

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393130 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.07.22(22) Дата подачи заявки  
2022.05.05(51) Int. Cl. A61K 47/55 (2017.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 495/00 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61K 31/53 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 35/02 (2006.01)  
A61P 37/02 (2006.01)

## (54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ НАЦЕЛЕННОЙ ДЕГРАДАЦИИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

(31) 63/184,439

(32) 2021.05.05

(33) US

(86) PCT/US2022/027888

(87) WO 2022/235945 2022.11.10

(71) Заявитель:

БАЙОДЖЕН МА ИНК.; С4  
ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

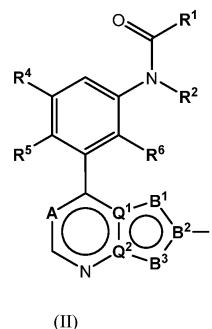
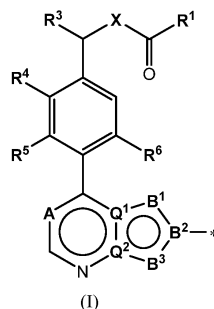
(72) Изобретатель:

Гукиан Кевин М., Стефан Эрик,  
Андерсон Кори Дон, Ахн Джае  
Янг, О'Шеа Морган Велзель, Яп  
Джереми Л., Чэнг Синьпэнг, Хопкинс  
Брайан Т., Маркс Исаак, Невалайнен  
Марта (US)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (A): ВТК-L-DSM (A), или их фармацевтически приемлемой соли, где DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, который ковалентно присоединен к линкеру L, L представляет собой линкер, который ковалентно присоединяет ВТК к DSM, и ВТК представляет собой связывающий фрагмент Vtk, представленный формулой (I) или формулой (II), который ковалентно присоединен к линкеру L



где все переменные определены в изобретении. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, способны активировать селективное убиквитинирование белков Vtk через убиквитин-протеасомный путь (UPP) и вызывать деградацию белков Vtk. Настоящее изобретение также относится к способам лечения расстройств, реагирующих на модуляцию активности Vtk и/или деградацию Vtk с помощью по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе.

A1

202393130

202393130

A1

## СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ НАЦЕЛЕННОЙ ДЕГРАДАЦИИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

### РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает преимущество даты подачи в соответствии с 35 U.S.C. § 119(e) предварительной заявки США № 63/184,439, поданной 5 мая 2021, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Предусмотрены определенные средства, которые нацелены на деградацию тирозинкиназы Брутона (Btk), а также способы получения и применения таких средств.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Деградация белков представляет собой высокорегулируемый и важный процесс, поддерживающий клеточный гомеостаз. Селективное распознавание и удаление поврежденных, неправильно сформированных или избыточных белков осуществляется через убиквитин-протеасомный путь (UPP). UPP играет центральную роль в регуляции почти всех клеточных процессов, включая обработку антигенов, апоптоз, биогенез органелл, клеточный цикл, транскрипцию и репарацию ДНК, дифференциацию и развитие, иммунный ответ и воспаление, нейро- и мышечную дегенерацию, морфогенез нейронных сетей, модуляцию рецепторов клеточной поверхности, ионных каналов и секреторного пути, ответ на стресс и внеклеточные модуляторы, биогенез рибосом и вирусную инфекцию.

Ковалентное присоединение нескольких молекул убиквитина убиквитинлигазой E3 к концевому остатку лизина маркирует белок для деградации протеасомой, где белок расщепляется на мелкие пептиды и, в конечном счете, на составляющие его аминокислоты, которые служат элементами структуры для новых белков. Существует более 600 убиквитинлигаз E3, облегчающих убиквитинирование различных белков *in vivo*, которые можно разделить на четыре семейства: НЕСТ-домены E3, U-боксы E3, мономерные RING E3 и мультисубъединичные E3.

Известно, что убиквитин-протеасомный путь (UPP) может быть использован для терапевтического воздействия с помощью химерных соединений, способных активировать убиквитинирование белка-мишени, где химерное соединение содержит элемент связывания белка-мишени, ковалентно связанный с элементом распознавания убиквитинирования. Такие химерные соединения, способные связывать белок-мишень и убиквитинлигазу, могут вызывать селективную деградацию белка-мишени через UPP. Например, открытие того, что талидомид связывается с убиквитинлигазой E3 цереблон, привело к появлению

исследований по включению талидомида и определенных производных в химерные соединения для направленного разрушения белков.

Протеинкиназы представляют собой большое мультигенное семейство, состоящее из более чем 500 белков, которые играют критическую роль в развитии и лечении ряда заболеваний человека в онкологии, неврологии и иммунологии. Тес-киназы представляют собой нерецепторные тирозинкиназы, состоящие из пяти членов (Тес (тирозинкиназа, экспрессируемая в гепатоцеллюлярной карциноме), Vtk (тирозинкиназа Брутона), Itk (интерлейкин-2 (IL-2)-индуцибельная Т-клеточная киназа; также известна как Emt или Tsk), Rlk (киназа лимфоцитов в стадии покоя; также известна как Tхк) и Vmх (ген тирозинкиназы костного мозга на хромосоме X; также известен как Etk)), и которые экспрессируются преимущественно в гемопоэтических клетках, хотя экспрессия Vmх и Тес была обнаружена в эндотелиальных клетках и клетках печени. Тес киназы (Itk, Rlk и Тес) экспрессируются в Т-клетках и активируются далее от Т-клетки, вовлеченной в регуляцию активации, пролиферации и дифференциации В-клеток. Более конкретно, Vtk содержит PH-домен, который связывает фосфатидилинозитол (3,4,5)-трисфосфат (PIP3). Связывание PIP3 побуждает Vtk фосфорилировать фосфолипазу C (PLC $\gamma$ ), которая, в свою очередь, гидролизует PIP2 с образованием двух вторичных мессенджеров - инозитолтрифосфата (IP3) и диацилглицерина (DAG), активирующих протеинкиназу PKC, которая затем индуцирует дополнительную передачу сигналов В-клеткам. Мутации, нарушающие ферментативную активность Vtk, приводят к развитию синдрома XLA (X-сцепленной агаммаглобулинемии), первичного иммунодефицита. Поскольку Тес-киназы играют важнейшую роль в процессах передачи сигналов как от В-клеток, так и от Т-клеток, Тес-киназы являются мишенями, представляющими интерес для лечения аутоиммунных расстройств.

Учитывая, что Vtk играет важную роль в передаче сигналов от В-клеток, существует большая потребность в разработке химерных соединений, способных активировать убиквитинирование и деградацию белков Vtk. Объектом настоящего изобретения являются новые соединения, способы, композиции и способы изготовления, которые пригодны для селективной деградации белка Vtk *in vivo* через убиквитин-протеасомный путь (UPP).

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (A):



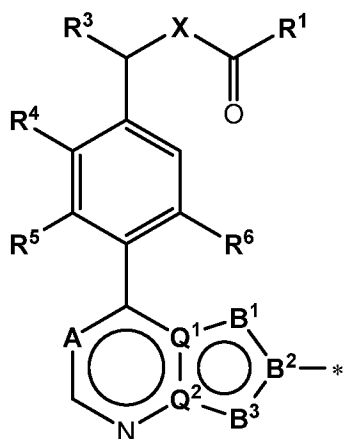
или его фармацевтически приемлемой соли, где:

DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, который

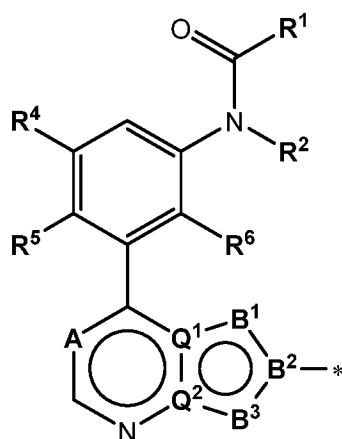
ковалентно присоединен к линкеру L,

L представляет собой линкер, который ковалентно присоединяет ВТК к DSM; и

ВТК представляет собой связывающий фрагмент Vtk, представленный формулой (I) или формулой (II), который ковалентно присоединен к линкеру L:



(I)



(II)

или его фармацевтически приемлемой солью, где:

A выбран из CR<sup>7</sup> и N;

B<sup>1</sup> выбран из CR<sup>8</sup>, N и NR<sup>8</sup>;

B<sup>2</sup> представляет собой C или N;

B<sup>3</sup> выбран из CR<sup>8</sup>, N, NR<sup>8</sup> и S;

один из Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> представляет собой N, а другой представляет собой C; или оба Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> представляют собой C;

X выбран из O и NR<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из -N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub> алкила, 3-7-членного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного моноциклического гетероциклила, 7-10-членного бициклического карбоциклила и 7-10-членного бициклического гетероциклила; где каждый C<sub>1-10</sub> алкил, 3-7-членный моноциклический карбоциклил, 3-7-членный моноциклический гетероциклил, 7-10-членный бициклический карбоциклил и 7-10-членный бициклический гетероциклил, представленный R<sup>1</sup>, необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R<sup>10</sup>;

R<sup>1a</sup> в каждом случае независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил и C<sub>2-6</sub> алкинил, представленный R<sup>1a</sup>, необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R<sup>10</sup>;



или альтернативно два  $R^{1a}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членный моноциклический гетероцикл, который необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  в каждом случае независимо выбран из H, галогена,  $-OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^{10}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{15}$ ;

или альтернативно два  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо A, которое выбрано из 3-7-членного моноциклического карбоцикла, 3-7-членного моноциклического гетероцикла, 7-10-членного бициклического карбоцикла и 7-10-членного бициклического гетероцикла, где кольцо A необязательно замещено одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{15}$ ;

$R^{10a}$  в каждом случае независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла;

$R^{15}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена,  $-CN$ , 3-7-членного моноциклического карбоцикла и  $-OR^{15a}$ ; где  $C_{1-6}$  алкил и 3-7-членный моноциклический карбоцикл, представленный  $R^{15}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{15a}$ ; или два  $R^{15}$ , взятые вместе с их промежуточным атомом, образуют 3-7-членный моноциклический карбоцикл или 4-6-членный моноциклический гетероцикл;

$R^{15a}$  выбран из H, галогена и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

$R^2$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

$R^3$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $-C(O)N(R^{3a})_2$ ,  $-C(O)OR^{3a}$  и  $-C(O)R^{3a}$ , где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, представленный  $R^3$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{30}$ ;

$R^{3a}$  в каждом случае независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, представленный  $R^{3a}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{30}$ ;

$R^{30}$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $-OR^{30a}$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла;

$R^{30a}$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила;

или альтернативно  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо В, которое выбрано из 3-7-членного моноциклического гетероциклила и 7-14-членного бициклического гетероциклила; где кольцо В необязательно замещено одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{200}$ ;

или альтернативно  $R^2$  и  $R^3$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо С, которое выбрано из 3-7-членного моноциклического гетероциклила и 7-10-членного бициклического гетероциклила; где кольцо С необязательно замещено одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{200}$ ;

$R^{200}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоциклила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила, галогена,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{200a}$ ,  $-C(O)_2R^{200a}$ ,  $-C(O)N(R^{200a})_2$ ,  $-N(R^{200a})_2$ ,  $-N(R^{200a})C(O)R^{200a}$ ,  $-N(R^{200a})C(O)_2R^{200a}$ ,  $-N(R^{200a})C(O)N(R^{200a})_2$ ,  $-N(R^{200a})S(O)_2R^{200a}$ ,  $-OR^{200a}$ ,  $-OC(O)R^{200a}$ ,  $-OC(O)N(R^{200a})_2$ ,  $-SR^{200a}$ ,  $-S(O)R^{200a}$ ,  $-S(O)_2R^{200a}$ ,  $-S(O)N(R^{200a})_2$ ,  $-S(O)_2N(R^{200a})_2$ ; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоциклил, 4-6-членный моноциклический гетероциклил, представленный  $R^{200}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{250}$ ; или два  $R^{200}$ , взятые вместе с их промежуточным атомом, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил или 3-7-членный моноциклический карбоциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{250}$ ;

$R^{200a}$  в каждом случае независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, представленный  $R^{200a}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{250}$ ;

$R^{250}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена и  $-OR^{250a}$ ;

$R^{250a}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^4$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоциклила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила, галогена,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{4a}$ ,  $-SR^{4a}$ ,  $-N(R^{4a})_2$ ,  $-C(O)R^{4a}$ ,  $-C(O)OR^{4a}$ ,  $-S(O)R^{4a}$ ,  $-S(O)_2R^{4a}$ ,  $-C(O)N(R^{4a})_2$ ,  $-SO_2N(R^{4a})_2$ ,  $-OC(O)R^{4a}$ ,  $-N(R)C(O)R^{4a}$ ,  $-N(R)C(O)OR^{4a}$ ,  $-N(R)SO_2R^{4a}$  и  $-OC(O)N(R^{4a})_2$ ; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный

моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^4$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{40}$ ;

$R^{4a}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^{4a}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{40}$ ;

$R^{40}$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $-OR^{40a}$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^{40}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{45}$ ;

$R^{40a}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{45}$ ;

$R^{45}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена и  $-OR^{45a}$ ;

$R^{45a}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

или альтернативно  $R^3$  и  $R^4$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо D, которое выбрано из 5-7-членного моноциклического карбоцикла и 5-7-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S; где кольцо D необязательно замещено одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{300}$ ;

$R^{300}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла, 4-6-членного моноциклического гетероцикла, галогена,  $-C(O)R^{300a}$ ,  $-OR^{300a}$  и  $-S(O)_2R^{300a}$ ; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^{300}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{350}$ ;

$R^{300a}$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл

и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^{300a}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{350}$ ;

$R^{350}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{350a}$ ,  $-C(O)N(R^{350a})_2$ ,  $-C(R^{350a})_2N(R^{350a})_2$  и  $-OR^{350a}$ ;

$R^{350a}$  в каждом случае независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами галогена, или два  $R^{350a}$ , вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и O;

$R^5$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, галогена и  $-OR^{5a}$ , где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, представленный  $R^5$ , необязательно замещены одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) атомами галогена;

$R^{5a}$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-6-членный моноциклический карбоцикл, представленный  $R^{5a}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) атомами галогена;

$R^6$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, галогена,  $-OR^{6a}$ , где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, представленный  $R^6$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) атомами галогена;

$R^{6a}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-6-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-6-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^{6a}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) атомами галогена;

$R^7$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $-CN$ ,  $-OR^{7a}$ ,  $-C(O)N(R^{7a})_2$ ,  $-C(O)OR^{7a}$  и  $-C(O)R^{7a}$ , где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, представленный  $R^7$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{70}$ ;

$R^{7a}$  в каждом случае независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^{7a}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{70}$ ;

$R^{70}$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $-OR^{70a}$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного

моноциклического гетероцикла; где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный R<sup>70</sup>, необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R<sup>75</sup>;

R<sup>70a</sup> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный R<sup>70a</sup>, необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R<sup>75</sup>;

R<sup>75</sup> в каждом случае независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, галогена и -OR<sup>75a</sup>;

R<sup>75a</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил;

R<sup>8</sup> в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, -CN, -C(O)R<sup>8a</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, -C(O)N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>8a</sup>)C(O)R<sup>8a</sup>, -N(R<sup>8a</sup>)C(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, -N(R<sup>8a</sup>)C(O)N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>8a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, -OR<sup>8a</sup>, -OC(O)R<sup>8a</sup>, -OC(O)N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>8a</sup>, -S(O)R<sup>8a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, -S(O)N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>, 3-7-членного моноциклического карбоцикла, 4-6-членного моноциклического гетероцикла и 7-10-членного бициклического гетероцикла; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 4-6-членный моноциклический гетероцикл и 7-10-членный бициклический гетероцикл, представленный R<sup>8</sup>, необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R<sup>80</sup>;

R<sup>8a</sup> в каждом случае независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный R<sup>8a</sup>, необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R<sup>80</sup>; или два R<sup>8a</sup>, взятые вместе с их промежуточным атомом, образуют 4-6-членный моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R<sup>80</sup>;

R<sup>80</sup> в каждом случае независимо выбран из галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, -CN, -C(O)R<sup>80a</sup>, -C(O)<sub>2</sub>R<sup>80a</sup>, -C(O)N(R<sup>80a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>80a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>80a</sup>)C(O)R<sup>80a</sup>, -N(R<sup>80a</sup>)C(O)<sub>2</sub>R<sup>80a</sup>, -N(R<sup>80a</sup>)C(O)N(R<sup>80a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>80a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>80a</sup>, -OR<sup>80a</sup>, -OC(O)R<sup>80a</sup>, -OC(O)N(R<sup>80a</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>80a</sup>, -S(O)R<sup>80a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>80a</sup>, -S(O)N(R<sup>80a</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>80a</sup>)<sub>2</sub>, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный R<sup>80</sup>, необязательно

замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R<sup>85</sup>; или два R<sup>80</sup>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу (-C=O-);

R<sup>80a</sup> в каждом случае независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, 3-6-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, представленный R<sup>80a</sup>, необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R<sup>85</sup>;

R<sup>85</sup> в каждом случае независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, галоген и -OR<sup>85a</sup>;

R<sup>85a</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил; и

—\* представляет связь с линкером L.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения расстройства, реагирующего на модуляцию активности Vtk и/или деградацию Vtk, у субъекта, предусматривающим введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе. Настоящее изобретение также предусматривает применение по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения расстройства, реагирующего на модуляцию активности Vtk и/или деградацию Vtk. Также представлены соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли для применения при лечении расстройства, реагирующего на модуляцию активности Vtk и/или деградацию Vtk. Способы получения описанных в данном документе соединений и любые синтетические промежуточные соединения также включены в настоящее изобретение.

Другие признаки или преимущества будут очевидны из следующего подробного описания нескольких вариантов осуществления, а также из прилагаемой формулы изобретения.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, способны активировать селективное убиквитинирование белков Vtk через убиквитин-протеасомный путь (UPP) и вызывать деградацию белков Vtk. В некоторых вариантах осуществления соединения или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в данном документе, могут модулировать активности Vtk.

## **I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Соединения описаны с использованием стандартной номенклатуры. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится настоящее изобретение.

Формы единственного числа не обозначают количественное ограничение, а скорее обозначают присутствие по меньшей мере одного из упомянутых элементов. Перечисление диапазонов значений просто предназначено для того, чтобы служить кратким способом индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в этот диапазон, если в настоящем документе не указано иное, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в настоящем документе. Конечные точки всех диапазонов включены в диапазон и независимо комбинируются. Все описанные в данном документе способы можно выполнять в приемлемом порядке, если в данном документе не указано иное или если это явно не противоречит контексту. Употребление примеров или иллюстративных формулировок (например, «такой как») предназначено только для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не накладывает ограничения на объем настоящего изобретения, если не заявлено иное.

Используемый в данном документе термин «алкил» относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту. В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от 6 до 20 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил или н-гексил.

«Алкенил» относится к ненасыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной и имеет по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. В некоторых вариантах осуществления алкенильные группы имеют от 2 до 20 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода или от 2 до 6 атомов углерода. Алкенильная группа может содержать 1, 2 или 3 двойные углерод-углеродные связи или более. Примеры алкенильных групп включают этенил, н-пропенил, изопропенил, н-бут-2-енил, н-гекс-3-енил и т. п.

«Алкинил» относится к ненасыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной и имеет по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную

связь. В некоторых вариантах осуществления алкинильные группы имеют от 2 до 20 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода или предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильная группа может содержать 1, 2 или 3 тройные углерод-углеродные связи или более. Примеры алкинильных групп включают этинил, н-пропинил, н-бут-2-инил, н-гекс-3-инил и т. п.

В некоторых вариантах осуществления число атомов углерода в группе указано в данном документе посредством префикса «C<sub>x-xx</sub>», где x и xx представляют собой целые числа. Например, «C<sub>1-4</sub>алкил» представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода.

Используемый в данном документе термин «карбоциклил», «карбоцикл» или «карбоциклическое кольцо» относится к насыщенным или ненасыщенным моноциклическим или бициклическим углеводородным группам из 3-10, 3-8, 3-7, 3-5, 3-6, 4-6, 5-7 или 7-10 атомов углерода. Термин «карбоциклил» охватывает циклоалкильные группы и ароматические группы (*m. e.* арил). Термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенным моноциклическим, бициклическим или спиро-углеводородным группам из 3–7 атомов углерода, 3–6 атомов углерода или 5–7 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 3-6-членный моноциклический циклоалкил. Иллюстративные бициклические карбоциклильные группы включают бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, спиро[2.2]пентанил и спиро[3.3]гептанил.

В одном варианте осуществления карбоциклил представляет собой 7-10-членный бициклический карбоциклил. Иллюстративные 7-10-членные бициклические карбоциклилы включают без ограничения бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, спиро[3.3]гептанил, спиро[2.5]октанил, бицикло[3.3.0]октанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[3.3.1]нонанил, бицикло[3.3.2]деканил, декалинил, нафтил и инданил. В одном варианте осуществления карбоциклил представляет собой 3-7-членный моноциклический карбоциклил. Иллюстративные 3-7-членные моноциклические карбоциклилы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклобутадиенил, циклопентадиенил, циклогексадиенил, циклогептадиенил, фенил и циклогептатриенил. В одном варианте осуществления карбоциклил представляет собой 5-7-членный моноциклический карбоциклил, такой как без ограничения циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил,



циклопентадиенил, циклогексадиенил, циклогептадиенил, фенил или циклогептатриенил. В другом варианте осуществления карбоциклил представляет собой 4-6-членный моноциклический карбоциклил, такой как без ограничения циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклобутадиенил, циклопентадиенил, циклогексадиенил или фенил. В другом варианте осуществления карбоциклил представляет собой 3-6-членный карбоциклил, такой как без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклобутадиенил, циклопентадиенил, циклогексадиенил или фенил. В другом варианте осуществления карбоциклил представляет собой 3-6-членный моноциклический циклоалкил, такой как без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Еще в другом варианте осуществления карбоциклил представляет собой фенил. Еще в другом варианте осуществления карбоциклил представляет собой циклопропил.

«Галоген» или «гало» может означать фтор, хлор, бром или йод.

Как используется в данном документе, термин «гетероциклил» относится к насыщенной или ненасыщенной, моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической) кольцевой системе (например, конденсированным, с мостиковыми связями или спирокольцевым системам), которая имеет от 3 до 14 членов кольца, или, в частности, от 3 до 8 членов кольца, от 3 до 7 членов кольца, от 3 до 6 членов кольца или от 5 до 7 членов кольца, от 4 до 7 членов кольца или от 4 до 6 членов кольца, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, и до 4 (*например*, 1, 2, 3 или 4) из которых могут быть гетероатомами, где гетероатомы независимо выбраны из O, S и N, и где C может быть окисленным (например, C(O)), N может быть окисленным (например, N(O)) или кватернизованным, и S необязательно может быть окислен до сульфоксида и сульфона. Ненасыщенные гетероциклические кольца включают гетероарильные кольца. Гетероциклильная группа может быть присоединена к остатку соединения по настоящему изобретению при гетероатоме или атоме углерода. Термин азациклический относится к неароматическому гетероциклу, имеющему по крайней мере один атом азота в кольце. Примеры азациклических соединений включают без ограничения азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин и морфолин.

В одном варианте осуществления гетероциклил представляет собой 3-7-членный моноциклический гетероциклил (насыщенный или частично ненасыщенный (*т. е.* неароматический)), имеющий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S и N. Примеры 3-7-членных моноциклических гетероциклилов включают без ограничения азиридирил, оксиранил, тирранил, оксазиридирил, оксазепанил, азетидинил, оксетанил, тиетанил,

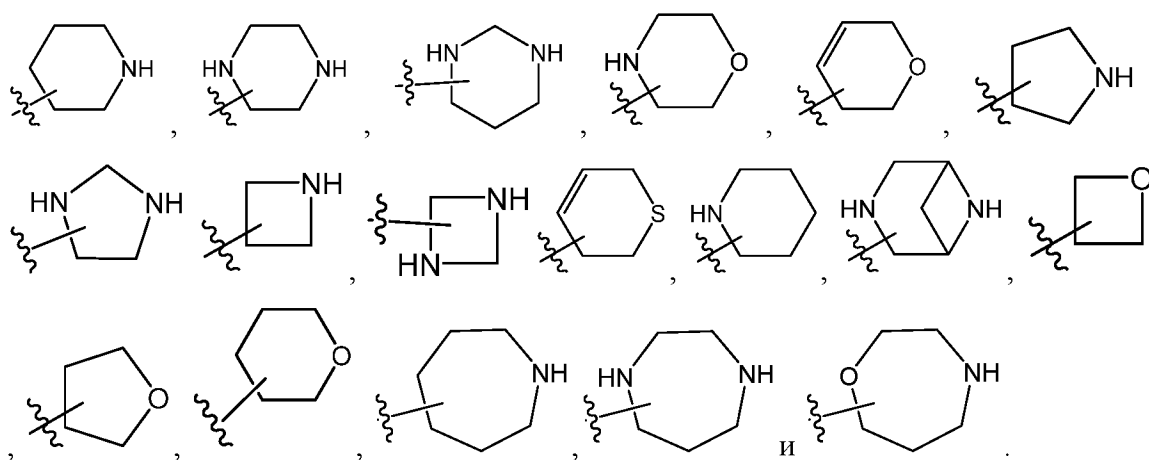
пирролидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, диоксоланил, дитиоланил, оксатиоланил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тианил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил, дитианил, триоксанил, тритианил, азепанил, оксепанил, тиепанил, дигидрофуранил, имидазолинил и дигидропиранил. В одном варианте осуществления гетероциклил представляет собой 5-7-членный моноциклический гетероциклил (насыщенный или частично ненасыщенный). Примеры включают пирролидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, оксазепанил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, диоксоланил, дитиоланил, оксатиоланил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тианил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил, дитианил, триоксанил, тритианил, азепанил, оксепанил, тиепанил, дигидрофуранил, имидазолинил и дигидропиранил.

В другом варианте осуществления гетероциклил представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил (насыщенный или частично ненасыщенный), имеющий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S и N. Примеры 4-7-членного моноциклического гетероциклического соединения включают без ограничения азетидинил, диазетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, оксазепанил, оксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, диоксоланил, дитиоланил, оксатиоланил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тианил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил, дитианил, триоксанил, тритианил, азепанил, оксепанил, тиепанил, дигидрофуранил, имидазолинил и дигидропиранил.

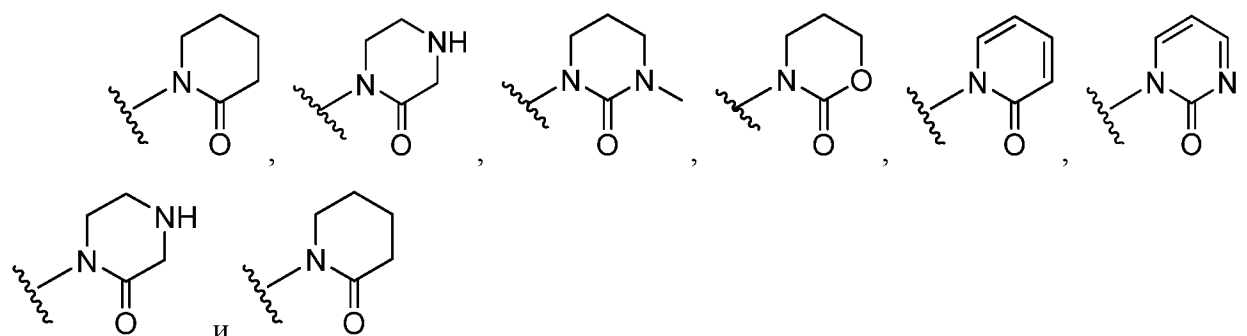
В одном варианте осуществления гетероциклил представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклил (насыщенный или частично ненасыщенный), имеющий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S и N. Примеры 4-6-членного моноциклического гетероцикла включают без ограничения азетидинил, диазетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, диоксоланил, дитиоланил, оксатиоланил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тианил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил, дитианил, дигидрофуранил, имидазолинил, дигидропиранил, пирролил, фуранил, тиофенил (или тиенил), имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, фуразанил, оксадиазолил, тиадиазолил, дитиазолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиранил, тиопиранил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазинил, тиазинил, диоксинил, дитиинил, оксатианил, триазинил и тетразинил.

В другом варианте осуществления гетероцикл представляет собой насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S и N. Примеры насыщенных 4-6-членных моноциклических гетероциклических кольцевых систем включают без ограничения азетидинил, диазетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, диоксоланил, дитиоланил, оксатиоланил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тианил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил и дитиинил. В одном варианте осуществления насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тиоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, диоксоланил, дитиоланил, оксатиоланил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тианил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или диоксинил. В другом варианте осуществления насыщенный 4-6-членный моноциклический гетероцикл представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.

В одном варианте осуществления гетероцикл представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероцикл, выбранный из



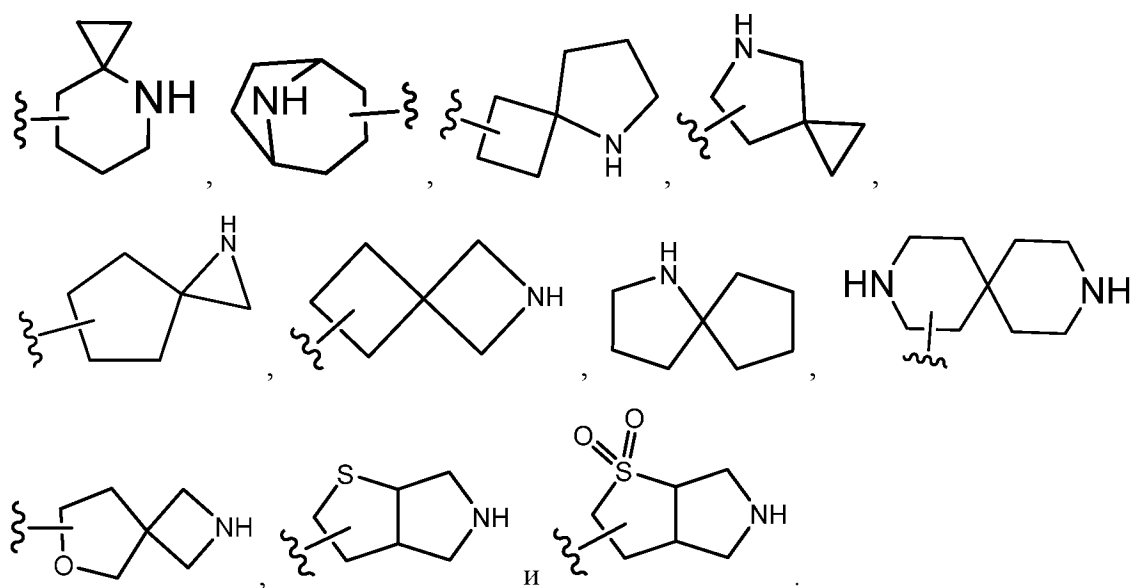
В одном варианте осуществления гетероцикл представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероцикл, выбранный из



В одном варианте осуществления гетероциклил представляет собой 7-членный моноциклический гетероциклил (насыщенный или частично ненасыщенный), такой как 7-членный моноциклический гетероциклил, имеющий один гетероатом, выбранный из O и N. Примеры 7-членного моноциклического гетероциклила включают без ограничения азепанил, азепинил, оксепанил, оксепинил, тиепанил, тиепинил, diaзепанил, diaзепинил и тиазепинил.

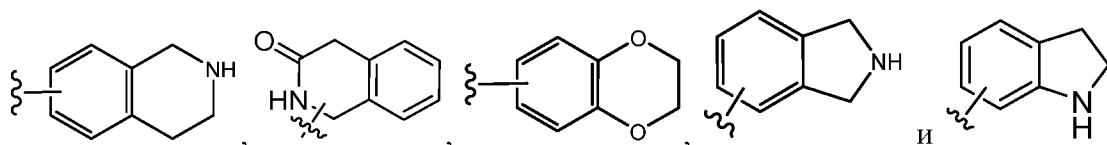
В другом варианте осуществления гетероциклил представляет собой 7-11-членный или 7-10-членный бициклический гетероциклил. Еще в другом варианте осуществления гетероциклил представляет собой 9-10-членный неароматический насыщенный или ненасыщенный бициклический гетероциклил. В другом варианте осуществления гетероциклил представляет собой 9-10-членный конденсированный неароматический насыщенный или ненасыщенный бициклический гетероциклил. В других вариантах осуществления гетероциклил представляет собой 7-11-членный или 7-10-членный бициклический гетероциклил, выбранный из 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, 3,4-дигидро-1H-2λ<sup>2</sup>-изохинолинила, гексагидро-2H-тиено[2,3-с]пирролила, гексагидро-2H-тиено[2,3-с]пиррол-1,1-диоксид-ила, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинила, азаспиро[4.4]нонанила, азабицикло[3.2.1]октанила, азаспиро[2.5]октанила, азаспиро[2.4]гептанила, 5-азаспиро[2.4]гептанила, азаспиро[3.4]октанила, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанила, 2-азаспиро[3.3]гептанила, азаспиро[5.5]ундеканила, индолинила и изоиндолинила. Гетероциклильная группа может быть присоединена к остатку соединения по настоящему изобретению при гетероатоме или атоме углерода.

В одном варианте осуществления гетероциклил представляет собой 8-11-членный бициклический гетероциклил, выбранный из

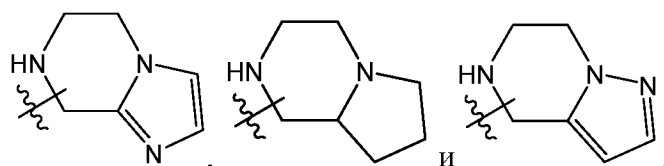


В одном варианте осуществления гетероциклил представляет собой 9-10-членный,

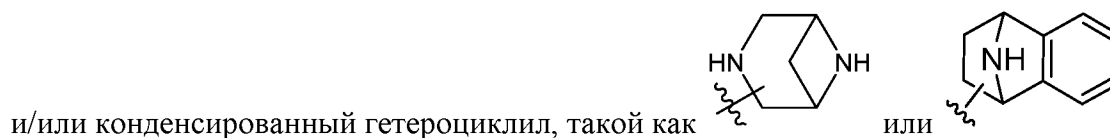
неароматический ненасыщенный конденсированный бициклический гетероцикл, выбранный из



В одном варианте осуществления гетероцикл представляет собой 9-11-членный конденсированный неароматический бициклический гетероцикл, выбранный из



В одном варианте осуществления гетероцикл представляет собой 7-11-членный, с мостиковыми связями неароматический насыщенный или ненасыщенный бициклический

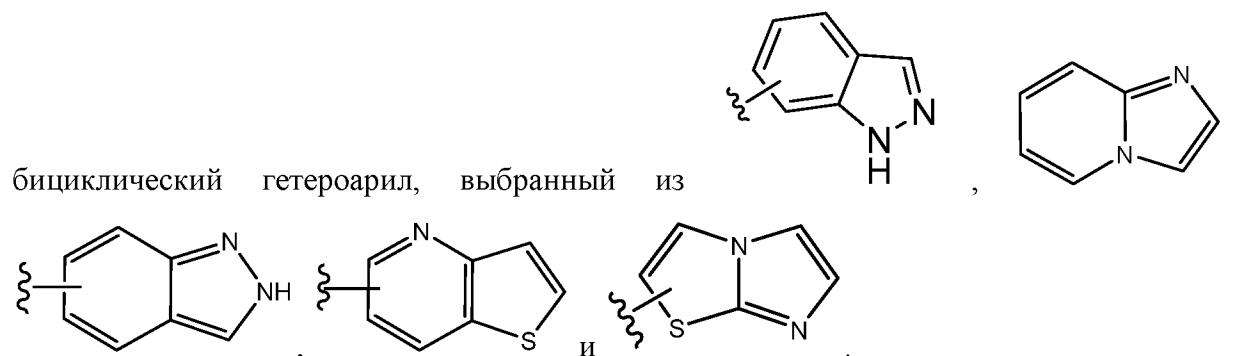


Как используется в данном документе, термин «арил» относится к карбоциклической (все атомы углерода) ароматической моноциклической или бициклической кольцевой системе, содержащей 6-10 атомов углерода. Примеры 6-10-членных арильных групп включают фенил и нафтил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил.

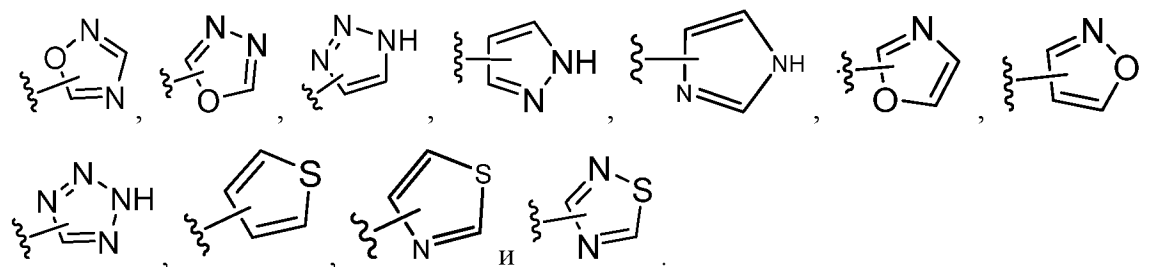
Как используется в данном документе, термин «гетероарил» относится к ароматической 5-6-членной моноциклической или 8-10-членной бициклической кольцевой системе, имеющей от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и где N может быть окисленным (например, N(O)) или кватернизованным, и S может быть необязательно окислен до сульфоксида и сульфона. Примеры 5-6-членных моноциклических гетероариллов включают без ограничения пирролил, фуранил, тиофенил (или тиенил), имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, фуразанил, оксадиазолил, тиадиазолил, дитиазолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тетразинил и т. п. В одном варианте осуществления гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил. Примеры 5-членного гетероарила включают без ограничения пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил и тетразолил. Примеры 8-10-членных бициклических гетероариллов включают без ограничения имидазолтиазолил, имидазопиридинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазолил, индазолил, 2Н-индазолил, индолил,

изоиндолил,  $2\lambda^2$ -изоиндолинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензотиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, пуринил, тиенопиридинил и тиено[3,2-b]пиридинил. Примеры 9-10-членных бициклических гетероариллов включают без ограничения имидазопиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, 2H-индазолил, индолил, изоиндолил,  $2\lambda^2$ -изоиндолинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензотиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, пуринил, тиенопиридинил и тиено[3,2-b]пиридинил.

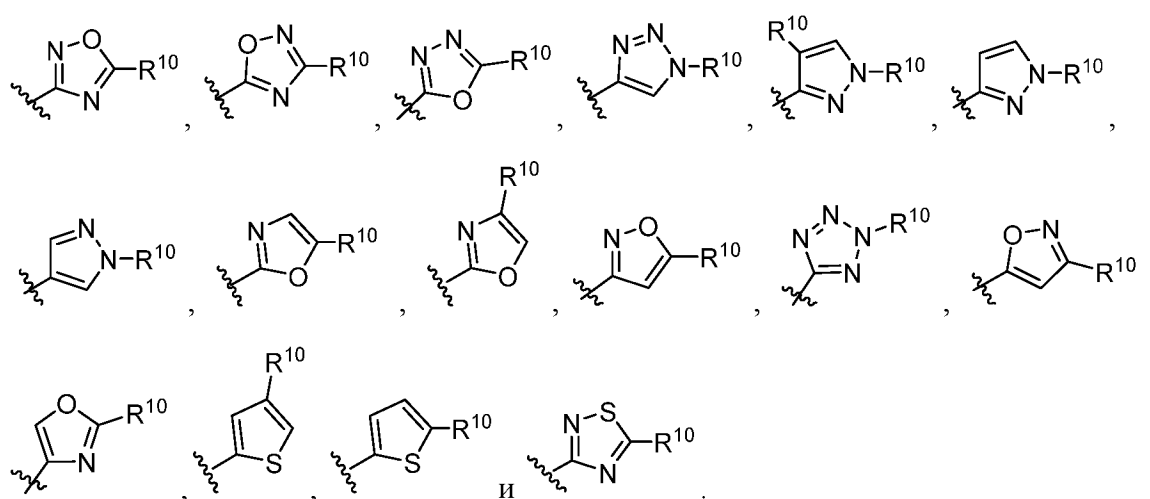
В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой 8-9-членный



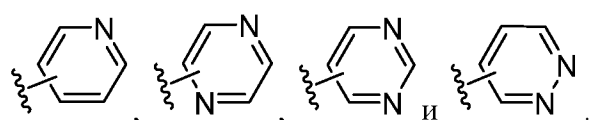
В одном варианте осуществления 5-членный гетероарил выбран из



В одном варианте осуществления 5-членный гетероарил выбран из



В одном варианте осуществления 6-членный гетероарил выбран из



Термин «конденсированная кольцевая система», используемый в данном документе, представляет собой кольцевую систему, которая имеет два кольца, каждое из которых независимо выбрано из карбоциклила или гетероциклила, где две кольцевые структуры имеют два смежных кольцевых атома. В одном варианте осуществления конденсированная кольцевая система имеет от 8 до 12 членов кольца.

Термин «кольцевая система с мостиковой связью», используемый в данном документе, представляет собой систему кольца, которая имеет карбоциклильное или гетероциклильное кольцо, в котором два несмежных атома кольца соединены (мостиковой связью) одним или более (предпочтительно от одного до трех) атомами, выбранными из С, N, O и S. В одном варианте осуществления кольцевая система с мостиковой связью имеет от 6 до 8 членов кольца.

Термин «спирокольцевая система», используемый в данном документе, представляет собой кольцевую систему, которая имеет два кольца, каждое из которых независимо выбрано из карбоциклила или гетероциклила, где две структуры кольца имеют один общий атом кольца. В одном варианте осуществления спирокольцевые системы имеют от 5 до 8 членов кольца.

Термин «оксо», как используется в данном документе, относится к кислородной группе с двойной связью (=O) карбонильной группы (C=O).

В случаях, если соединение, представленное в данном документе, является достаточно основным или кислотным для образования стабильных нетоксичных кислотных или основных солей, может оказаться подходящим получение и введение соединений в виде фармацевтически приемлемых солей. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются соли присоединения органических кислот, образованные с кислотами, которые образуют физиологически приемлемый анион, например, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартарат, сукцинат, бензоат, аскорбат,  $\alpha$ -кетоглутарат или  $\alpha$ -глицерофосфат. Также могут быть образованы неорганические соли, включая гидрохлоридные, сульфатные, нитратные, бикарбонатные и карбонатные соли.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с использованием стандартных процедур, хорошо известных в уровне техники, например, путем взаимодействия достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой с образованием физиологически приемлемого аниона. Также могут быть получены соли щелочных металлов (например, натрия, калия или лития) или щелочноземельных металлов (например, кальция) карбоновых кислот.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли неорганических оснований

могут включать без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция или магния. Соли, полученные из органических оснований, могут включать без ограничения соли первичных, вторичных или третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенные алкил)амины, три(замещенные алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенные алкенил)амины, три(замещенные алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, дизамещенный циклоалкиламин, тризамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные циклоалкениламины, дизамещенный циклоалкениламин, тризамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины, гетероциклоалкиламины, дигетероциклоалкиламины, тригетероциклоалкиламины или смешанные ди- и триамины, где по меньшей мере два заместителя в амине могут быть разными и могут представлять собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероциклоалкил и т. п. Также включены амины, в которых два или три заместителя вместе с атомом азота аминогруппы образуют гетероциклоалкильную или гетероарильную группу. Неограничивающие примеры аминов могут включать изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, триметамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т. п. Могут быть пригодными другие производные карбоновых кислот, например, амиды карбоновых кислот, включая карбоксамиды, низшие алкилкарбоксамиды или диалкилкарбоксамиды и т. п.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в данном документе, могут содержать один или более асимметричных центров в молекуле. В соответствии с настоящим изобретением любую структуру, которая не обозначает стереохимию, следует понимать как охватывающую все различные стереоизомеры (например, диастереомеры и энантиомеры) в чистой или по существу чистой форме, а также их смеси (такие как рацемическая смесь или энантиомерно обогащенная смесь). Из уровня техники хорошо известно, как получить такие оптически активные формы (например, разделение рацемической формы методами перекристаллизации, синтез из оптически активных исходных материалов, хиральный синтез или хроматографическое разделение с



использованием хиральной неподвижной фазы).

Если конкретный стереоизомер соединения обозначен по названию или структуре, стереохимическая чистота соединений составляет по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% или 99,9%. «Стереохимическая чистота» означает массовый процент необходимого стереоизомера по отношению к общей массе всех стереоизомеров.

Если стереохимия раскрытого соединения названа или изображена структурой, и названная или изображенная структура охватывает более одного стереоизомера (например, как в диастереомерной паре), следует понимать, что включен один из охватываемых стереоизомеров или любая смесь охватываемых стереоизомеров. Далее следует понимать, что стереоизомерная чистота названных или изображенных стереоизомеров составляет по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99%, 99,5% или 99,9%. Стереоизомерная чистота представляет собой массовую долю требуемых стереоизомеров, охватываемых названием или структурой, по отношению к объединенной массе всех стереоизомеров.

Если раскрытое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии, и соединение имеет один хиральный центр, следует понимать, что название или структура охватывает один энантиомер соединения в чистой или в основном чистой форме, а также их смеси (такие как рацемическая смесь соединения и смеси, обогащенные одним энантиомером относительно его соответствующего оптического изомера).

Если раскрытое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии и, например, соединение имеет по меньшей мере два хиральных центра, следует понимать, что название или структура охватывает один стереоизомер в чистой или в основном чистой форме, а также их смеси (такие как смеси стереоизомеров и смеси стереоизомеров, в которых один или более стереоизомеров обогащены по сравнению с другим(и) стереоизомером(ами)).

Раскрытые соединения могут существовать в таутомерных формах и смесях, также предусмотрены отдельные независимые таутомеры. Кроме того, некоторые соединения могут проявлять полиморфизм.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к дейтерированным соединениям, раскрытым в данном документе, в которых любое или более положений, занятых водородом, может включать обогащение дейтерием выше природного обилия дейтерия. Например, один или более атомов водорода заменены дейтерием в количестве, которое по меньшей мере в 3340 раз превышает природное обилие дейтерия, что составляет 0,015% (т. е. по меньшей мере 50,1% включения дейтерия), по

меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия на каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия). В одном варианте осуществления водород присутствует во всех положениях в своем природном количестве. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, могут существовать в таутомерных формах и смесях, а также предполагается наличие отдельных индивидуальных таутомеров.

## II. СОЕДИНЕНИЯ ПО НАСТОЯЩЕМУ РАСКРЫТИЮ

Соединения по настоящему изобретению включают фрагмент, дающий сигнал к деградации (DSM), способный связываться с Е3-лигазой (*например*, белок цереблон), Vtk связывающий или нацеливающий фрагмент и необязательно линкер, который ковалентно соединяет DSM с Vtk связывающим или нацеливающим фрагментом.

