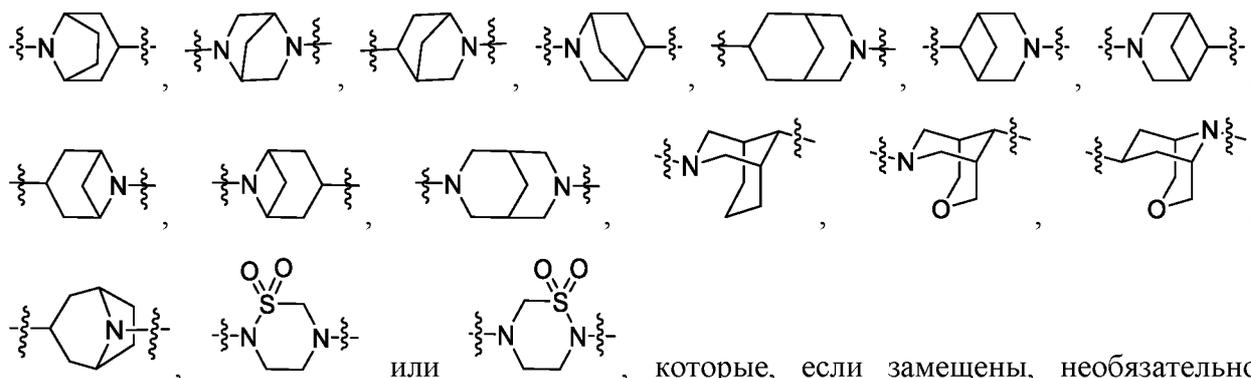
R^L выбран из H, метила или этила;

каждый q независимо выбран из 0, 1 или 2;

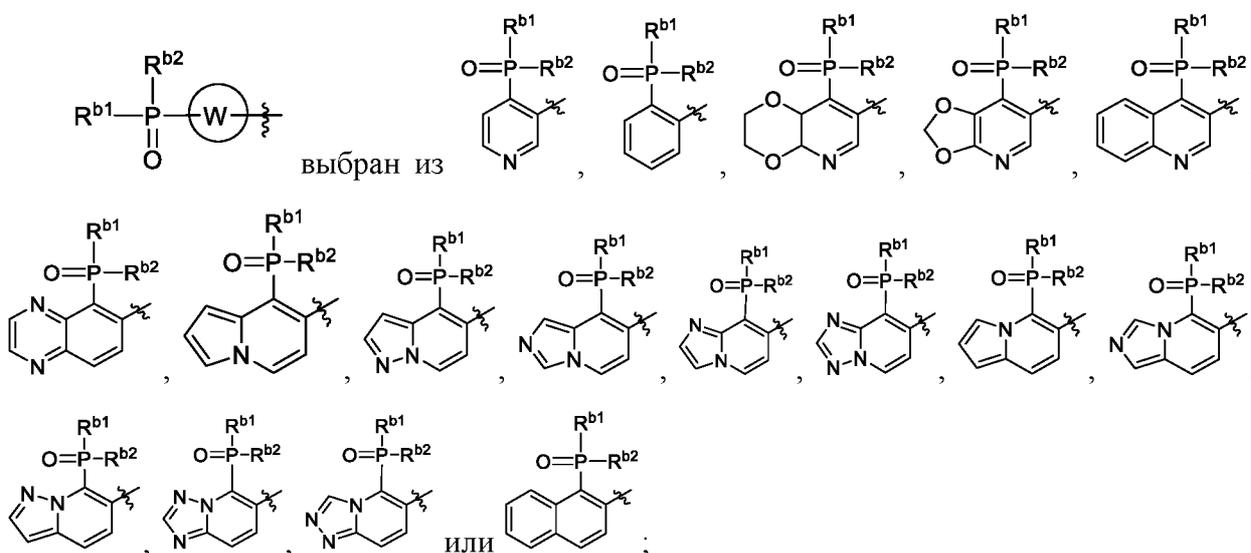
каждый Cy_1 , Cy_2 , Cy_3 , Cy_4 или Cy_5 независимо выбран из связи или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азапентила, азапентилгексена, пиперидина, морфолина, пиперазина, фенила, циклопропила, конденсированного с циклопропилом, циклопропила, конденсированного с циклобутилом, циклопропила, конденсированного с циклопентилом, циклопропила, конденсированного с циклогексилом, циклобутила, конденсированного с циклобутилом циклобутила, конденсированного с циклопентилом, циклобутила, конденсированного с циклогексилом, циклопентила, конденсированного с циклопентилом, циклопентила, конденсированного с циклогексилом, циклогексила, конденсированного с циклогексилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопропилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопропила, соединенного