В первом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы

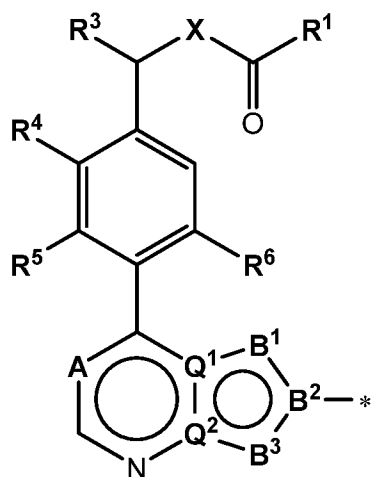
(A):



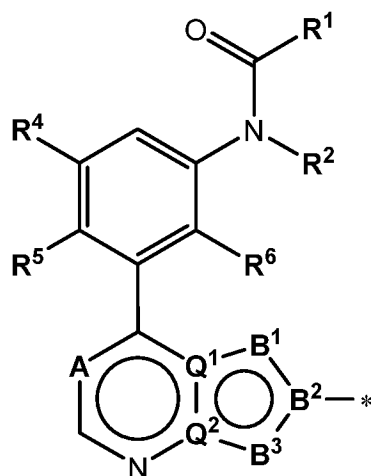
или его фармацевтически приемлемую соль, где части BTK, L и DSM в формуле (A) таковы, как описано в первом варианте осуществления выше. В некоторых вариантах осуществления части DSM, BTK и линкер в формуле (A) таковы, как описано выше.

### A. ВТК СВЯЗЫВАЮЩИЙ ИЛИ НАЦЕЛИВАЮЩИЙ ФРАГМЕНТ

Во втором варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент (представленный BTK в формуле (A)) представлен формулой (I) или формулой (II):



(I)



(II),

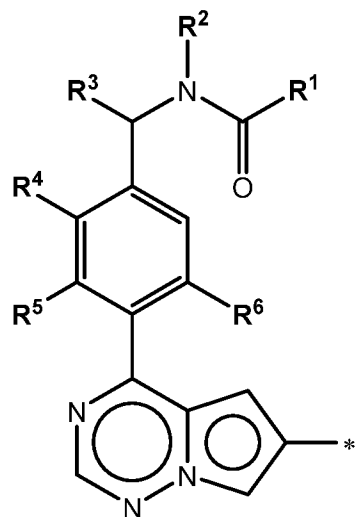
или его фармацевтически приемлемой солью, где: (i) A представляет собой N, Q<sup>1</sup> представляет собой C и Q<sup>2</sup> представляет собой N; (ii) A представляет собой CH, Q<sup>1</sup> представляет собой C и Q<sup>2</sup> представляет собой C; (iii) A представляет собой CH, Q<sup>1</sup> представляет собой N и Q<sup>2</sup> представляет собой C; или (iv) A представляет собой CH, Q<sup>1</sup> представляет собой C и Q<sup>2</sup> представляет собой N; и определения других переменных таковы, как определено в первом варианте осуществления.

В третьем варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Btk или нацеливающий фрагмент ВТК представлен формулой (I) или формулой (II), где (i) B<sup>1</sup> представляет собой CH, B<sup>2</sup> представляет собой C и B<sup>3</sup> представляет собой CH; (ii) B<sup>1</sup> представляет собой CH, B<sup>2</sup> представляет собой C и B<sup>3</sup> представляет собой S; (iii) B<sup>1</sup> представляет собой N, B<sup>2</sup> представляет собой C и B<sup>3</sup> представляет собой CH; (iv) B<sup>1</sup> представляет собой CH, B<sup>2</sup> представляет собой C и B<sup>3</sup> представляет собой NR<sup>8</sup>; (v) B<sup>1</sup> представляет собой N, B<sup>2</sup> представляет собой N и B<sup>3</sup> представляет собой CH; или (vi) B<sup>1</sup> представляет собой CH, B<sup>2</sup> представляет собой N и B<sup>3</sup> представляет собой N; и определения других переменных таковы, как определено в первом или втором варианте осуществления.

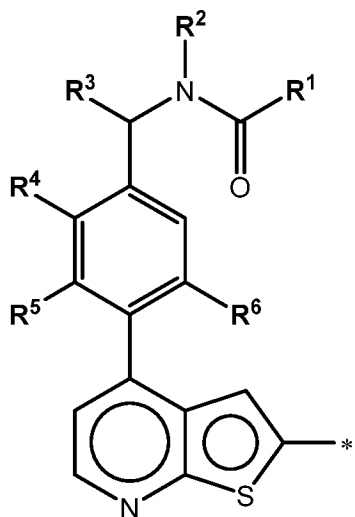
В четвертом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Btk или нацеливающий фрагмент ВТК представлен формулой (I) или формулой (II), где X представляет собой NR<sup>2</sup>; и где определения других переменных таковы, как определено в первом, втором или третьем варианте осуществления.

В пятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли ВТК в формуле (A) представляет собой связывающий фрагмент Btk или нацеливающий фрагмент, представленный одной из

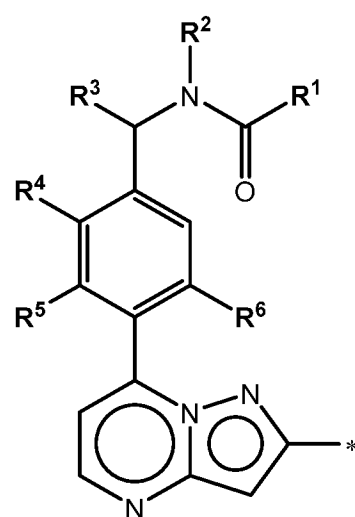
следующих формул:



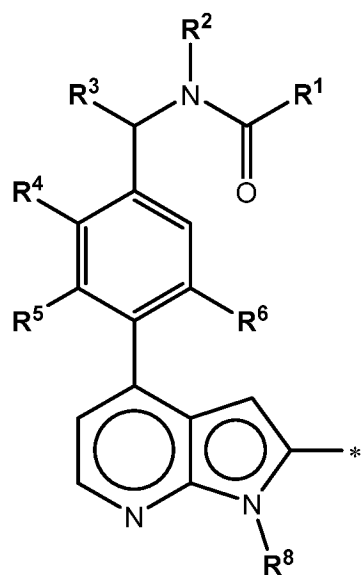
(IA)



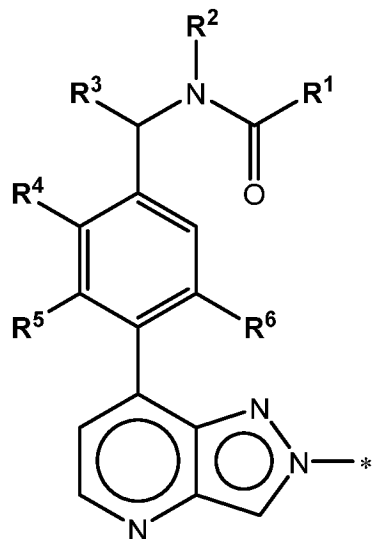
(IB)



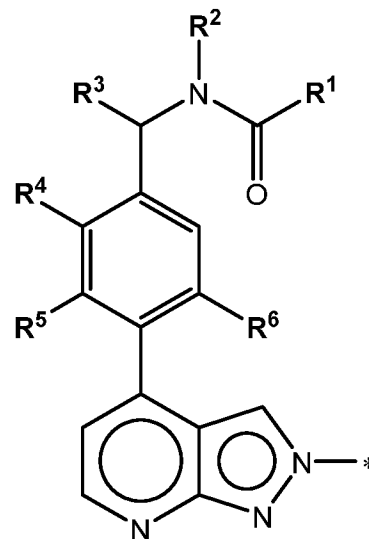
(IC)



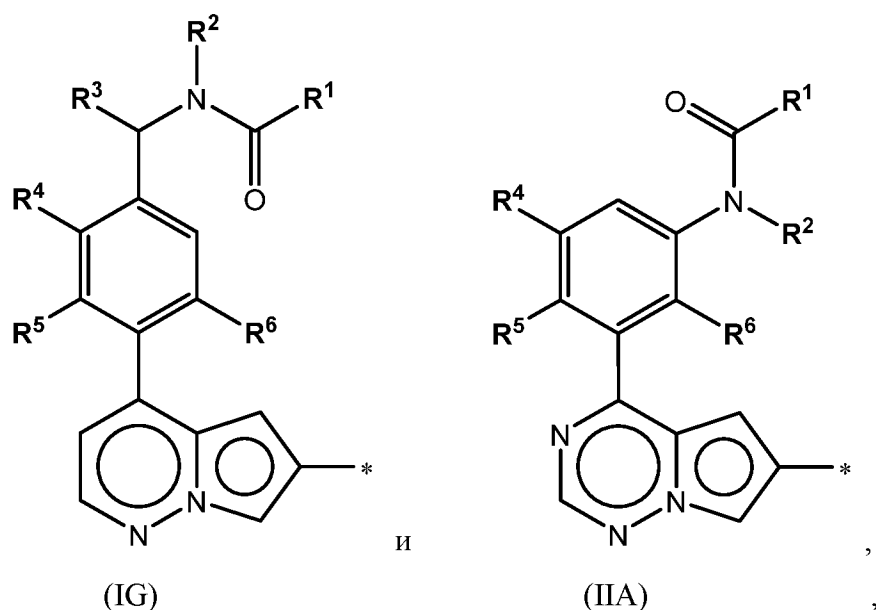
(ID)



(IE)



(IF)



и где определения других переменных таковы, как определено в первом варианте осуществления.

В шестом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли ВТК в формуле (A) представляет собой связывающий фрагмент Vtk, представленный формулой (IA) или (IC); и определения других переменных таковы, как определено в первом варианте осуществления.

В седьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного моноциклического или бициклического карбоциклила, 4-6-членного насыщенного моноциклического гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 9-10-членного бициклического гетероарила; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, фенил, моноциклический или бициклический C<sub>3-7</sub> циклоалкил, 4-6-членный насыщенный гетероциклил, 5-6-членный моноциклический гетероарил и 9-10-членный бициклический гетероарил, представленный R<sup>1</sup>, необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R<sup>10</sup>; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления.

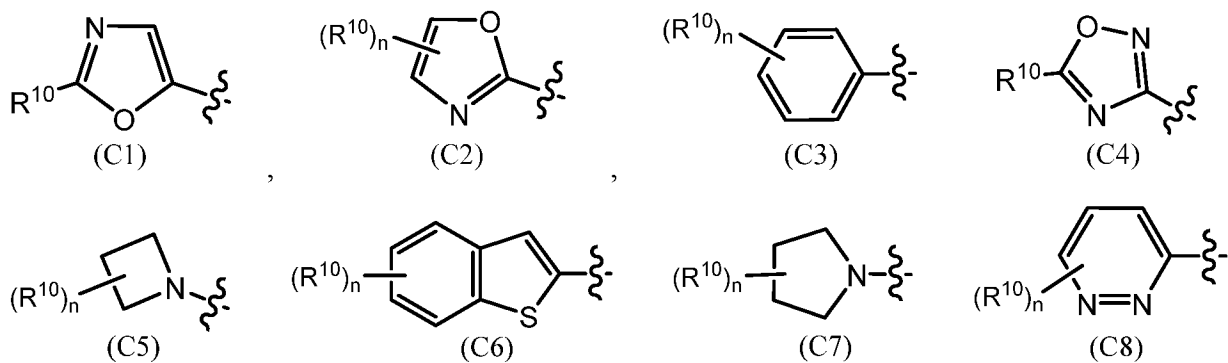
В восьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где R<sup>1</sup> представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя R<sup>10</sup>; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом

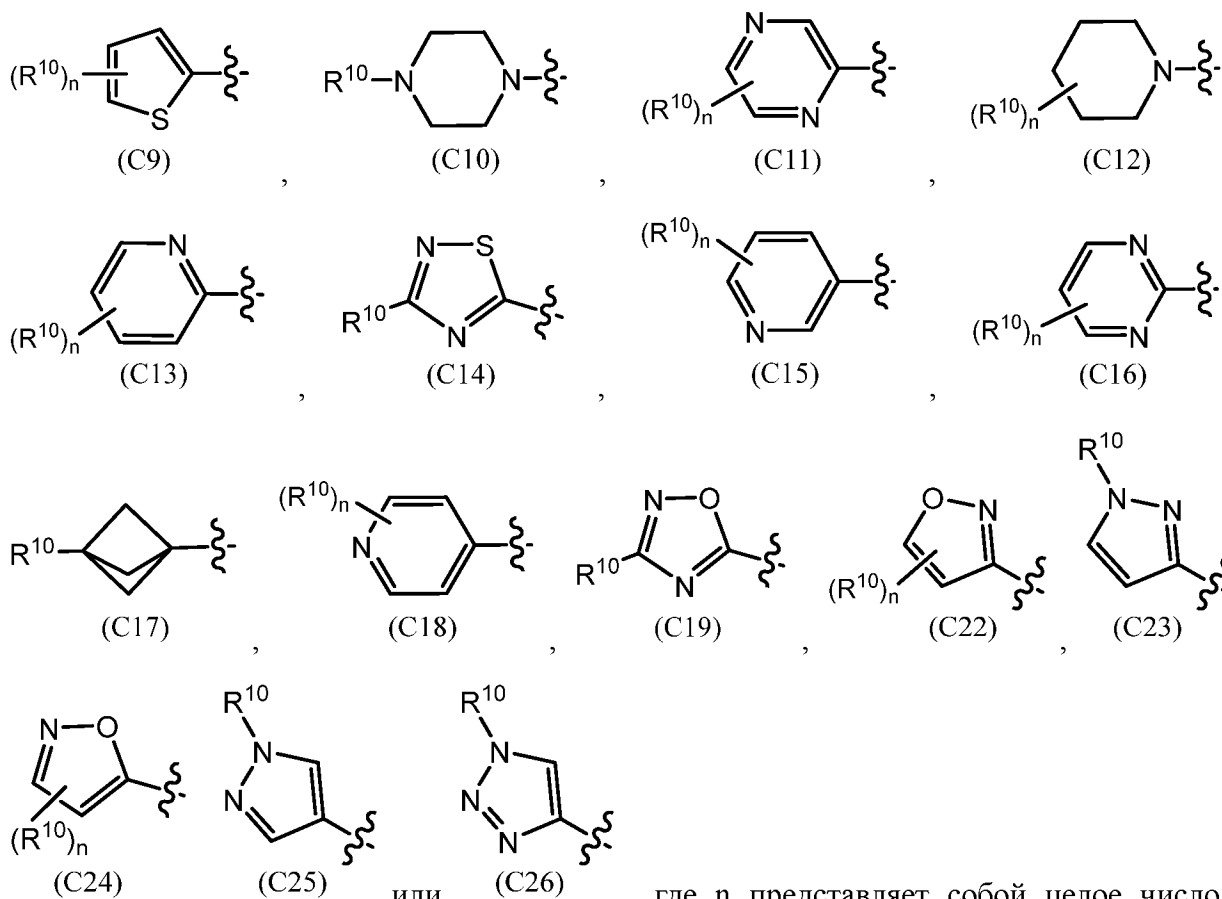
или седьмом варианте осуществления.

В девятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где  $R^1$  выбран из метила, бутила, пентила, фенила, бицикло[1.1.1]пентанила, азетидинила, изоксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, оксазолила, пиразолила, триазолила, пиперидинила, пиперазинила, пиразинила, пиридинила, пиримидинила, пирролидинила, пиридазинила, 1,2,4-тиадиазолила, тиофенила, бензотиофенила, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя  $R^{10}$ ; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления.

В десятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где  $R^1$  выбран из метила, бутила, пентила, фенила, бицикло[1.1.1]пентанила, азетидинила, изоксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, оксазолила, пиразолила, пиперидинила, пиперазинила, пиразинила, пиридинила, пиримидинила, пирролидинила, пиридазинила, 1,2,4-тиадиазолила, тиофенила, бензотиофенила, каждый из которых необязательно замещен одним или тремя  $R^{10}$ ; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления.

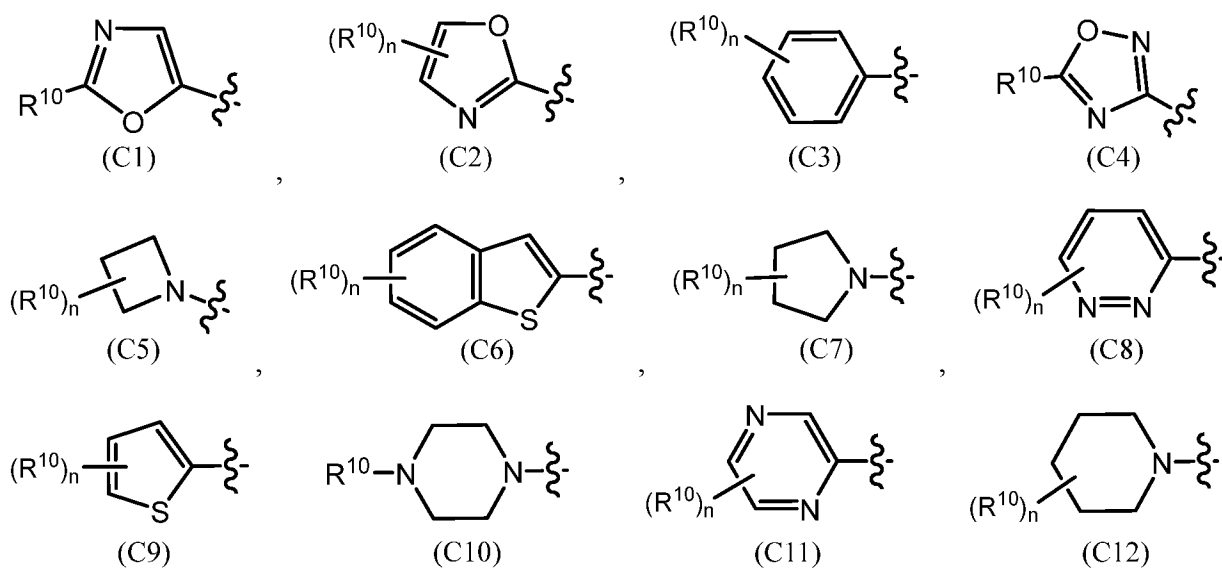
В одиннадцатом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где  $R^1$  представлен одной из следующих формул:

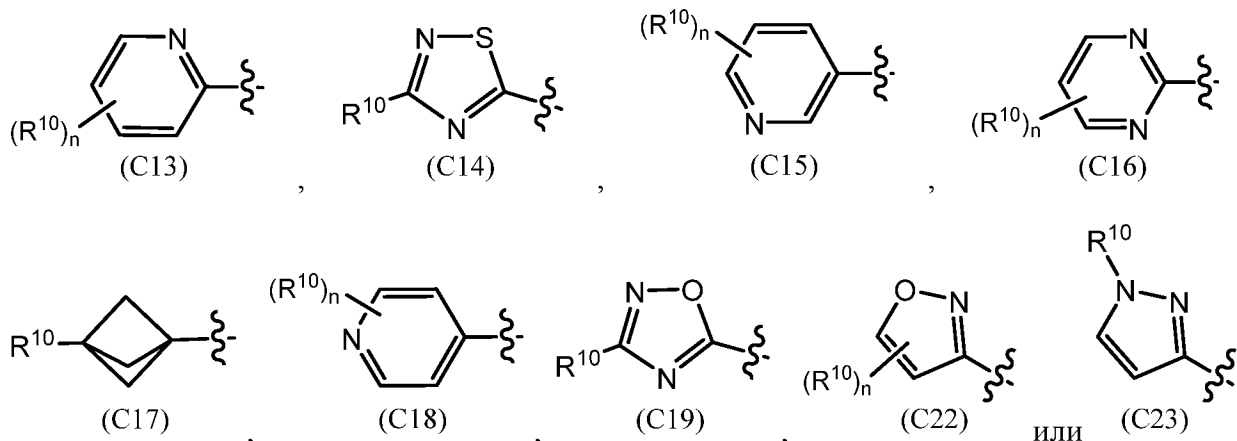




где  $n$  представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления.

В двенадцатом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент  $Vtk$  или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где  $R^1$  представлен одной из следующих формул:





где:  $n$  представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3, при условии, что максимальная валентность  $R^1$  не превышена; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления.

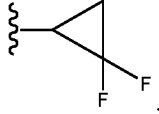
В тринадцатом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Btk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где:  $R^{10}$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $-OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $C_{1-6}$  алкила и 3-7-членного моноциклического карбоциклила, где каждый  $C_{1-6}$  алкил и 3-7-членный моноциклический карбоциклил, представленный  $R^{10}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{15}$ ; или альтернативно два  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членный моноциклический карбоциклил, который необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{15}$ ;  $R^{10a}$  в каждом случае представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{15}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена,  $-OR^{15a}$  и 3-7-членного моноциклического карбоциклила; где  $C_{1-6}$  алкил и 3-7-членный моноциклический карбоциклил, представленный  $R^{15}$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{15a}$ ; и  $R^{15a}$  выбран из H, галогена и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) атомом галогена; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом варианте осуществления.

В четырнадцатом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Btk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где:  $R^{10}$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $-OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{3-6}$  циклоалкила, где  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-6}$  циклоалкил необязательно замещены одним-тремя  $R^{15}$ , или альтернативно два  $R^{10}$ , взятые

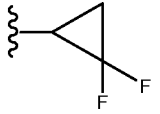


вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членный моноциклический карбоцикл, который необязательно замещен одним или тремя  $R^{15}$ ;  $R^{10a}$  в каждом случае представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;  $R^{15}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена,  $-OR^{15a}$  и  $C_{3-6}$  циклоалкила; где  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-6}$  циклоалкил, представленный  $R^{15}$ , необязательно замещен одним-тремя  $R^{15a}$ ; и  $R^{15a}$  выбран из H, галогена и  $C_{1-3}$  алкила, необязательно замещенный одним-тремя атомами галогена; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом варианте осуществления.

В пятнадцатом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент  $Vtk$  или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где  $R^{10}$  в каждом случае независимо выбран из Cl, F,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CHF_2$ ,  $-C(CH_3)F_2$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-C(CH_3)_3$ ,  $-O-CH_2-C(CH_3)_3$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ , -

$CF_3$ ,  $-CH_2$ -циклопропил- $CF_3$ ,  и  $-S(O)_2-CH_3$ ; или альтернативно два  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют циклогексан; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом варианте осуществления.

В шестнадцатом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент  $Vtk$  или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где:  $R^{10}$  в каждом случае независимо выбран из Cl, F,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CHF_2$ ,  $-C(CH_3)F_2$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-C(CH_3)_3$ ,  $-O-CH_2-C(CH_3)_3$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ , -

циклопропил- $CF_3$ ,  $-CH_2$ -циклопропил- $CF_3$ ,  и  $-S(O)_2-CH_3$ ; или альтернативно два  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют циклогексан; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом варианте осуществления.

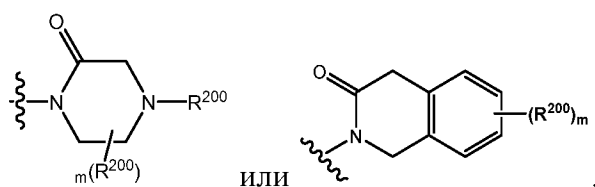
В семнадцатом варианте осуществления по настоящему изобретению для

соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1-3</sub> алкил; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

В восемнадцатом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где R<sup>2</sup> представляет собой H; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом или шестнадцатом варианте осуществления.

В девятнадцатом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо В, которое выбрано из 3-7-членного моноциклического гетероцикла и 9-10-членного бициклического гетероцикла; где кольцо В необязательно замещено одним-тремя R<sup>200</sup>; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления.

В двадцатом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в шестнадцатом варианте осуществления, кольцо В представлено следующей формулой:



где m равен 0, 1, 2 или 3; и определения других переменных таковы, как определено в девятнадцатом варианте осуществления.

В двадцать первом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в шестнадцатом и

семнадцатом варианте осуществления,  $R^{200}$  представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами галогена; и определения других переменных таковы, как определено в девятнадцатом или двадцатом варианте осуществления.

В двадцать втором варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент  $Vtk$  или нацеливающий фрагмент  $VTK$  в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где  $X$  представляет собой  $O$ ; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором или третьем варианте осуществления.

В двадцать третьем варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в девятнадцатом варианте осуществления,  $R^1$  представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероцикл, который необязательно замещено одним-тремя  $R^{10}$ ; и где определения других переменных таковы, как определено в двадцать втором варианте осуществления.

В двадцать четвертом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в девятнадцатом варианте осуществления,  $R^1$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним или тремя  $R^{10}$ ; и где определения других переменных таковы, как определено в двадцать втором варианте осуществления.

В двадцать пятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в девятнадцатом, двадцатом или двадцать первом варианте осуществления,  $R^{10}$  в каждом случае независимо представляет собой  $-OR^{10a}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами галогена; и  $R^{10a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил; и определения других переменных таковы, как определено в двадцать втором, двадцать третьем или двадцать четвертом варианте осуществления.

В двадцать шестом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в девятнадцатом, двадцатом или двадцать первом варианте осуществления,  $R^{10}$  выбран из  $-CH_2-C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2-CF_3$  и  $-O-C(CH_3)_3$ ; и где определения других переменных таковы, как определено в двадцать втором, двадцать третьем или двадцать четвертом варианте осуществления.

В двадцать седьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий

фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (А) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где R<sup>3</sup> представляет собой H или C<sub>1-4</sub> алкил; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом или двадцать шестом варианте осуществления.

В двадцать восьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (А) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (А) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где R<sup>3</sup> представляет собой H; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом или двадцать шестом варианте осуществления.

В двадцать девятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (А) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (А) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где R<sup>4</sup> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, галогена и -OR<sup>4a</sup>; и R<sup>4a</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>1-6</sub> галогеналкил; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом или двадцать восьмом варианте осуществления.

В тридцатом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (А) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (А) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где R<sup>4</sup> выбран из H, C<sub>1-4</sub> алкила, галогена и -OR<sup>4a</sup>; и R<sup>4a</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом,

одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом или двадцать восьмом варианте осуществления.

В тридцать первом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где  $R^4$  выбран из H, F, Cl,  $-CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$  и  $-OCH_3$ ; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом или тридцатом варианте осуществления.

В тридцать втором варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где  $R^3$  и  $R^4$  вместе с их промежуточными атомами образуют кольцо D, которое представляет собой 7-членный моноциклический гетероцикл, имеющий 1 гетероатом, выбранный из N и O, и кольцо D необязательно замещено  $R^{300}$ ; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом или двадцать шестом варианте осуществления.

В тридцать третьем варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где кольцо D представляет собой оксепан или азепан, каждый из которых необязательно замещен  $R^{300}$ ; и  $R^{300}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл или 4-6-членный моноциклический гетероцикл; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом,

восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом или двадцать шестом варианте осуществления.

В тридцать четвертом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент  $Vtk$  или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где  $R^5$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или галоген; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором или тридцать третьем вариантом осуществления.

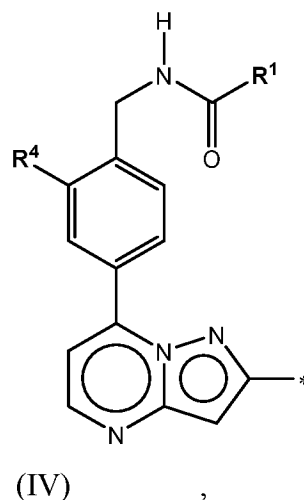
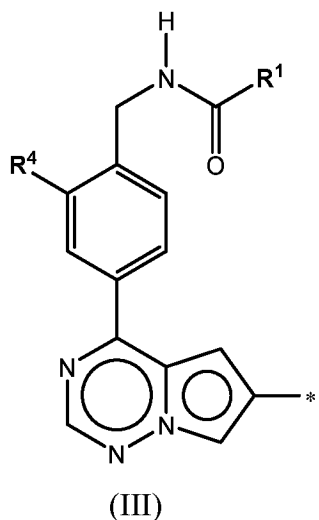
В тридцать пятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент  $Vtk$  или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где  $R^5$  представляет собой H; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором или тридцать третьем вариантом осуществления.

В тридцать шестом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент  $Vtk$  или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где  $R^6$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или галоген; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать вторым,

тридцать третьем, тридцать четвертом или тридцать пятом вариантом осуществления.

В тридцать седьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Btk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (I), (II), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG) или (IIA), где R<sup>6</sup> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или F; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем, тридцать четвертом или тридцать пятом вариантом осуществления.

В тридцать восьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Btk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (III) или формулой (IV):



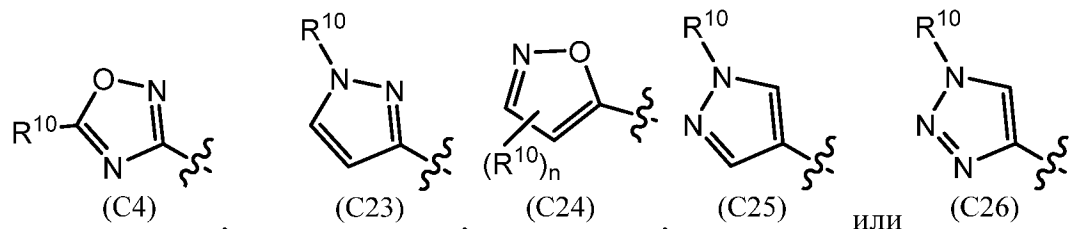
или его фармацевтически приемлемой соли, где: R<sup>1</sup> представляет собой фенил, 4-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R<sup>10</sup>; R<sup>10</sup> в каждом случае независимо выбран из галогена, -OR<sup>10a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>3-6</sub> циклоалкила, где C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>3-6</sub> циклоалкил необязательно замещены одним-тремя R<sup>15</sup>, или альтернативно два R<sup>10</sup>, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членный моноциклический карбоцикл, который необязательно замещен одним-тремя R<sup>15</sup>; R<sup>10a</sup> в каждом случае представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил; R<sup>15</sup> в каждом случае независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, галогена, -OR<sup>15a</sup> и C<sub>3-6</sub> циклоалкила; где C<sub>1-6</sub> алкил и C<sub>3-6</sub> циклоалкил, представленный R<sup>15</sup>, необязательно

замещен одним-тремя  $R^{15a}$ ;  $R^{15a}$  выбран из H, галогена и  $C_{1-3}$  алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами галогена; и определения других переменных таковы, как определено в первом варианте осуществления.

В тридцать девятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (III) или формулой (IV), где  $R^1$  представляет собой фенил, изоксазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиразолил, триазолил или азетидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{10}$ ; и определения других переменных таковы, как определено в тридцать восьмом варианте осуществления.

В сороковом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (III) или формулой (IV), где  $R^1$  представляет собой фенил, 1,2,4-оксадиазолил, пиразолил или азетидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{10}$ ; и определения других переменных таковы, как определено в тридцать восьмом варианте осуществления.

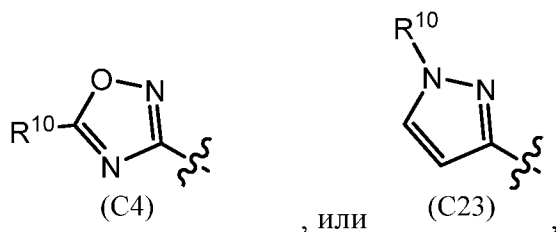
В сорок первом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (III) или формулой (IV), где  $R^1$  представлен следующей формулой:



где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, и  $n$  равен 0 или 1; и определения других переменных таковы, как определено в тридцать восьмом варианте осуществления.

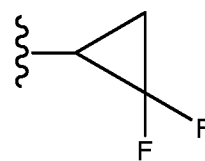
В сорок втором варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (III) или формулой (IV), где  $R^1$  представлен следующей формулой:

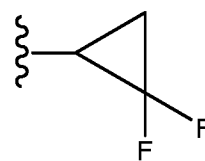




где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена; и определения других переменных таковы, как определено в тридцать восьмом варианте осуществления.

В сорок третьем варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (III)



или формулой (IV), где  $R^{10}$  представляет собой  $-C(CH_3)_3$  или  ; и определения других переменных таковы, как определено в тридцать восьмом, тридцать девятом, сороковом, сорок первом или сорок втором варианте осуществления.

В сорок четвертом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (III) или формулой (IV), где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил или галоген; и определения других переменных таковы, как определено в тридцать восьмом, тридцать девятом, сороковом, сорок первом, сорок втором или сорок третьем варианте осуществления.

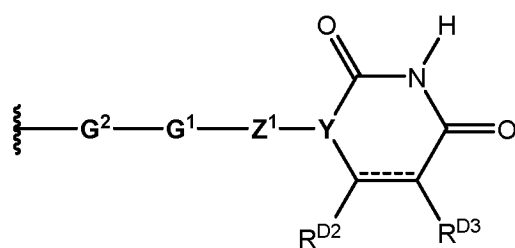
В сорок пятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли связывающий фрагмент Vtk или нацеливающий фрагмент ВТК в формуле (A) представлен формулой (III) или формулой (IV), где  $R^4$  представляет собой  $-CH_3$  или F; и определения других переменных таковы, как определено в тридцать восьмом, тридцать девятом, сороковом, сорок первом, сорок втором, сорок третьем или сорок четвертом варианте осуществления.

## **В. ФРАГМЕНТ, ДАЮЩИЙ СИГНАЛ К ДЕГРАДАЦИИ (DSM)**


Фрагмент, дающий сигнал к деградации (DSM), в соединениях формулы (A) или их фармацевтически приемлемых солях, может представлять собой подходящий фрагмент, что связывающийся с убиквитинлигазой E3 (*например*, белок цереблон), например, дегрон, или связывающийся с убиквитинлигазой E3 или нацеливающий фрагмент, описанный в WO2020/210630 под названием «Tricyclic Degraders of Ikaros and Aiolos»; WO2020/181232

под названием «Heterocyclic Compounds for Medical Treatment»; WO2020/132561 под названием «Targeted Protein Degradation»; WO2019/204354 под названием «Spirocyclic Compounds»; WO2019/099868 под названием «Degradors and Degrons for Targeted Protein Degradation»; WO2018/237026 под названием «N/O-Linked Degrons and Degronimers for Protein Degradation»; WO2017/197051 под названием «Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation»; WO2017/197055 под названием «Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation»; WO2017/197036 под названием «Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation»; WO2017/197046 под названием «C3-Carbon Linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation»; и WO2017/197056 под названием «Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation». Другой фрагмент, дающий сигнал к деградации, или связывающийся с убиквитинлигазой E3, или нацеливающий фрагмент, которые могут быть использованы, описаны в WO2015/160845; WO2016/105518; WO2016/118666; WO2016/149668; WO2016/197032; WO2016/197114; WO2017/007612; WO2017/011371; WO2017/011590; WO2017/030814; WO2017/046036; WO2017/176708; WO2017/176957; WO2017/180417; WO2018/053354; WO2018/071606; WO2018/102067; WO2018/102725; WO2018/118598; WO2018/119357; WO2018/119441; WO2018/119448; WO2018/140809; WO2018/144649; WO2018/119448; WO2018/226542; WO2019/023553, WO2019/195201, WO2019/199816 и WO2019/099926. Полное содержание вышеупомянутых публикаций РСТ включено в данный документ посредством ссылки.

В сорок шестом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D):



(D)

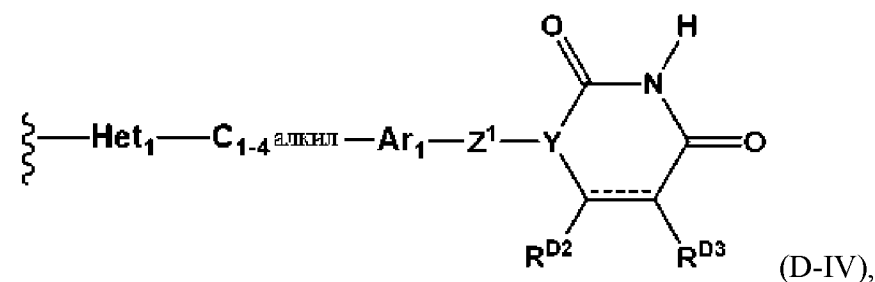
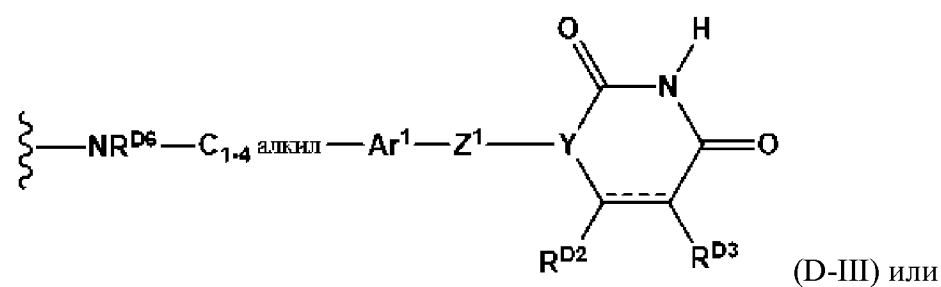
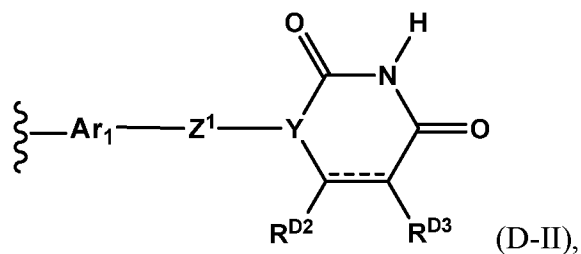
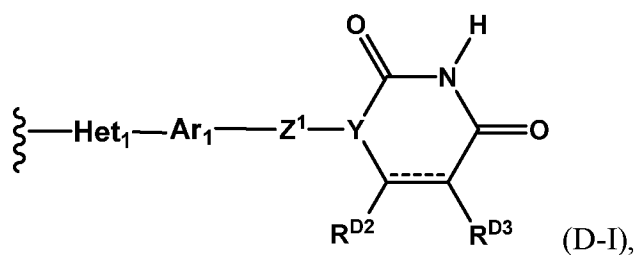
где:  представляет собой связь с линкером L; ----- представляет собой необязательную двойную связь; Y представляет собой CR<sup>D1</sup> или N; Z<sup>1</sup> выбран из связи, -NR<sup>D6</sup>-, -O-, -CH<sub>2</sub>-, \*-C(O)-CH<sub>2</sub>-, \*-C<sub>1-8</sub> алкил-NR<sup>D6</sup>-, \*-NR<sup>D6</sup>-C<sub>1-8</sub> алкил-, ; где \*- представляет собой связь с G<sup>1</sup> и \*- представляет собой связь с Y; G<sup>1</sup> выбран из связи, 3-7-членного моноциклического карбоциклила, 5-6-членного моноциклического гетероциклила, 9-14-членного бициклического или трициклического гетероциклила; где

каждый 3-7-членный моноциклический карбоциклл, 5-6-членный моноциклический гетероциклл, 9-14-членный бициклический или трициклический гетероциклл, представленный  $G^1$  необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{D4}$ ;  $G^2$  выбран из связи,  $-NR^{D6}$ -,  $-C(O)$ -,  $*-NR^{D6}-C_{1-4}$  алкил-\*,  $*-NR^{D6}-C_{1-4}$  алкил-O-\*, 3-7-членного моноциклического карбоциклла, Het,  $*-NR^{D6}$ -Het-\* и  $*-Het-C_{1-4}$  алкил-\*; где \* – представляет собой связь с линкером L и \* – представляет собой связь с  $G^1$ ; и где каждый 3-7-членный моноциклический карбоциклл и Het, представленный  $G^2$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{D5}$ ; Het представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклл или 9-11-членный бициклический гетероциклл, каждый  $R^{D1}$ ,  $R^{D2}$  и  $R^{D3}$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил; или альтернативно  $R^{D1}$  и  $R^{D3}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, если необязательная двойная связь не присутствует, образуют 4-6-членный карбоциклл;  $R^{D4}$  в каждом случае независимо выбран из H, галогена, оксо,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси; или альтернативно два  $R^{D4}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклл; и  $R^{D5}$  в каждом случае независимо выбран из H, галогена, OH,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси; или альтернативно два  $R^{D5}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членный моноциклический карбоциклл или 4-6-членный моноциклический гетероциклл;  $R^{D6}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, при условии, что по меньшей мере один из  $Z^1$ ,  $G^1$  и  $G^2$  не представляет собой связь; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем, тридцать четвертом, тридцать пятом, тридцать шестом, тридцать седьмом, тридцать восьмом, тридцать девятом, сороковом, сорок первом, сорок втором, сорок третьем, сорок четвертом или сорок пятом варианте осуществления.

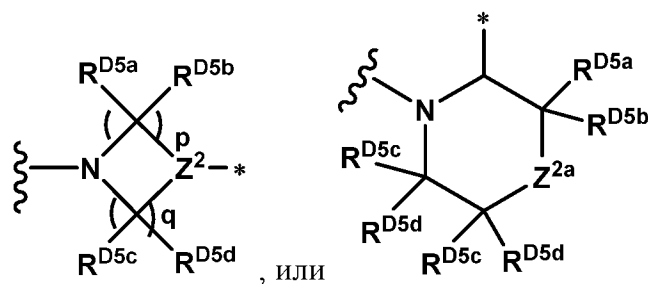
В сорок седьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D), где Y представляет собой  $CR^{D1}$  или N;  $Z^1$  выбран из связи,  $-NR^{D6}$ -,  $-O$ -,  $-CH_2$ -,  $*-C(O)-CH_2$ -,  $*-C_{1-8}$  алкил- $NR^{D6}$ -,  $*-NR^{D6}-C_{1-8}$  алкил-\*; где \* – представляет собой связь с  $G^1$  и \* – представляет собой связь с Y;  $G^1$  выбран из связи, 3-7-членного моноциклического карбоциклла, 5-6-членного моноциклического гетероциклла и 9-11-членного бициклического гетероциклла; где

каждый 3-7-членный моноциклический карбоциклил, 5-6-членный моноциклический гетероциклил и 9-11-членный бициклический гетероциклил, представленный  $G^1$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{D4}$ ;  $G^2$  выбран из связи,  $-NR^{D6}$ -,  $-C(O)-$ ,  $*-NR^{D6}-C_{1-4}$  алкил-\*,  $*-NR^{D6}-C_{1-4}$  алкил-O-\*, 3-7-членного моноциклического карбоциклила, Het,  $*-NR^{D6}$ -Het-\* и  $*-Het-C_{1-4}$  алкил-\*; где \*— представляет собой связь с линкером L и \*— представляет собой связь с  $G^1$ ; и каждый где 3-7-членный моноциклический карбоциклил и Het, представленный  $G^2$ , необязательно замещен одним или более (*например*, 1-6, 1-3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6)  $R^{D5}$ ; Het представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил или 9-11-членный бициклический гетероциклил; каждый  $R^{D1}$ ,  $R^{D2}$  и  $R^{D3}$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил; или альтернативно  $R^{D1}$  и  $R^{D3}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, если необязательная двойная связь не присутствует, образуют 4-6-членный карбоциклил;  $R^{D4}$  в каждом случае независимо выбран из H, галогена, оксо,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси; или альтернативно два  $R^{D4}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил; и  $R^{D5}$  в каждом случае независимо выбран из H, галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси; или альтернативно два  $R^{D5}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членный моноциклический карбоциклил или 4-6-членный моноциклический гетероциклил;  $R^{D6}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, при условии, что по меньшей мере один из  $Z^1$ ,  $G^1$  и  $G^2$  не представляет собой связь; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятым, тридцатом, тридцать первом, тридцать вторым, тридцать третьем, тридцать четвертым, тридцать пятым, тридцать шестым, тридцать седьмым, тридцать восьмым, тридцать девятым, сороковым, сорок первым, сорок вторым, сорок третьим, сорок четвертым, сорок пятым или сорок шестым варианте осуществления.

В сорок восьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV):



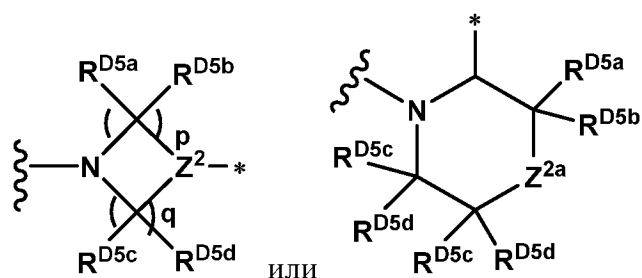
где: Het<sub>1</sub> представлен следующей формулой:



где \* означает точку присоединения к Ar<sub>1</sub> в формуле (D-I) или к C<sub>1-4</sub>-алкильной группе в формуле (D-IV); p равен 1 или 2; q равен 1, 2 или 3; Z<sup>2</sup> представляет собой CH или N; Z<sup>2a</sup> представляет собой CH<sub>2</sub> или O; каждый R<sup>D5a</sup> и R<sup>D5b</sup> в каждом случае независимо представляет собой H, C<sub>1-4</sub> алкил, галоген, OH или C<sub>1-4</sub> алкокси; или R<sup>D5a</sup> и R<sup>D5b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub> циклоалкил; каждый R<sup>D5c</sup> и R<sup>D5d</sup> в каждом случае независимо представляет собой H, C<sub>1-4</sub> алкил, галоген, OH или C<sub>1-4</sub> алкокси; или R<sup>D5a</sup> и R<sup>D5c</sup> вместе образуют -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>; t равен 1, 2 или 3; Ar<sub>1</sub> представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5-7-членным гетероциклилом, нафталинил,

конденсированный с 5-7-членным гетероциклилом, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, где каждый фенил, фенил, конденсированный с 5-7-членным гетероциклилом, 5-6-членный моноциклический гетероарил и 9-10-членный бициклический гетероарил необязательно замещен 1-3  $R^{D4}$ ;  $Z^1$  представляет собой связь,  $NR^{D6}$  или O;  $R^{D6}$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил; и определения других переменных таковы, как определено в сорок шестом варианте осуществления.

В сорок девятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где:  $Net_1$  представлен следующей формулой:



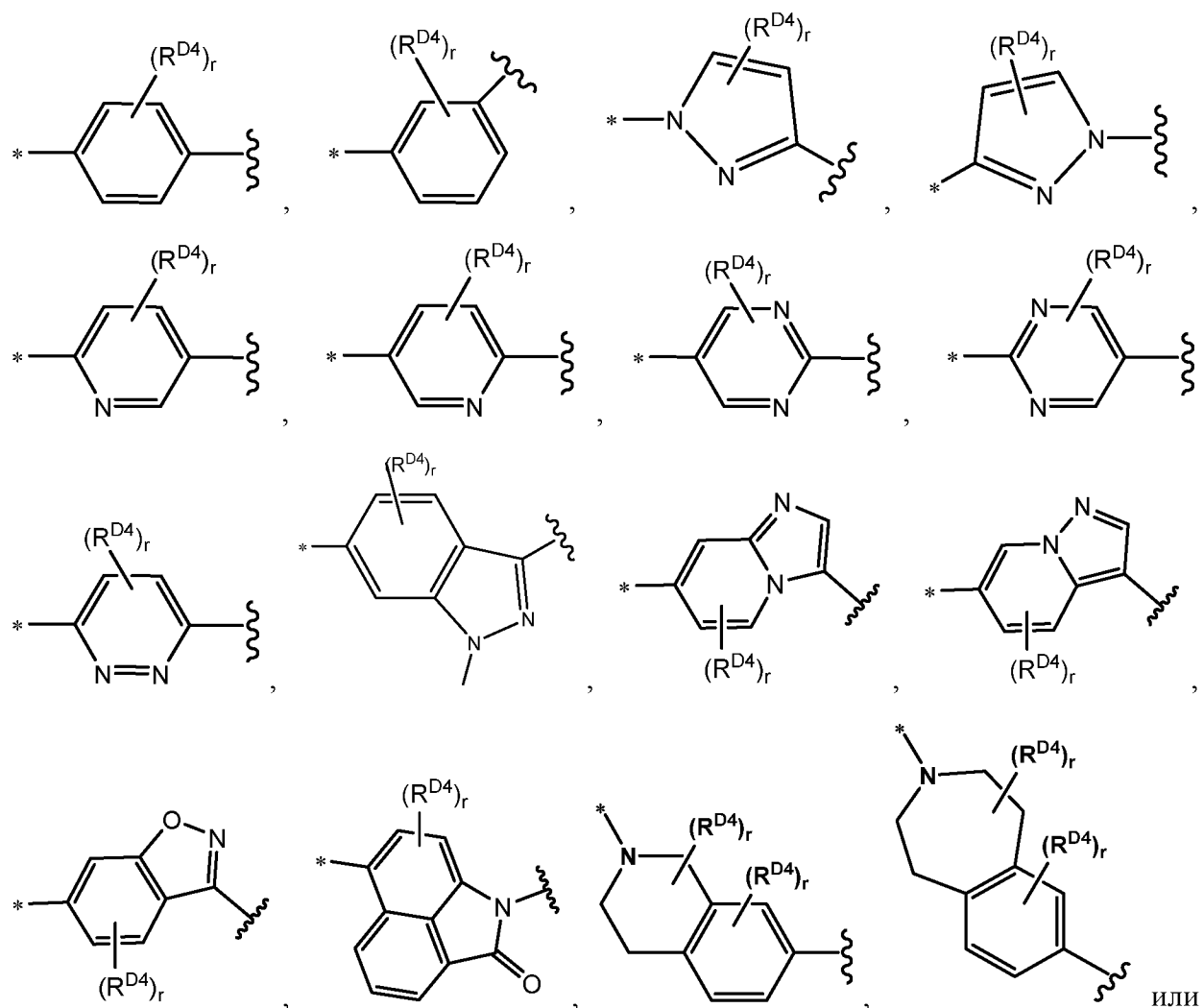
где \* означает точку присоединения к  $Ag_1$ ; p равен 1 или 2; q равен 1, 2 или 3;  $Z^2$  представляет собой CH или N;  $Z^{2a}$  представляет собой  $CH_2$  или O; каждый  $R^{D5a}$  и  $R^{D5b}$  в каждом случае независимо представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или галоген; или  $R^{D5a}$  и  $R^{D5b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$  циклоалкил; каждый  $R^{D5c}$  и  $R^{D5d}$  в каждом случае независимо представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или галоген; или  $R^{D5a}$  и  $R^{D5c}$  вместе образуют  $-(CH_2)_t-$ ; t равен 1, 2 или 3;  $Ag_1$  представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5-7-членным гетероциклилом, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, где каждый фенил, фенил, конденсированный с 5-7-членным гетероциклилом, 5-6-членный моноциклический гетероарил и 9-10-членный бициклический гетероарил необязательно замещен 1-3  $R^{D4}$ ;  $Z^1$  представляет собой связь,  $NR^{D6}$ , или O; и  $R^{D6}$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил; и определения других переменных таковы, как определено в сорок шестом варианте осуществления.

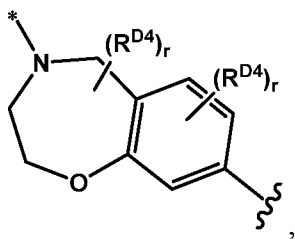
В пятидесятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где  $Ag_1$  представляет собой фенил, пиразол, пиразолопиридинил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, бензоизоксазолил, бензо[cd]индол-2(1H)-онил, имидазопиридинил или индазолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{D4}$ ; и определения других


переменных таковы, как определено в сорок восьмом или сорок девятом варианте осуществления.

В пятьдесят первом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где  $Ar_1$  представляет собой фенил, пиразол, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил или индазолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{D4}$ ; и определения других переменных таковы, как определено в сорок восьмом или сорок девятом варианте осуществления.

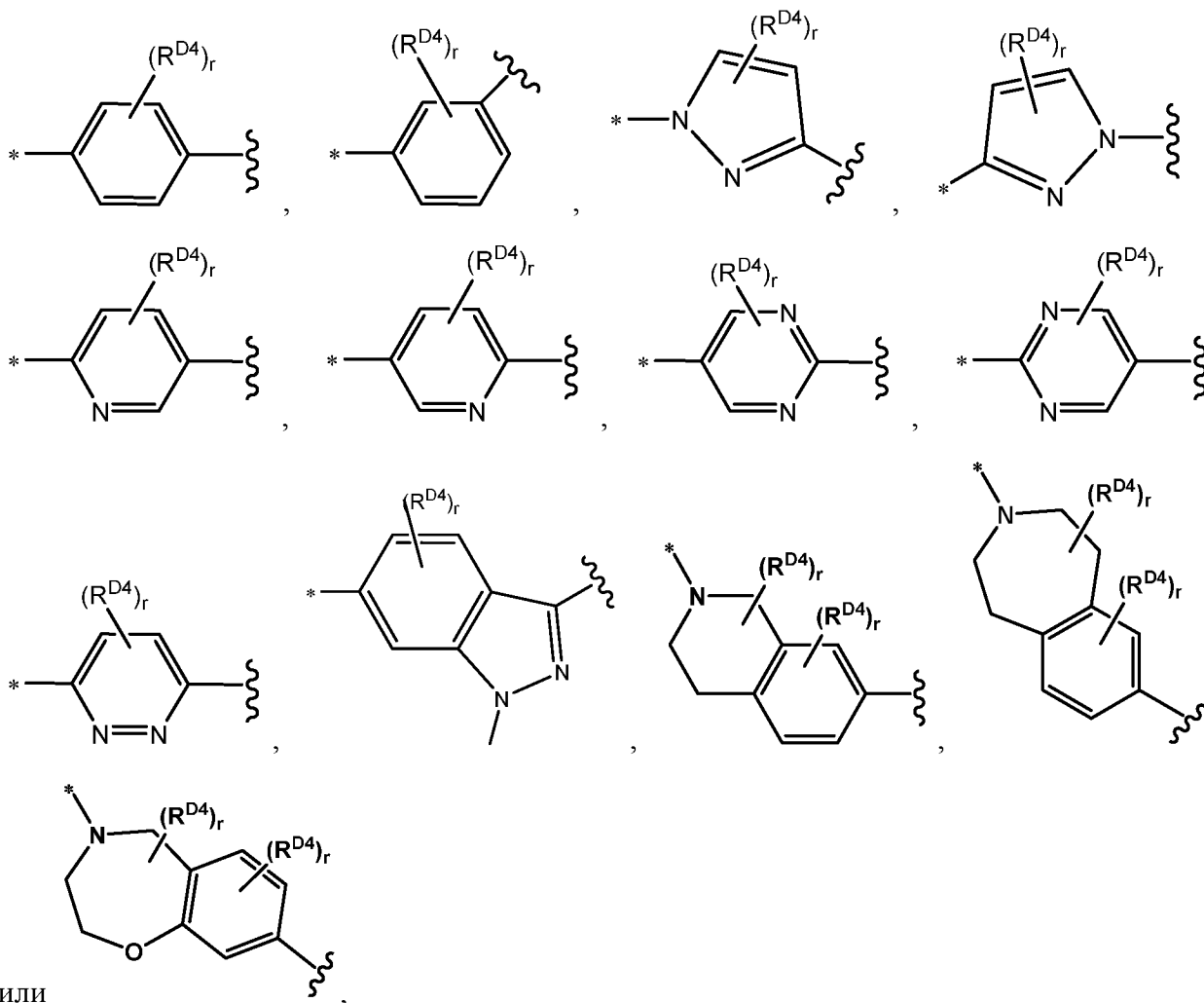
В пятьдесят втором варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где  $Ar_1$  представлен следующей формулой:






где: \* — представляет собой связь с Het<sub>1</sub>;  — представляет собой связь с Z<sup>1</sup>; R<sup>D4</sup>

в каждом случае независимо выбран из C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогена и C<sub>1-4</sub> алкокси; и r равен 0, 1 или 2; и определения других переменных таковы, как определено в сорок восьмом варианте осуществления. В пятьдесят третьем варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где Ar<sub>1</sub> представлен следующей формулой:



где: \* — представляет собой связь с Het<sub>1</sub>;  — представляет собой связь с Z<sup>1</sup>; R<sup>D4</sup> в каждом случае независимо выбран из C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогена и C<sub>1-4</sub>



алкокси; и  $g$  равен 0, 1 или 2; и определения других переменных таковы, как определено в сорок восьмом или сорок девятом варианте осуществления.

В пятьдесят четвертом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где  $R^{D4}$  в каждом случае независимо выбран из  $-CH_3$ , F, Cl,  $CF_3$  и  $-OCH_3$ ; и определения других переменных таковы, как определено в пятьдесят втором или пятьдесят третьем варианте осуществления.

В пятьдесят пятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где: (i)  $p$  равен 1 и  $q$  равен 1; (ii)  $p$  равен 2 и  $q$  равен 2; или (iii)  $p$  равен 1 и  $q$  равен 3; и определения других переменных таковы, как определено в сорок восьмом, сорок девятом, пятидесятом, пятьдесят первом, пятьдесят втором, пятьдесят третьем или пятьдесят четвертом варианте осуществления.

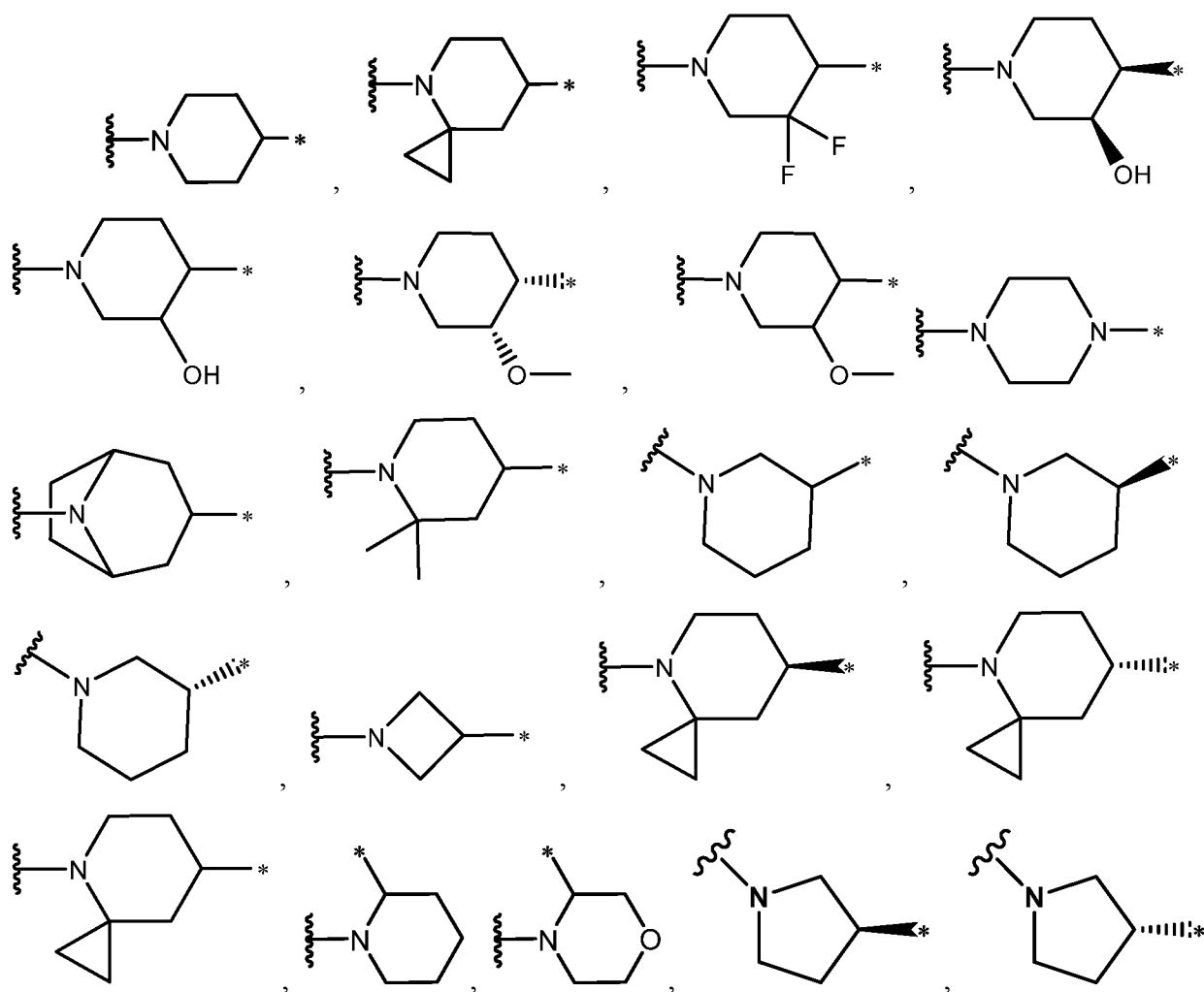
В пятьдесят шестом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где  $Het_1$  представляет собой азетидин, пиперидин, пиперазин, пирролидин, азабицикло[3.2.1]октан или азаспиро[2.5]октан, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-3}$  алкила, галогена, OH и  $C_{1-3}$  алкокси, или два из заместителей вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$  циклоалкил; и определения других переменных таковы, как определено в сорок восьмом, сорок девятом, пятидесятом, пятьдесят первом, пятьдесят втором, пятьдесят третьем или пятьдесят четвертом варианте осуществления.

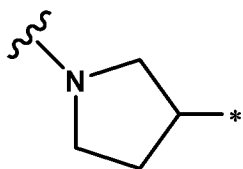
В пятьдесят седьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где  $Het_1$  представляет собой азетидин, пиперидин, пиперазин, пирролидин, азабицикло[3.2.1]октан или азаспиро[2.5]октан, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из  $C_{1-3}$  алкила и галогена, или два из заместителей вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$  циклоалкил; и определения других переменных таковы, как определено в сорок восьмом, сорок девятом, пятидесятом, пятьдесят первом, пятьдесят втором, пятьдесят третьем или пятьдесят четвертом варианте осуществления.

В пятьдесят восьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где заместитель независимо выбран из  $-\text{CH}_3$ , F, Cl, OH и  $-\text{OCH}_3$ ; и определения других переменных таковы, как определено в пятьдесят шестом или пятьдесят седьмом варианте осуществления.

В пятьдесят девятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где заместитель независимо выбран из  $-\text{CH}_3$ , F и Cl; и определения других переменных таковы, как определено в пятьдесят шестом или пятьдесят седьмом варианте осуществления.

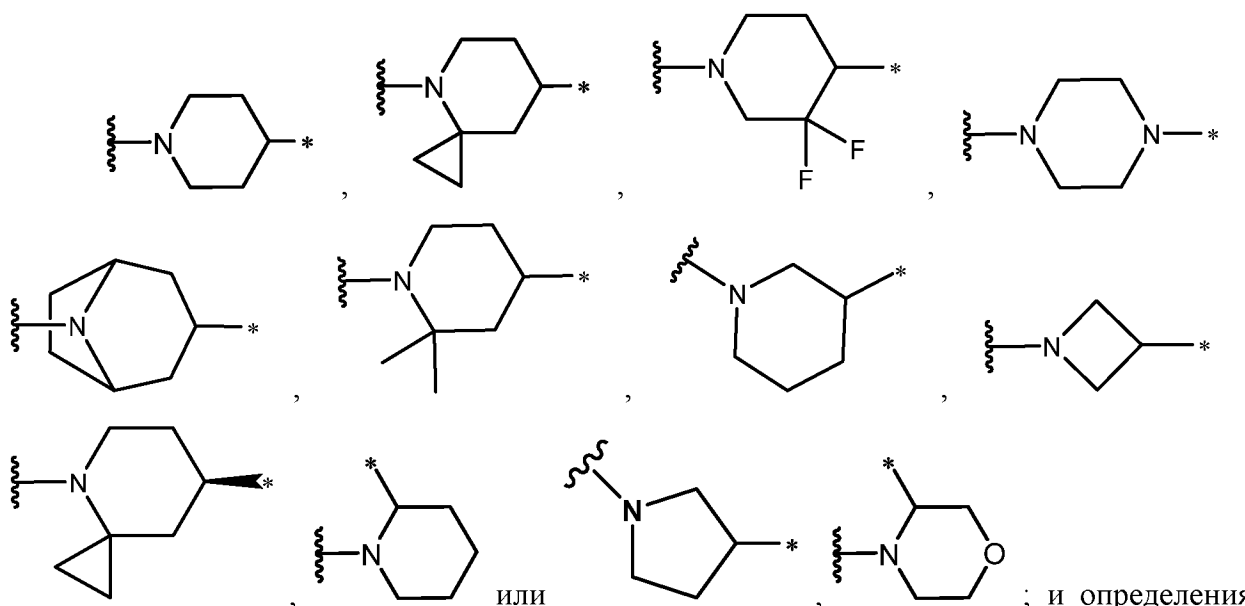
В шестидесятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где  $\text{Het}_1$  представлен следующей формулой:





или ; и определения других переменных таковы, как определено в сорок восьмом, сорок девятом, пятидесятом, пятьдесят первом, пятьдесят втором, пятьдесят третьем или пятьдесят четвертом варианте осуществления.

В шестьдесят первом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где Het<sub>1</sub> представлен следующей формулой:



других переменных таковы, как определено в сорок восьмом, сорок девятом, пятидесятом, пятьдесят первом, пятьдесят втором, пятьдесят третьем или пятьдесят четвертом варианте осуществления.

В шестьдесят втором варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где каждый R<sup>D1</sup>, R<sup>D2</sup>, R<sup>D3</sup> независимо представляет собой H или -CH<sub>3</sub>; и определения других переменных таковы, как определено в сорок шестом, сорок седьмом, сорок восьмом, сорок девятом, пятидесятом, пятьдесят первом, пятьдесят втором, пятьдесят третьем, пятьдесят четвертом, пятьдесят пятом, пятьдесят шестом, пятьдесят седьмом, пятьдесят восьмом, пятьдесят девятом, шестидесятом или шестьдесят первом варианте осуществления.

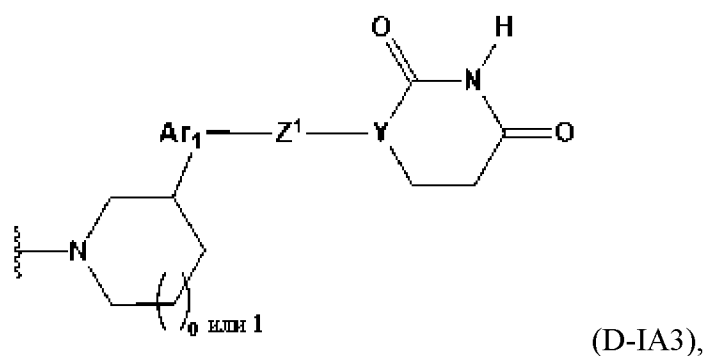
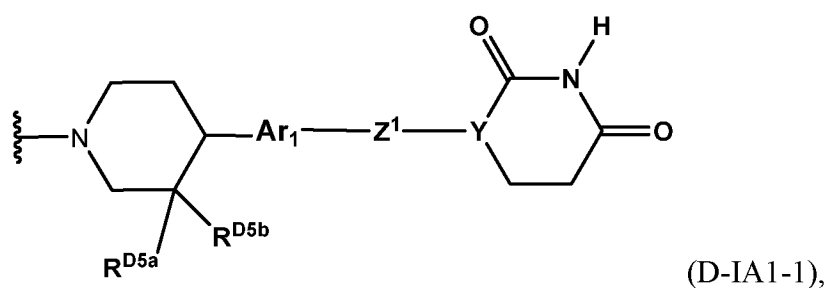
В шестьдесят третьем варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет

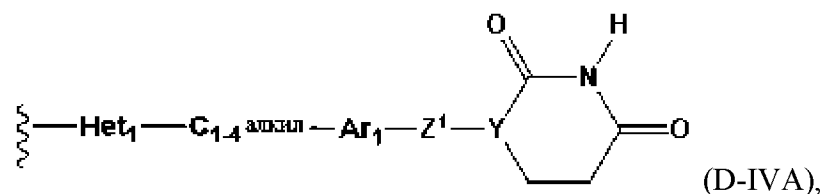
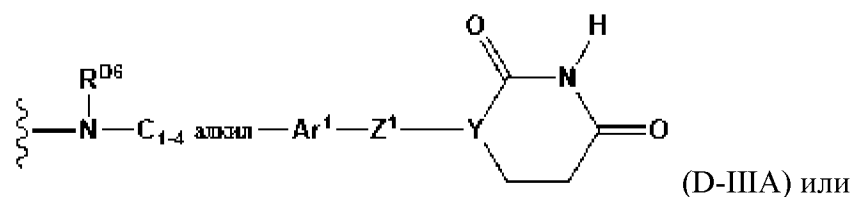
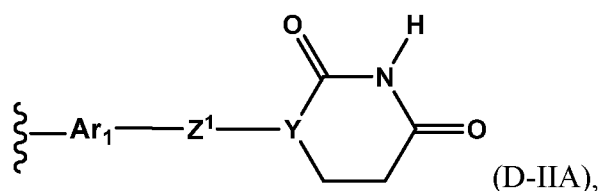
собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где  $R^{D1}$ ,  $R^{D2}$ ,  $R^{D3}$  представляют собой H; и определения других переменных таковы, как определено в шестьдесят шестом варианте осуществления.

В шестьдесят четвертом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где  $R^{D6}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ; и определения других переменных таковы, как определено в сорок шестом, сорок седьмом, сорок восьмом, сорок девятом, пятидесятом, пятьдесят первом, пятьдесят втором, пятьдесят третьем, пятьдесят четвертом, пятьдесят пятом, пятьдесят шестом, пятьдесят седьмом, пятьдесят восьмом, пятьдесят девятом, шестидесятом, шестьдесят первом, шестьдесят втором или шестьдесят третьем варианте осуществления.

В шестьдесят пятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV), где  $R^{D6}$  представляет собой H; и определения других переменных таковы, как определено в шестьдесят четвертом варианте осуществления.

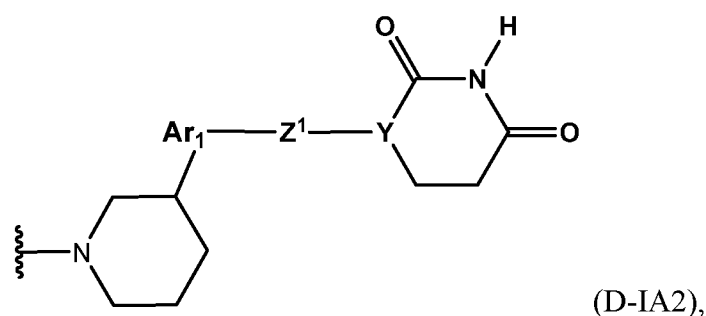
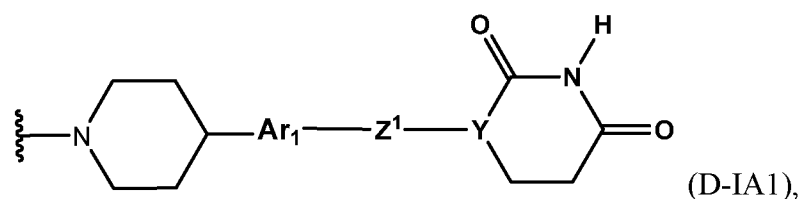
В шестьдесят шестом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, представленный формулой (D-IA1-1), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIA) или (D-IVA):

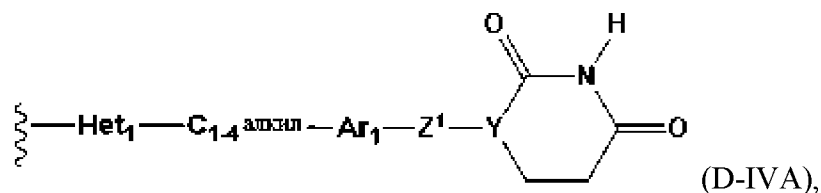
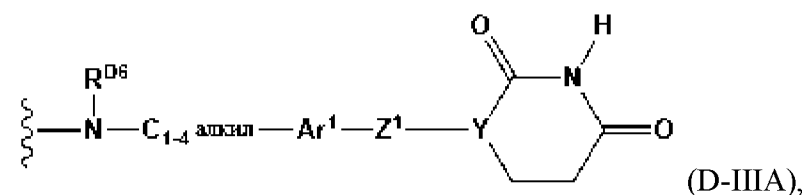
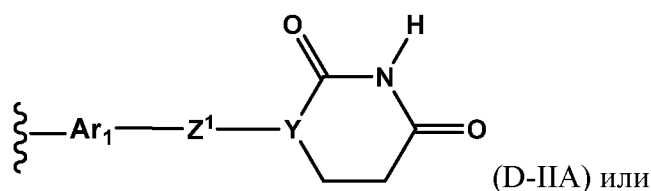




где:  $Ar^1$  представляет собой фенил, пиразол, пиразолопиридинил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, бензоизоксазолил, бензо[*cd*]индол-2(1*H*)-онил, имидазопиридинил или индазолил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_{13}$  алкила;  $Z^1$  представляет собой связь, NH или O; каждый  $R^{D5a}$  и  $R^{D5b}$  независимо представляет собой H, OH, F или  $-OCH_3$ ;  $R^{D6}$  представляет собой H или  $CH_3$ ; Het<sub>1</sub> представляет собой пиперидин, пиперазин или пирролидин и Y представляет собой CH, C(CH<sub>3</sub>) или  $-N-$ ; и определения других переменных таковы, как определено в сорок шестом варианте осуществления.

В шестьдесят седьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, представленный формулой (D-IA1), (D-IA2), (D-IIA), (D-IIIА) или (D-IVА):





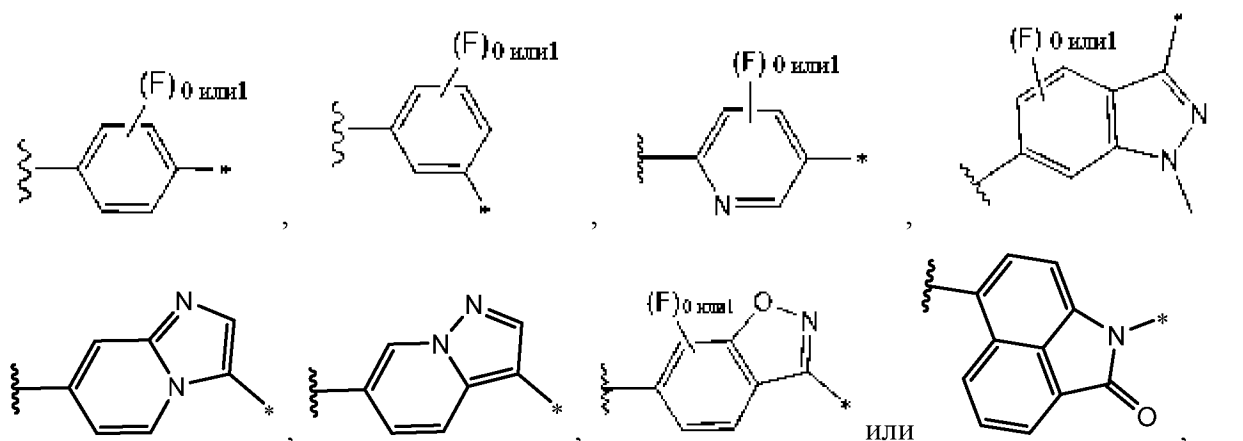
где: Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил, пиразол, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, или индазолил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена; Z<sup>1</sup> представляет собой связь, NH или O; R<sup>D6</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>; Het<sub>1</sub> представляет собой пиперидин, пиперазин или пирролидин и Y представляет собой CH, C(CH<sub>3</sub>) или –N–; и определения других переменных таковы, как определено в сорок седьмом варианте осуществления.

В шестьдесят восьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, представленный формулой (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIА) или (D-IVА), где Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил, пиазолопиридинил, пиридинил, бензоизоксазолил, бензо[*cd*]индол-2(1*H*)-онил, имидазопиридинил или индазолил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-алкила; и определения других переменных таковы, как определено в шестьдесят шестом или шестьдесят седьмом варианте осуществления.

В шестьдесят девятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, представленный формулой (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-IIIА) или (D-IVА), где Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил или индазолил; и определения других переменных таковы, как определено в шестьдесят шестом или шестьдесят седьмом варианте осуществления.

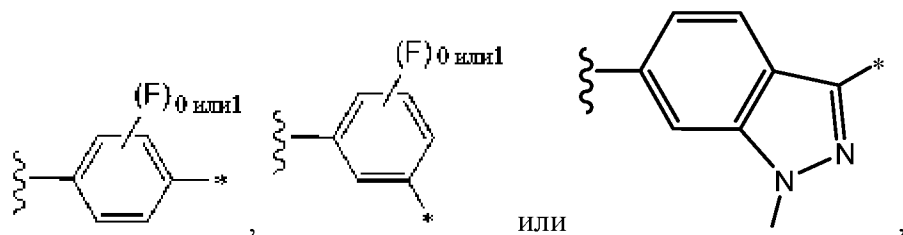
В семидесятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, представленный формулой (D-IA1), (D-IA1-

1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-PIA) или (D-IVA), где  $Ar^1$  представлен следующей формулой:



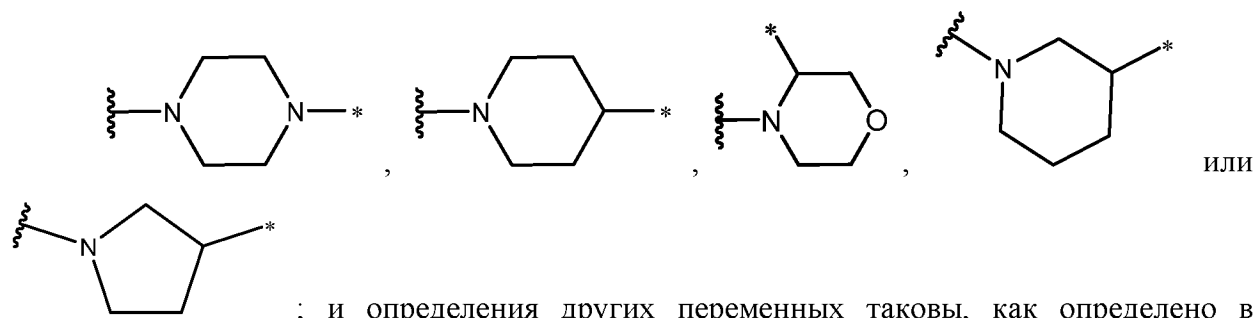
где \* — представляет собой связь с  $Z^1$ ; и определения других переменных таковы, как определено в шестьдесят седьмом или шестьдесят восьмом варианте осуществления.

В семьдесят первом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, представленный формулой (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-PIA) или (D-IVA), где  $Ar^1$  представлен следующей формулой:



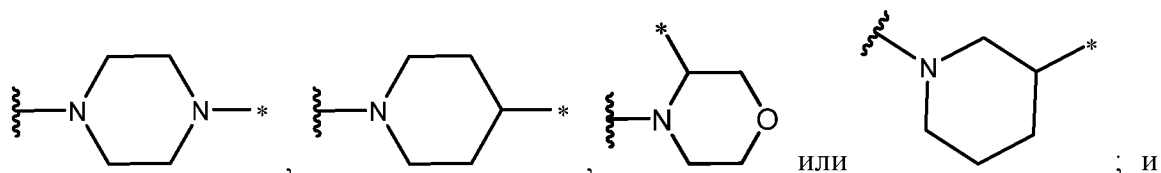
где \* — представляет собой связь с  $Z^1$ ; и определения других переменных таковы, как определено в шестьдесят седьмом или шестьдесят восьмом варианте осуществления.

В семьдесят втором варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, представленный формулой (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-PIA) или (D-IVA), где  $Het_1$  представлен следующей формулой:



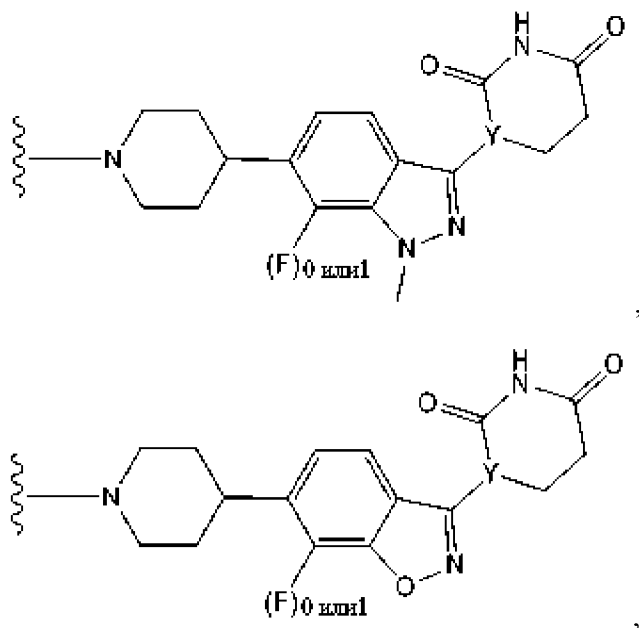
шестьдесят шестом, шестьдесят седьмом, шестьдесят восьмом, шестьдесят девятом, семидесятом или семьдесят первом варианте осуществления.

В семьдесят третьем варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, представленный формулой (D-IA1), (D-IA1-1), (D-IA2), (D-IA3), (D-IIA), (D-PIA) или (D-IVA), где Het<sub>1</sub> представлен следующей формулой:



определения других переменных таковы, как определено в шестьдесят шестом, шестьдесят седьмом, шестьдесят восьмом, шестьдесят девятом, семидесятом или семьдесят первом варианте осуществления.

В семьдесят четвертом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли, где DSM представлен любым из следующего, присоединенным к L:

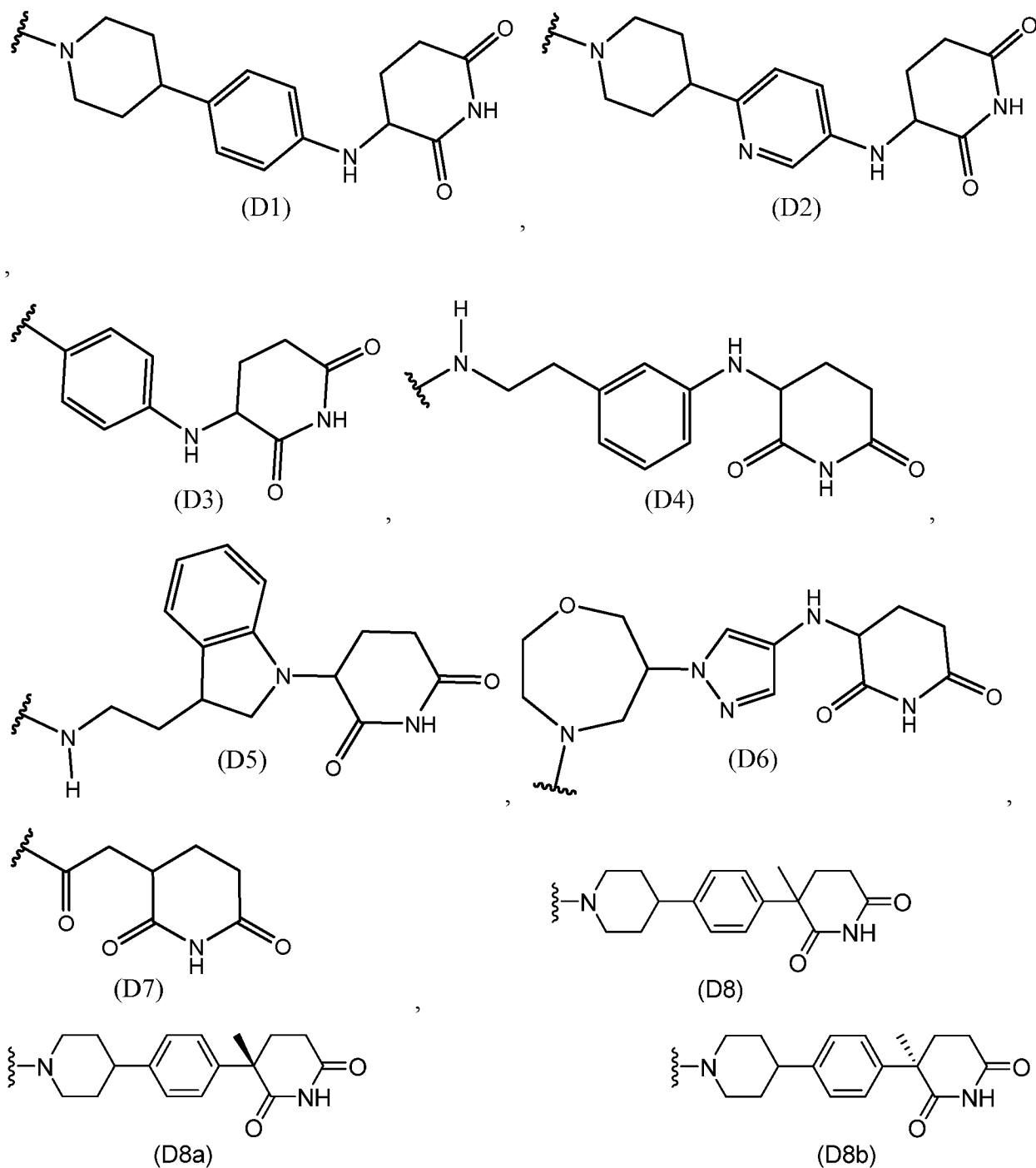


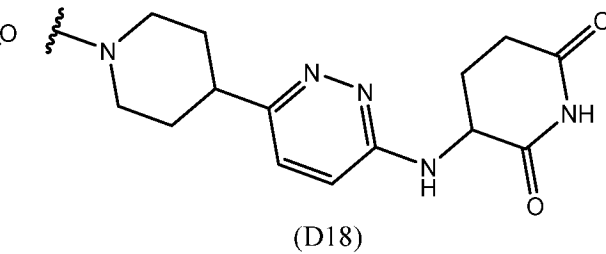
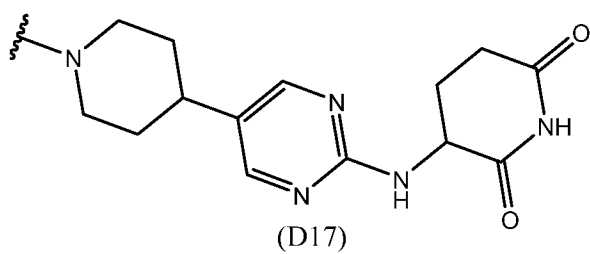
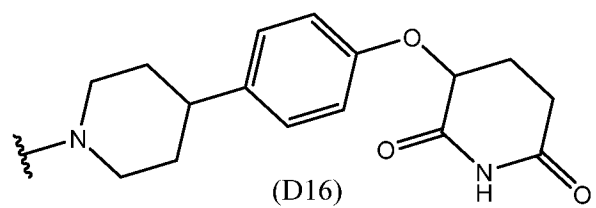
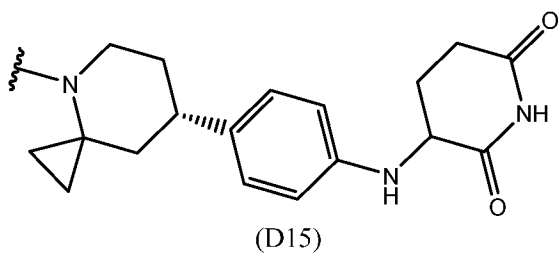
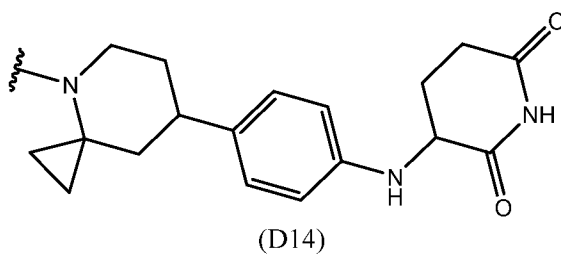
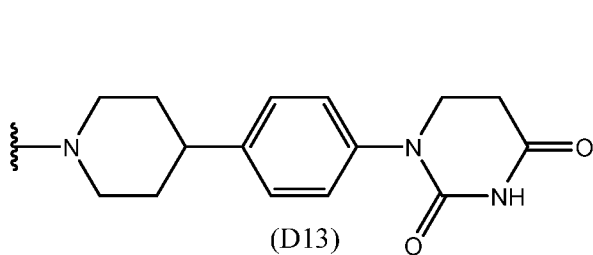
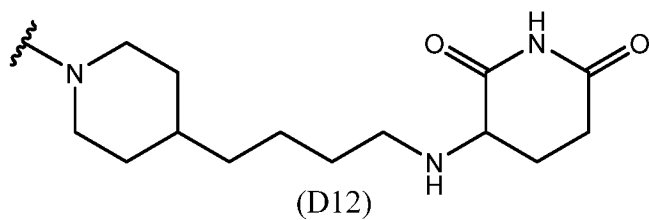
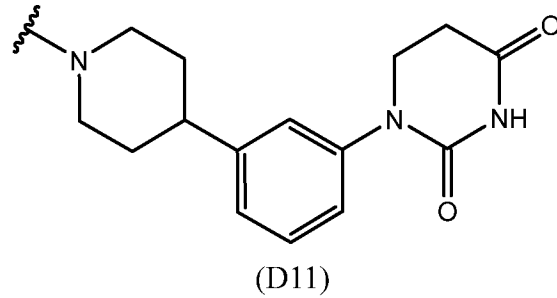
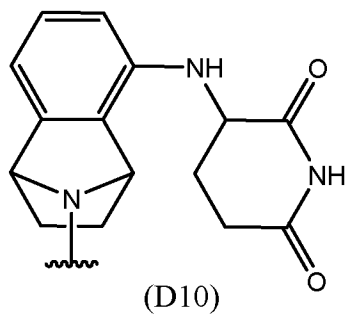
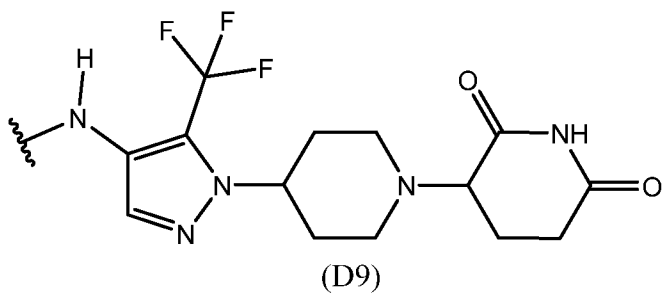
где Y представляет собой CH или N; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать вторым, двадцать третьем, двадцать четвертым, двадцать пятым, двадцать шестым, двадцать седьмым, двадцать восьмым, двадцать девятым, тридцатом, тридцать первым,

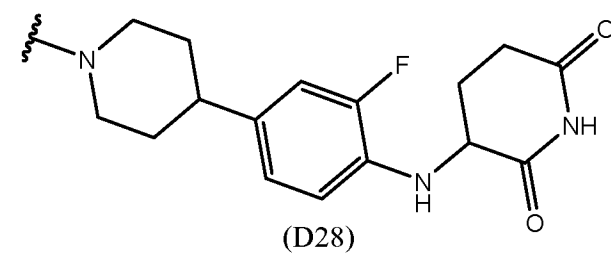
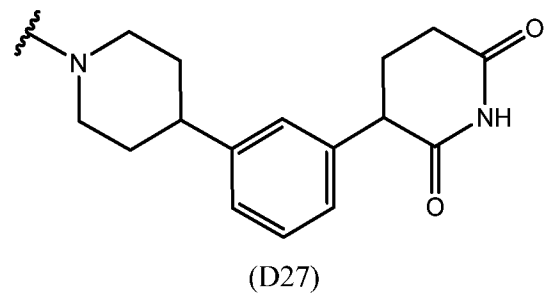
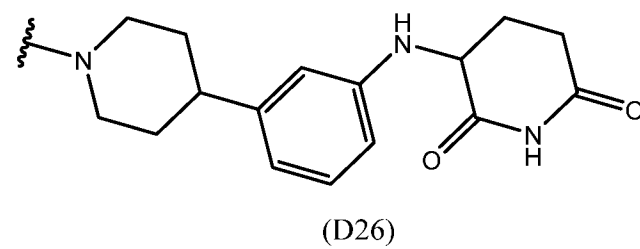
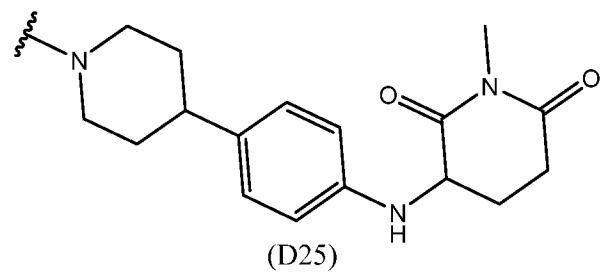
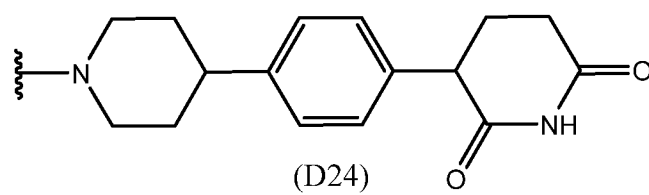
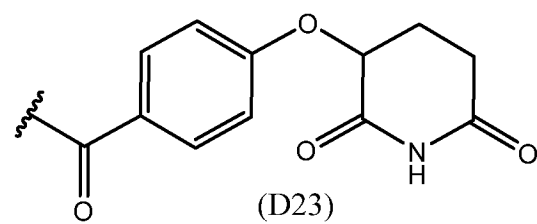
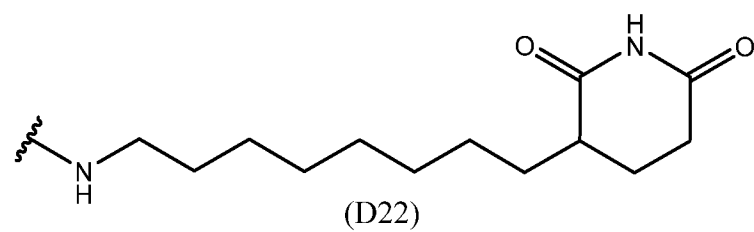
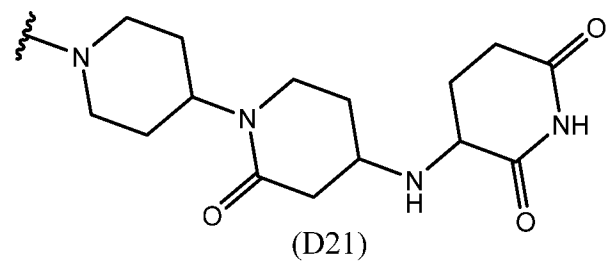
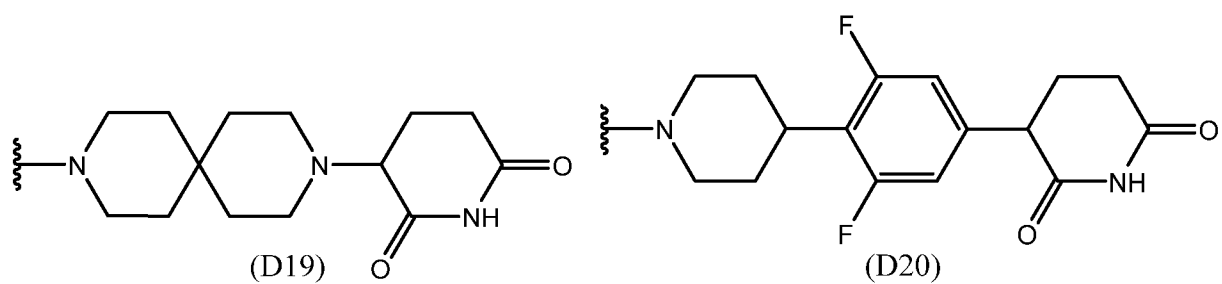


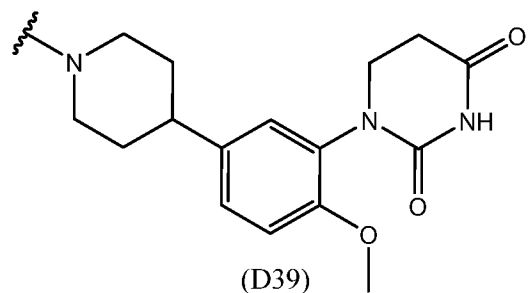
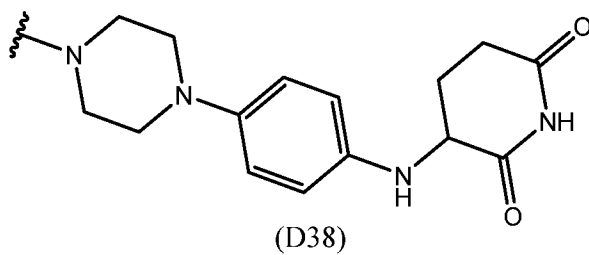
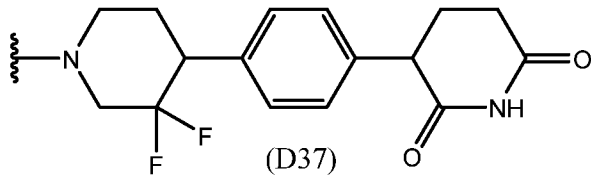
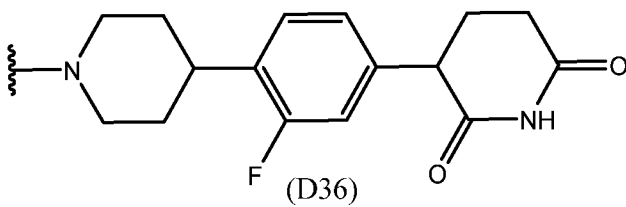
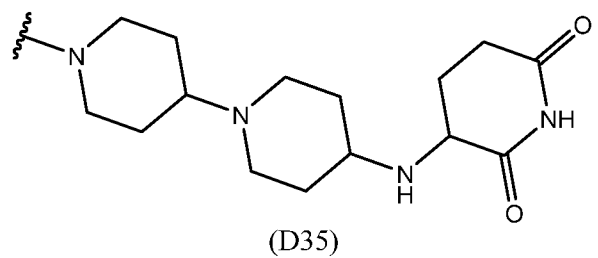
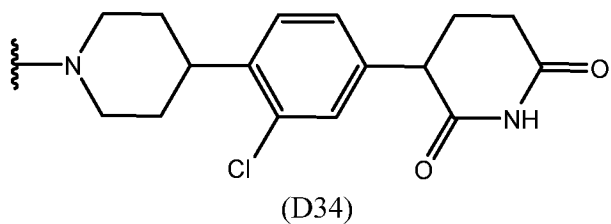
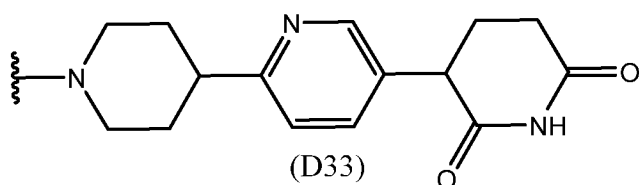
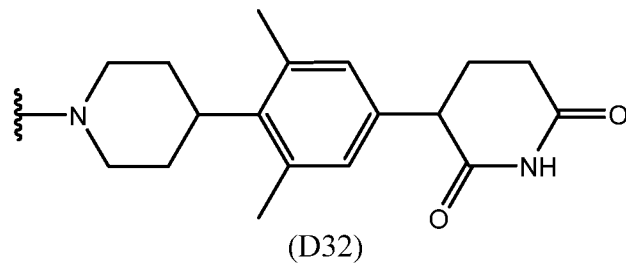
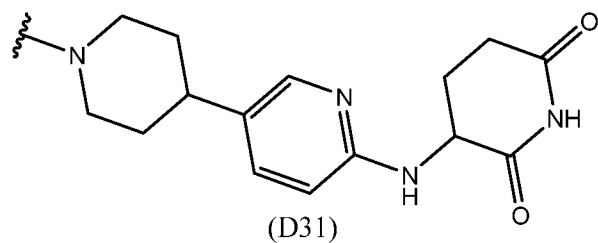
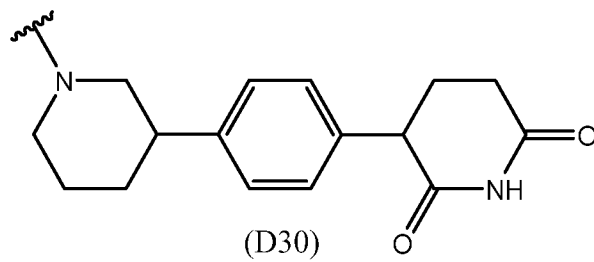
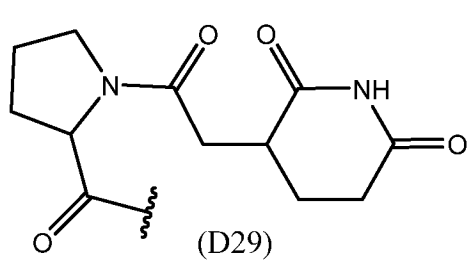
тридцать втором, тридцать третьем, тридцать четвертом, тридцать пятом, тридцать шестом, тридцать седьмом, тридцать восьмом, тридцать девятом, сороковом, сорок первом, сорок втором, сорок третьем, сорок четвертом или сорок пятом варианте осуществления.