спиросвязью с циклогексилон, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклогексилон, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклогексилон, циклогексила, соединенного спиросвязью с циклогексилон, циклопропила, конденсированного с азетидинилом, циклопропила, конденсированного с азациклопентилом, циклопропила, конденсированного с азациклогексилон, циклобутила, конденсированного с азетидинилом, циклобутила, конденсированного с азациклопентилом, циклобутила, конденсированного с азациклогексилон, циклопентила, конденсированного с азетидинилом, циклопентила, конденсированного с азациклопентилом, циклопентила, конденсированного с азациклогексилон, циклогексила, конденсированного с азетидинилом, циклогексила, конденсированного с азациклопентилом, циклогексила, конденсированного с азациклогексилон, азетидинила, конденсированного с азетидинилом, азетидинила, конденсированного с азациклопентилом, азетидинила, конденсированного с азациклогексилон, азациклопентила, конденсированного с азетидинилом, азациклопентила, конденсированного с азациклопентилом, азациклопентила, конденсированного с азациклогексилон, азациклогексила, конденсированного с азетидинилом, азациклогексила, конденсированного с азациклопентилом, азациклогексила, конденсированного с азациклогексилон, циклобутила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклогексилон, циклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклогексилон, циклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азациклогексилон, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклогексилон, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азациклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексилон,





которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH, CN, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси;



кольцо V выбрано из азетидинила, азапентацикла, пиперидила или пиперазинила, где азетидинил, азапентацикл, пиперидил или пиперазинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN или C₁₋₄алкила;

каждый из R^{b1} и R^{b2} независимо выбран из метила или этила;

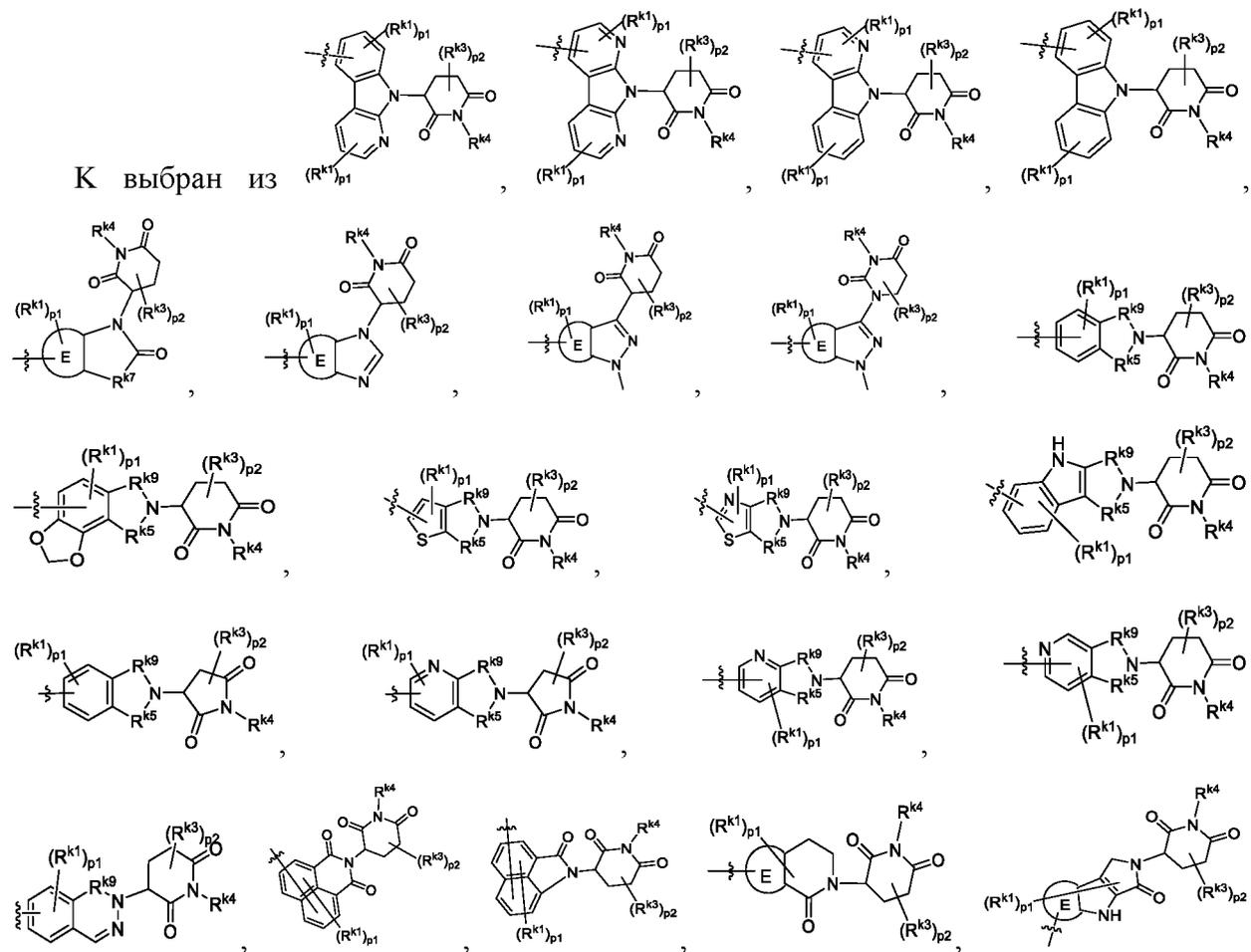
каждый R^{b3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, метила, этила, изопронила, пропила, этинила, метокси, этокси, пропокси, изопронилокси, циклопропила, циклобутила, пентацикла, циклогексила, фенила или 5-6-членного гетероарила, где метил, этил, изопронил, пропил, этинил, метокси, этокси, пропокси, изопронилокси, циклопропил, циклобутил, пентацикл, циклогексил, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила или C₃₋₆циклоалкила, и гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из O, S или N;