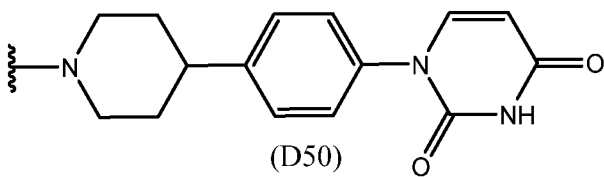
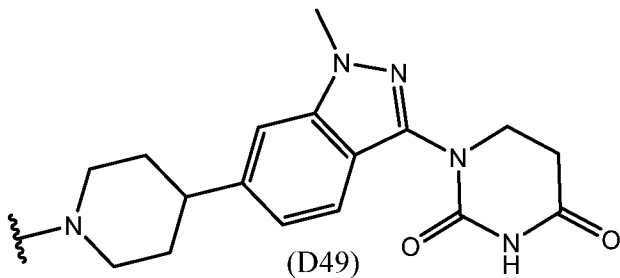
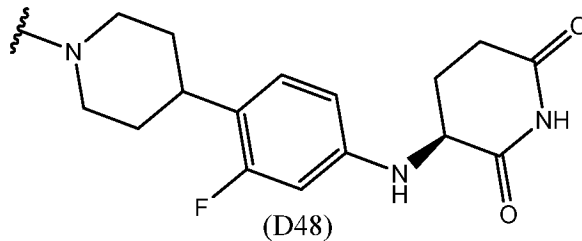
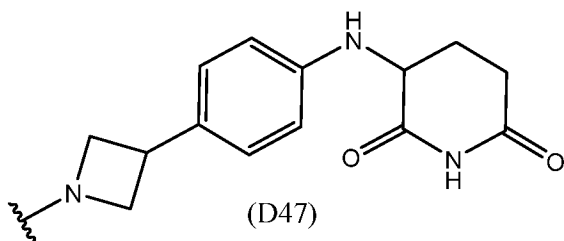
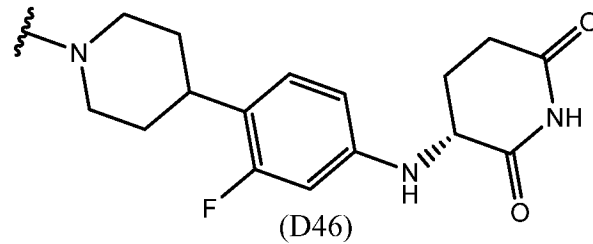
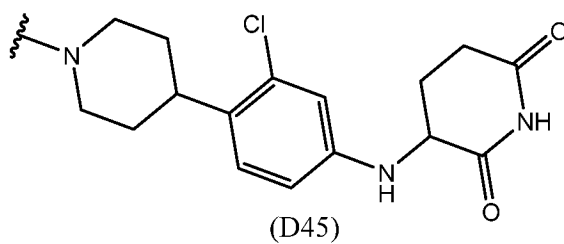
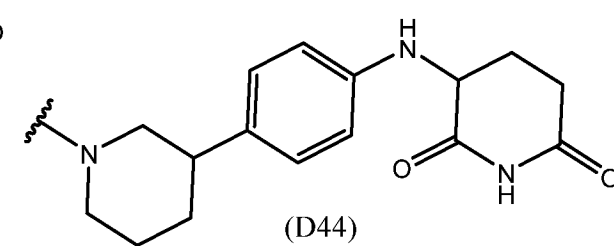
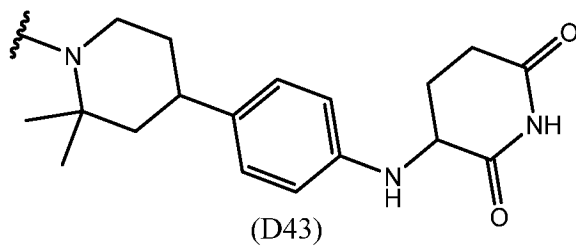
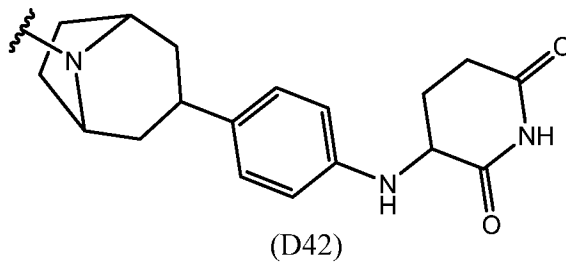
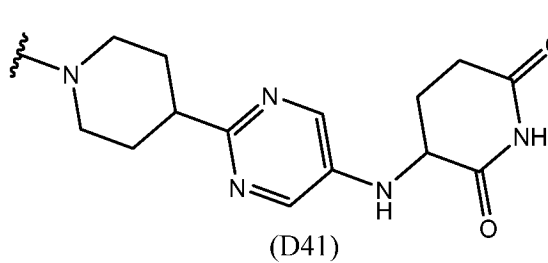
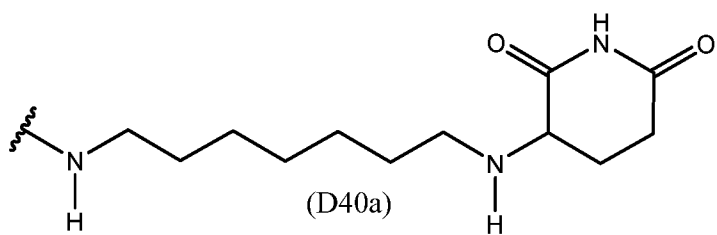
В семьдесят пятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, представленный одной из следующих формул, присоединенных к L:

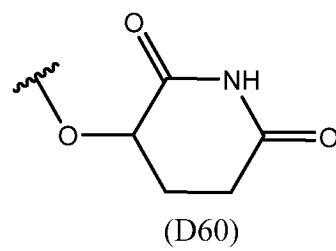
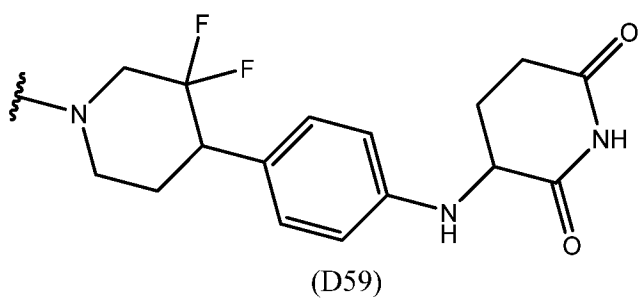
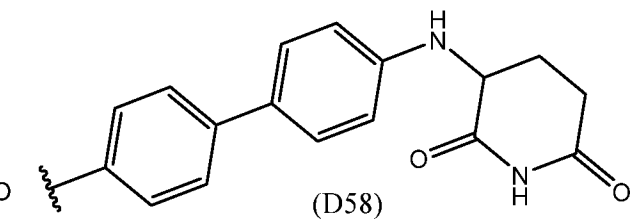
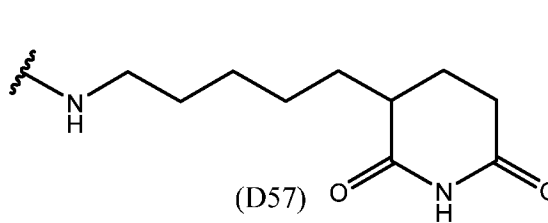
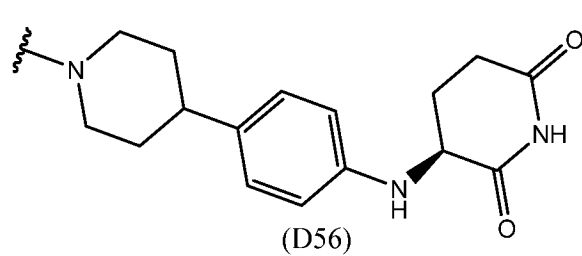
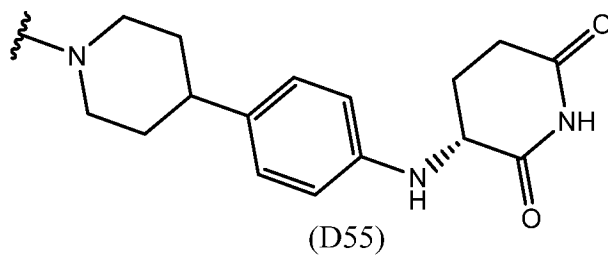
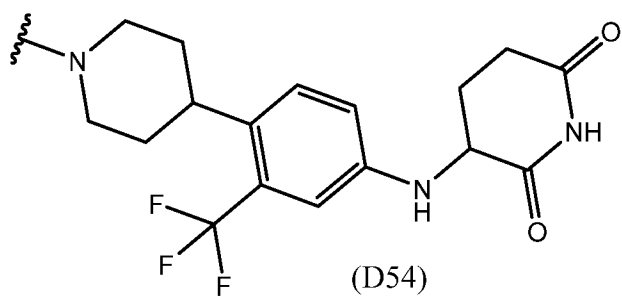
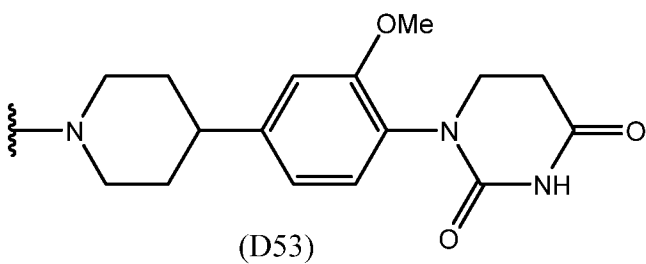
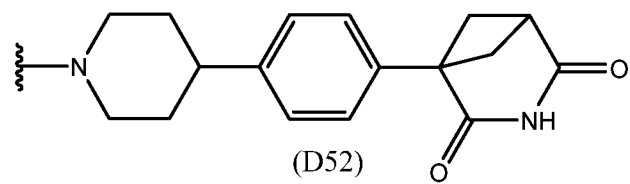
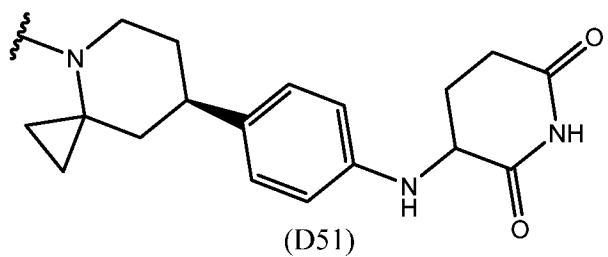


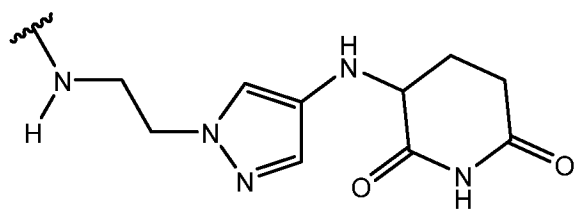




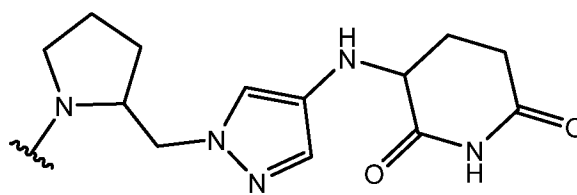




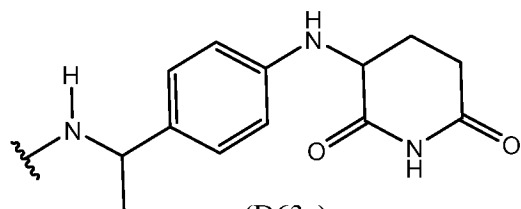




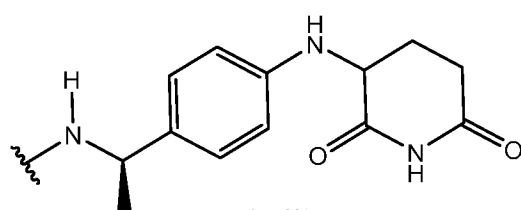
(D61)



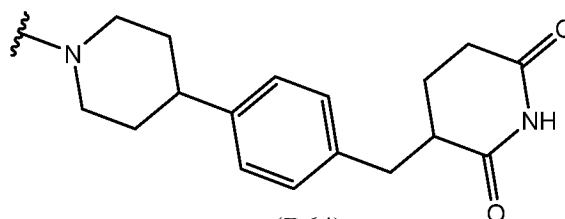
(D62)



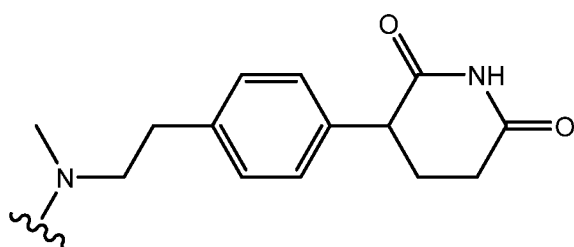
(D63a)



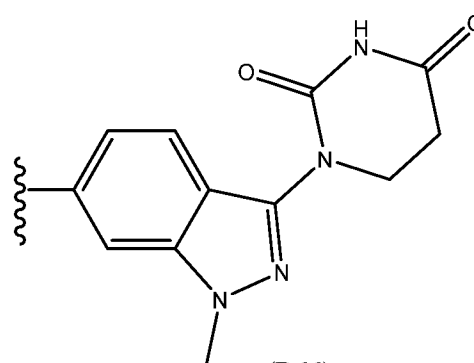
(D63)



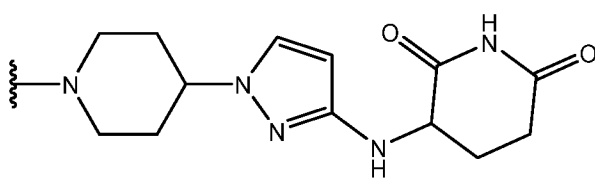
(D64)



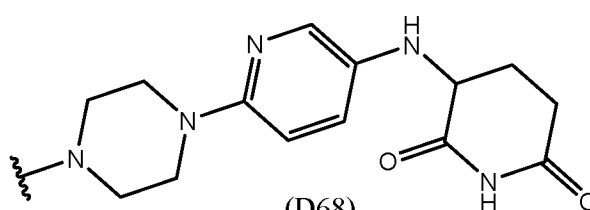
(D65)



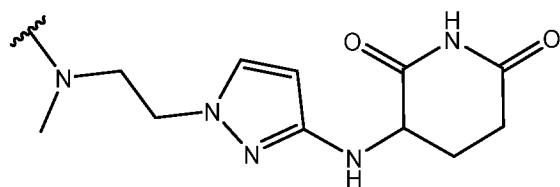
(D66)



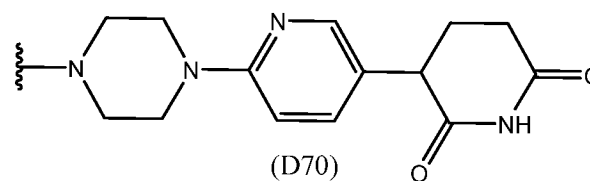
(D67)



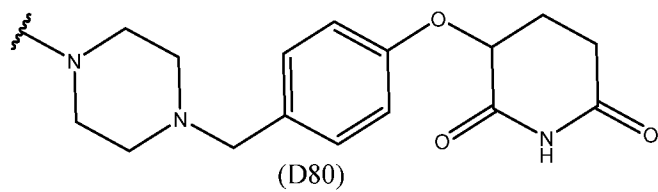
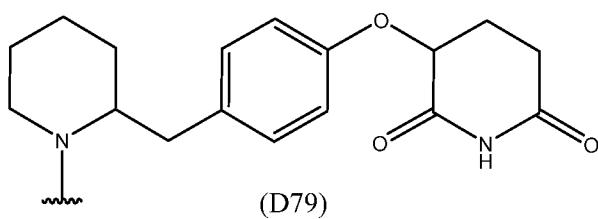
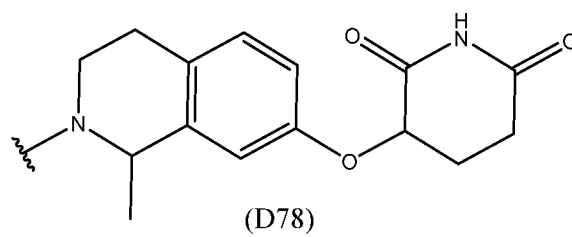
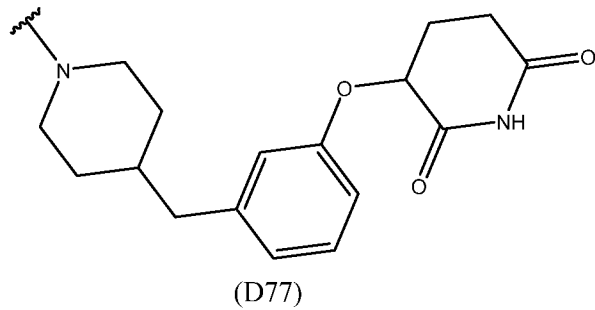
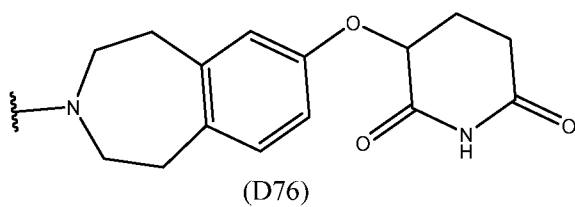
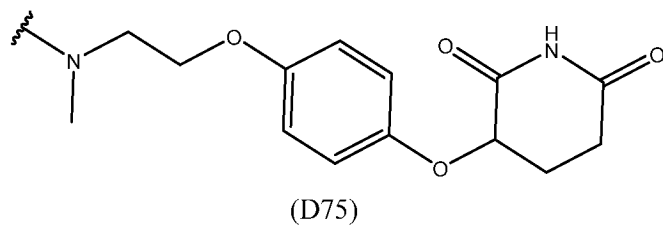
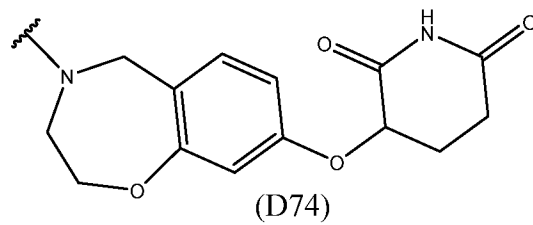
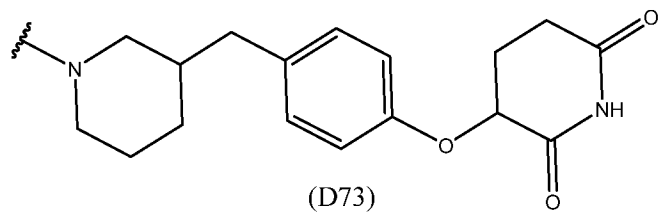
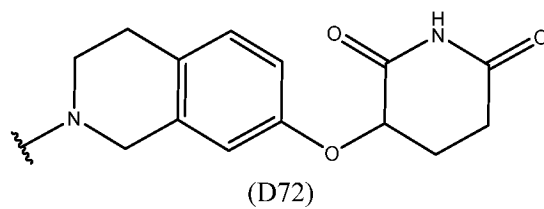
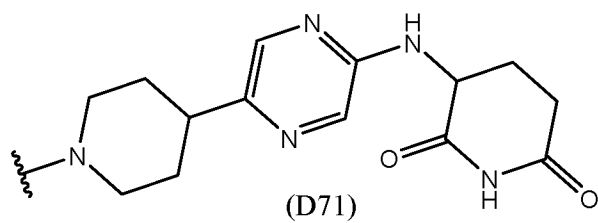
(D68)



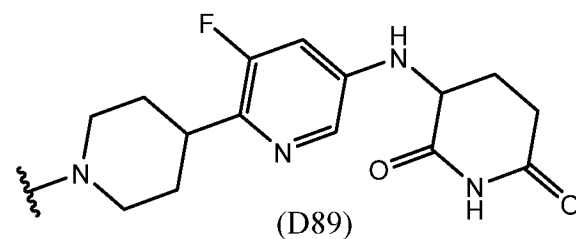
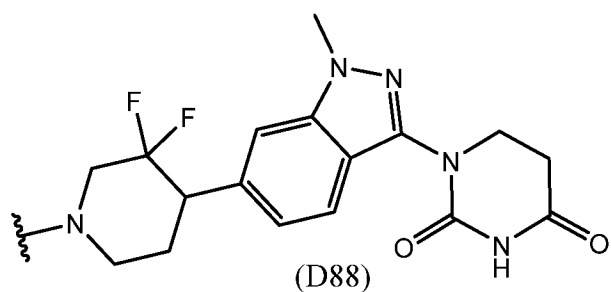
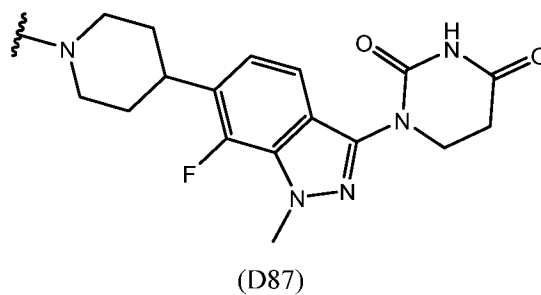
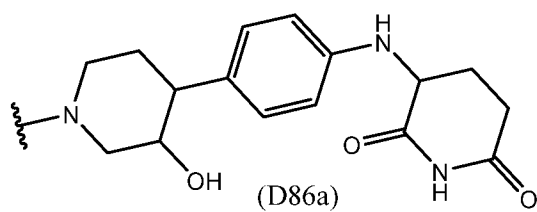
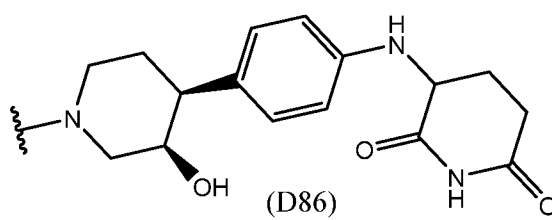
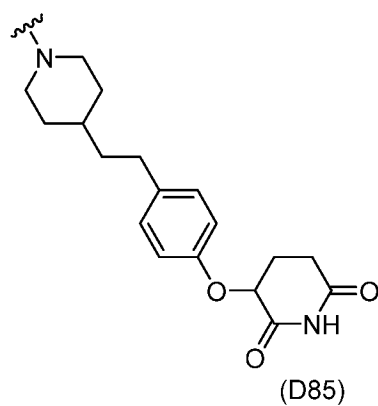
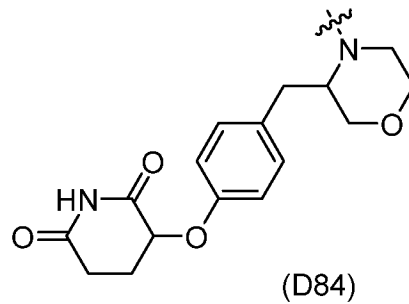
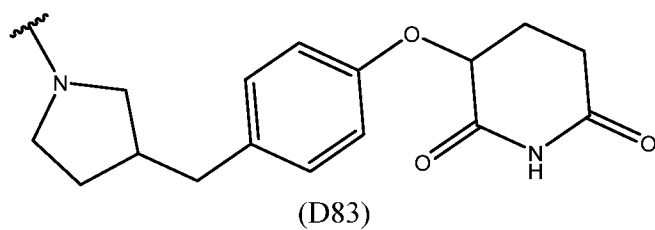
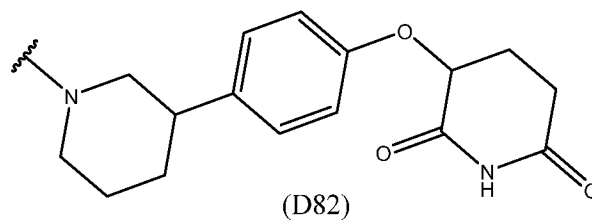
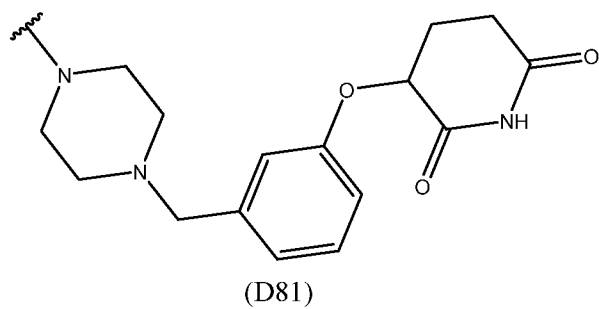
(D69)

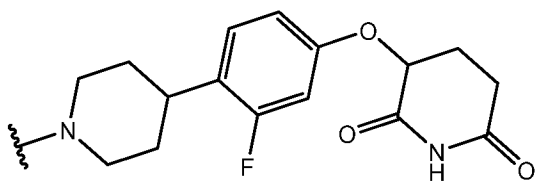


(D70)

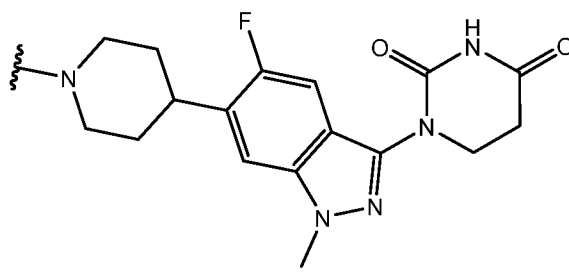




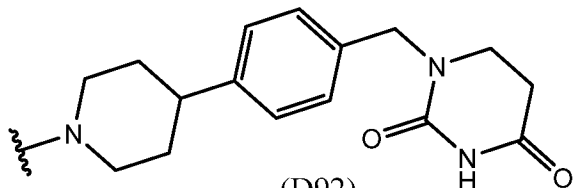




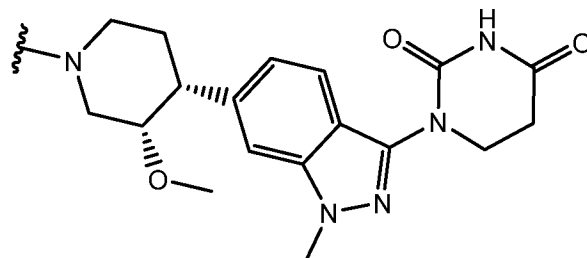
(D90)



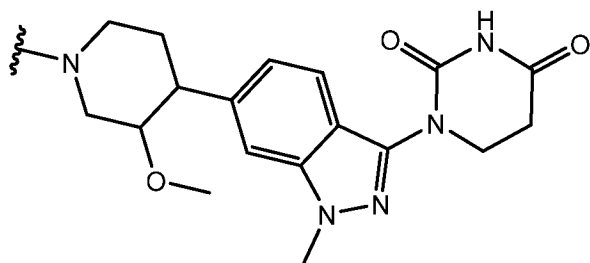
(D91)



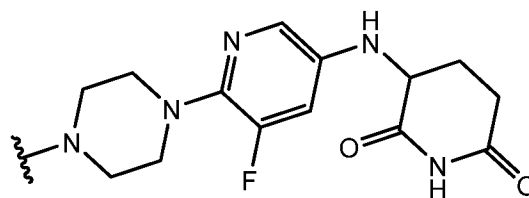
(D92)



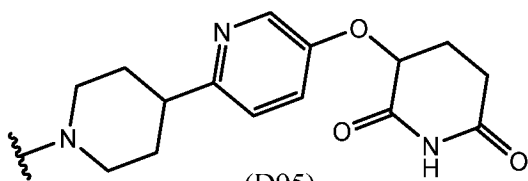
(D93)



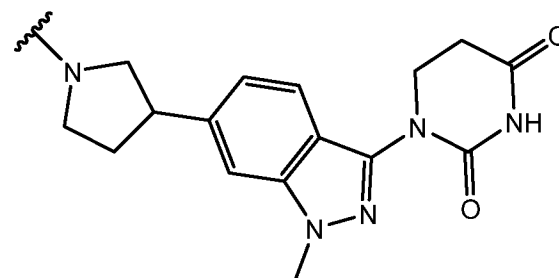
(D93a)



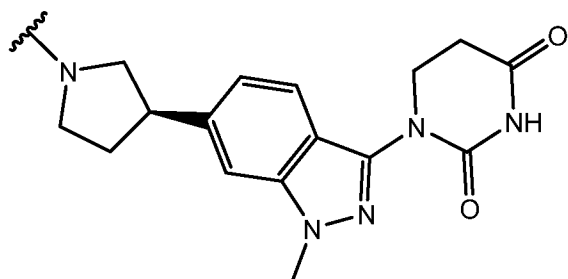
(D94)



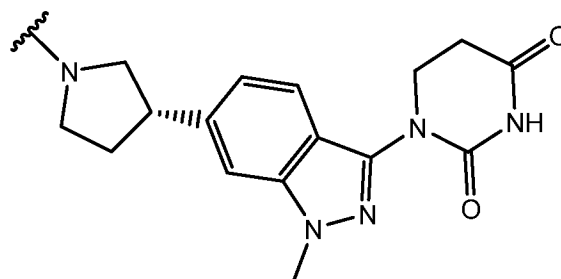
(D95)



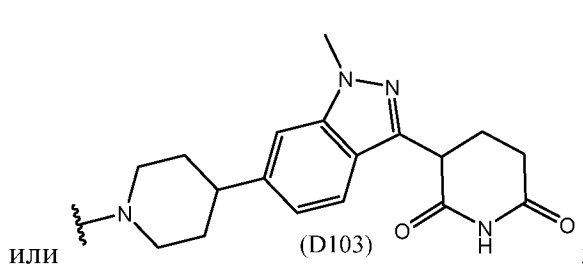
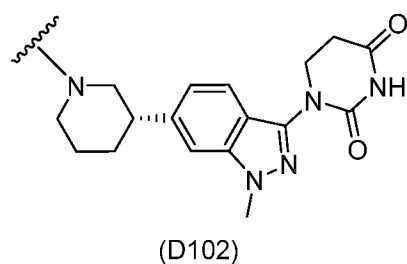
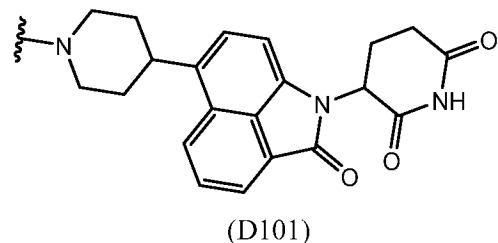
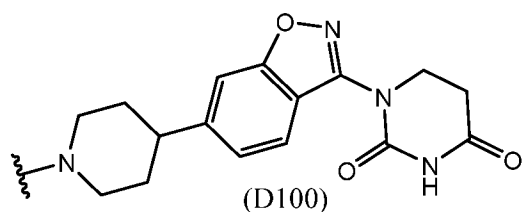
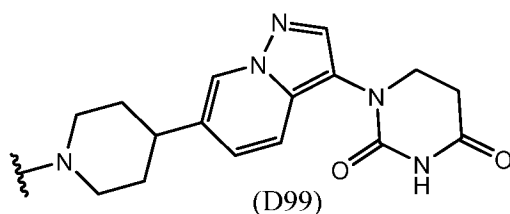
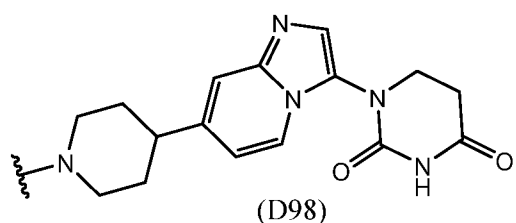
(D96a)



(D96)

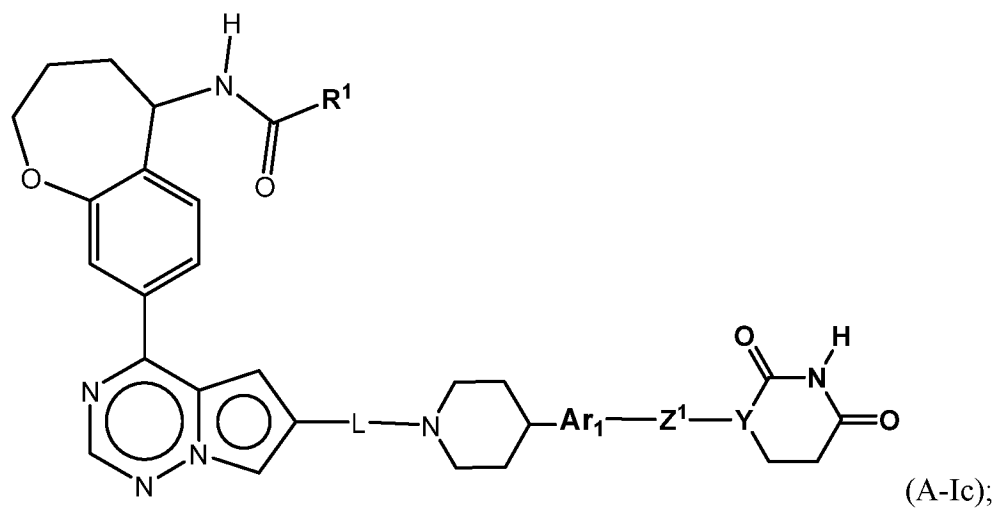
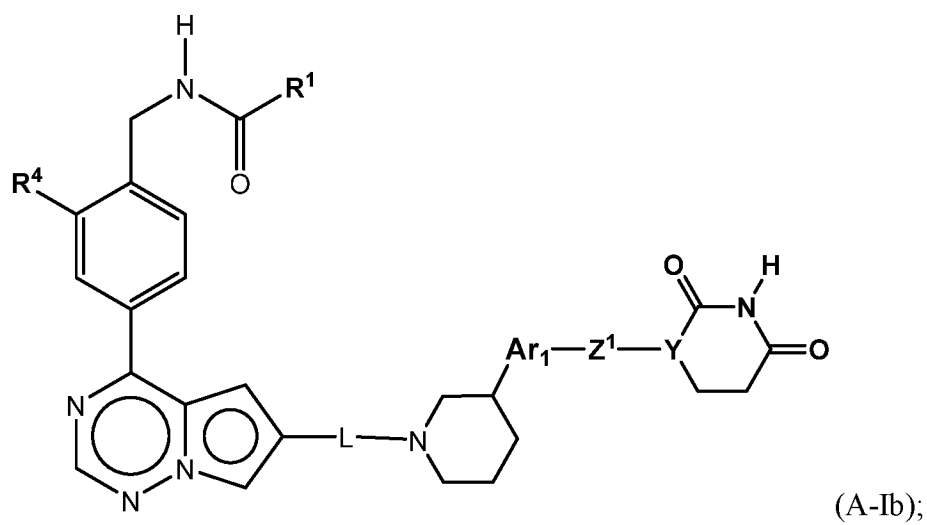
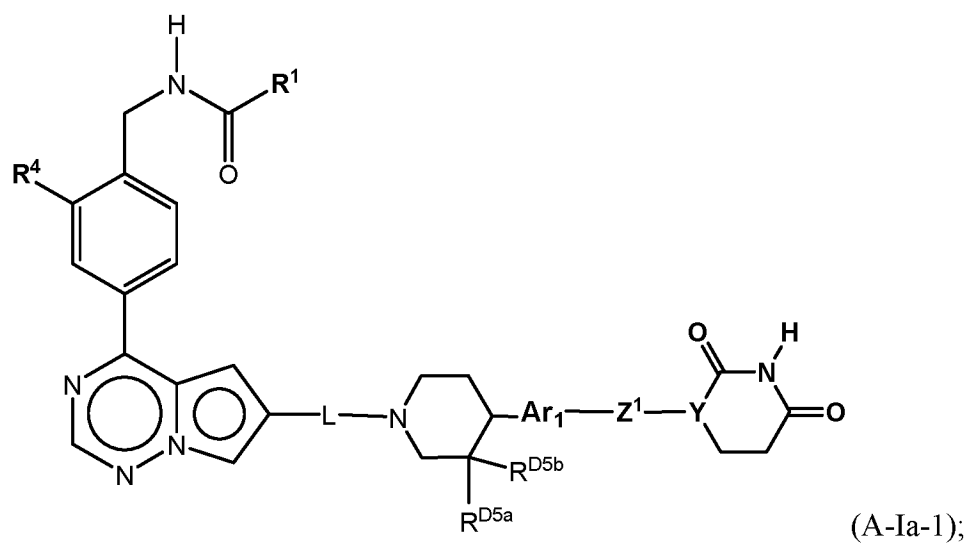


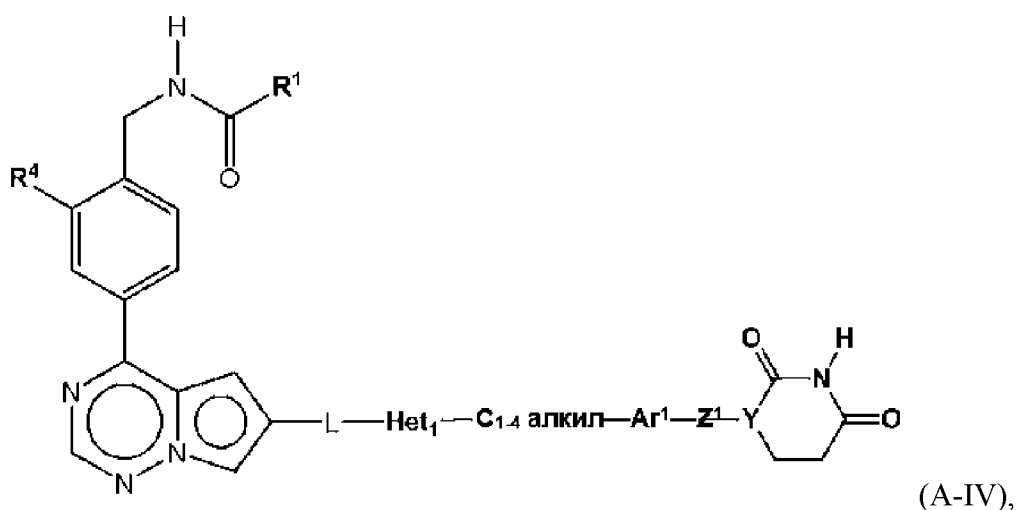
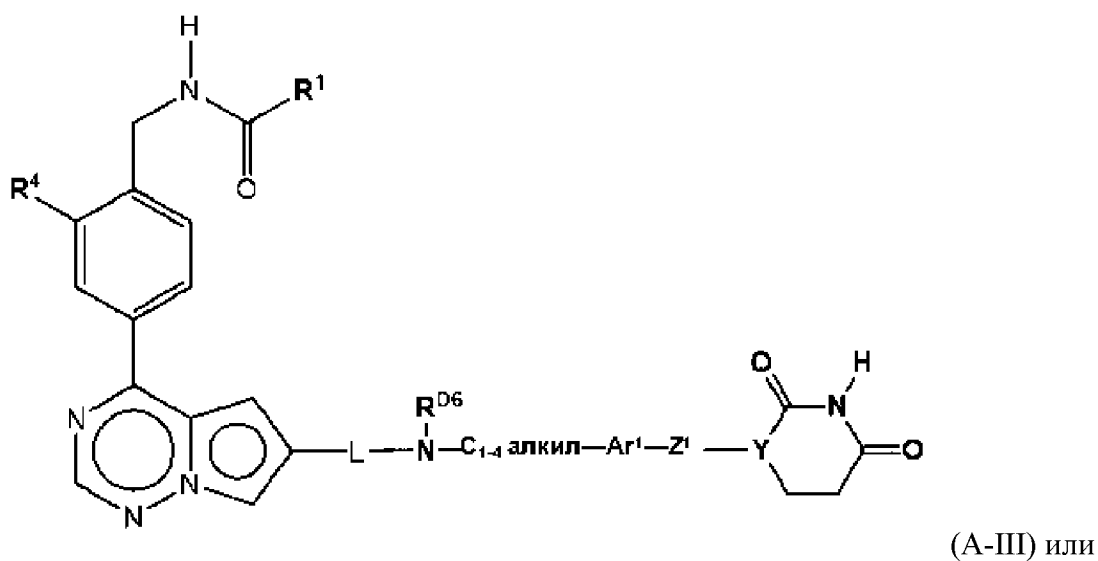
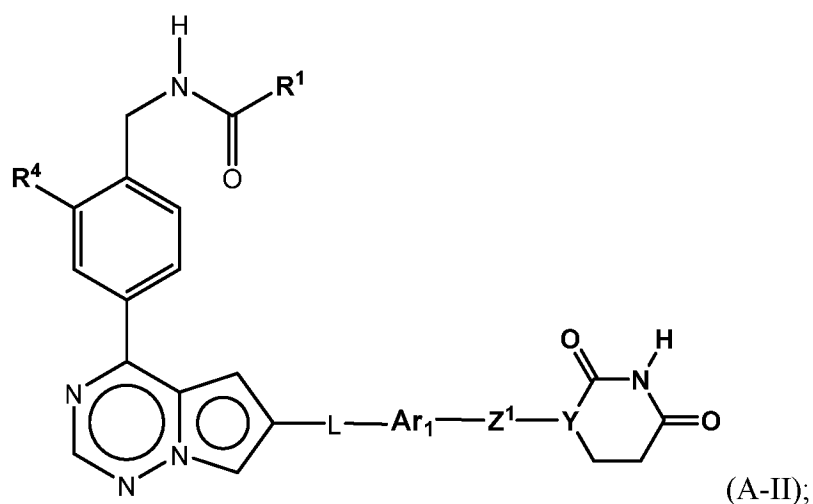
(D97)



и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем, тридцать четвертом, тридцать пятом, тридцать шестом, тридцать седьмом, тридцать восьмом, тридцать девятом, сороковом, сорок первом, сорок втором, сорок третьем, сорок четвертом или сорок пятом варианте осуществления.