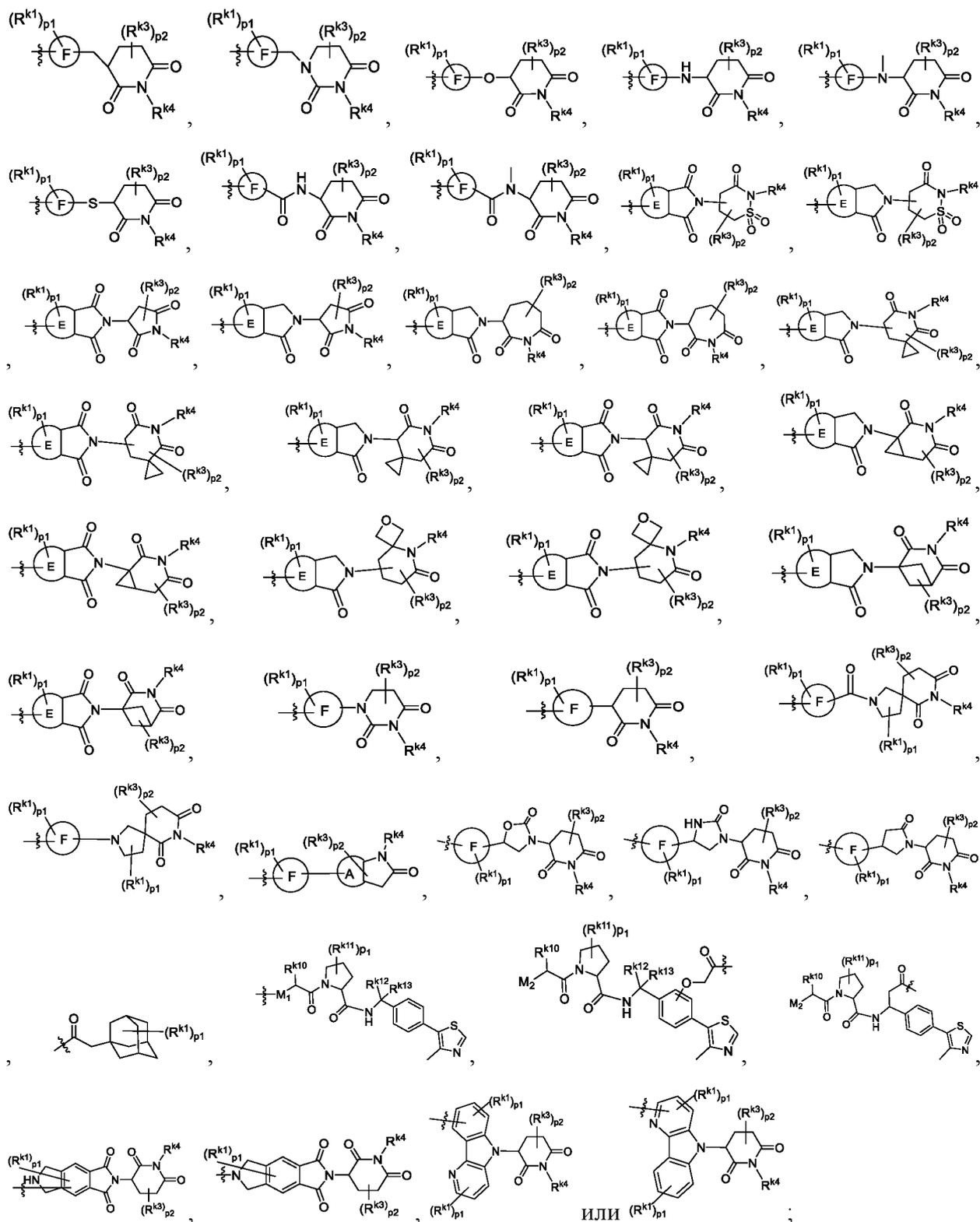
каждый R^{b4} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, метила, этила, изопропила, пропила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси, где метил, этил, изопропил, пропил, метокси, этокси, пропокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