В семьдесят шестом варианте осуществления по настоящему изобретению соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемая соль представлены одной из формул (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) или (A-IV):

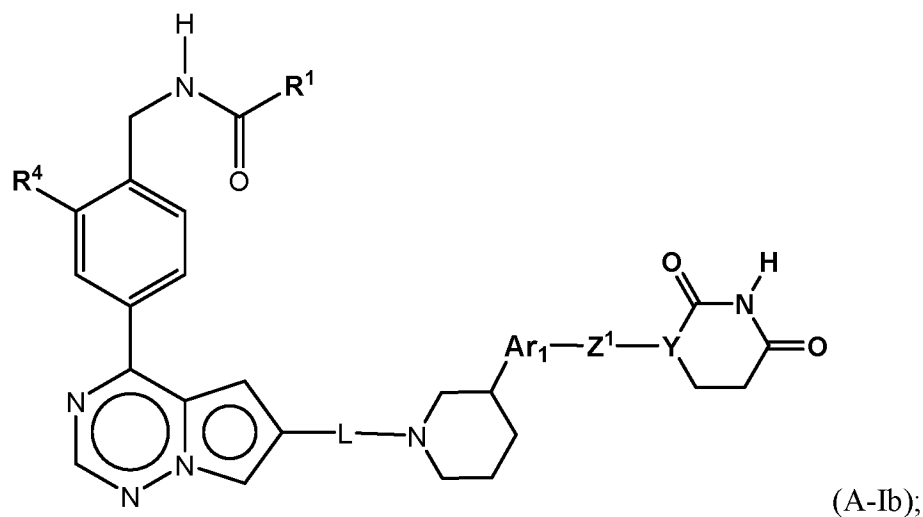
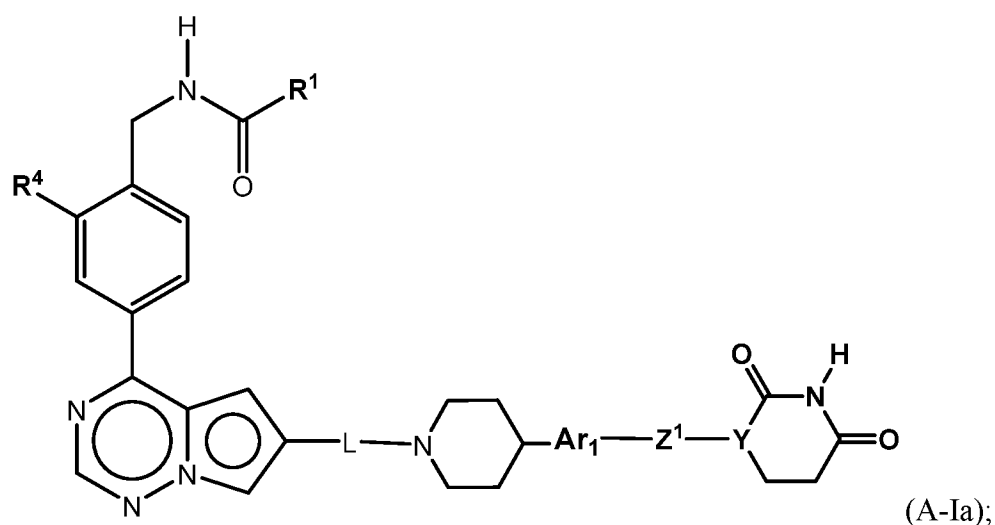


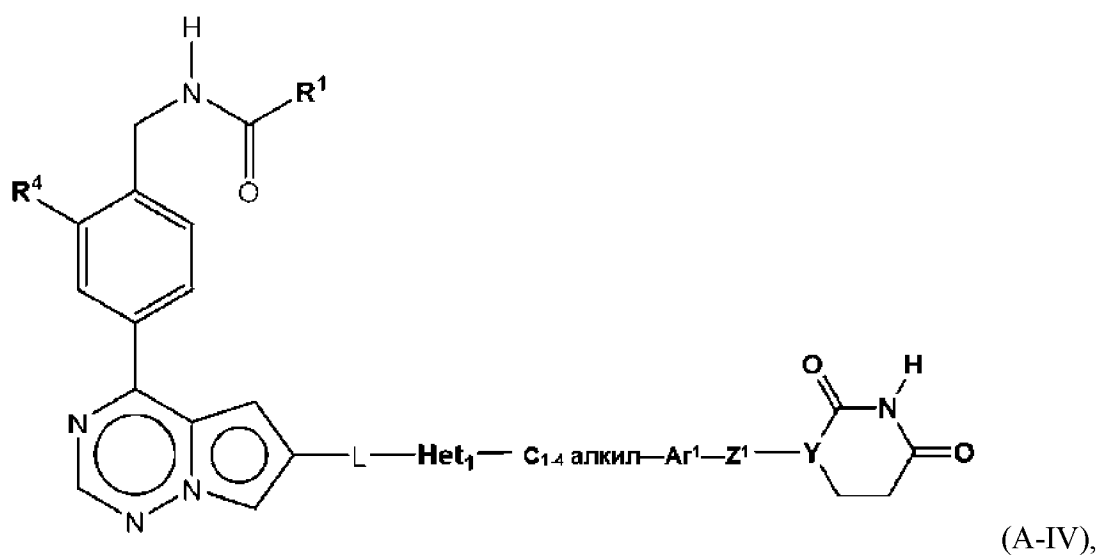
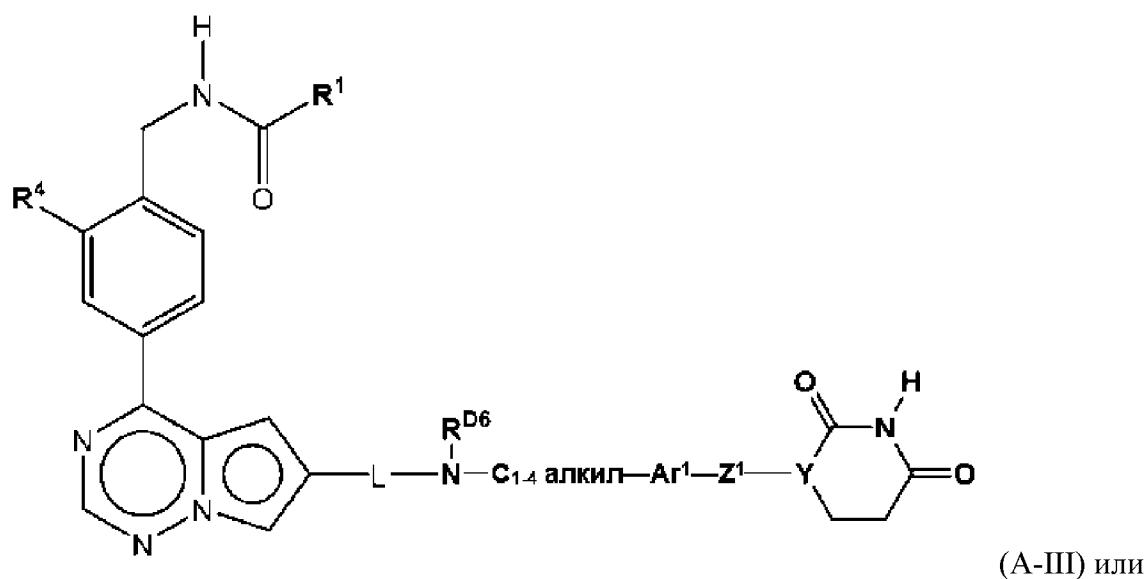
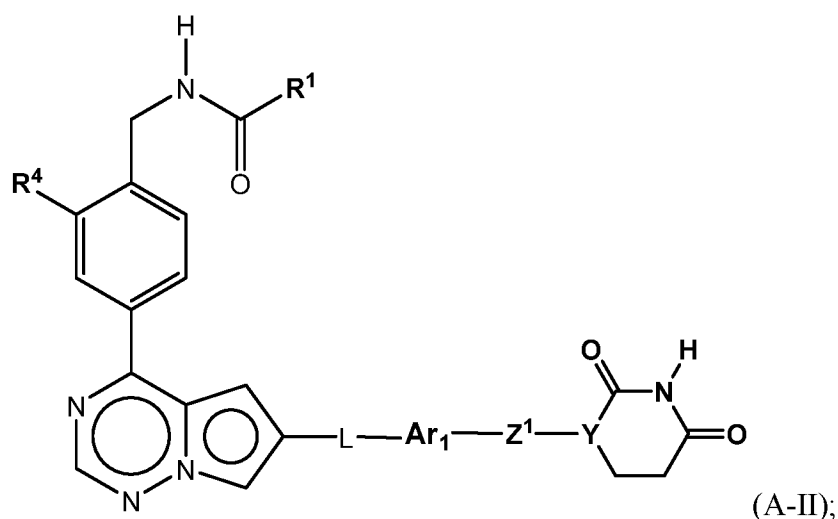


или его фармацевтически приемлемая соль, где:  $R^1$  представляет собой фенил, 1,2,4-оксадиазолил, пиразолил, триазолил, или азетидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{10}$ ;  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;  $R^4$  выбран из H,  $C_{1-4}$  алкила, галогена и -OR<sup>4a</sup>;  $R^{4a}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;  $Ar^1$  представляет собой фенил, пиразол,

пиролопиридинил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, бензоизоксазол, бензо[*cd*]индол-2(1*H*)-онил, имидазопиридинил или индазол, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;  $Z^1$  представляет собой связь,  $CH_2$ ,  $NH$  или  $O$ ; каждый  $R^{D5a}$  и  $R^{D5b}$  независимо представляет собой  $H$ ,  $OH$ ,  $F$  или  $-OCH_3$ ;  $R^{D6}$  представляет собой  $H$  или  $CH_3$ ;  $Het_1$  представляет собой пиперидин или пиперазин; и  $Y$  представляет собой  $CH$ ,  $C(CH_3)$  или  $-N-$ ; и определения других переменных таковы, как определено в первом варианте осуществления.

В семьдесят седьмом варианте осуществления по настоящему изобретению соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемая соль представлены одной из формул (A-Ia), (A-Ib), (A-II), (A-III) или (A-IV):

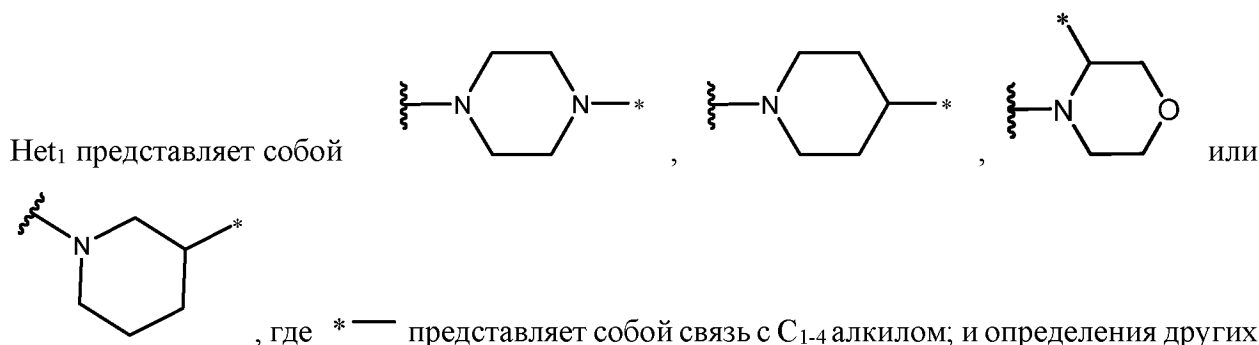
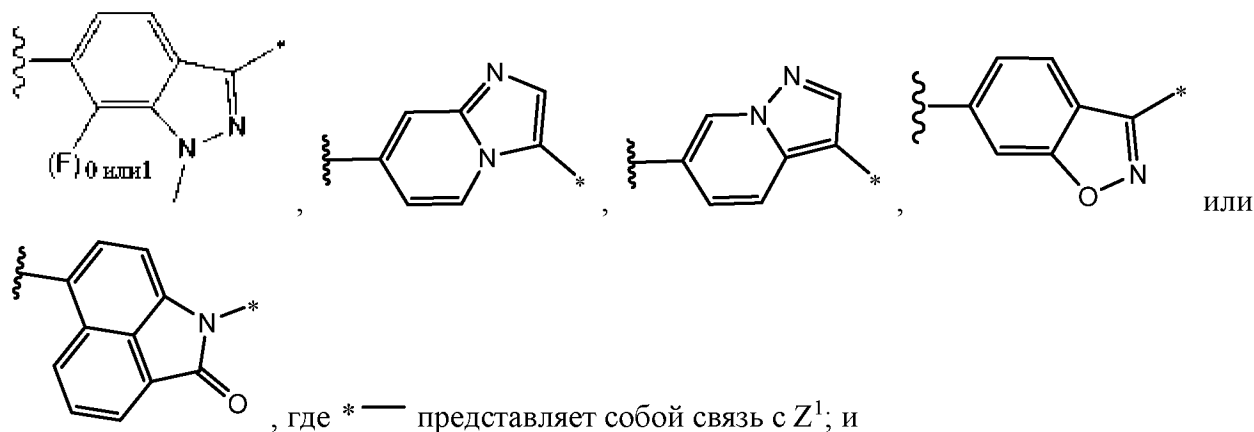
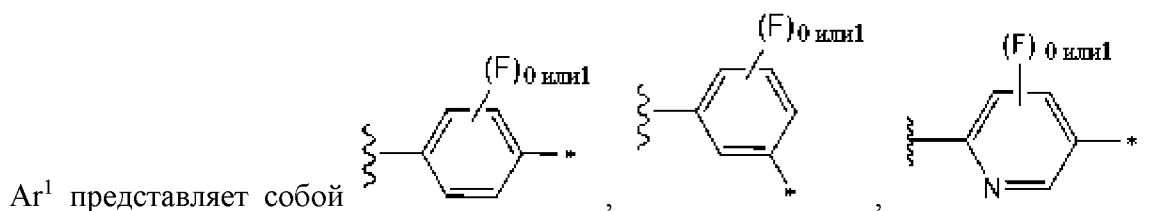
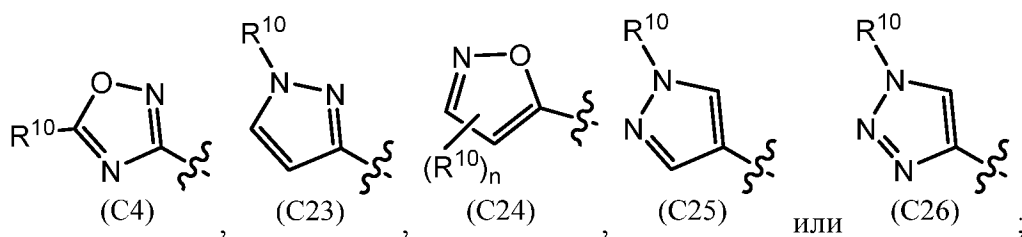




где:  $R^1$  представляет собой фенил, 1,2,4-оксадиазолил, пиразолил или азетидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{10}$ ;  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;  $R^4$  выбран из H,  $C_{1-4}$  алкила, галогена и  $-OR^{4a}$ ;  $R^{4a}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;  $Ar^1$

представляет собой фенил, пиразол, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил или индазолил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;  $Z^1$  представляет собой связь, NH или O;  $R^{D6}$  представляет собой H или  $CH_3$ ;  $Net_1$  представляет собой пиперидин или пиперазин; и Y представляет собой  $CH$ ,  $C(CH_3)$  или  $-N-$ ; и определения других переменных таковы, как определено в первом варианте осуществления.

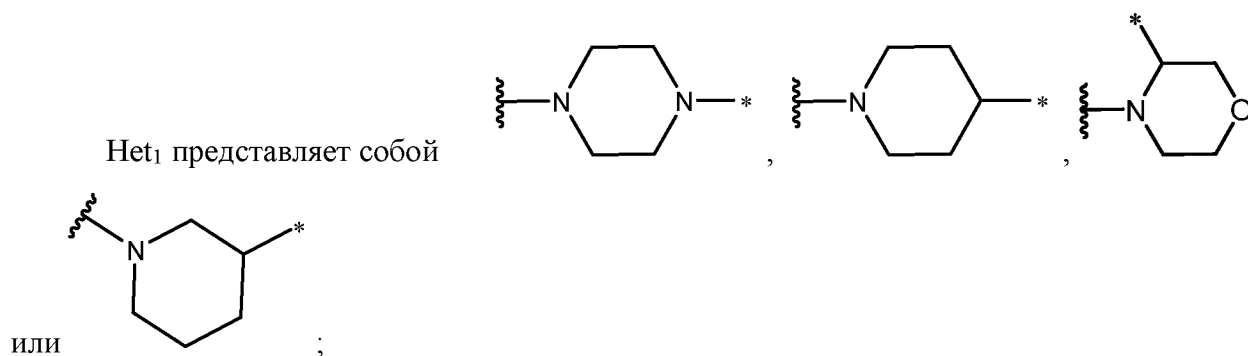
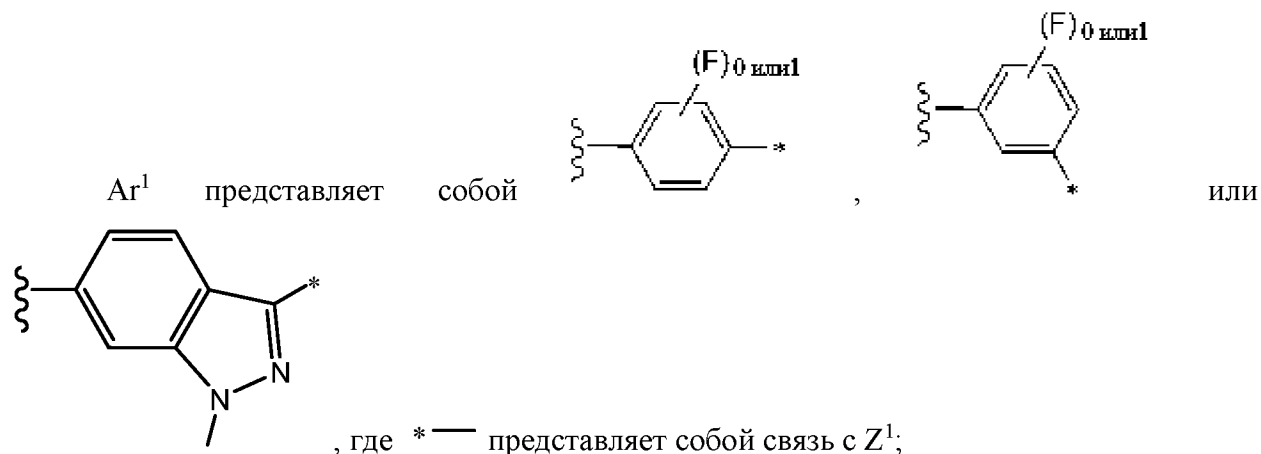
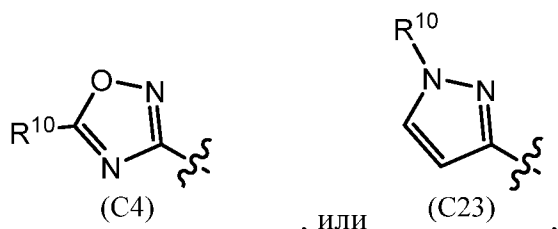
В семьдесят восьмом варианте осуществления по настоящему изобретению соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемая соль представлены одной из формул (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) или (A-IV), где  $R^1$  представлен следующей формулой:



В семьдесят девятом варианте осуществления по настоящему изобретению

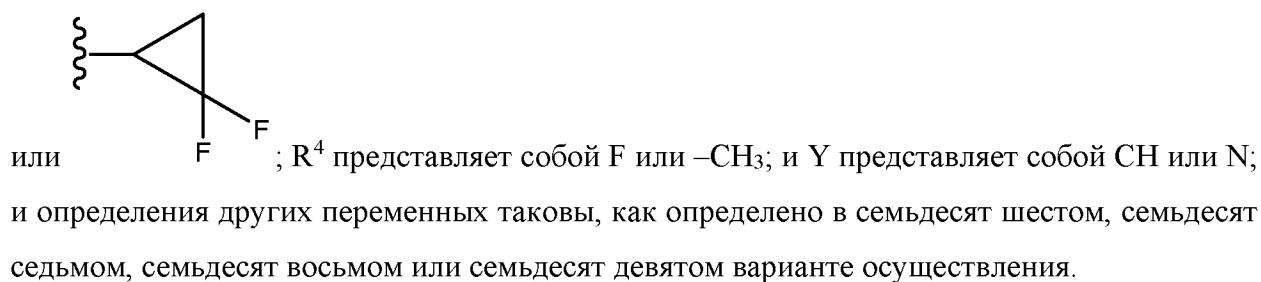


соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемая соль представлены одной из формул (A-Ia), (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) или (A-IV), где: R<sup>1</sup> представлен следующей формулой:



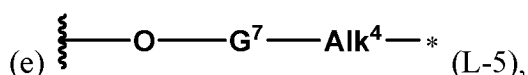
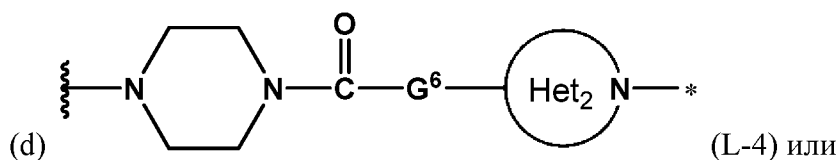
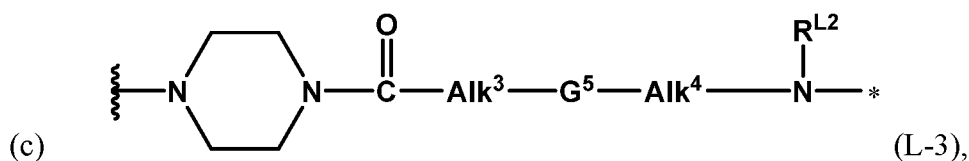
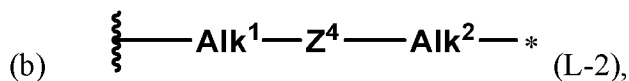
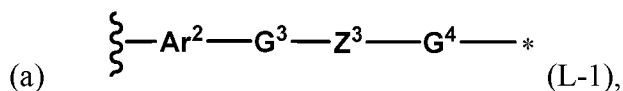
R<sup>10</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> галогеналкил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена; и определения других переменных таковы, как определено в семьдесят шестом или семьдесят седьмом варианте осуществления.

В восьмидесятом варианте осуществления по настоящему изобретению соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемая соль представлены одной из формул (A-Ia), (A-Ia-1), (A-Ib), (A-Ic), (A-II), (A-III) или (A-IV), где R<sup>10</sup> представляет собой -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>



### С. ЛИНКЕР

В восемьдесят первом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен формулой (L-1), (L-2), (L-3), (L-4) или (L-5):



где:

$\text{Ar}^2$  представляет собой фенил, нафтил, фенил, конденсированный с 5- или 6-членным гетероциклом, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $\text{R}^{\text{L1}}$ ;

$\text{G}^3$  представляет собой связь,  $\text{C}_{1-6}$  алкил, -O- или -O- $\text{C}_{1-6}$ алкил-O-;

$\text{Z}^3$  представляет собой связь, - $\text{NR}^{\text{L2}}$ -, -O-, -C(=O)-,  $\text{C}_{4-6}$  циклоалкил, фенил, 4-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где каждый фенил, 4-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл и 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3  $\text{R}^{\text{L1}}$ ;

$\text{G}^4$  представляет собой связь или  $\text{C}_{1-8}$  алкил;

$\text{R}^{\text{L1}}$  в каждом случае независимо представляет собой H, галоген,  $\text{C}_{1-4}$  алкил,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкил или  $\text{C}_{1-4}$  алкокси;

$\text{R}^{\text{L2}}$  представляет собой H или  $\text{C}_{1-3}$  алкил;  $\text{Alk}^1$  представляет собой связь,  $\text{C}_{1-4}$  алкил,  $\text{C}_{2-4}$  алкинил или  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, где каждый  $\text{C}_{1-4}$  алкил,  $\text{C}_{2-4}$  алкинил и  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена;  $\text{Z}^4$  представляет собой связь, -O-, - $\text{NR}^{\text{L2}}$  или 4-10-членный насыщенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

$\text{Alk}^2$  представляет собой связь или  $\text{C}_{1-8}$  алкил, необязательно замещенный 1-3


атомами галогена;

$G^5$  представляет собой связь, фенил, нафтил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-10-членный моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, 3-10-членный моноциклический или бициклический насыщенный карбоцикл или  $-(O-CH_2-CH_2)_t-$ , где каждый фенил, нафтил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-10-членный моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, 3-10-членный моноциклический и бициклический насыщенный карбоцикл необязательно замещен 1-3  $R^{L1}$ ;  $t$  представляет собой целое число от 2 до 8;

$Alk^3$  представляет собой связь или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или  $C_{3-6}$  циклоалкил;  $Alk^4$  представляет собой связь или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;

$G^6$  представляет собой связь,  $C_{1-6}$  алкил или  $-C_{1-4}$  алкил-NH-C(=O)-\*\*, где \*\* представляет собой связь с  $Het_2$ ;

$Het_2$  представляет собой 4-10-членный насыщенный моноциклический или бициклический гетероцикл;  $G^7$  представляет собой  $C_{3-7}$  циклоалкил;


\* — представляет собой связь с DSM;  представляет собой связь с ВТК,

при условии, что для формулы (L-2) один из  $Alk^1$  и  $Alk^2$  не представляет собой связь; и для формулы (L-3) по меньшей мере один из  $Alk^3$ ,  $G^5$  и  $Alk^4$  не представляет собой связь; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем, тридцать четвертом, тридцать пятом, тридцать шестом, тридцать седьмом, тридцать восьмом, тридцать девятом, сороковым, сорок первым, сорок вторым, сорок третьем, сорок четвертом, сорок пятом, сорок шестом, сорок седьмом, сорок восьмом, сорок девятом, пятидесятом, пятьдесят первым, пятьдесят вторым, пятьдесят третьем, пятьдесят четвертом, пятьдесят пятом, пятьдесят шестом, пятьдесят седьмом, пятьдесят восьмом, пятьдесят девятом, шестидесятом, шестьдесят первым, шестьдесят вторым, шестьдесят третьем, шестьдесят четвертом, шестьдесят пятом, шестьдесят шестом, шестьдесят седьмом, шестьдесят восьмом, шестьдесят девятом, семидесятом, семьдесят первым, семьдесят вторым, семьдесят третьем, семьдесят четвертом, семьдесят пятом, семьдесят шестом, семьдесят седьмом, семьдесят восьмом, семьдесят девятом или

восемьдесят втором варианте осуществления.

В восьмьдесят втором варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен формулой (L-1), (L-2), (L-3) или (L-4), где

$Ar^2$  представляет собой фенил, нафтил, фенил, конденсированный с 5- или 6-членным гетероциклом, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{L1}$ ;  $G^3$  представляет собой связь,  $C_{1-6}$  алкил, -O- или -O- $C_{1-6}$ алкил-O-;  $Z^3$  представляет собой связь, - $NR^{L2}$ -, -O-, -C(=O)-,  $C_{4-6}$  циклоалкил, фенил, 4-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где каждый фенил, 4-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл и 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3  $R^{L1}$ ;  $G^4$  представляет собой связь или  $C_{1-8}$  алкил,  $R^{L1}$  в каждом случае независимо представляет собой H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $C_{1-4}$  алкокси;  $R^{L2}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил;  $Alk^1$  представляет собой связь,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкинил или  $C_{3-6}$  циклоалкил, где каждый  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкинил и  $C_{3-6}$  циклоалкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена;  $Z^4$  представляет собой связь, -O-, - $NR^{L2}$  или 4-10-членный насыщенный моноциклический или бициклический гетероцикл;  $Alk^2$  представляет собой связь или  $C_{1-8}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;  $G^5$  представляет собой связь, фенил, нафтил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-10-членный моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, 3-10-членный моноциклический или бициклический насыщенный карбоцикл или -(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, где каждый фенил, нафтил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-10-членный моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, 3-10-членный моноциклический и бициклический насыщенный карбоцикл необязательно замещен 1-3  $R^{L1}$ ; t представляет собой целое число от 2 до 8;  $Alk^3$  представляет собой связь или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или  $C_{3-6}$  циклоалкил;  $Alk^4$  представляет собой связь или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;  $G^6$  представляет собой связь,  $C_{1-6}$  алкил или - $C_{1-4}$  алкил-NH-C(=O)-\*\*, где \*\* представляет собой связь с Het<sub>2</sub>; Het<sub>2</sub> представляет собой 4-10-членный насыщенный моноциклический

или бициклический гетероцикл; \* — представляет собой связь с DSM;    
представляет собой связь с ВТК, при условии, что для формулы (L-2) один из  $Alk^1$  и  $Alk^2$  не представляет собой связь; и для формулы (L-3) по меньшей мере один из  $Alk^3$ ,  $G^5$  и  $Alk^4$  не представляет собой связь; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом,

одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первом, двадцать втором, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом, двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем, тридцать четвертом, тридцать пятом, тридцать шестом, тридцать седьмом, тридцать восьмом, тридцать девятом, сороковом, сорок первом, сорок втором, сорок третьем, сорок четвертом, сорок пятом, сорок шестом, сорок седьмом, сорок восьмом, сорок девятом, пятидесятом, пятьдесят первом, пятьдесят втором, пятьдесят третьем, пятьдесят четвертом, пятьдесят пятом, пятьдесят шестом, пятьдесят седьмом, пятьдесят восьмом, пятьдесят девятом, шестидесятом, шестьдесят первом, шестьдесят втором, шестьдесят третьем, шестьдесят четвертом, шестьдесят пятом, шестьдесят шестом, шестьдесят седьмом, шестьдесят восьмом, шестьдесят девятом, семидесятом, семьдесят первом, семьдесят втором, семьдесят третьем, семьдесят четвертом, семьдесят пятом, семьдесят шестом, семьдесят седьмом, семьдесят восьмом, семьдесят девятом или восьмидесятом варианте осуществления.

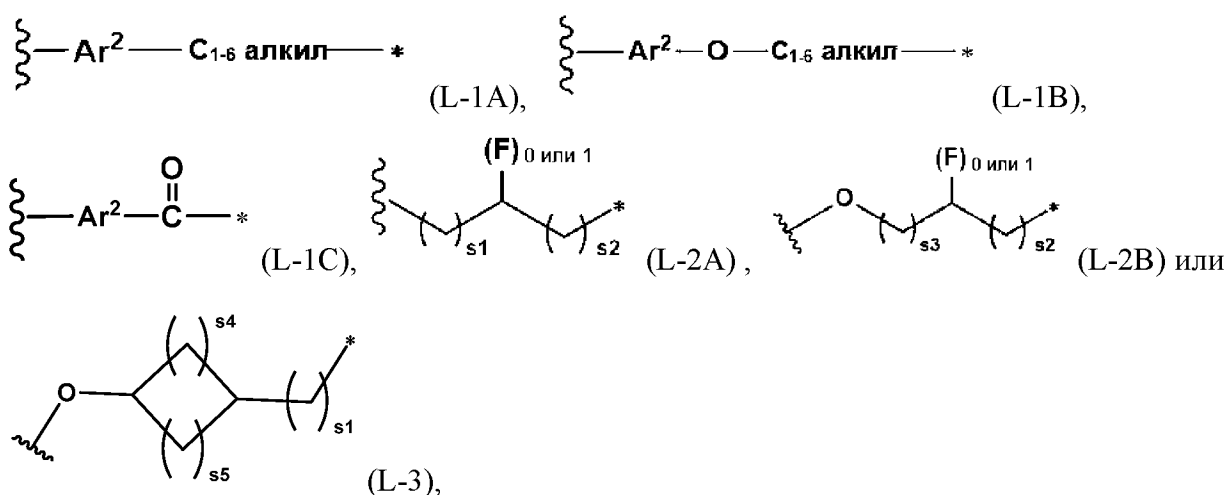
В восемьдесят третьем варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен формулой (L-1), (L-2), (L-3), (L-4) или (L-5), где:  $Ar^2$  представляет собой фенил, нафтил, пиридинил, пиримидинил, пирозолил, тиазолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, имидазолтиазолил, имидазопиридинил, индазолил, тиенопиридинил,  $2\lambda^2$ -изоиндолинил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил или 3,4-дигидро-1H-2 $\lambda^2$ -изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2  $R^{L1}$ ;  $Z^3$  представляет собой связь,  $-NR^{L2}$ -,  $-O$ -,  $-C(=O)$ -, циклобутил, пиперазинил или пирозолил;  $G^5$  представляет собой фенил, нафтил, циклопропил, циклобутил, циклогексил, тетрагидрофуранил, азетидинил, оксазолил, пирозолил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2  $R^{L1}$ ;  $Z^4$  представляет собой связь,  $-O$ -,  $-NR^{L2}$ , азаспиро[3.3]гептанил или пиперазинил; и  $Het_2$  представляет собой азаспиро[5.5]ундеканил, азаспиро[2.4]гептанил, азаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[3.4]октанил, 6-оксаазаспиро[3.4]октанил, гексагидро-2H-тиено[2,3-с]пирролил-1,1-диоксид, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил или азепанил; и определения других переменных таковы, как определено в восемьдесят первом или восемьдесят втором варианте осуществления.

В восемьдесят четвертом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен формулой (L-1), (L-2), (L-3), (L-4) или (L-5), где:  $Ar^2$  представляет собой фенил, нафтил, пиридинил, пиримидинил, тиазолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, имидазолтиазолил,

имидазопиридинил, индазолил, тиенопиридинил,  $2\lambda^2$ -изоиндолинил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил или 3,4-дигидро-1H-2 $\lambda^2$ -изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R<sup>L1</sup>; Z<sup>3</sup> представляет собой связь, -NR<sup>L2</sup>-, -O-, -C(=O)-, циклобутил, пиперазинил или пиразолил, G<sup>5</sup> представляет собой фенил, нафтил, циклопропил, циклобутил, циклогексил, тетрагидрофуранил, азетидинил, оксазолил, пиразолил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R<sup>L1</sup>; Z<sup>4</sup> представляет собой связь, -O-, -NR<sup>L2</sup>, азаспиро[3.3]гептанил или пиперазинил; и Het<sub>2</sub> представляет собой азаспиро[5.5]ундеканил, азаспиро[2.4]гептанил, азаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[3.4]октанил, 6-оксаазаспиро[3.4]октанил, гексагидро-2H-тиено[2,3-с]пирролил-1,1-диоксид, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил или азепанил; и определения других переменных таковы, как определено в восемьдесят первом или восемьдесят втором варианте осуществления.

В восемьдесят пятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен формулой (L-1), (L-2), (L-3), (L-4) или (L-5), где: R<sup>L1</sup> в каждом случае независимо представляет собой F, Cl, CH<sub>3</sub> или OCH<sub>3</sub>; и R<sup>L2</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>; и определения других переменных таковы, как определено в восемьдесят первом, восемьдесят втором, восемьдесят третьем или восемьдесят четвертом варианте осуществления.

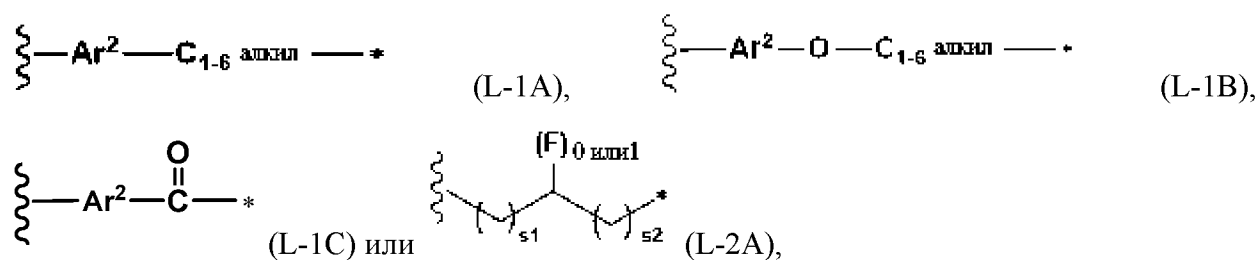
В восемьдесят шестом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен следующей формулой:



где: Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5-членным гетероциклом, 6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена; s1 равен 0 или представляет собой целое число от 1 до 4; s2 равен 0 или представляет собой целое число

от 1 до 4;  $s_3$  представляет собой целое число от 1 до 3; каждый  $s_4$  и  $s_5$  независимо равен 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, при условии, что по меньшей мере один из  $s_4$  и  $s_5$  не равен 0; и определения других переменных таковы, как определено в восемьдесят первом варианте осуществления.

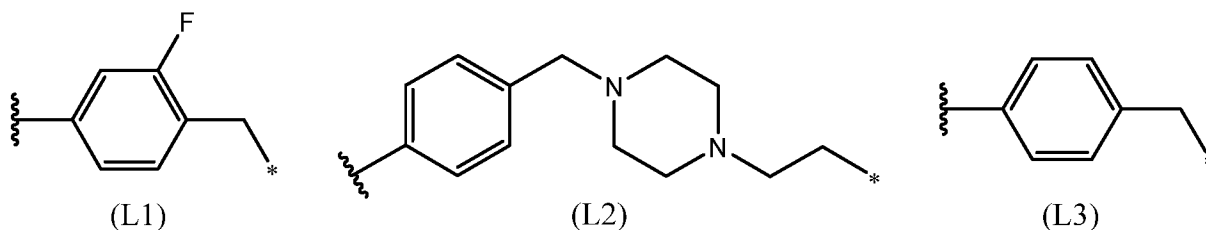
В восемьдесят седьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен следующей формулой:

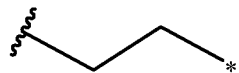


где:  $\text{Ar}^2$  представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5-членным гетероциклом, 6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;  $s_1$  равен 0 или представляет собой целое число от 1 до 4; и  $s_2$  равен 0 или представляет собой целое число от 1 до 4; и определения других переменных таковы, как определено в восемьдесят первом варианте осуществления.

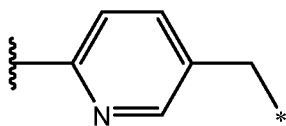
В восемьдесят восьмом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен формулой (L-1A), (L-1B), (L-1C) или (L-2A), где  $\text{Ar}^2$  представляет собой пиперазинил, фенил, пиридин, пиримидин или  $2\lambda^2$ -изоиндолин, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 F; и определения других переменных таковы, как определено в восемьдесят шестом или восемьдесят седьмом варианте осуществления.

В восемьдесят девятом варианте осуществления по настоящему изобретению для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой любое из следующего:

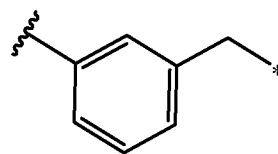




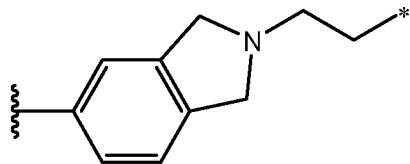
(L4)



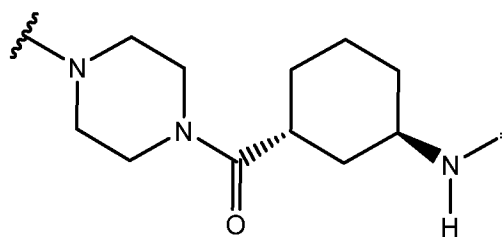
(L5)



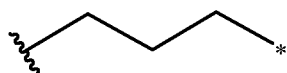
(L6)



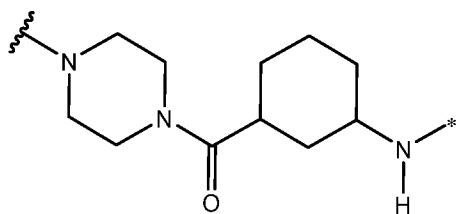
(L7)



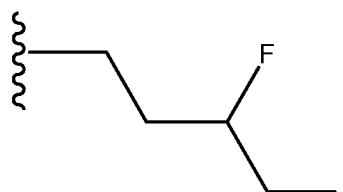
(L9)



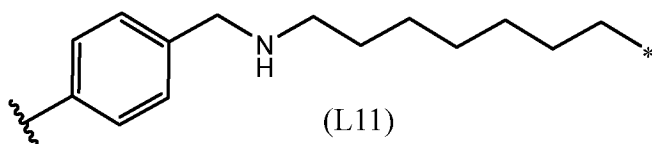
(L8)



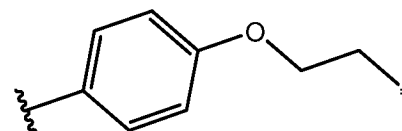
(L9a)



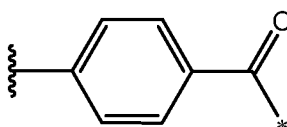
(L10)



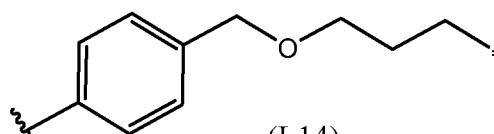
(L11)



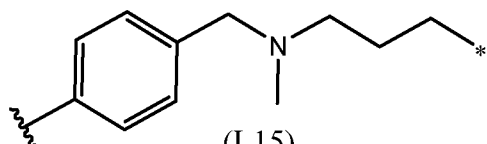
(L12)



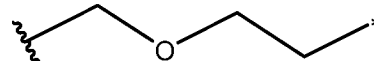
(L13)



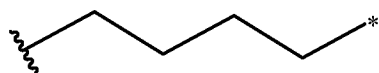
(L14)



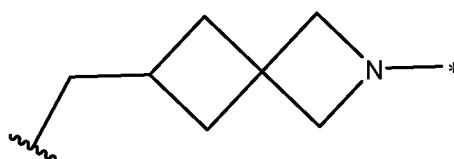
(L15)



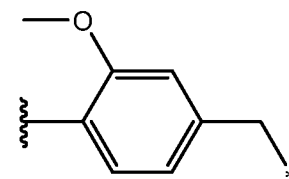
(L16)



(L17)

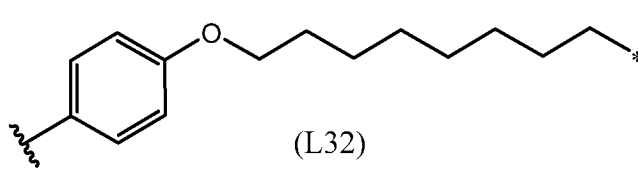
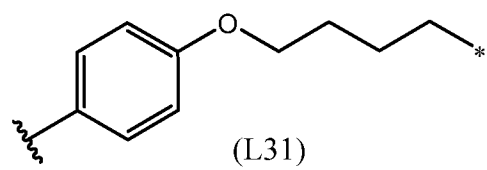
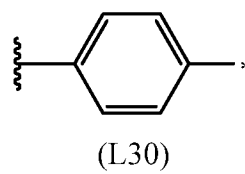
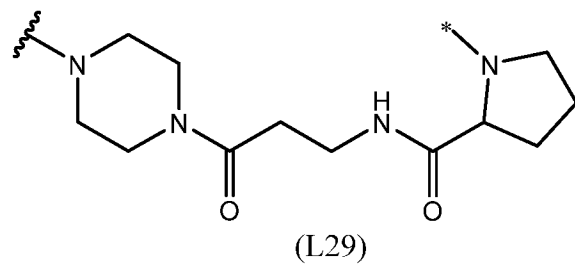
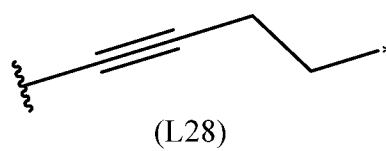
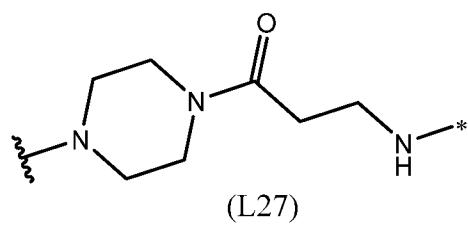
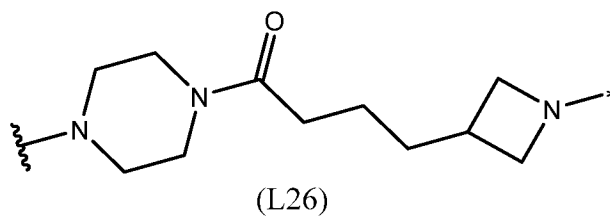
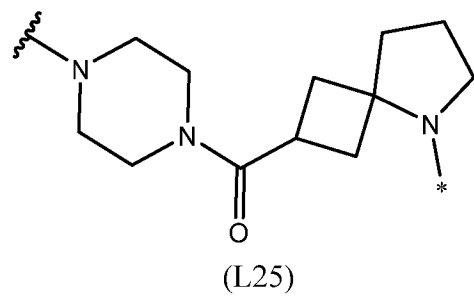
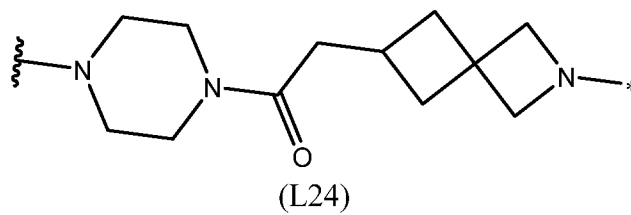
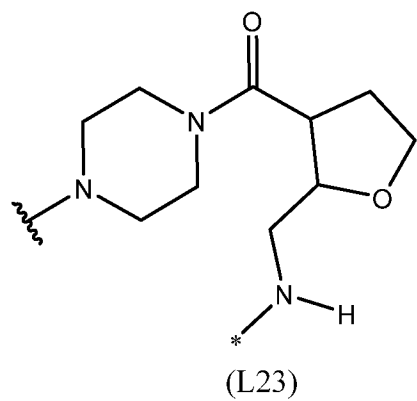
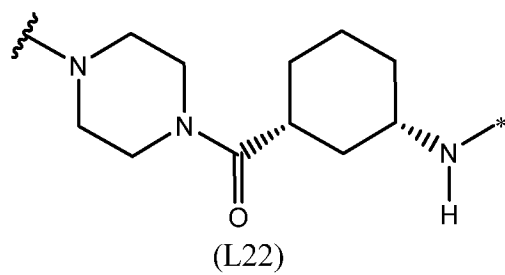
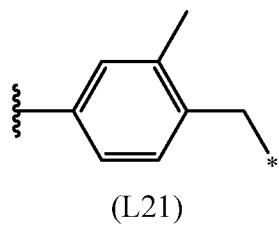
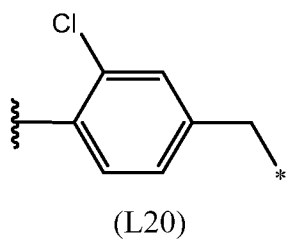


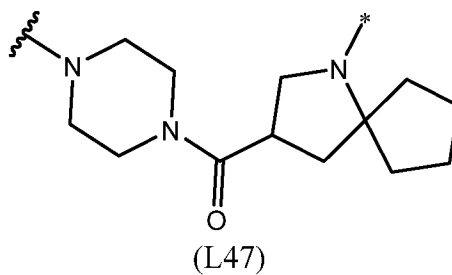
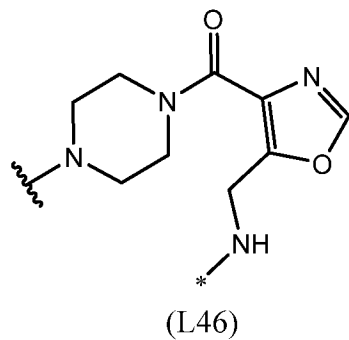
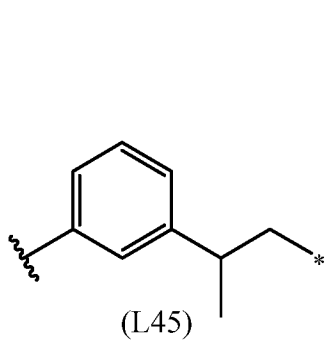
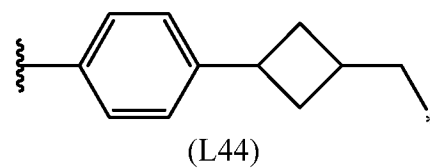
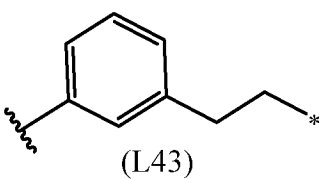
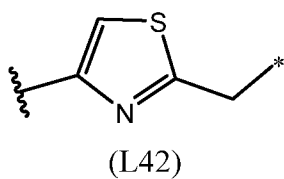
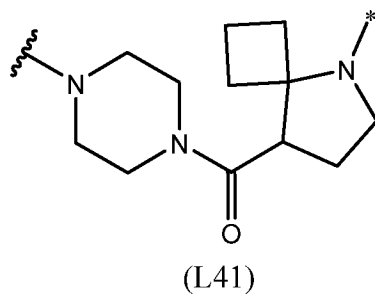
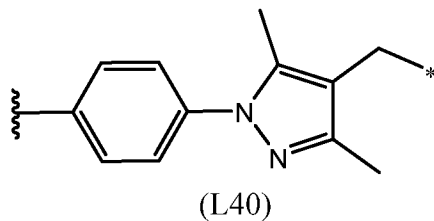
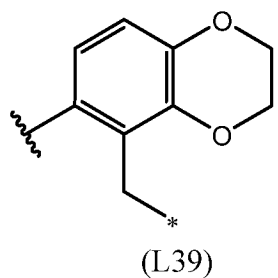
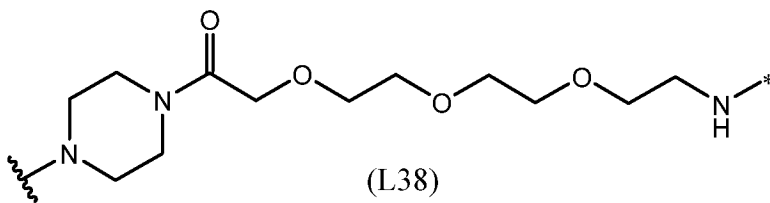
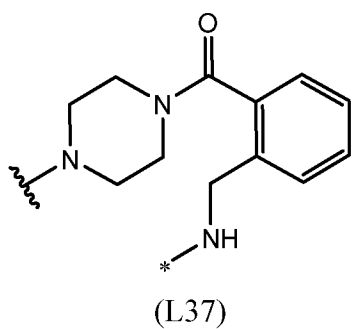
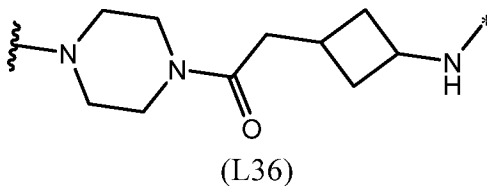
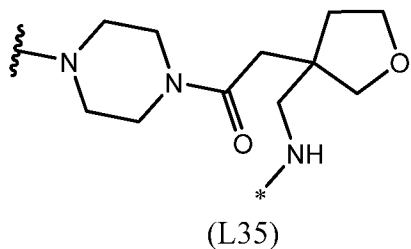
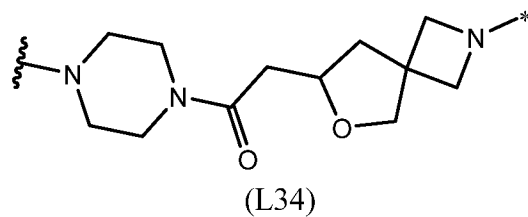
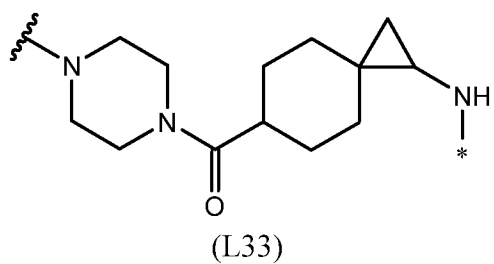
(L18)

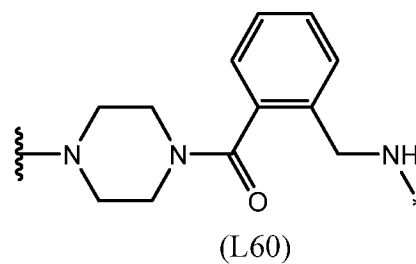
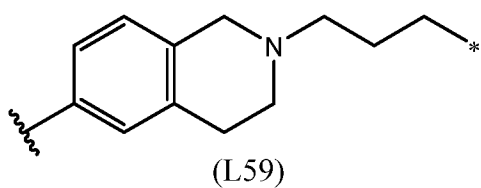
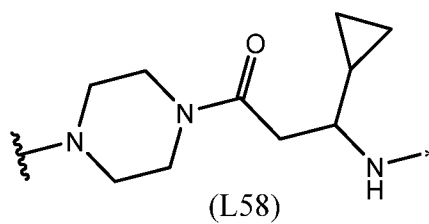
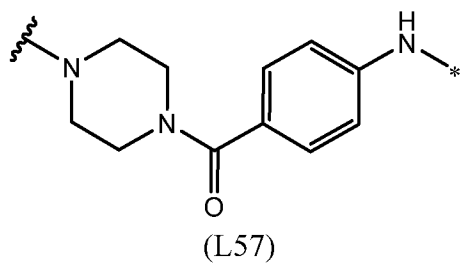
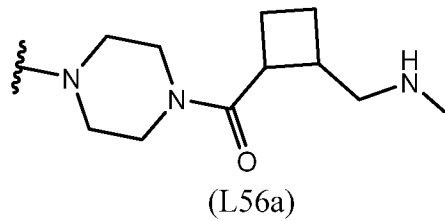
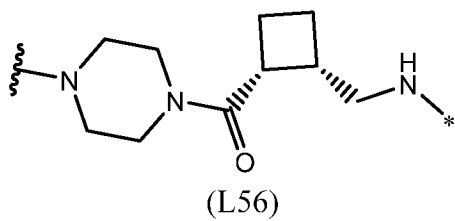
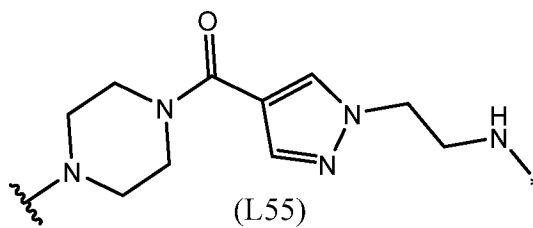
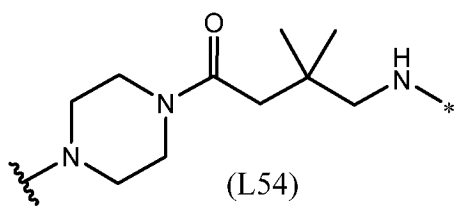
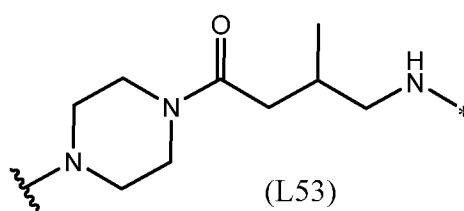
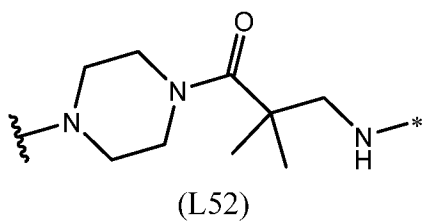
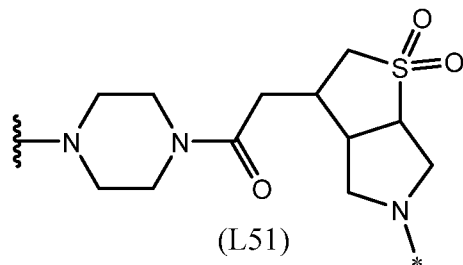
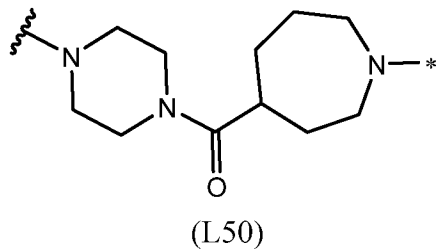
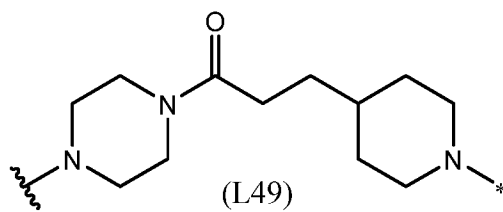
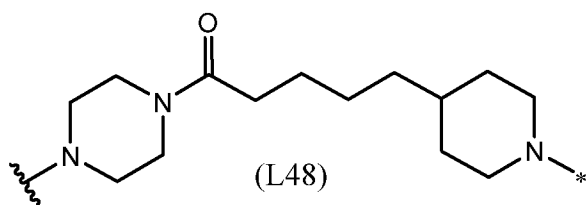


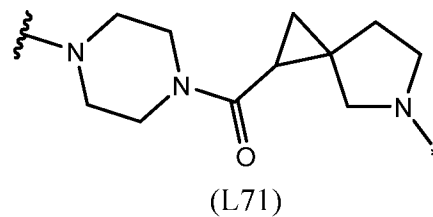
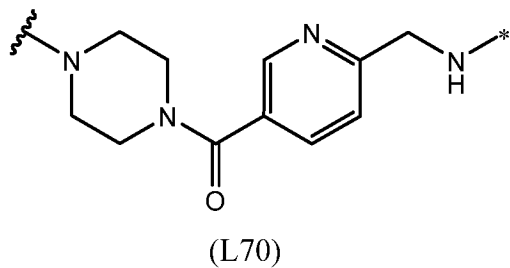
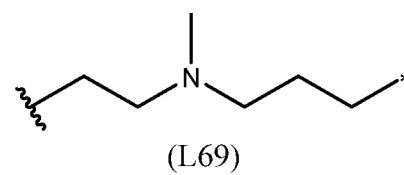
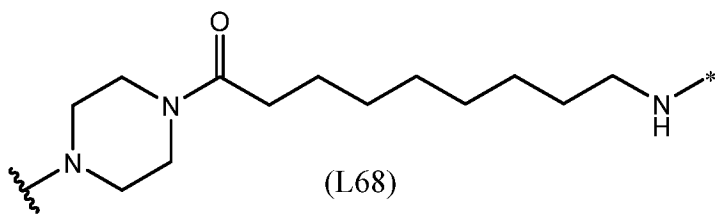
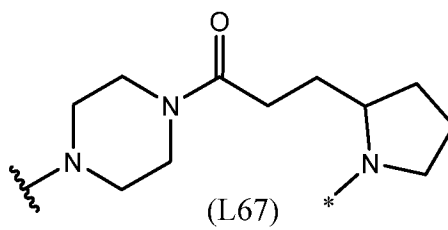
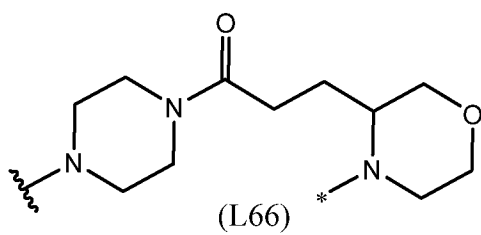
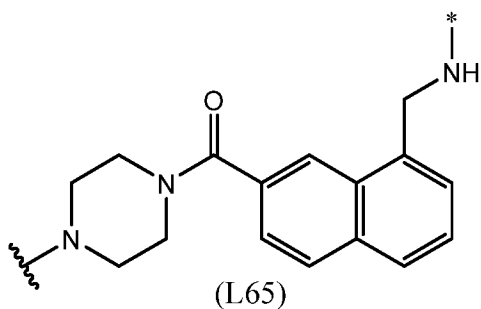
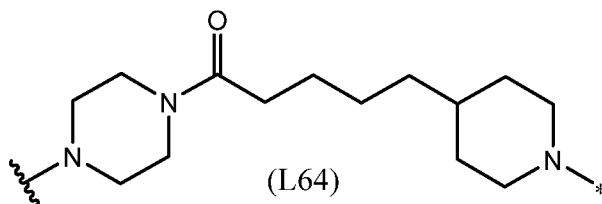
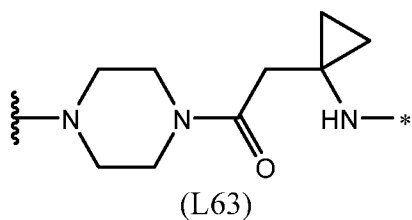
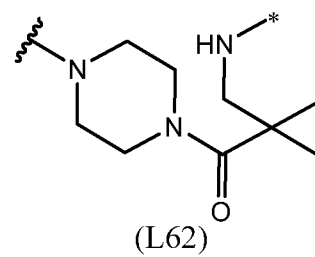
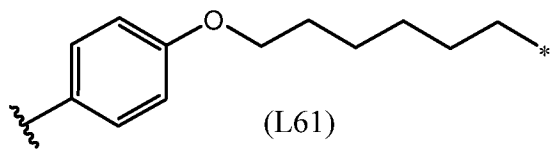
(L19)

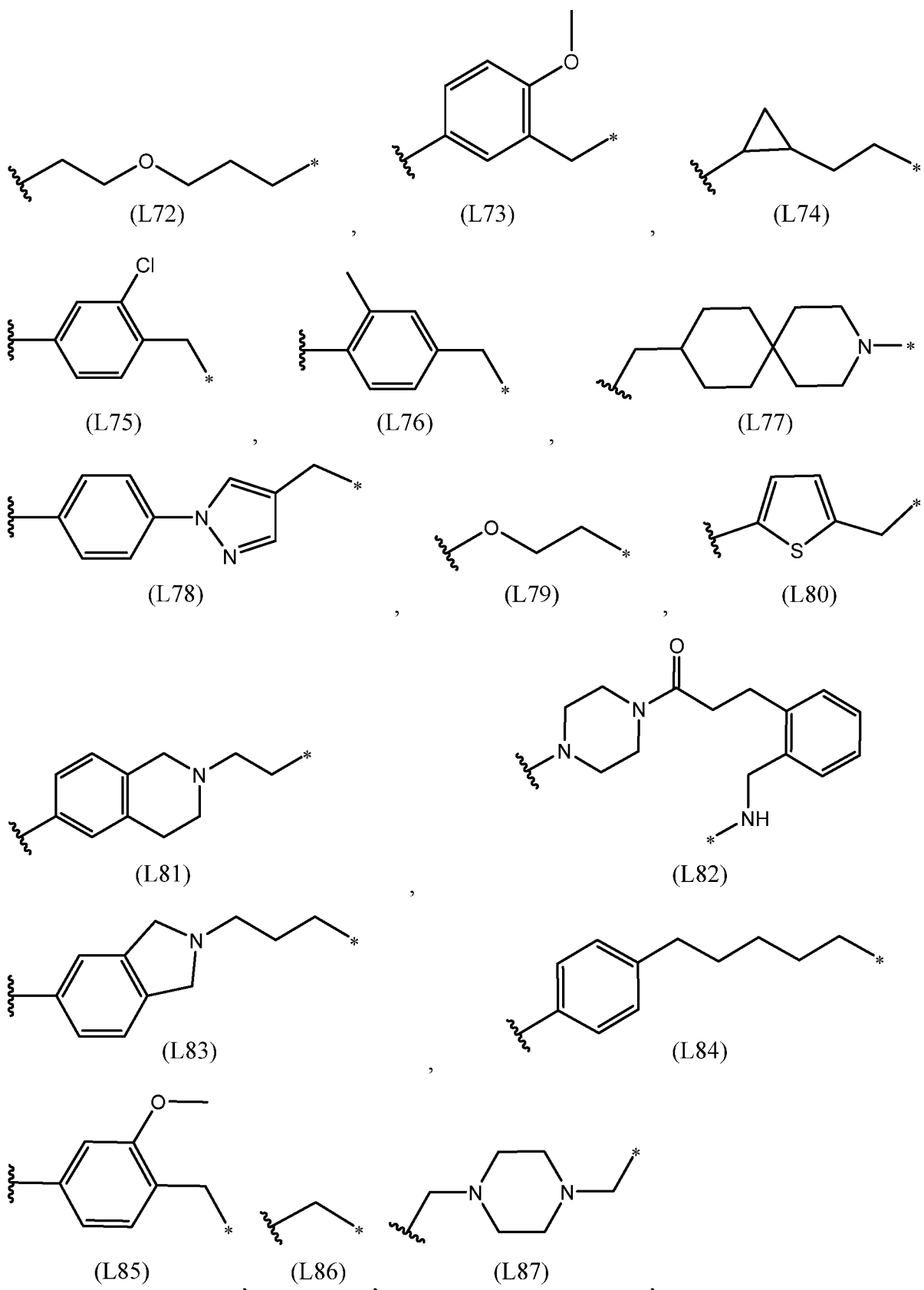


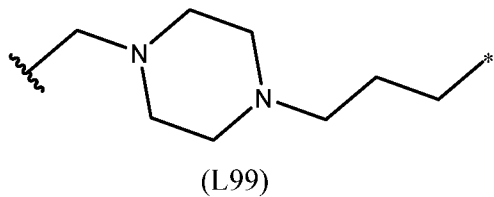
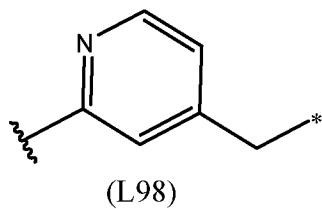
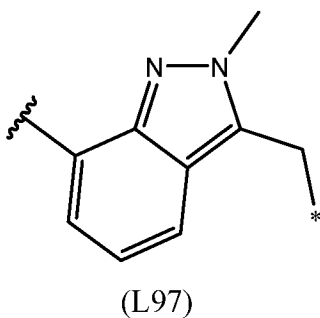
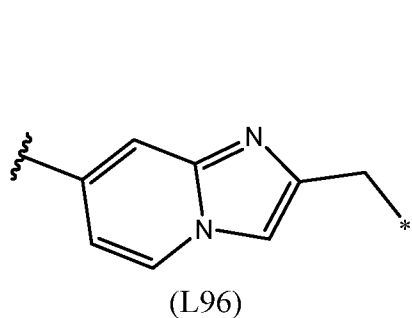
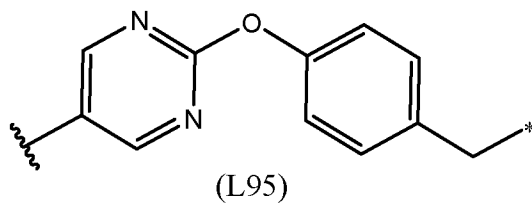
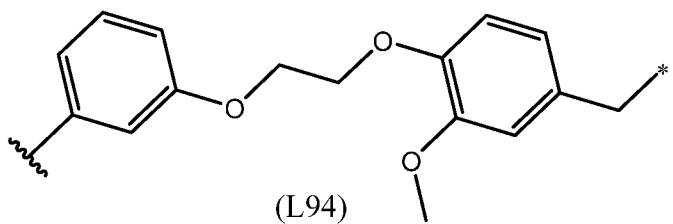
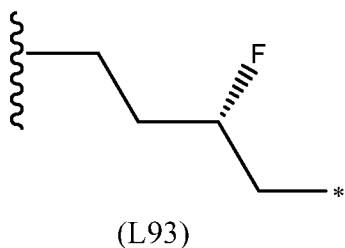
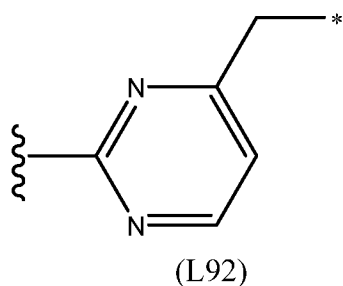
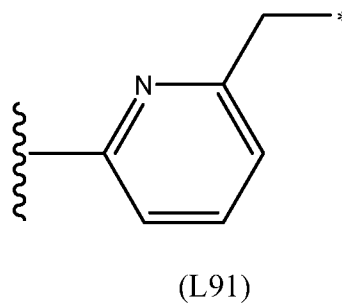
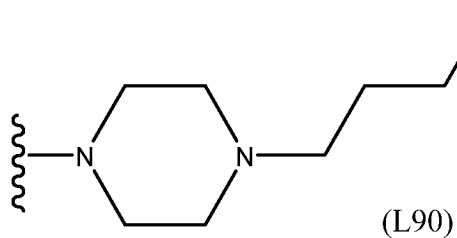
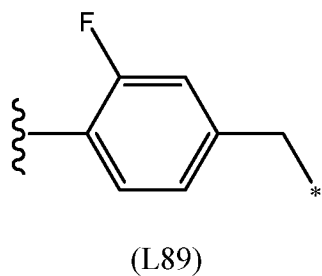
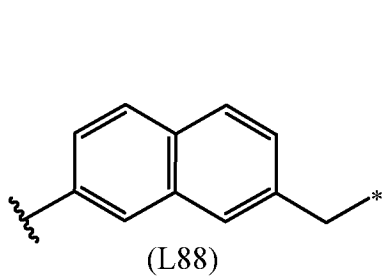


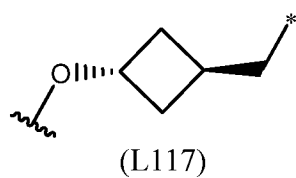
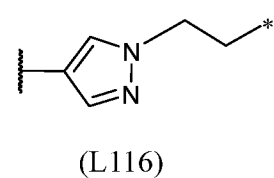
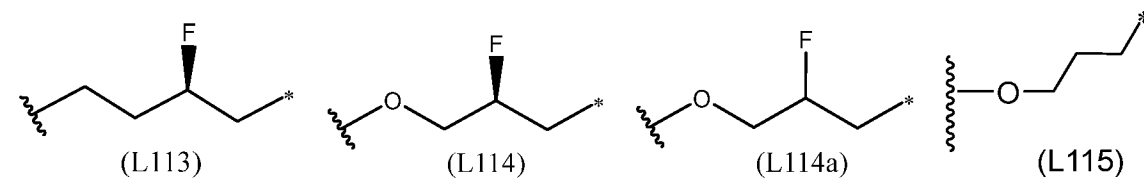
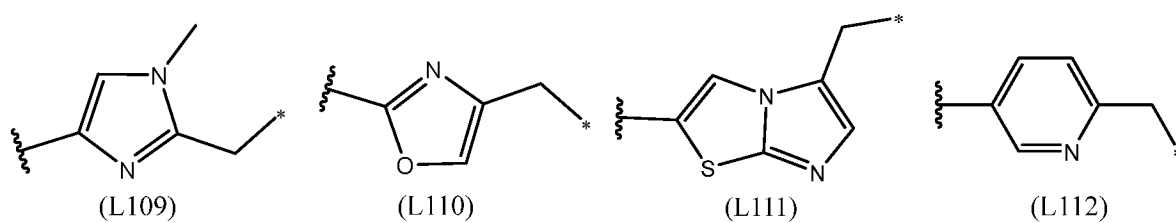
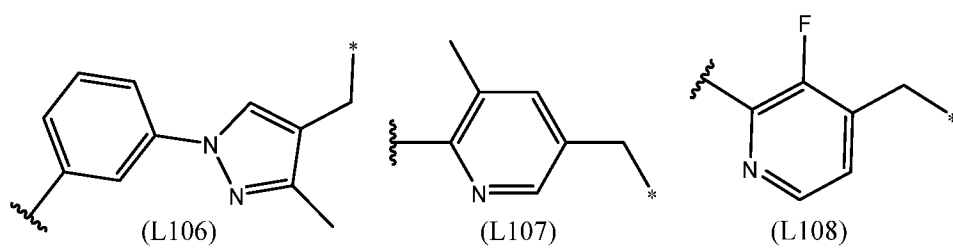
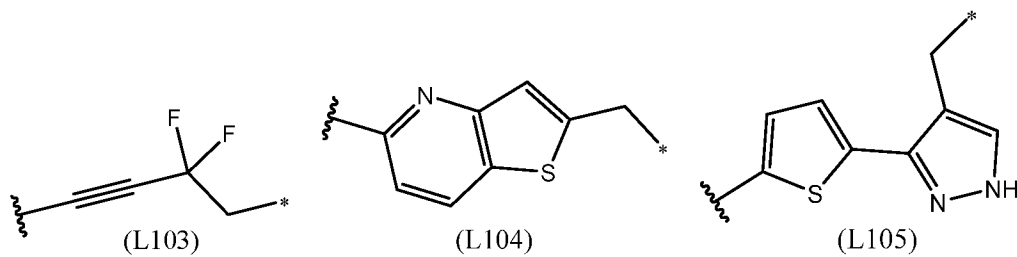
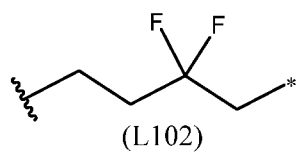
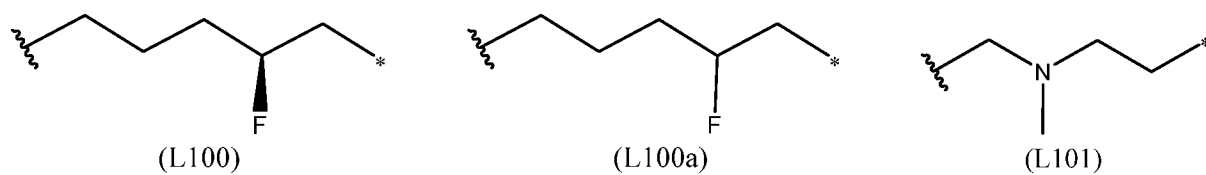













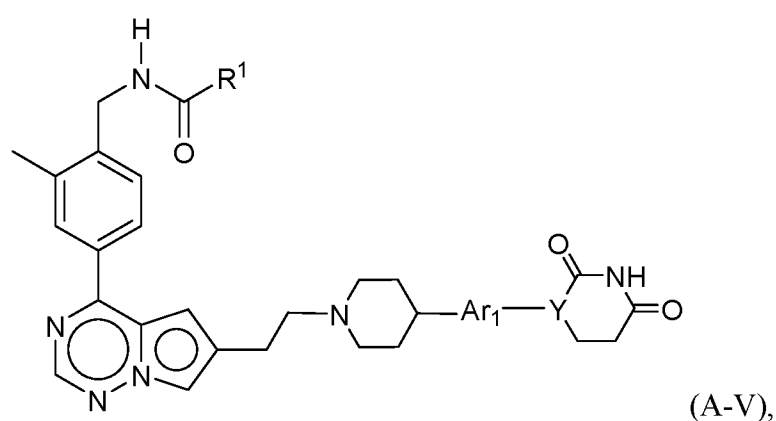
или

, где \* — представляет собой связь с


 представляет собой связь с ВТК; и определения других переменных таковы, как определено в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом, восемнадцатом, девятнадцатом, двадцатом, двадцать первым, двадцать вторым, двадцать третьем, двадцать четвертом, двадцать пятом, двадцать шестом,

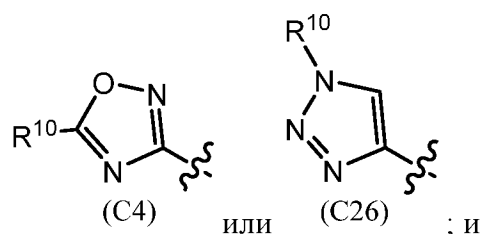
двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем, тридцать четвертом, тридцать пятом, тридцать шестом, тридцать седьмом, тридцать восьмом, тридцать девятом, сороковом, сорок первом, сорок втором, сорок третьем, сорок четвертом, сорок пятом, сорок шестом, сорок седьмом, сорок восьмом, сорок девятом, пятидесятом, пятьдесят первом, пятьдесят втором, пятьдесят третьем, пятьдесят четвертом, пятьдесят пятом, пятьдесят шестом, пятьдесят седьмом, пятьдесят восьмом, пятьдесят девятом, шестидесятом, шестьдесят первом, шестьдесят втором, шестьдесят третьем, шестьдесят четвертом, шестьдесят пятом, шестьдесят шестом, шестьдесят седьмом, шестьдесят восьмом, шестьдесят девятом, семидесятом, семьдесят первом, семьдесят втором, семьдесят третьем, семьдесят четвертом, семьдесят пятом, семьдесят шестом, семьдесят седьмом, семьдесят восьмом, семьдесят девятом или восьмидесятом варианте осуществления.

В девяностом варианте осуществления соединения представлено следующей формулой:

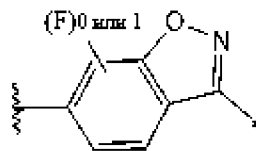
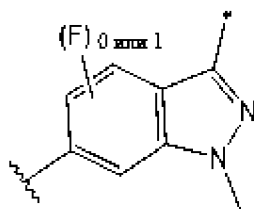


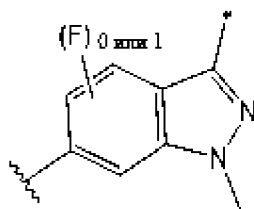
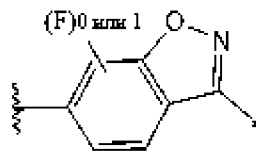
или его фармацевтически приемлемой солью, где:  $R^1$  представляет собой 1,2,4-оксадиазолил или триазалил, каждый из которых замещен  $R^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил; Y представляет собой N или CH; и  $Ar_1$  представляет собой индололил или бензоизоксазолил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_{1-2}$ алкила.

В девяносто первом варианте осуществления соединения представлено формулой (A-V) или его фармацевтически приемлемой солью, где  $R^1$  представляет собой







$Ar_1$  представляет собой , или , где \* — представляет собой связь с Y; и определения других переменных таковы, как определено в девяностом варианте осуществления.

В девяносто втором варианте осуществления соединение представлено формулой (A-V) или его фармацевтически приемлемой солью, где  $R^{10}$  представляет собой  $-C(CH_3)_3$ ; и определения других переменных таковы, как определено в девяностом или девяносто первом варианте осуществления.

В девяносто третьем варианте осуществления по настоящему изобретению соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение по любому из примеров 1-300 или его фармацевтически приемлемую соль.

### III. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе (*например*, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанную в любом из первого-шестого вариантов осуществления, описанных выше), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе (*например*, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанная в любом из первого-шестого вариантов осуществления, описанных выше), могут быть использованы для того, чтобы вызвать деградацию белков Btk. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе (*например*, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанная в любом из первого-шестого вариантов осуществления, описанных выше), могут быть использованы для модуляции (*например*, снижения) уровня белков Btk. В некоторых вариантах осуществления соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе (*например*, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанная в любом из первого-шестого вариантов осуществления, описанных выше) могут быть использованы для модуляции (*например*, снижения) активности Btk, или для иного воздействия на свойства и/или поведение Btk, *например*, стабильность, фосфорилирование, киназную активность, взаимодействие с другими белками и т. п.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам снижения уровней белка Vtk и/или ферментативной активности Vtk. В некоторых вариантах осуществления такие способы предусматривают приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения, описанного в данном документе (*например*, соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в любом из первого-шестого вариантов осуществления, описанных выше).

Один аспект настоящего изобретения включает способ лечения расстройства, отвечающего на деградацию Vtk и/или ингибирование активности Vtk у субъекта, предусматривающий введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе (*например*, соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в любом из первого-шестого вариантов осуществления, описанных выше), или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения аутоиммунных расстройств, воспалительных расстройств и видов рака у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающим введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе (*например*, соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в любом из первого-шестого вариантов осуществления, описанных выше), или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

Термин «аутоиммунные расстройства» включает заболевания или расстройства, связанные с несоответствующим иммунным ответом против нативных антигенов, такие как острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), болезнь Аддисона, гнездная алопеция, синдром антифосфолипидных антител (APS), аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный гепатит, буллезный пемфигоид (BP), глютенная болезнь, дерматомиозит, сахарный диабет 1 типа, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (GBS), тиреоидит Хашимото, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, эритематозная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, множественный склероз, миастения гравис, обыкновенная пузырчатка, злокачественная анемия, полимиозит, первичный билиарный цирроз, синдром Шегрена, темпоральный артериит и гранулематоз Вегенера. Термин «воспалительные расстройства» включает заболевания или расстройства, включающие острое или хроническое воспаление, такое как аллергия, астма, простатит, гломерулонефрит, воспалительные заболевания органов малого таза (PID), воспалительные заболевания кишечника (IBD, например, болезнь Крона, язвенный колит), реперфузионное повреждение, ревматоидный артрит, отторжение

трансплантата и васкулит. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ревматоидного артрита или волчанки. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения множественного склероза. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения системной красной волчанки или атопического дерматита.

Соединения по настоящему изобретению (*например*, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанная в любом из первого-шестого вариантов осуществления, описанных выше) могут быть применимы для лечения рака, например рака, выбранного из видов рака солидной опухоли и видов гематопозитического рака.

Термин «рак» включает заболевания или расстройства, включающие аномальный рост и/или пролиферацию клеток, такие как глиома, карцинома щитовидной железы, карцинома молочной железы, рак легких (*например*, мелкоклеточная карцинома легкого, немелкоклеточная карцинома легкого), карцинома желудка, желудочно-кишечные стромальные опухоли, карцинома поджелудочной железы, карцинома желчного протока, карцинома яичника, карцинома эндометрия, карцинома предстательной железы, почечно-клеточная карцинома, лимфома (*например*, анапластическая крупноклеточная лимфома), лейкоз (*например*, острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), множественная миелома, злокачественная мезотелиома, злокачественная меланома и рак толстой кишки (*например*, колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения лейкоза или лимфомы.

Примеры видов рака солидной опухоли включают рак центральной нервной системы, рак головного мозга, рак молочной железы, рак головы и шеи, рак легкого; рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, гепатобилиарный рак, рак поджелудочной железы, немеланомный рак кожи, меланому, рак почки, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак матки, рак шейки матки, рак яичников, рак костей, нейроэндокринный рак, рак мезотелиому, рак яичка, тимому и тимическую карциному и рак щитовидной железы.

Примеры гематопозитических видов рака включают В-клеточные новообразования (*включая* редкие В-клеточные злокачественные опухоли), лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство, волосатоклеточный лейкоз, гистиоцитарные и дендритные новообразования.

Примеры В-клеточных новообразований включают хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мантийноклеточную лимфому (MCL), лимфому из малых лимфоцитов (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL),

фолликулярную лимфому, лимфому Беркитта, лимфому маргинальной зоны, иммунобластную крупноклеточную лимфому, синдром Рихтера и В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, первичную и вторичную множественную миелому, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазматитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмацитому, экстранодальную В-клеточную лимфому маргинальной зоны, узловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны, медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому, внутрисосудистую В-клеточную лимфому, первичную эффузионную лимфому, лимфогранулематоз и острый лимфобластный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), лимфомы из малых лимфоцитов (SLL) и макроглобулинемии Вальденстрема.

В одном варианте осуществления рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В другом варианте осуществления рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

Как используется в данном документе, термины «субъект» и «пациент» могут применяться взаимозаменяемо и означают млекопитающее, нуждающееся в лечении, *например*, домашние животные (*например*, собаки, кошки и т. п.), сельскохозяйственные животные (*например*, коровы, свиньи, лошади, овцы, козы и т. п.) и лабораторные животные (*например*, крысы, мыши, морские свинки и т. п.). Как правило, субъектом является человек, нуждающийся в лечении.

Как используется в данном документе, термин «лечение» или «проведение лечения» относится к достижению необходимого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть терапевтическим, что включает достижение, частично или по существу, одного или более из следующих результатов: частичное или полное снижение степени тяжести заболевания, нарушения или синдрома; нормализацию или улучшение клинического симптома или показателя, ассоциированного с нарушением; или замедление, ингибирование или уменьшение вероятности прогрессирования заболевания, нарушения или синдрома.

Эффективная доза соединения, предусмотренного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая субъекту, может составлять от 10 мкг до 500 мг.

Введение млекопитающему соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли включает любой подходящий способ доставки.

Введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему включает введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему местно, энтерально, парентерально, трансдермально, через слизистые оболочки, посредством ингаляции, интрацистернально, эпидурально, интравагинально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрикожно или интравитреально. Введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему также включает введение млекопитающему местно, энтерально, парентерально, трансдермально, через слизистую оболочку, посредством ингаляции, интрацистернально, эпидурально, интравагинально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрикожно или интравитреально соединения, которое метаболизируется внутри или на поверхности тела млекопитающего до соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Таким образом, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в данном документе, можно вводить системно, например, перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель или усвояемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно с пищей, входящей в рацион пациента. Для перорального терапевтического введения соединение или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в данном документе, может быть объединено с одним или более вспомогательными веществами и использоваться в форме таблеток для приема внутрь, трансбуккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов или капсул-имплантатов и т. п. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере около 0,1% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов может, конечно, варьироваться и обычно может составлять от около 2 до около 60% от массы данной стандартной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически пригодных композициях может быть таким, чтобы можно было получить эффективный уровень дозировки.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т. п. могут включать следующее: связующие, такие как трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как дикальцийфосфат; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т. п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; или подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизатор.

Активное соединение также можно вводить внутривенно или внутривентриально путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей могут быть приготовлены в воде, необязательно смешанной с нетоксичным поверхностно-активным веществом.

Примеры фармацевтических дозированных форм для инъекций или инфузий могут включать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций или инфузий для немедленного приема. Во всех случаях конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения.

Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления могут быть вакуумная сушка и методы лиофилизации, которые могут давать порошок активного ингредиента совместно с любым дополнительным необходимым ингредиентом, присутствующим в предварительно стерилизованных фильтрацией растворах.

Примеры твердых носителей могут включать тонкоизмельченные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и т. п. Пригодные жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых соединения или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в данном документе, могут быть растворены или диспергированы на эффективных уровнях, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ.

Пригодные дозировки соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе, могут быть определены путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на моделях животных. Способы экстраполяции эффективных доз для мышей и других животных на человека известны в уровне техники; например, см. патент США № 4,938,949, который полностью включен посредством ссылки.

Количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе, необходимое для применения в лечении, может варьироваться не только в зависимости от конкретной выбранной соли, но также в зависимости от пути введения, природы состояния, которое лечат, а также возраста и состояния пациента, и в конечном

итоге это может быть решено лечащим врачом или лечащим персоналом. Однако в целом доза может находиться в диапазоне от около 0,1 до около 10 мг/кг веса тела в день.

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в данном документе, можно удобным образом вводить в стандартной лекарственной форме; например, содержащей от 0,01 до 10 мг или от 0,05 до 1 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму. В некоторых вариантах осуществления может быть подходящей доза 5 мг/кг или меньше.

Необходимая доза может быть удобным образом представлена в виде единичной дозы или в виде разделенных доз, вводимых с соответствующими интервалами.

Раскрытый способ может включать набор, содержащий соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в данном документе, и инструктивный материал, который может описывать введение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе, или композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в данном документе, для клетки или субъекта. Это должно подразумевать включение других вариантов осуществления наборов, которые известны специалистам в данной области техники, таких как набор, содержащий (например, стерильный) растворитель для растворения или суспендирования соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе, или композиции до введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе, или композиции в клетку или субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъект может представлять собой человека.

## **ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ**

Сокращения и аббревиатуры, используемые в данном документе, включают следующие:

AcOH = уксусная кислота;

Водн. = водный;

Bn = бензил;

Boc = трет-бутоксикарбонил;

шир. = широкий;

°C = градусы по Цельсию;

CDCl<sub>3</sub> = дейтерохлороформ;

CO<sub>2</sub> = диоксид углерода;

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат цезия;

δ = химический сдвиг;

d = дублет;

дд = двойной дублет;  
DCE = 1,2-дихлорэтан  
DCM = дихлорметан;  
DIPEA = N-этилдиизопропиламин или N,N-диизопропилэтиламин;  
DMF = N,N-диметилформамид;  
ДМСО = диметилсульфоксид;  
ДМСО-d6 = гексадейтеродиметилсульфоксид;  
Et = этил;  
Et<sub>2</sub>O = эфир;  
EtOH = этанол;  
EtOAc = этилацетат;  
эквив. = эквивалент;  
г = грамм;  
НАТУ = (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат  
HBr = бромистый водород;  
HCl = хлористоводородная кислота;  
<sup>1</sup>H ЯМР = протонный ядерный магнитный резонанс;  
H<sub>2</sub>O = вода;  
ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография;  
ч = час;  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат калия;  
KHSO<sub>4</sub> = бисульфат калия;  
KOAc = ацетат калия;  
K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> = ортофосфат калия;  
л = литр;  
ЖХМС = жидкостная хроматография масс-спектрометрия;  
м = мультиплет;  
М = молярность;  
Me = метил;  
MeCN = ацетонитрил;  
MeOH = метанол;  
мг = миллиграмм;  
МГц = мегагерц;  
мин = минуты;



мл = миллилитры;  
ммоль = миллимоль;  
МС m/z = пик масс-спектра;  
N<sub>2</sub> = азот;  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат натрия;  
NaHCO<sub>3</sub> = бикарбонат натрия;  
NaOH = гидроксид натрия;  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = сульфат натрия;  
NH<sub>3</sub> = аммиак;  
NH<sub>4</sub>Cl = хлорид аммония;  
Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> = бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий  
(II)  
Pd/C = палладий на углеродном носителе;  
Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II);  
POCl<sub>3</sub> = хлористый фосфорил  
PyBOP = бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфоний гексафторфосфат  
к = квартет;  
к. т. = комнатная температура;  
с = синглет;  
нас. = насыщенный;  
СЖХ = сверхкритическая жидкостная хроматография;  
Si-CBH = связанный с кремнием цианоборогидрид  
SiO<sub>2</sub> = диоксид кремния;  
SOR = удельное вращение  
раств. или раст. = раствор;  
т = триплет;  
ТВАI = йодид тетра-н-бутиламмония  
ТВАF = фторид тетрабутиламмония;  
TEA = триэтиламин;  
TFA = трифторуксусная кислота;  
Tf<sub>2</sub>O = ангидрид трифторметансульфоновой кислоты;  
THF = тетрагидрофуран;  
ТСХ = тонкослойная хроматография;  
мкл = микролитры;  
мкмоль = микромоли.

## **I. Аналитические способы**

### **ЯМР**

#### **Технические характеристики прибора:**

Bruker AVANCE DRX 500

Varian UNITYplus 400

### **ЖХ/МС**

#### **Технические характеристики прибора:**

Система LC/MSD серии Agilent 1200 с DAD\ELSD Alltech 3300 и LC\MSD Agilent G6130A, масс-спектрометр G6120B.

Система LC/MSD Agilent Technologies 1260 Infinity с DAD\ELSD Alltech 3300 и LC\MSD Agilent, масс-спектрометр G6120B.

Система LC/MSD Agilent Technologies 1260 Infinity II с DAD\ELSD G7102A 1290 Infinity II и LC\MSD Agilent, масс-спектрометр G6120B.

Система LC/MSD серии Agilent 1260 с DAD\ELSD и LC\MSD Agilent (G6120B), масс-спектрометр.

Система LC/MSD серии UHPLC Agilent 1290 с DAD\ELSD и LC\MSD Agilent (G6125B), масс-спектрометр.