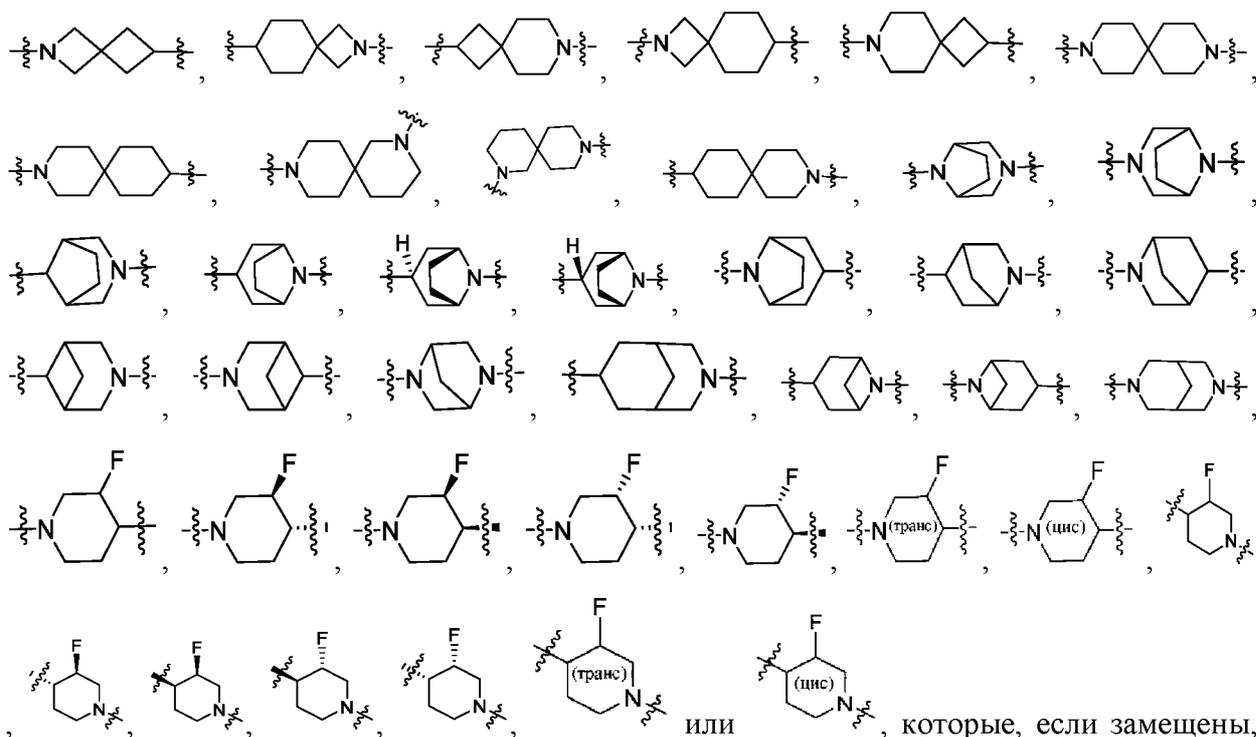
R^{b5} выбран из H;

каждый R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, метила, этила, изопропила, пропила, этинила, метокси, этокси, пропокси или изопропокси, где метил, этил, изопропил, пропил, этинил, метокси, этокси, пропокси или изопропокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

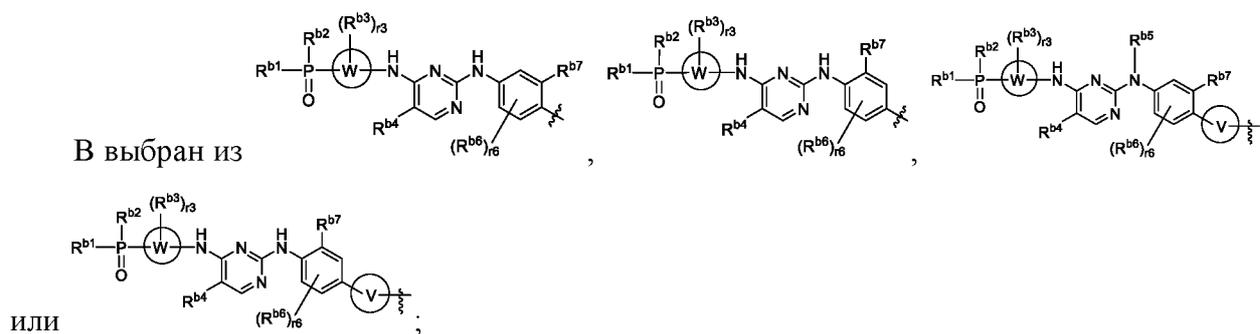
R^{b7} выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пиррола, пиразола, пиридина или фенила, где R^{b7} необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, дейтерированного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогензамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила или C_{3-6} циклоалкила;







которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, CF₃, метила, =O, гидроксиметила, COOH, CN или NH₂;



кольцо V выбрано из пиперидина или пиперазина, где пиперидин или пиперазин необязательно дополнительно замещены 0-2 F;

R^{b1} и R^{b2} выбраны из метила;

K выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице К-1.

6. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 5, где

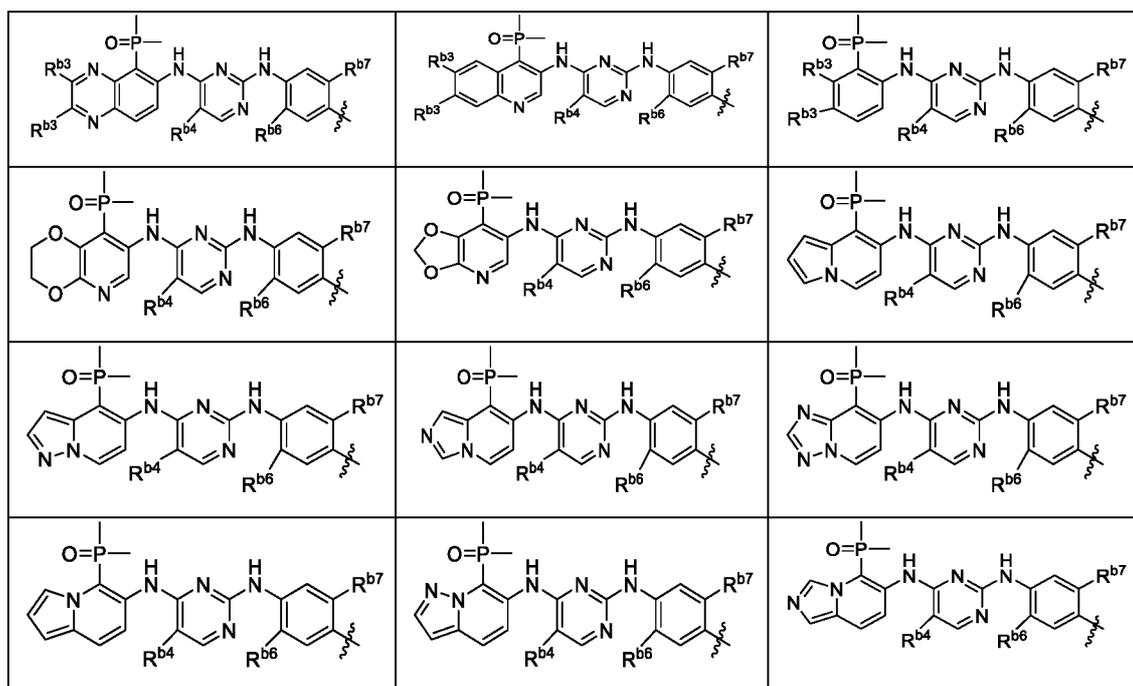
L выбран из -Cy1-, -Cy1-Ak1-, -Cy1-Ak1-Ak2-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-, -Cy1-Ak1-Cy2-, -Cy1-Cy2-Ak2-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-, -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-, -Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Cy2-Cy3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-, -Cy1-Cy2-