#### **Способ ЖХ 2 мин:**

Объем впрыска: 0,5 мкл

Температура колонки: 60°C

УФ-сканирование: 207 – 223 нМ

246 – 262 нМ

272 – 288 нМ

Agilent Poroshell 120 SB-C18 4,6x30 мм 2,7 мкм

с UHPLC Guard Infinity Lab Poroshell 120 SB-C18 4,6x 5 мм 2,7 мкм

Подвижная фаза А: 0,1% FA в воде

Подвижная фаза В: 0,1% FA в ацетонитриле

Подробности элюирования

Время (мин)	Поток (мл/мин)	% А	% В
0,00	3,00	99	1
0,01	3,00	99	1
1,5	3,00	0	100
1,73	3,00	0	100

1,74	3,00	99	1
------	------	----	---

**Способ ЖХ 6 мин:**

Объем впрыска: 0,5 мкл

Температура колонки : 60°C

УФ-сканирование: 207 – 223 нМ

246 – 262 нМ

272 – 288 нМ

Agilent Poroshell 120 SB-C18 4,6x30 мм 2,7 мкм

с UHPLC Guard Infinity Lab Poroshell 120 SB-C18 4,6x 5 мм 2,7 мкм

Подвижная фаза А: 0,1% FA в воде

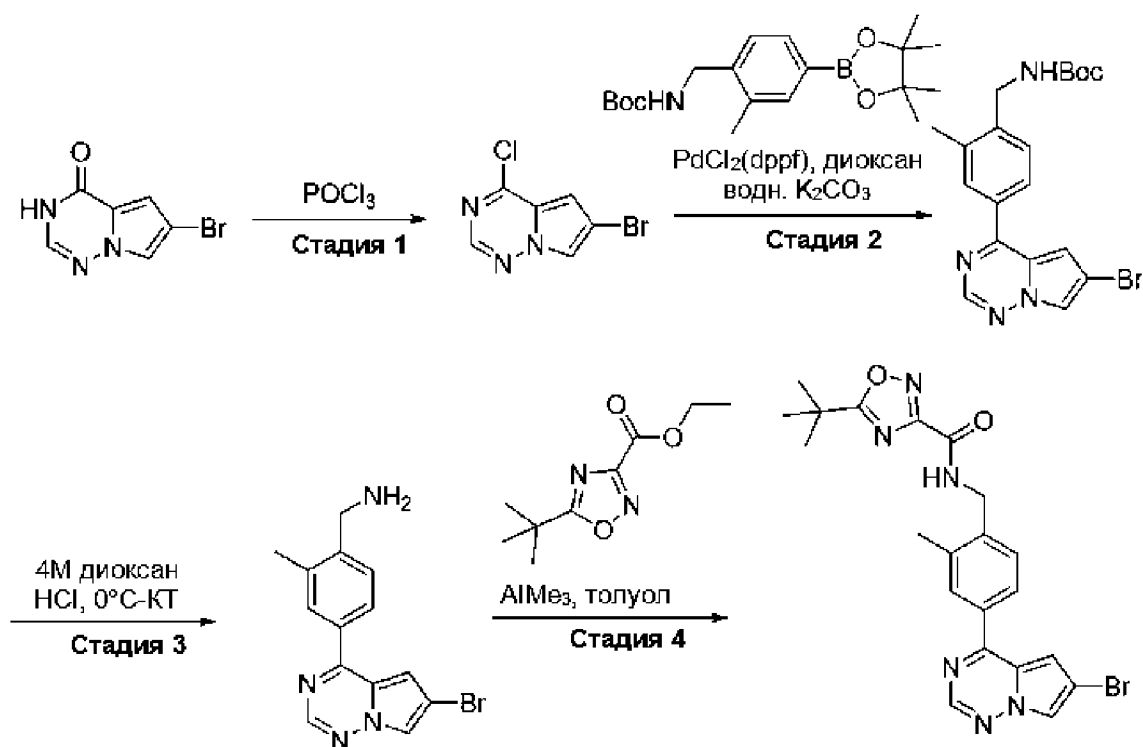
Подвижная фаза В: 0,1% FA в ацетонитриле

Подробности элюирования

Время (мин)	Поток (мл/мин)	% А	% В
0,00	1,5	99	1
0,01	1,5	99	1
5,00	1,5	0	100
5,99	1,5	0	100
6,00	1,5	99	1

**II. Синтез предшественников ВТК-линкера**

**Синтез N-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



#### Стадия-1:

К перемешанному раствору 6-бром-3H-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-она (20 г, 93,45 ммоль) в толуоле (75 мл) добавляли  $\text{POCl}_3$  (659,12 г, 4,30 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 часов. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 60-120 меш, 0-5% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта 6-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (18 г, 76,66 ммоль, выход 82,03%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  232,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (80 г, 230,38 ммоль) в диоксане (350 мл) добавляли 6-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин (69,62 г, 299,49 ммоль) при комнатной температуре, а затем карбонат калия (95,52 г, 691,13 ммоль) в воде (90 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь несколько раз дегазировали газообразным аргоном и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8,43 г, 11,52 ммоль) добавляли к реакционной смеси одной порцией. Реакционную снова смесь дегазировали газообразным аргоном перед нагреванием при  $50^\circ\text{C}$

в течение 16 часов. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)карбамата (76 г, 173,02 ммоль, выход 75,10%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  417,03 [M+H]<sup>+</sup>.

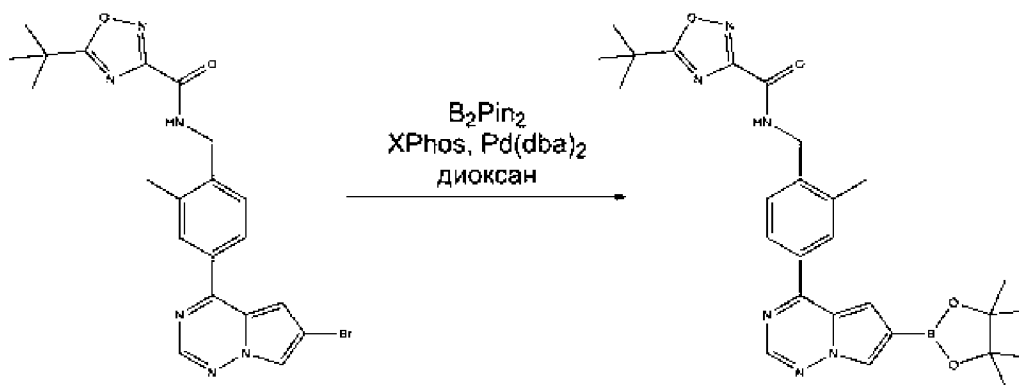
#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (15 г, 35,95 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C по каплям добавляли 4 М HCl в диоксане (120 мл). Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл x 4). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-20% MeOH в DCM) с получением [4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метанамина (11 г, 33,64 ммоль, выход 93,57%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  316,95 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

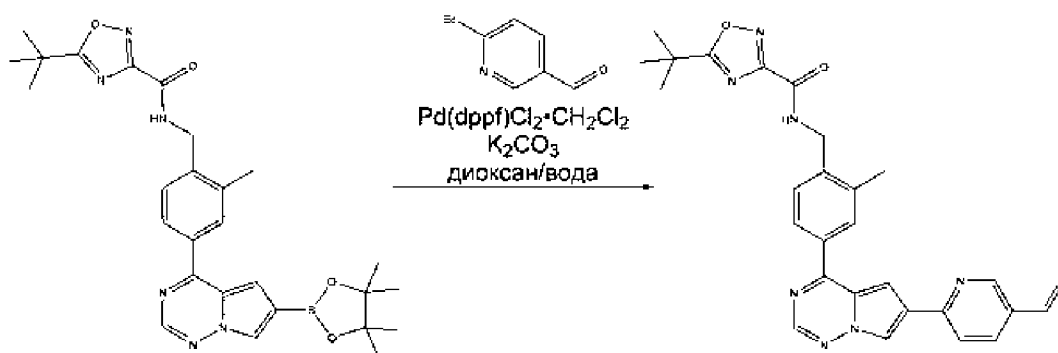
К перемешанному раствору (4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил)метанаминовой HCl соли (10 г, 28,28 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли этил-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (6,73 г, 33,93 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли триметилалюминий (2,04 г, 28,28 ммоль, 2,72 мл) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 часов. После завершения реакцию смесь охлаждали, разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением N-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (8,6 г, 17,41 ммоль, выход 61,56%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  469,21 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Смесь N-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида (100 мг, 213,07 мкмоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (216,42 мг, 852,27 мкмоль), ацетата калия (41,82 мг, 426,14 мкмоль, 26,64 мкл) и дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (20,31 мг, 42,61 мкмоль) в диоксане (2 мл) дегазировали и продували  $N_2$  3 трижды, а затем смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 1 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп.-ТСХ ( $SiO_2$ , PE: EA = 1:1). 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамид (92 мг, 113,66 мкмоль, выход 53,35%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  517,5 [M+H]<sup>+</sup>.

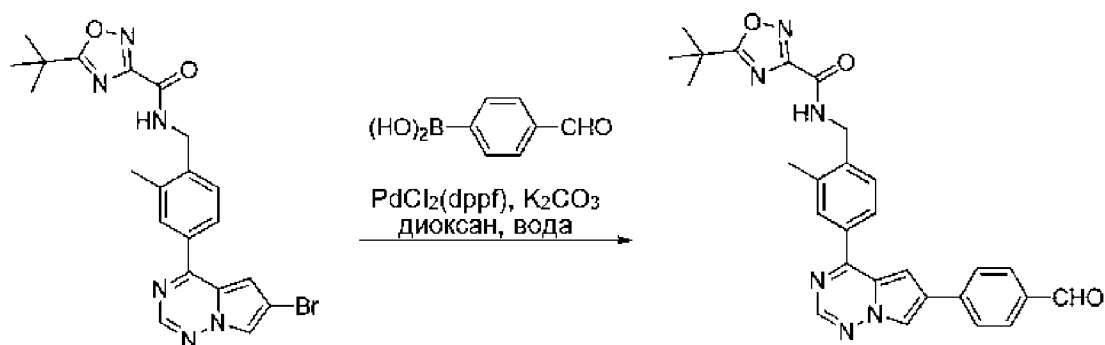
### Синтез 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-формилпиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида



Смесь 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида (92 мг, 178,16 мкмоль), 6-бромникотинальдегида (66,28 мг, 356,31 мкмоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (14,55 мг, 17,82 мкмоль) и  $K_2CO_3$  (73,87 мг, 534,47 мкмоль, 32,26 мкл) в диоксане (1,6 мл) дегазировали и продували  $N_2$  3 раза, а затем смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение

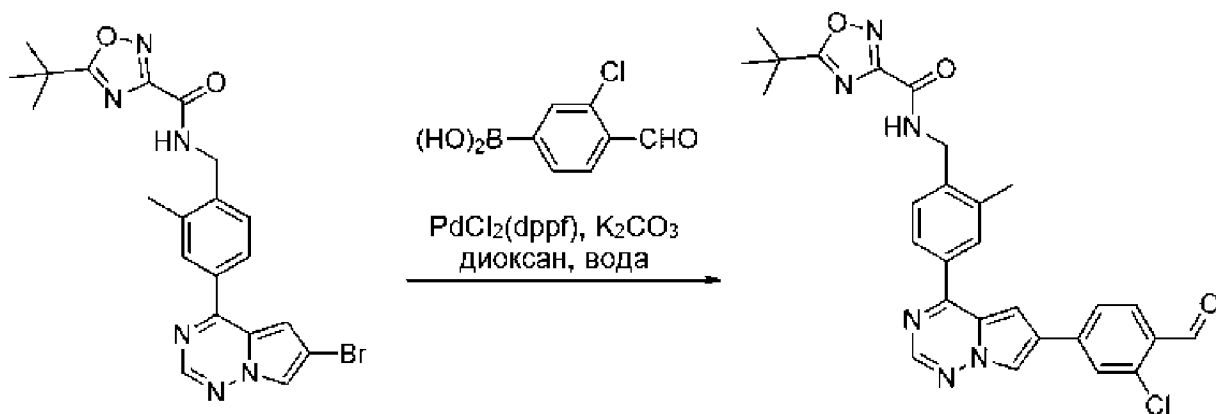
3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп.-ТСХ (SiO<sub>2</sub>, РЕ: ЕА = 2:3). 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-формилпиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (40 мг, 66,92 мкмоль, выход 37,56%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 496,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Перемешанный раствор N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (3,0 г, 6,39 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) продували газообразным аргоном, при комнатной температуре добавляли карбонат калия (2,65 г, 19,18 ммоль) и (4-формилфенил)бороновую кислоту (1,73 г, 11,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 минут. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (467,71 мг, 639,20 мкмоль) добавляли и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 часов, при этом за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции ее гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (2,57 г, 4,57 ммоль, выход 71,54%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 495,30 [M+H]<sup>+</sup>.

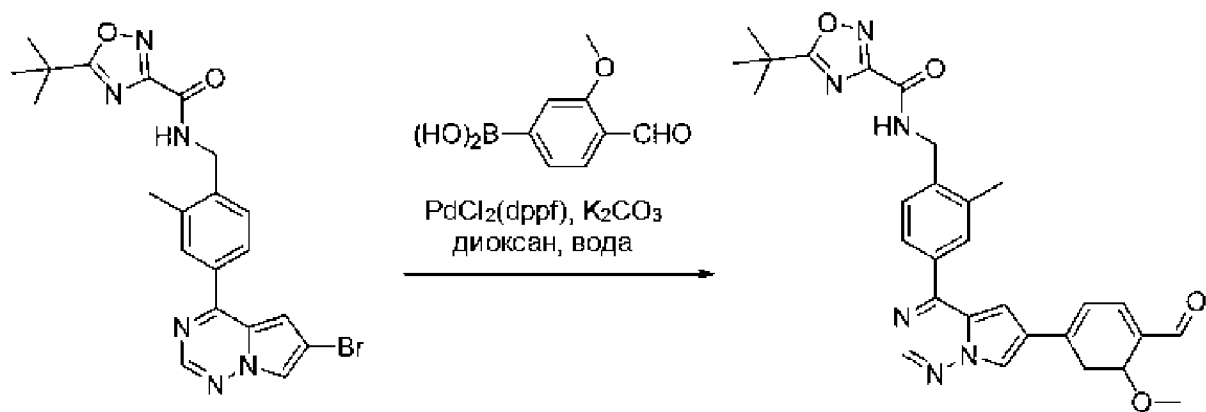
**Синтез 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(3-хлор-4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Раствор N-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (100 мг, 213,07 мкмоль), 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (85,18 мг, 319,60 мкмоль) и карбоната натрия (22,58 мг, 213,07 мкмоль) в H<sub>2</sub>O (0,2 мл) и диоксане (0,8 мл) добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (15,59 мг, 21,31 мкмоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана, выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (3 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1-1/1) с получением 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(3-хлор-4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (80 мг, 127,34 мкмоль, выход 59,76%) получали в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10,50 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,01 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 7,97 (шир. д, J = 11,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (шир. д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,84 - 4,75 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,49 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР+): m/z, 529,3 [M+H]<sup>+</sup>.

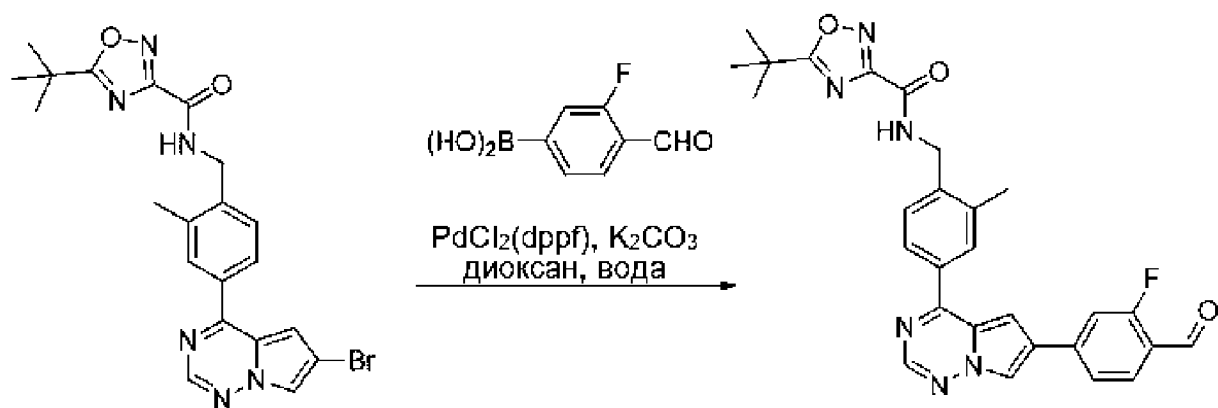
**Синтез 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-формил-3-метоксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**





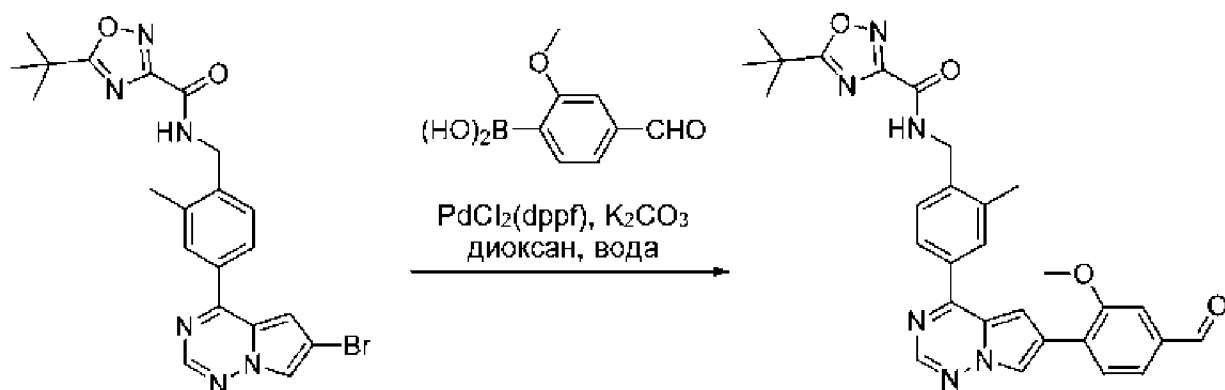
Раствор N-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (100 мг, 213,07 мкмоль), 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (83,77 мг, 319,60 мкмоль) и карбоната натрия (22,58 мг, 213,07 мкмоль) в H<sub>2</sub>O (0,2 мл) и диоксане (0,8 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15,59 мг, 21,31 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub> и за ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана, выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (3 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (5 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1-1/1). Соединение 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-формил-3-метоксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (100 мг, 168.52 мкмоль, выход 79,09%) получали в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10,44 (с, 1H), 8,52 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,93 (шир. с, 2H), 7,87 (дд, J = 1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,76 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,47 (д, J = 0,8 Гц, 9H). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): m/z 525,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез** 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(3-фтор-4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида



К раствору N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (100 мг, 213,07 мкмоль) и (3-фтор-4-формилфенил)бороновой кислоты (39,36 мг, 234,37 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,80 мг, 10,65 мкмоль) и карбонат натрия (67,75 мг, 639,20 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью преп.-ТСХ (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 3/1). Соединение 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(3-фтор-4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (60 мг, 117,07 мкмоль, выход 54,94%) получали в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 10,30 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,16 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,91 - 7,83 (м, 3H), 7,55 - 7,38 (м, 3H), 7,24 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,71 (шир. с, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,41 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): m/z 513,4 [M+H]<sup>+</sup>.

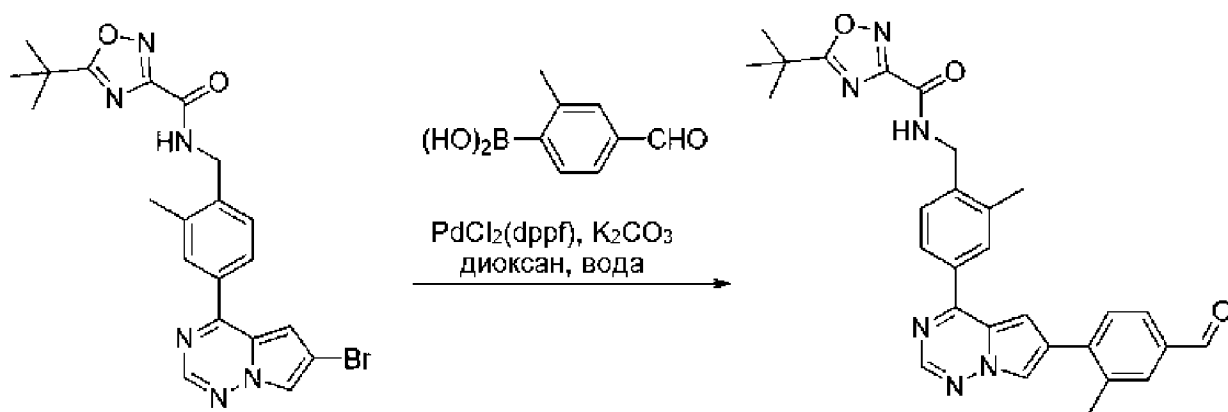
**Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(4-формил-2-метоксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



К раствору N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (200 мг, 426,14 мкмоль) и (4-формил-2-

метоксифенил)бороновой кислоты (84,36 мг, 468,75 мкмоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15,59 мг, 21,31 мкмоль) и карбонат натрия (135,50 мг, 1,28 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп.-ТСХ (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 3/1). Соединение 5-(трет-бутил-N-[[4-[6-(4-формил-2-метоксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (120 мг, 228,76 мкмоль, выход 53,68%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 525,4 [M+H]<sup>+</sup>.

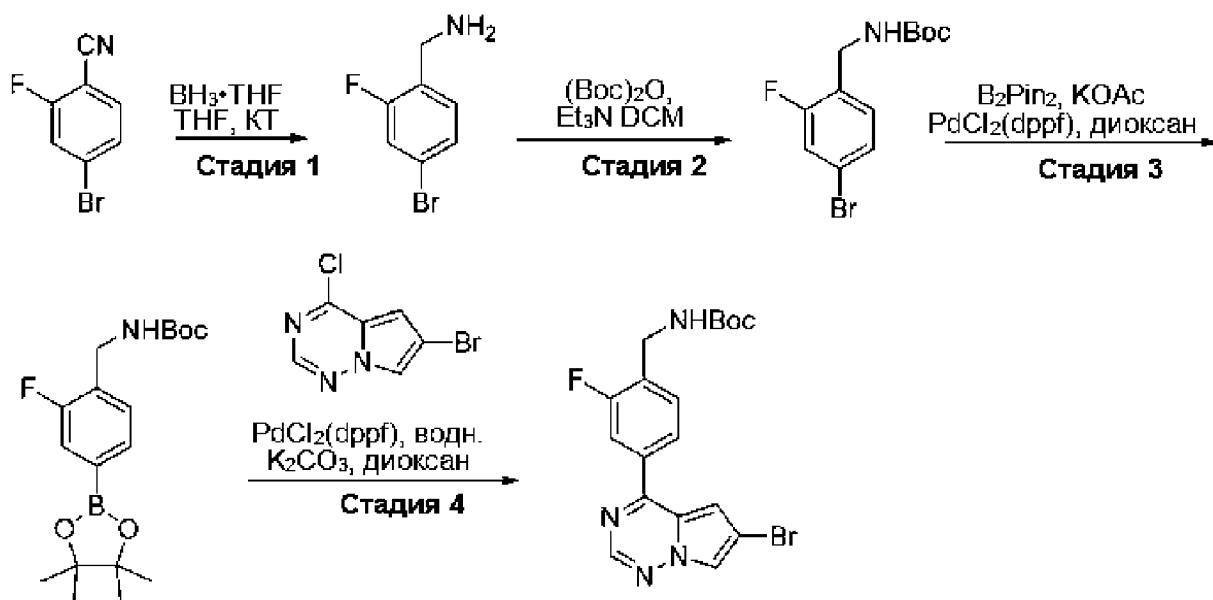
**Синтез 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-формил-2-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Смесь N-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (100 мг, 213,07 мкмоль), 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (83,90 мг, 340,91 мкмоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15,59 мг, 21,31 мкмоль) и карбоната натрия (50 мг, 471,75 мкмоль) в диоксане (1 мл) и воде (81 мкл) дегазировали и продували N<sub>2</sub> три раза. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением воды и диоксана, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=6/1-5/1). Соединение 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-формил-2-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (81 мг, 130,41 мкмоль, выход 61,21%) получали в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м. д.

1,44 (с, 9 H) 2,47 (с, 3 H) 2,58 (с, 3 H) 4,56 (д,  $J=6,0$  Гц, 2 H) 7,44 - 7,50 (м, 2 H) 7,81 (с, 2 H) 7,87 (с, 1 H) 8,00 - 8,09 (м, 2 H) 8,55 (д,  $J=1,2$  Гц, 1 H) 8,67 (с, 1 H) 9,53 (т,  $J=6,0$  Гц, 1 H) 10,02 (с, 1 H). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  509,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)карбамата**



**Стадия-1:**

К перемешанному раствору 4-бром-2-фторбензонитрила (65 г, 324,99 ммоль) в сухом THF (500 мл) по каплям добавляли боран; тетрагидрофуран (1 М раствор) (83,79 г, 974,97 ммоль, 95,43 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа и нагревали при 80°C в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно гасили метанолом (750 мл) при 0°C с перемешиванием в течение 1 часа (Примечание: экзотермичность и выделение газа осторожно контролировали медленным добавлением, а также внешним охлаждением). Гашеную реакционную смесь концентрировали с получением остаточной массы, которую затем растворяли в этилацетате (500 мл) и по каплям добавляли HCl (г) в 1,4-диоксане (4 М раствор) (59,25 г, 1,62 моль, 74,06 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и отвержденную массу отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (500 мл), сушили с получением (4-бром-2-фторфенил)метанаминовой HCl соли (62 г, 244,91 ммоль, выход 75,36%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  187,32 [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

**Стадия-2:**

К перемешанному раствору (4-бром-2-фторфенил)метанаминовой HCl соли (70 г,

291,06 ммоль) в сухом DCM (2000 мл) по каплям добавляли триэтиламин (73,63 г, 727,65 ммоль, 101,42 мл) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 30 минут и по каплям добавляли трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (69,88 г, 320,17 ммоль, 73,48 мл) в DCM (500 мл) в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов, при этом за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой (500 мл) и органический слой разделяли. Органический слой дополнительно промывали водой (3 × 500 мл), солевым раствором (1 × 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100/200 меш, 2-5% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-N-[(4-бром-2-фторфенил)метил]карбамата (64 г, 199,90 ммоль, выход 68,68%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 247,88 [M-56+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

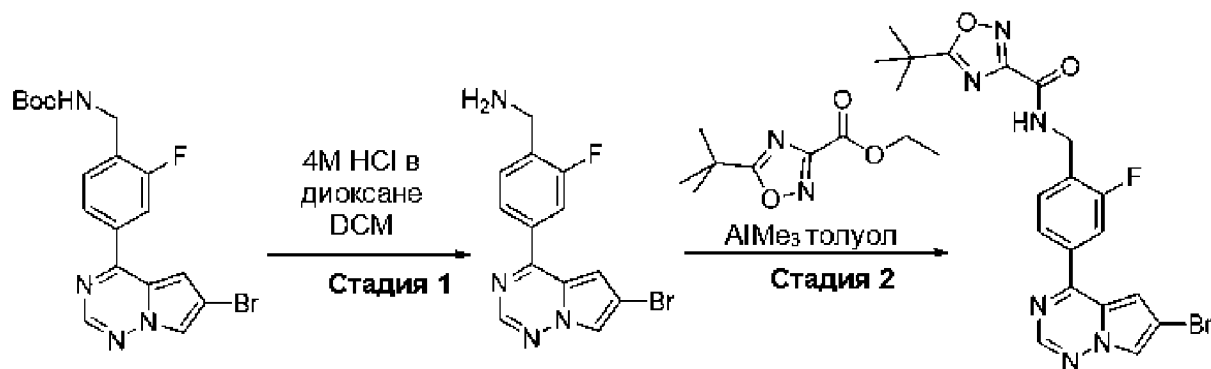
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[(4-бром-2-фторфенил)метил]карбамата (64 г, 210,42 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (640 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (69,46 г, 273,54 ммоль), а затем ацетат калия (51,63 г, 526,05 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 минут и одной порцией добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,54 г, 2,10 ммоль). Реакционную смесь дегазировали снова газообразным аргоном еще 15 минут перед нагреванием до 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали до остаточной массы, которую растворяли в этилацетате (500 мл), промывали водой (2 × 300 мл), солевым раствором (1 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100/200 меш, 5-25% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-N-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (70 г, 179,37 ммоль, выход 85,25%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 296,36 [M-56+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору 6-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (25 г, 107,54 ммоль) и трет-бутил(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)карбамата (30,22 г, 86,03 ммоль) в сухом диоксане (500 мл) добавляли карбонат

калия (29,73 г, 215,09 ммоль), а затем воду (125 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 минут и одной порцией добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (786,90 мг, 1,08 ммоль). Реакционную смесь дегазировали снова газообразным аргоном еще 15 минут перед нагреванием при 60°C в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали до остаточной массы, которую растворяли в этилацетате (500 мл), промывали водой (2 × 100 мл), соевым раствором (1 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100-200 меш, 20-30% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)карбамата (26 г, 60,78 ммоль, выход 56,52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 422,48 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



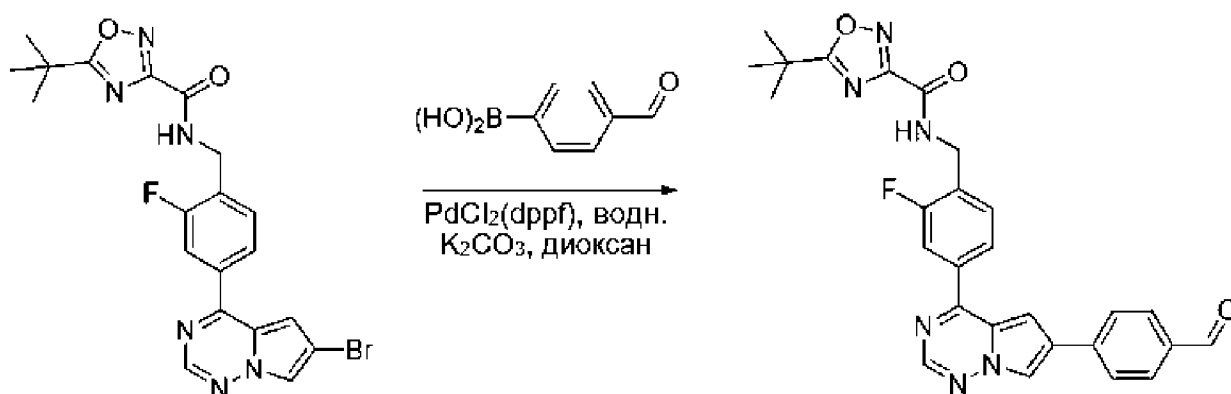
#### Стадия-1:

К раствору трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)карбамата (10 г, 23,74 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли 4 М хлороводород в 1,4-диоксане (50 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который нейтрализовали насыщенным раствором бикарбонатом натрия и экстрагировали с помощью 10% MeOH/DCM. Органический слой концентрировали с получением [4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторфенил]метанамина (7,5 г, 23,31 ммоль, выход 98,19%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 321,28 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору [4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторфенил]метанамина (7,5 г, 23,35 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли этил-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (9,26 г, 46,71 ммоль) при 0°C. Затем добавляли триметилалюминий 2 М в толуоле (4,21 г, 58,38 ммоль) и реакцию оставляли уравниваться до комнатной температуры в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали в течение 3 часов при 80°C и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 80% этилацетата/петролейного эфира) с получением N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (4,5 г, 7,67 ммоль, выход 32,84%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 473,27 [M+H]<sup>+</sup>.

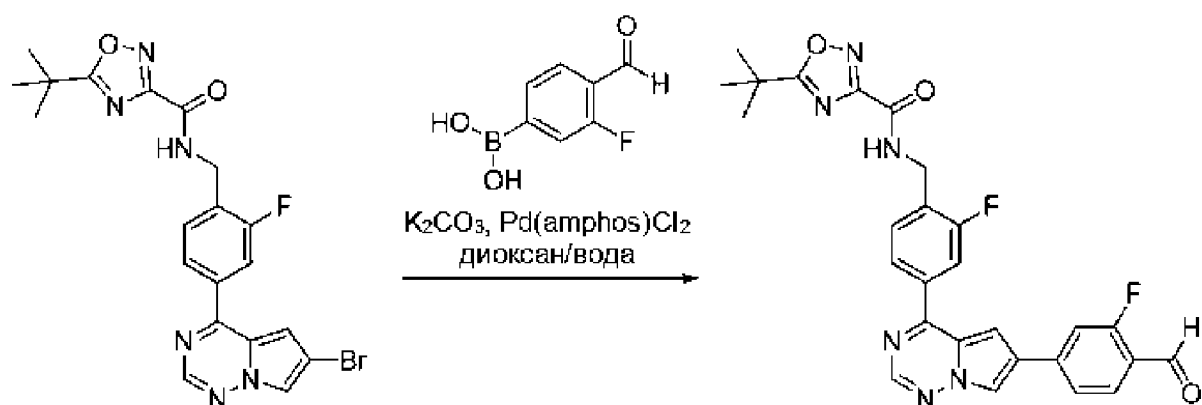
**Синтез 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**



Перемешанный раствор N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (1 г, 2,11 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл) продували газообразным аргоном, добавляли карбонат калия (876,02 мг, 6,34 ммоль) и (4-формилфенил)бороновую кислоту (506,88 мг, 3,38 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. После добавления Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (154,60 мг, 211,28 мкмоль) реакцию смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (0,9 г, 1,75 ммоль, выход 82,68%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 499,43 [M+H]<sup>+</sup>.

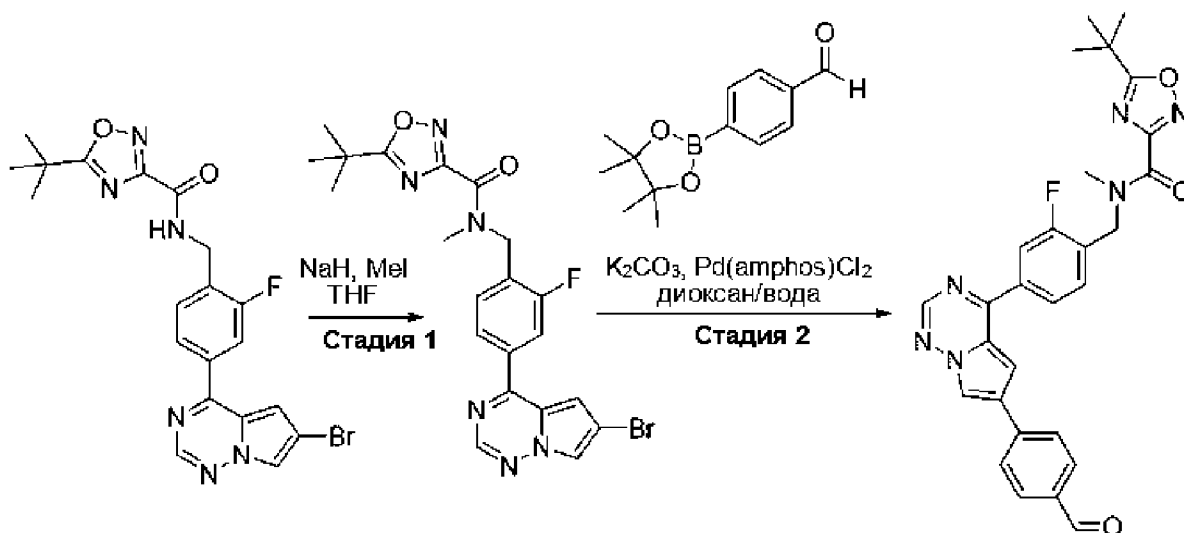
**Синтез 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(3-фтор-4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**



К перемешанному раствору N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (1,5 г, 3,17 ммоль) и (3-фтор-4-формилфенил)бороновой кислоты (798,32 мг, 4,75 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл) добавляли карбонат калия (1,31 г, 9,51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут перед добавлением Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (224,41 мг, 316,93 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут и ее перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Далее реакцию концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(3-фтор-4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (1,9 г, 3,08 ммоль, выход 97,30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 517,62 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**





### Стадия-1:

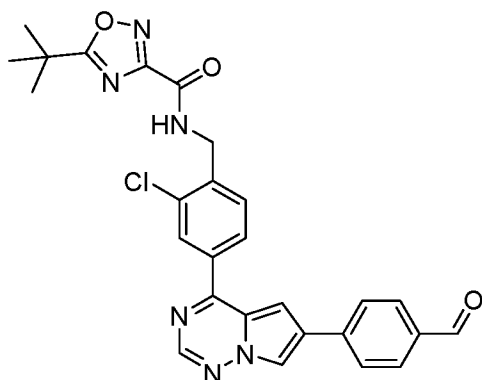
К перемешанному раствору N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,5 г, 1,06 ммоль) в THF (10 мл) добавляли гидрид натрия (41,22 мг, 1,58 ммоль), а затем йодметан (149,95 мг, 1,06 ммоль, 65,77 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь разводили ледяной водой и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторфенил]метил]-5-трет-бутил-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,3 г, 548,57 мкмоль, выход 51,93%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 487,44 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторфенил]метил]-5-трет-бутил-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,3 г, 615,61 мкмоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (214,31 мг, 923,41 мкмоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли карбонат калия (255,24 мг, 1,85 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут перед добавлением Pd(amphos)Cl<sub>2</sub> (43,59 мг, 61,56 мкмоль). Реакционную смесь затем дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут и ее перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Далее реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-

ил]фенил]метил]-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,350 г, 390,68 мкмоль, выход 63,46%) в виде желтого твердого вещества.

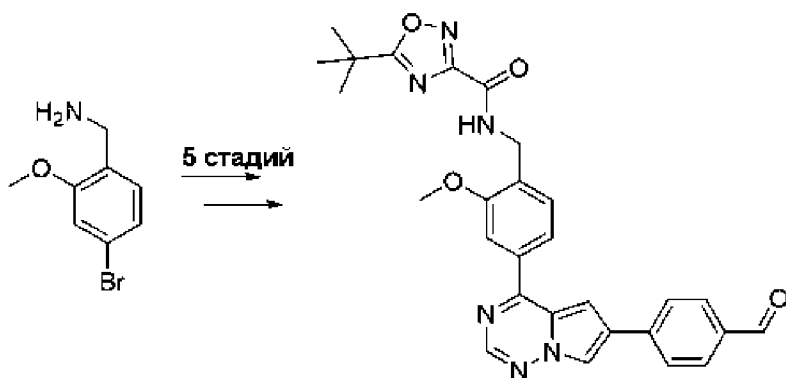
**Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-хлор-4-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Используемые методики в основном идентичны методикам получения 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид, за исключением того, что вместо 4-бром-2-хлорбензонитрила использовали 4-бром-2-фторбензонитрил.

5-(трет-бутил)-N-(2-хлор-4-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  515,17 [M+H]<sup>+</sup>.

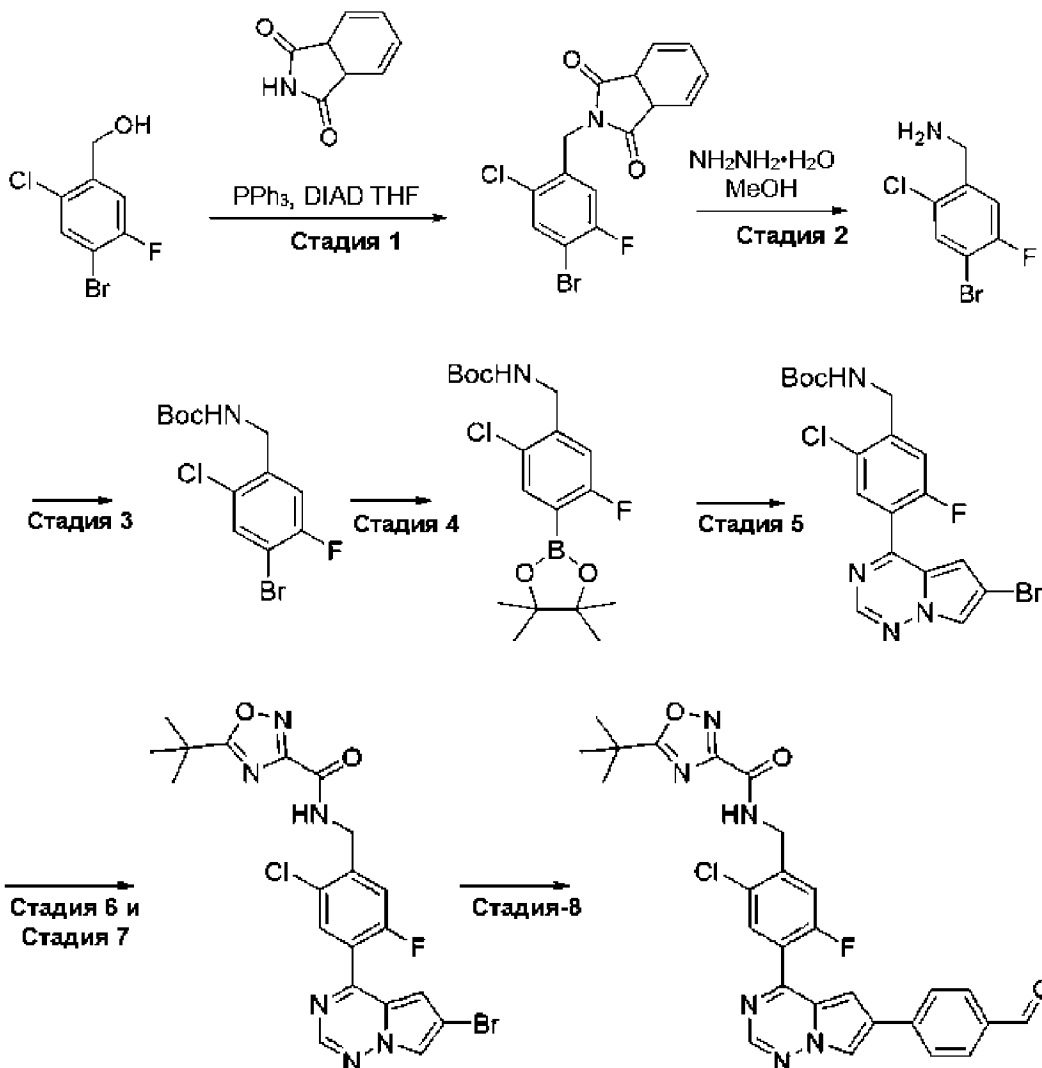
**Синтез 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Используемые методики в основном подобны методикам получения 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид, за исключением того, что синтез начинали с (4-бром-2-метоксифенил)метанамина вместо (4-бром-2-фторфенил)метанамина.

5-трет-бутил-N-[[4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метоксифенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  511,30 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-хлор-5-фтор-4-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида**



**Стадия-1:**

Раствор (4-бром-2-хлор-5-фторфенил)метанола (94,0 г, 392,53 ммоль) и изоиндолин-1,3-диона (86,63 г, 588,80 ммоль, 71,60 мл) в THF (1000 мл) охлаждали до 0°C перед добавлением трифенилфосфина (154,44 г, 588,80 ммоль). Затем по каплям добавляли изопропил(NE)-N-изопропоксикарбонилиминокарбамат (119,06 г, 588,80 ммоль, 115,59 мл) при 0°C и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ. После завершения летучие вещества удаляли при пониженном давлении и к остатку добавляли DCM (100 мл). Осадок фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (100 мл). Фильтрат затем концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-[(4-бром-2-хлор-5-фторфенил)метил]-3а,7а-дигидроизоиндол-1,3-диона (190,0 г, 314,53 ммоль, выход

80,13%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  368,07 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-2:**

К перемешанному раствору 2-[(4-бром-2-хлор-5-фторфенил)метил]изоиндолин-1,3-диона (190,0 г, 515,49 ммоль) в метаноле (4000 мл) добавляли гидрат гидразина (129,03 г, 2,58 моль, 125,27 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 70°C. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой (200 мл) и большую часть метанола или летучих веществ удаляли при пониженном давлении. Водную суспензию подкисляли с помощью 1 н раствора HCl (1000 мл) и фильтровали. Фильтрат (водн. слой) промывали DCM (200 мл × 3) и подщелачивали 1 н NaOH до pH 12 и экстрагировали с помощью DCM (200 мл × 3) и 9:1 DCM/MeOH (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением (4-бром-2-хлор-5-фторфенил)метанамина (65,0 г, 239,55 ммоль, выход 46,47%) в виде светло-серой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  238,22 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-3 - стадия-8** идентичны методикам получения 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

**Стадия-3:**

трет-бутил-N-[(4-бром-2-хлор-5-фторфенил)метил]карбамат.

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  238,22 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-4:**

трет-бутил-N-[[2-хлор-5-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамат. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  330,41 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-5:**

трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-хлор-5-фторбензил)карбамат.

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  455,31 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-6:**

(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-хлор-5-фторфенил)метанамин.

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  355,32 [M+H]<sup>+</sup>.

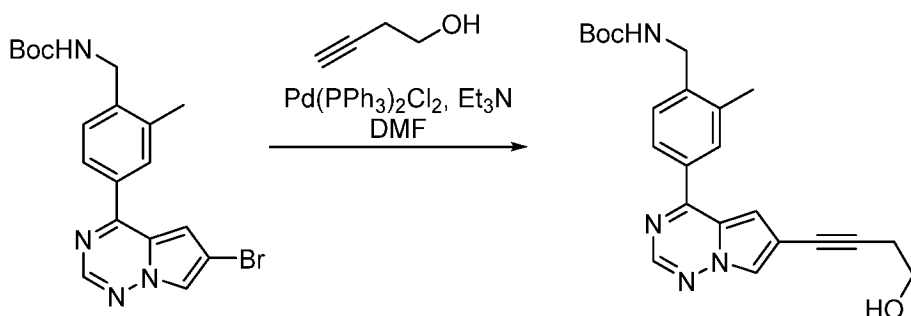
**Стадия-7:**

N-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-хлор-5-фторбензил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  507,43 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-8:

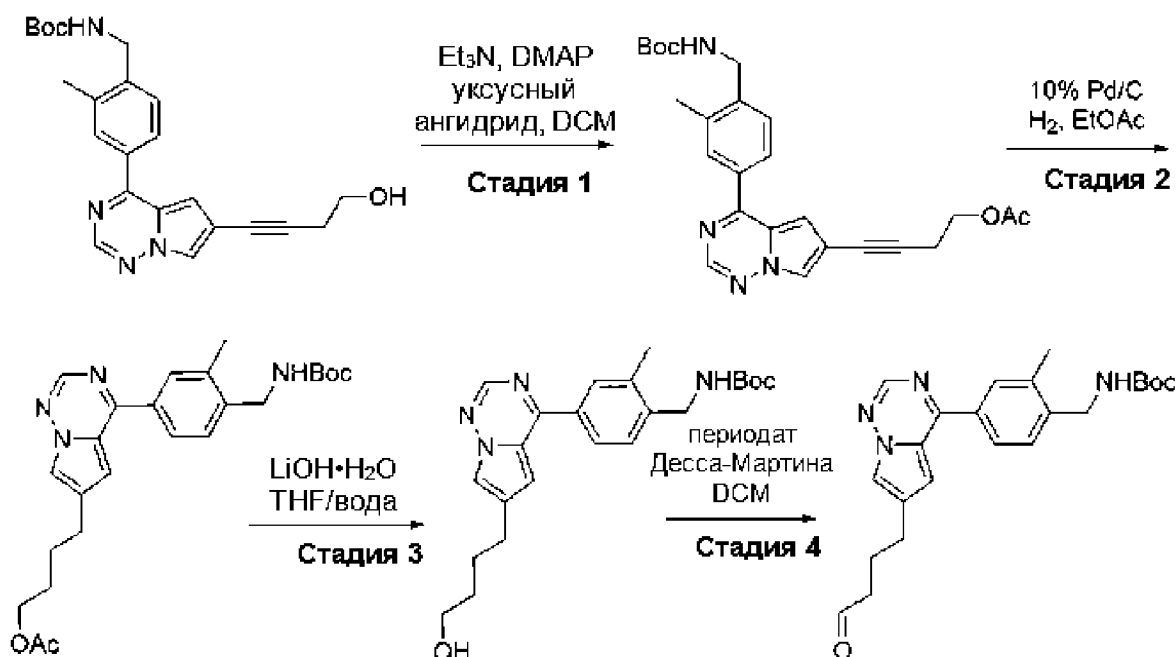
5-(трет-бутил)-N-(2-хлор-5-фтор-4-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  533,18 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксIBUT-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата



Раствор трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (5 г, 11,98 ммоль), бут-3-ин-1-ола (4,20 г, 59,90 ммоль, 4,53 мл) и триэтиламина (12,12 г, 119,80 ммоль, 16,70 мл) в 1,4-диоксане (50 мл) продували газообразным аргоном в течение 15 минут. Затем йодид меди (760,38 мг, 2,40 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (1,68 г, 2,40 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл × 2). Фильтрат промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксIBUT-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (4 г, 9,54 ммоль, выход 79,64%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  407,46 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4-оксобутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата



#### Стадия-1:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксибут-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,5 г, 1,23 ммоль) в DCM (9,40 мл) добавляли триэтиламин (622,36 мг, 6,15 ммоль, 857,25 мкл), DMAP (15,03 мг, 123,01 мкмоль) и уксусный ангидрид (251,15 мг, 2,46 ммоль, 232,12 мкл) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта 4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бут-3-инилацетата (0,5 г, 1,05 ммоль, выход 85,00%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  449,45 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

Палладий на угле (10% вес. по весу) (9,08 г, 85,28 ммоль) добавляли к раствору 4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бут-3-инилацетата (9 г, 20,07 ммоль) в этилацетате (100 мл) при 27°C в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 6 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (100 мл × 2). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которым очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутилацетата (7,5 г, 14,58 ммоль, выход 72,68%) в виде желтой камедообразной

жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  453,90 [M+H]<sup>+</sup>.