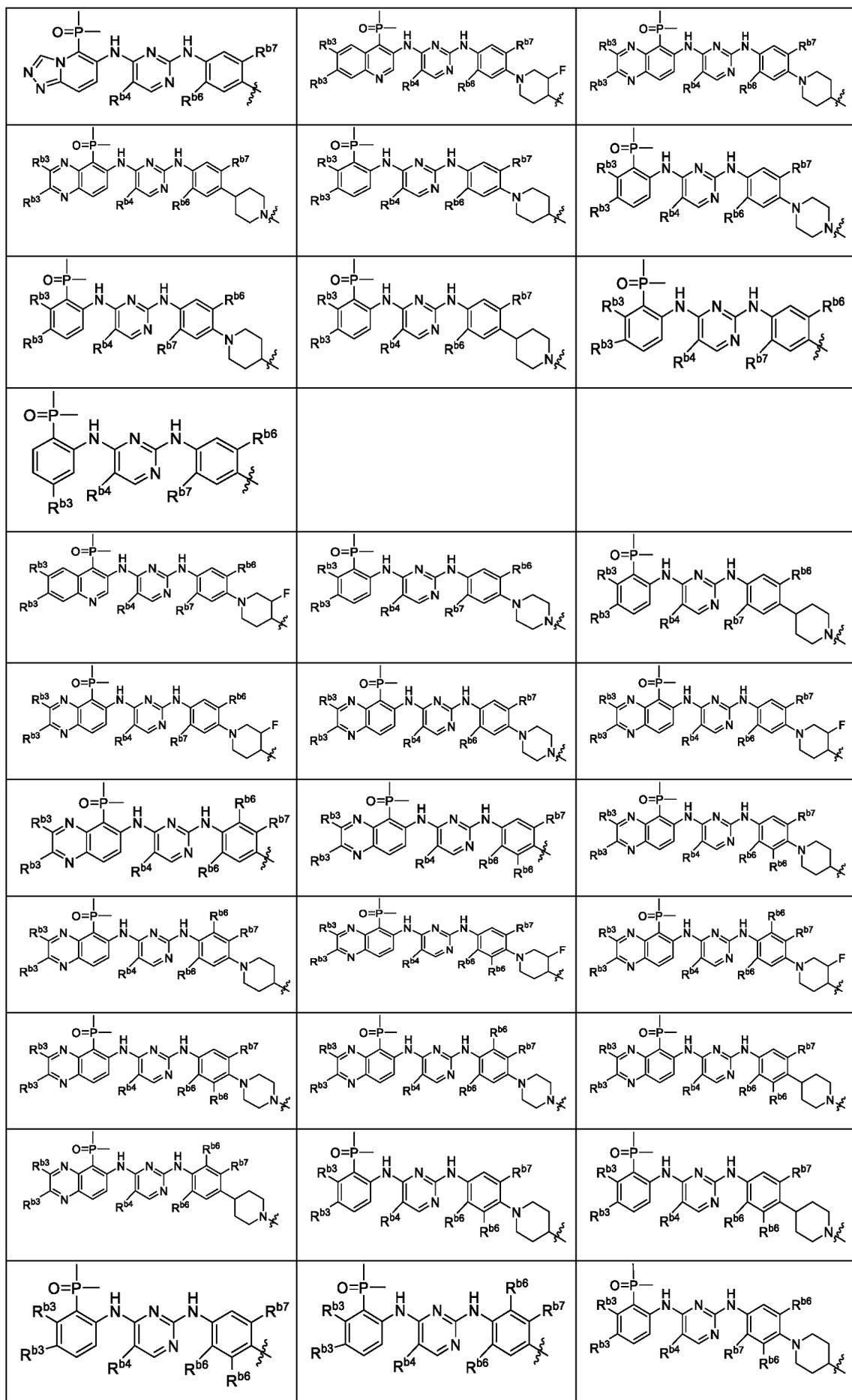
Cy3-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-, -Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-, -Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-, -Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Cy5-, -Ak1-Cy2-Ak2-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-, -Ak1-Ak2-Ak3-, -Ak1-Ak2-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Ak1-Cy2-, -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4- или -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-;

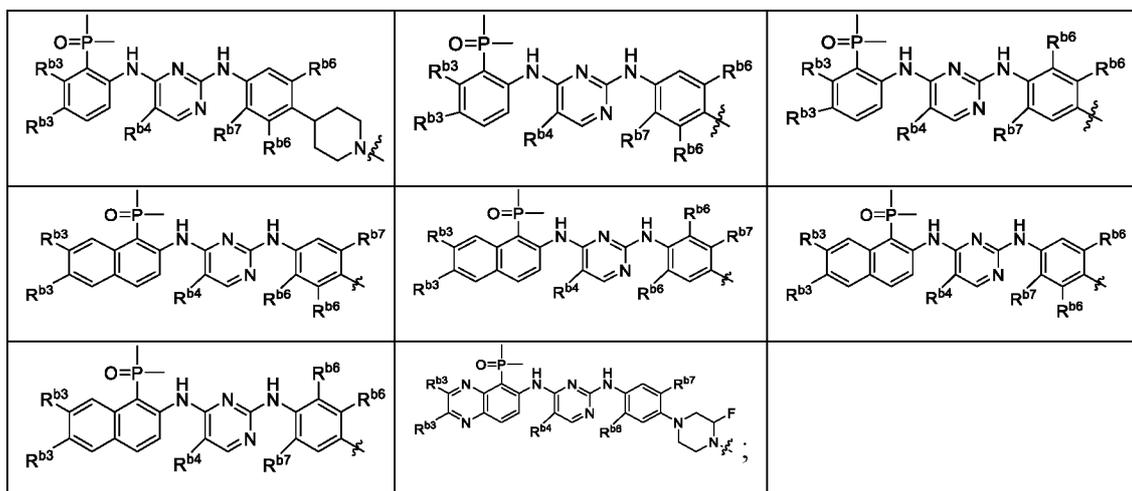
каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -C≡C-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-, -NH-, -CH₂N(CH₃)-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -CH₂CH₂N(CH₃)-, -CH₂CH₂NH-, -NHCH₂CH₂-, -C(=O)-, -C(=O)CH₂NH-, -CH₂C(=O)NH-, -C(=O)N(CH₃)-, -N(CH₃)C(=O)-, -C(=O)NH- или -NHC(=O)-

7. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 6, где L выбран из связи или группы в таблице А, где левая сторона группы связана с В.

8. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 7, где В выбран из одного из следующих структурных фрагментов:







каждый R^{b3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, метила, этила, изопропила, пропила, этинила, метокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, фенила или 5–6-членного гетероарила, где фенил или 5–6-членный гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, метила, этила, метокси или этокси, и гетероарил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^{b4} выбран из H, F, Cl или Br;

каждый R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, метила, этила, метокси или этокси;

R^{b7} выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, пиррола, пиразола, пиридина или фенила, где R^{b7} необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, CH_2D , CHD_2 , CD_3 , метила или этила;

K выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице К-2.

9. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 8, где

V выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице В-1;

K выбран из одного из структурных фрагментов, показанных в таблице К-3.

10. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, где соединение выбрано из одной из структур, показанных в таблице Е-1.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства, метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла по любому

из пп. 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель, необязательно содержащая одно или несколько других химиотерапевтических средств.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, где терапевтически эффективное количество означает, что фармацевтическую композицию вводят в дозе, подходящей для лечения (или предупреждения) заболевания, например от приблизительно 0,5 мкг до приблизительно 50 мг по меньшей мере одного соединения/кг веса тела субъекта, предпочтительно от приблизительно 10 мкг до приблизительно 100 мг/кг веса тела/день.

13. Применение соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства, метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла по любому из пп. 1-10 или композиции по п. 11 или п. 12 в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с активностью или уровнем экспрессии EGFR.

14. Применение соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства, метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла по любому из пп. 1-10 или композиции по п. 11 или п. 12 в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с ингибированием или разрушением EGFR.

15. Применение по п. 13 или п. 14, где заболевание выбрано из рака, предпочтительно немелкоклеточного рака легкого.