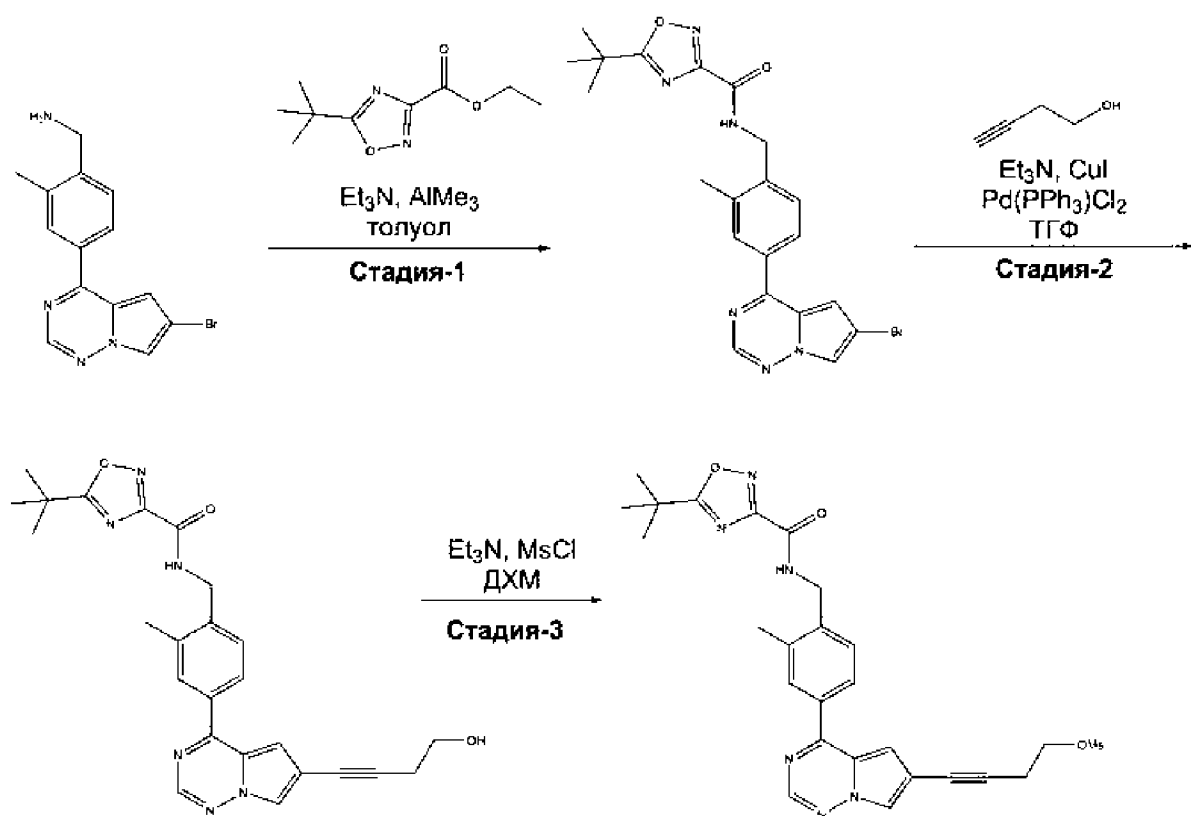
### Стадия-3:

К раствору 4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутилацетата (7,5 г, 16,57 ммоль) в THF (80 мл) и воде (20 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития, 98% (6,95 г, 165,73 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при 60°C, при этом за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После расходования исходного материала реакцию смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксипропил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (5 г, 11,21 ммоль, выход 67,61%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  411,48 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-4:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксипропил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,01 г, 2,46 ммоль) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,57 г, 3,69 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, при этом наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После расходования исходного материала реакцию смесь разводили DCM и фильтровали через слой целита. Реакционную смесь затем промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4-оксипропил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,7 г, 1,37 ммоль, выход 55,73%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  409,46 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 4-(4-(4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бут-3-ин-1-илметансульфоната**



### Стадия-1:

К перемешанному раствору [4-(6-бромпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метанамина (2,8 г, 8,83 ммоль) в толуоле (60 мл) при 0 °С добавляли триэтиламин (2,68 г, 26,48 ммоль, 3,69 мл) и перемешивали в течение 10 мин. По каплям добавляли триметилалюман (1,27 г, 17,66 ммоль, 1,57 мл) и реакционную массу перемешивали при 27 °С в течение 30 мин, а затем добавляли раствор этил-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилата (1,75 г, 8,83 ммоль) в толуоле (2 мл). В заключение реакционную массу оставляли перемешиваться при 120°С в течение 2 ч в герметичной пробирке. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии над силикагелем (100-200 меш диоксида кремния, градиент растворителя 0-50%  $\text{EA}$ : петролейный эфир) с получением  $N-(4-(6\text{-бромпирроло}[2,1\text{-}f][1,2,4]\text{триазин-4-ил})-2\text{-метилбензил})-5-(\text{трет-бутил})-1,2,4\text{-оксадиазол-3-карбоксамид}$  (2,9 г, 6,13 ммоль, выход 69,46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  470,55  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия-2:

К перемешанному раствору  $N-(4-(6\text{-бромпирроло}[2,1\text{-}f][1,2,4]\text{триазин-4-ил})-2\text{-метилбензил})-5-(\text{трет-бутил})-1,2,4\text{-оксадиазол-3-карбоксамид}$  (500 мг, 1,07 ммоль) в THF (5 мл) добавляли бут-3-ин-1-ол (89,60 мг, 1,28 ммоль, 96,66 мкл), йодид меди (I) (24,35 мг,

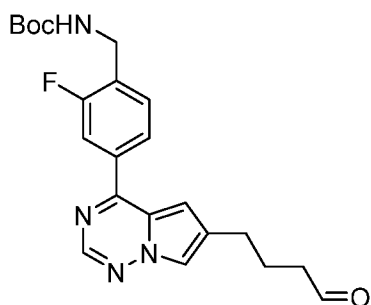


127,84 мкмоль, 4,33 мкл) и триэтиламин (215,60 мг, 2,13 ммоль, 296,97 мкл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут, добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (17,95 мг, 25,57 мкмоль) и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с обратной фазой (градиент 0-100% 0,1% FA в воде: ACN) с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксибут-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (220 мг, 0,372 ммоль, выход 34,93%) в виде камедообразного твердого вещества. ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 459,78 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

К суспензии 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксибут-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (220 мг, 479,81 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли метансульфонилхлорид (54,96 мг, 479,81 мкмоль, 37,14 мкл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 меш диоксида кремния; градиент растворителя 0-30% EA:PE) с получением 4-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бут-3-инилметансульфоната (200 мг, 324,08 мкмоль, выход 67,54%). ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 537,19 [M+H]<sup>+</sup>.

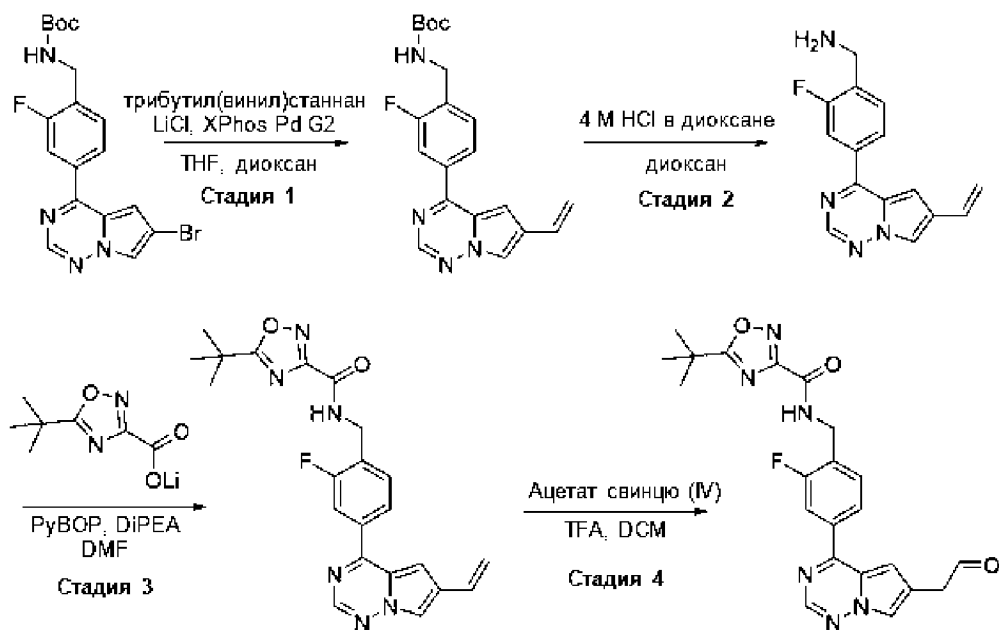
**Трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-оксобутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат** получали в процессе синтеза трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4-оксобутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата



ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 413,46 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(2-оксоэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-**

## 4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида



### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторфенил]метил]карбамата (4,3 г, 10,21 ммоль) в THF (20 мл) добавляли трибутил(винил)станнан (12,95 г, 40,83 ммоль, 11,88 мл) и дегазировали в течение 15 минут. Раствор охлаждали до 0°C перед добавлением XPhos Pd G2 (1,20 г, 1,53 ммоль), затем реакцию перемешивали при 90°C. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат перегоняли при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (10% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[2-фтор-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]карбамата (3,6 г, 9,09 ммоль, выход 89,03%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  369,41 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-фтор-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]карбамата (2 г, 5,43 ммоль) в диоксане (10 мл) в инертной атмосфере добавляли 4 M HCl в 1,4-диоксане (20 мл) при 0°C. Затем реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения неочищенный материал концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (2\* 100 мл), затем сушили с получением [2-фтор-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метанамина гидрохлорида (1,7 г, 5,39 ммоль, выход 99,36%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  269,36 [M+H]<sup>+</sup>.

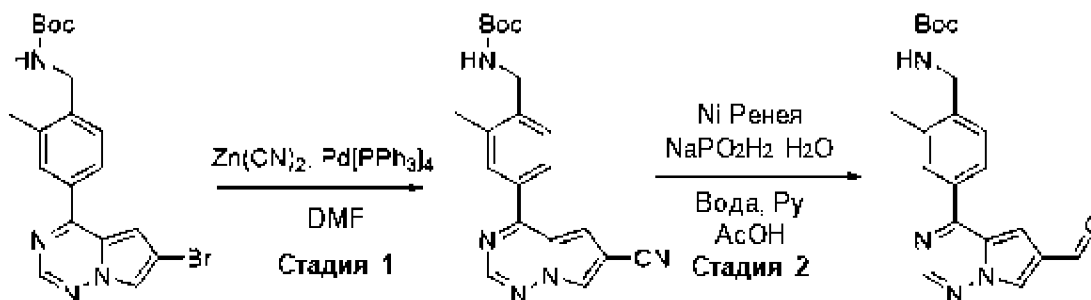
### Стадия-3:

К перемешанному раствору (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (2,02 г, 11,48 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (4,45 г, 34,45 ммоль, 6,00 мл) и перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (2,02 г, 11,48 ммоль). В заключение к реакционной смеси добавляли RuBOP (4,48 г, 8,61 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь гасили чешуйками льда с получением твердого вещества. Твердое вещество фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии с прямой фазой (силикагель, 25% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (1 г, 2,11 ммоль, выход 36,81%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  421,95 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-4:

К перемешанному раствору 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (1 г, 2,38 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (13,56 г, 118,92 ммоль, 9,16 мл) при 0°C с последующим добавлением тетраацетата свинца (IV) (1,05 г, 2,38 ммоль) при этой же температуре и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь гасили раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(2-оксоэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (0,9 г, 1,44 ммоль, выход 60,69%), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  435,21 [M-H]<sup>-</sup>.

### Синтез трет-бутил-N-[[4-(6-формилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата



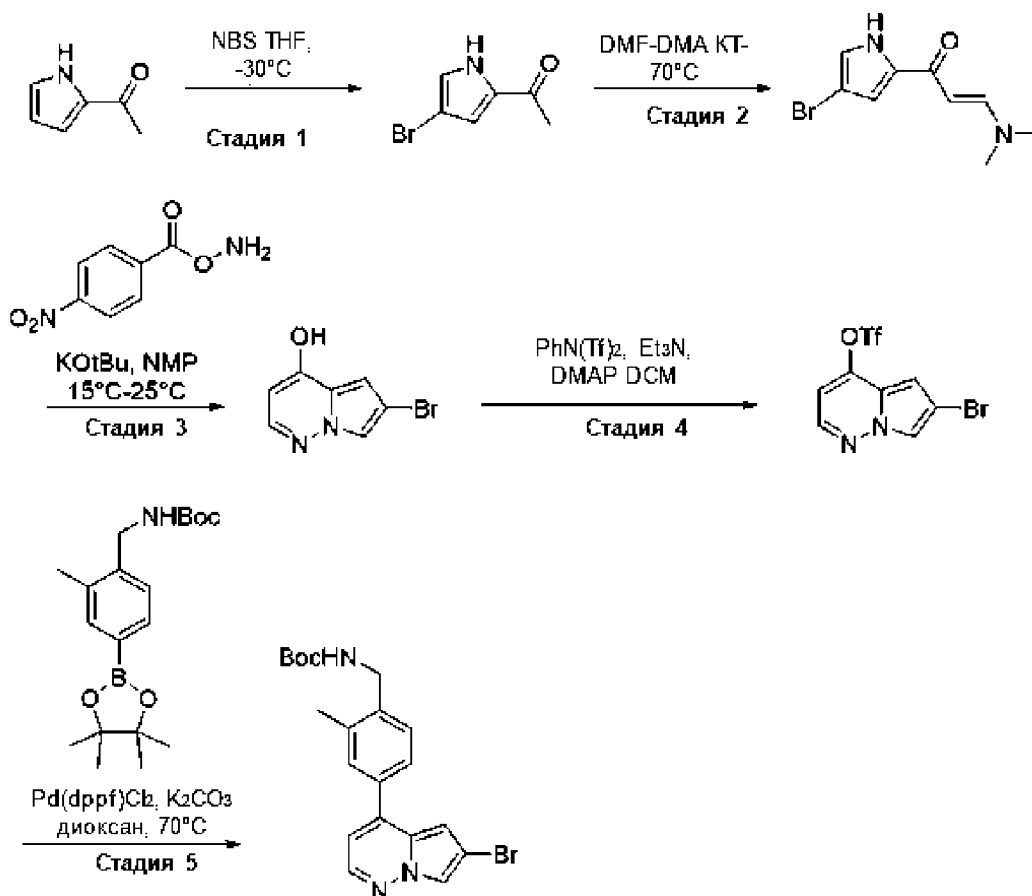
### Стадия-1:

К раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (5 г, 11,98 ммоль) и дицианида цинка (2,81 г, 23,96 ммоль) в DMF (50 мл) при комнатной температуре добавляли тетраakis(трифенилфосфин)-палладий(0) (1,38 г, 1,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 40 минут. Насыщенный раствор бикарбоната натрия добавляли к реакционной смеси и экстрагирование проводили с использованием этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-(6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (3,8 г, 10,20 ммоль, выход 85,13%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  364,42 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-(6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (3,4 г, 9,36 ммоль) в воде (8 мл), пиридине (16 мл) и АсОН (8 мл) при 0°C добавляли гипофосфит натрия моногидрат (8,27 г, 79,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Частями добавляли никель Ренея (3,4 г, 57,93 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток гасили водой (60 мл) и экстрагирование проводили с использованием этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-(6-формилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (1,2 г, 3,05 ммоль, выход 32,56%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  367,24 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата**



#### Стадия-1:

К перемешанному раствору 2-ацетилпиррола (95 г, 870,56 ммоль) в THF (10 мл) добавляли амберлист (0,09 г, 870,56 ммоль), 1-бромпирролидин-2,5-дион (154,95 г, 870,56 ммоль, 73,78 мл) при  $-25^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции остаточную массу растворяли в этилацетате (500 мл), промывали водой ( $1 \times 100$  мл), солевым раствором ( $1 \times 100$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии над силикагелем (100/200 меш) и продукт элюировали с 30-50% EtOAc/гексана с получением продукта 1-(4-бром-1H-пиррол-2-ил)этан-1-она (154 г, 655,24 ммоль, выход 75,27%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta = 12,12$  (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 2,34 (с, 3H).

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору 1-(4-бром-1H-пиррол-2-ил)этан-1-она (30 г, 159,56 ммоль) добавляли толуол (150 мл) и затем нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали через целит, промывали этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяли от фильтрата и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с

помощью колоночной хроматографии с использованием 10% метанола/DCM в качестве градиента элюента с получением (*E*)-1-(4-бром-1H-пиррол-2-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-она (24,5 г, 65,51 ммоль, выход 41,06%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 242,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутоксид калия (83,08 г, 740,44 ммоль) в NMP (1 л) добавляли (*E*)-1-(4-бром-1H-пиррол-2-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (120,0 г, 493,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до -5 °С. Добавляли амино-4-нитробензоат (143,85 г, 789,80 ммоль) и перемешивали при от 0 до -5 °С в течение 16 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС и ТСХ. После завершения реакции рН поддерживали при 2-3 и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 50 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (30% этилацетата в петролейном эфире) с получением 6-бромпирроло[1,2-*b*]пиридазин-4-ола (40,0 г, 184,84 ммоль, выход 37,44%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 211,1 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-4:

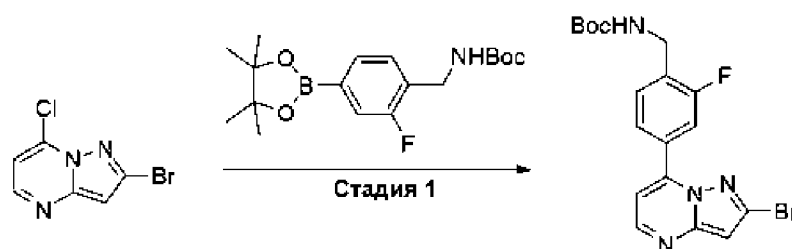
Перемешивали раствор 6-бромпирроло[1,2-*b*]пиридазин-4-ола (7,0 г, 32,86 ммоль) в DCM (500 мл), реакционную смесь охлаждали 0 °С. Последовательно добавляли триэтиламин (9,98 г, 98,58 ммоль, 13,74 мл), 4-диметиламинопиридин (401,44 мг, 3,29 ммоль) и трифторметил-N-фенил-N-(трифторметоксисульфонил)сульфамат (19,19 г, 49,29 ммоль) и за реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакции смесь гасили лимонной кислотой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с получением (6-бромпирроло[1,2-*b*]пиридазин-4-ил)трифторметансульфоната (4,0 г, 11,51 ммоль, выход 35,02%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 343,1 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-5:

В атмосфере аргона к перемешанному раствору (6-бромпирроло[1,2-*b*]пиридазин-4-ил)трифторметансульфоната (6,0 г, 17,39 ммоль) и трет-бутил-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (4,83 г, 13,91 ммоль) в диоксане (80 мл)/воде (20 мл) добавляли карбонат калия (7,21 г, 52,16 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,27 г, 1,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов и за реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную

смесь промывали водой и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (230-400 меш, силикагель) с использованием этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением трет-бутил-N-[[4-(6-бромпираноло[1,2-b]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (5,5 г, 13,15 ммоль, выход 75,61%) в виде зеленого камедообразного твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 416,3 [M+H]<sup>+</sup>.

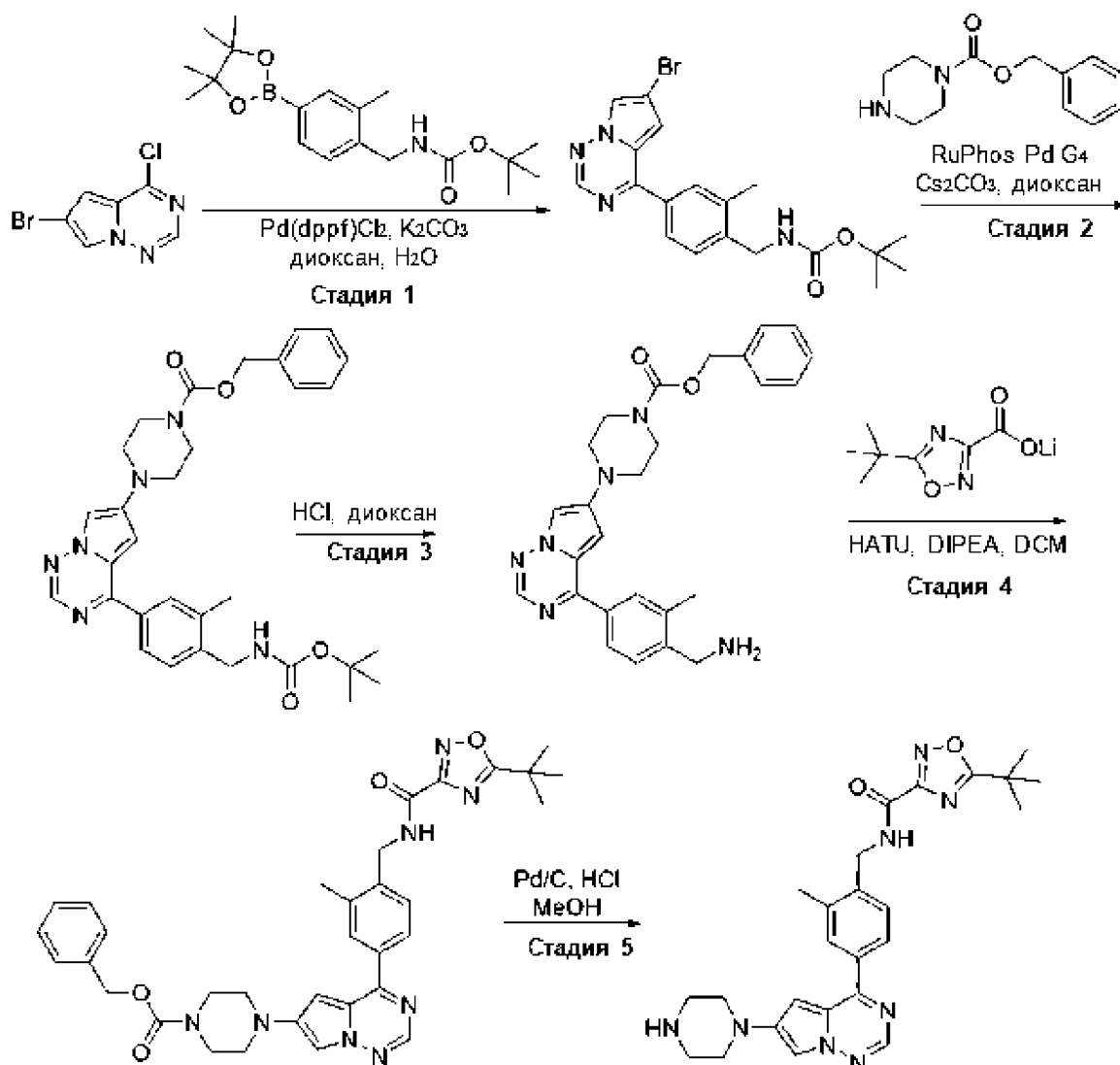
**Синтез трет-бутил-N-[[4-(2-бромпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)-2-фторфенил]метил]карбамата**



**Стадия-1:**

К раствору 2-бром-7-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина (2 г, 8,60 ммоль) и трет-бутил-N-[[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (2,42 г, 6,88 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли карбонат калия - гранулированный (2,38 г, 17,21 ммоль) в воде (8 мл) и продували N<sub>2</sub> в течение 15 мин. Затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (314,76 мг, 430,17 мкмоль) и продували газообразным азотом в течение 5 минут. Затем реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с прямой фазой (диоксид кремния Devisil, 20% этилацетата/петролейного эфира) с использованием Biotage® с получением трет-бутил-N-[[4-(2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2-фторфенил]метил]карбамата (1,6 г, 3,29 ммоль, выход 38,26%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 421,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида:**



### Стадия-1:

Раствор трет-бутил-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (41,3 г, 118,93 ммоль), 6-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (27,65 г, 118,93 ммоль),  $K_2CO_3$  (49,31 г, 356,80 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (4,86 г, 5,95 ммоль) в 1,4-диоксане (450 мл) и  $H_2O$  (90 мл) перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 18 ч в инертной атмосфере. После охлаждения до к. т. смесь разводили в воде (400 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (250 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Companion combiflash; 720 г  $SiO_2$ ; петролейный эфир/ $EtOAc$ ) с получением трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)карбамата (30,1 г, 68,52 ммоль, выход 58%).  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8,49 (с, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,42 (шир. д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,92 (шир. с, 1H), 4,40 (шир. с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).

### Стадия-2:



трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамат (29 г, 69,49 ммоль), бензилпиперазин-1-карбоксилат (45,92 г, 208,48 ммоль, 40,21 мл), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (67,93 г, 208,48 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (350 мл). Раствор дегазировали при пониженном давлении, а затем добавляли RuPhos Pd G4 (3,54 г, 4,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере аргона всю ночь. После охлаждения до к. т. смесь разводили H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (250 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Companion combiflash; 720 г SiO<sub>2</sub>; петролейный эфир/EtOAc) с получением бензил-4-(4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (22,1 г, 38,83 ммоль, выход 56%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z = 557,4$  [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К раствору бензил-4-[4-[4-[(2,2-диметилпропаноиламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (10,6 г, 19,61 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли 24,51 мл HCl в диоксане (4 M в диоксане, 24,51 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 7 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме, растирали с МТВЕ (50 мл) и фильтровали с получением бензил-4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (8,95 г, 16,52 ммоль, выход 84%, гидрохлорид) в виде красного твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z = 457,0$  [M+H]<sup>+</sup>.

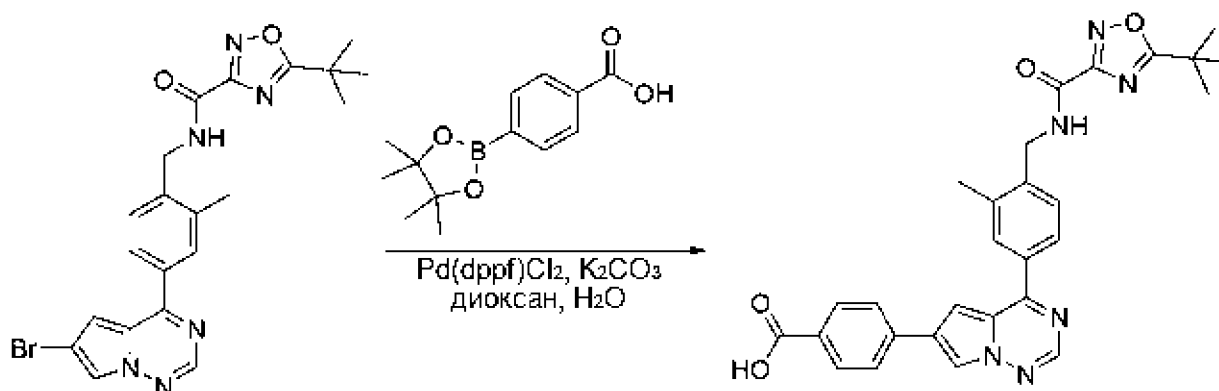
#### Стадия-4:

К раствору бензил-4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (19,05 г, 38,64 ммоль) в DCM (500 мл) и DMF (50 мл) добавляли 5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (10,21 г, 57,96 ммоль), NATU (22,10 г, 57,96 ммоль) и DIPEA (14,98 г, 115,92 ммоль, 20,19 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение ночи. Смесь выливали в воду (250 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2x150 мл), сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Companion combiflash; 240 г SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/МТВЕ с МТВЕ с 0~100%, скорость потока = 80 мл/мин. Об. реактора=50-130) с получением бензил-4-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (7,2 г, 11,24 ммоль, выход 29%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z = 609,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

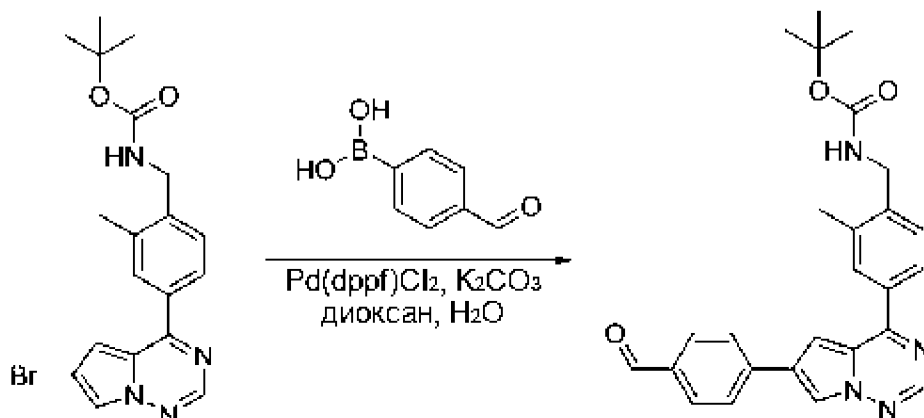
Раствор бензил-4-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,05 г, 3,37 ммоль) и 10 вес.% палладия на углеродном носителе (358,41 мг, 336,79 мкмоль) в метаноле (120 мл) и HCl в воде (1 М, 16,84 мл) перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм). Раствор фильтровали и концентрировали в вакууме. 1 М карбонат калия (1 М в воде) добавляли для нейтрализации, раствор экстрагировали с помощью DCM (25 мл x 3) и выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии (Companion combiflash; 40 г SiO<sub>2</sub>, хлороформ/метанол +TEA (2%) с метанолом+TEA (2%) 5~8%, скорость потока = 40 мл/мин, об. реактора = 5-12 об. колонки) с получением 5-трет-бутил-N-[[2-метил-4-(6-пиперазин-1-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (0,75 г, 1,45 ммоль, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z = 475,2 [M+H]^+$ .

**4-(4-(4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бензойная кислота:**



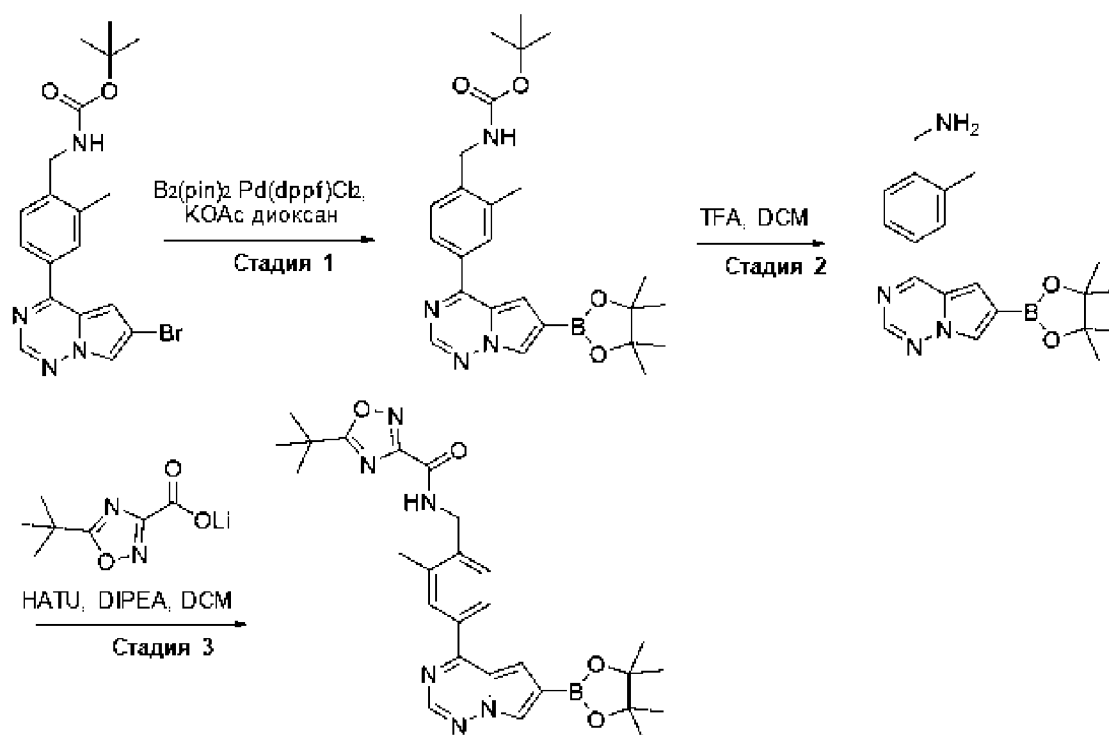
Раствор N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (4,01 г, 8,54 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (2,33 г, 9,40 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (697,74 мг, 854,40 мкмоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,54 г, 25,63 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч в инертной атмосфере. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали, затем разводили в воде (250 мл) и фильтровали. Фильтраты подкисляли 1 М NaHSO<sub>4</sub> (pH 3-4) и фильтровали. Твердое вещество сушили, нагревали с обратным холодильником в CH<sub>3</sub>CN (40 мл) и фильтровали. Осадок промывали CH<sub>3</sub>CN (20 мл) и сушили с получением 4-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бензойной кислоты (3,7 г, 6,59 ммоль, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z = 511,2 [M+H]^+$ .

**5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид:**



К раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (3,65 г, 8,75 ммоль) в 1,4-диоксане (75 мл) и H<sub>2</sub>O (7,5 мл) добавляли (4-формилфенил)бороновую кислоту (1,44 г, 9,62 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,63 г, 26,24 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (357,15 мг, 437,34 мкмоль) в инертной атмосфере. Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до к. т. смесь разводили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Companion combiflash; 120 г SiO<sub>2</sub>; петролейный эфир/EtOAc, скорость потока=75 мл/мин, об. реактора=40-80 об. колонки) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,72 г, 3,69 ммоль, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* = 495,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



### Стадия-1:

Раствор трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (10 г, 21,81 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (6,65 г, 26,17 ммоль) и KOAc (6,42 г, 65,42 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) дегазировали, а затем нагревали всю ночь при 80°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), фильтровали и промывали солевым раствором (200 мл x2). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Companion; 120 г SiO<sub>2</sub>; петролейный эфир/MtBE с MtBE с 0 - 50%, скорость потока=85 мл/мин, об. реактора =8-9 об. колонки) с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (5 г, 9,69 ммоль, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,55 - 8,42 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,02 - 7,83 (м, 2H), 7,50 - 7,33 (м, 2H), 4,82 (шир. с, 1H), 4,40 (шир. с, 2H), 2,54 - 2,33 (м, 3H), 1,48-1,27 (м, 21H).

### Стадия-2:

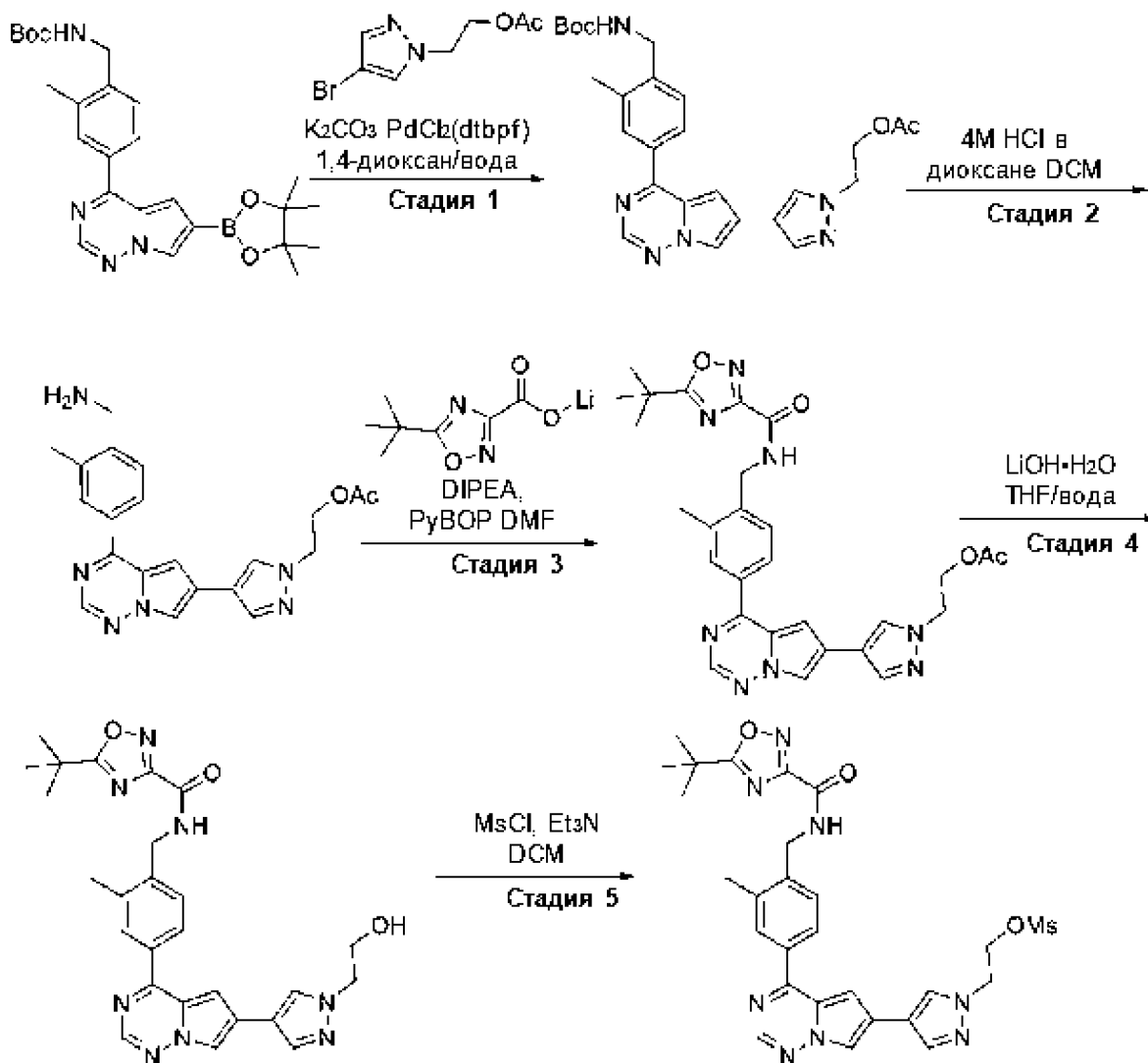
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,5 г, 1,08 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (5 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) с

получением [2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метанамина (0,4 г, 355,53 мкмоль, выход 33,02%, TFA соль) в виде желтого твердого вещества.

### Стадия-3:

К раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (5 г, 10,77 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TFA (33,09 г, 290,20 ммоль, 22,22 мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 48 ч, затем концентрировали с получением [2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метанамина (5 г, 8,90 ммоль, выход 83%, трифторацетат) в виде темно-желтого масла и использовали на следующей стадии без очистки. Раствор [2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метанамина (2,4 г, 5,03 ммоль, трифторацетат), (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (1,33 г, 7,26 ммоль, литий), HATU (2,88 г, 7,54 ммоль) и DIPEA (1,95 г, 15,09 ммоль, 2,63 мл) в DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Раствор промывали водой, солевым раствором (50 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток кристаллизовали из *i*-PrOH\эфира (2:1) с получением 5-трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,91 г, 1,59 ммоль, выход 31,54%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z = 517,2 [M+H]^+$ .

**Синтез 2-(4-(4-(4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)этилметансульфоната**



### Стадия-1:

В атмосфере аргона к перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (2,0 г, 4,31 ммоль) и 2-(4-бромпиразол-1-ил)этилацетата (1,00 г, 4,31 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл)/воде (6 мл) добавляли, а затем добавляли  $K_2CO_3$  (1,79 г, 12,92 ммоль) и  $PdCl_2(dtbpf)$  (280,71 мг, 430,70 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 2 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции смесь промывали водой и экстрагировали с помощью этилацетата ( $3 \times 100$  мл), объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали на колонке над (230-400 диоксид кремния)  $EtOAc$  в PE в качестве элюента с получением 2-[4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиразол-1-ил]этилацетата (1,4 г, 2,68 ммоль, выход 62,21%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  491,66 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору 2-[4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиразол-1-ил]этилацетата (1,4 г, 2,85 ммоль) в DCM (30,0 мл) в инертной атмосфере добавляли раствор хлороводорода 4,0 М в диоксане (7,13 мл) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения неочищенное вещество концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (2 × 50 мл), затем снова сушили с получением 2-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиразол-1-ил]этилацетата (1,4 г, 3,28 ммоль) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  391,35 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору 2-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиразол-1-ил]этилацетата (1,4 г, 3,28 ммоль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (866,26 мг, 4,92 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли DIPEA (2,12 г, 16,40 ммоль, 2,86 мл) и PyBOP (3,41 г, 6,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество промывали водой и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 50 мл), объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 230-400 меш диоксида кремния и этилацетата/петролейного эфира в качестве элюента с получением 2-[4-[4-[4-[(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиразол-1-ил]этилацетата (0,8 г, 1,29 ммоль, выход 39,26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  543,50 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

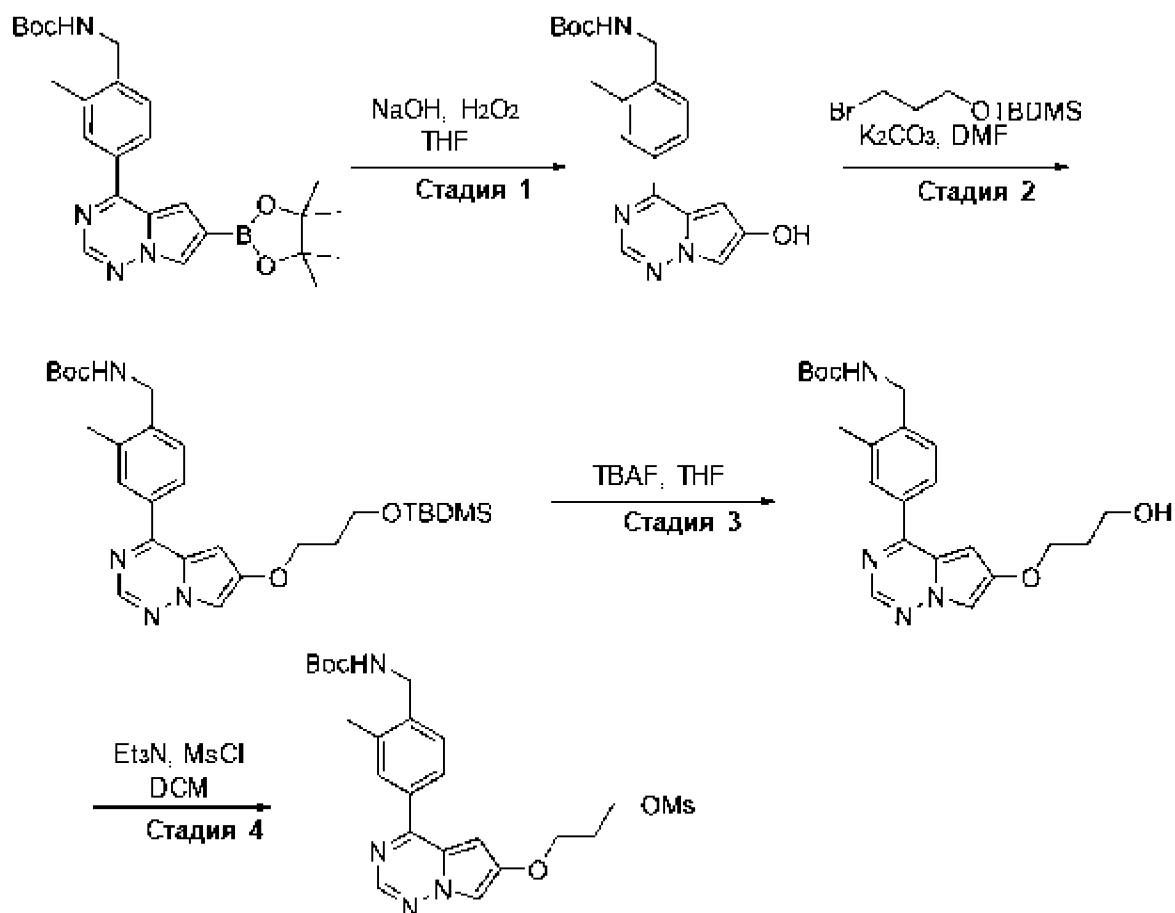
К перемешанному раствору 2-[4-[4-[4-[(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиразол-1-ил]этилацетата (0,8 г, 1,47 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл)/воде (2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (92,80 мг, 2,21 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Растворители восстанавливали под давлением и неочищенный продукт промывали 1 н раствором HCl с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,5 г, 864,25 мкмоль, выход

58,62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  501,57 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К раствору 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,55 г, 1,10 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли метансульфонилхлорид (188,80 мг, 1,65 ммоль, 127,83 мкл) при к. т. и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли триэтиламин (222,37 мг, 2,20 ммоль, 306,30 мкл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили DCM (20 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и соевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением 2-[4-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиразол-1-ил]этилметансульфоната (0,5 г, 713,22 мкмоль, выход 64,91%), который использовали на следующей стадии без любой очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  579,61 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез 3-((4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)окси)пропилметансульфоната



#### Стадия-1:



К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (1 г, 2,15 ммоль) в THF (15 мл) медленно добавляли гидроксид натрия (1,72 г, 43,07 ммоль) в воде. После этого реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли по каплям 35% пероксид водорода (1,47 г, 43,07 ммоль, 1,33 мл) (при добавлении реакционная смесь становилась темно-красной и наблюдалась флуоресценция) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения ее нейтрализовали 1,5 н раствором HCl и экстрагировали с помощью этилацетата. Полученный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 0-60% EA в PE с получением трет-бутил-N-[[4-(6-гидрокси-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (0,6 г, 1,46 ммоль, выход 67,61%) в виде темно-розовой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 355,45 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К раствору трет-бутил-N-[[4-(6-гидрокси-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (1,5 г, 4,23 ммоль) и 3-бромпропокси-трет-бутилдиметилсилана (2,14 г, 8,46 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли карбонат калия (1,75 г, 12,69 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Органическое вещество промывали водой (100 мл) и солевым раствором (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (2 г, 2,24 ммоль, выход 52,88%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 527,58 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

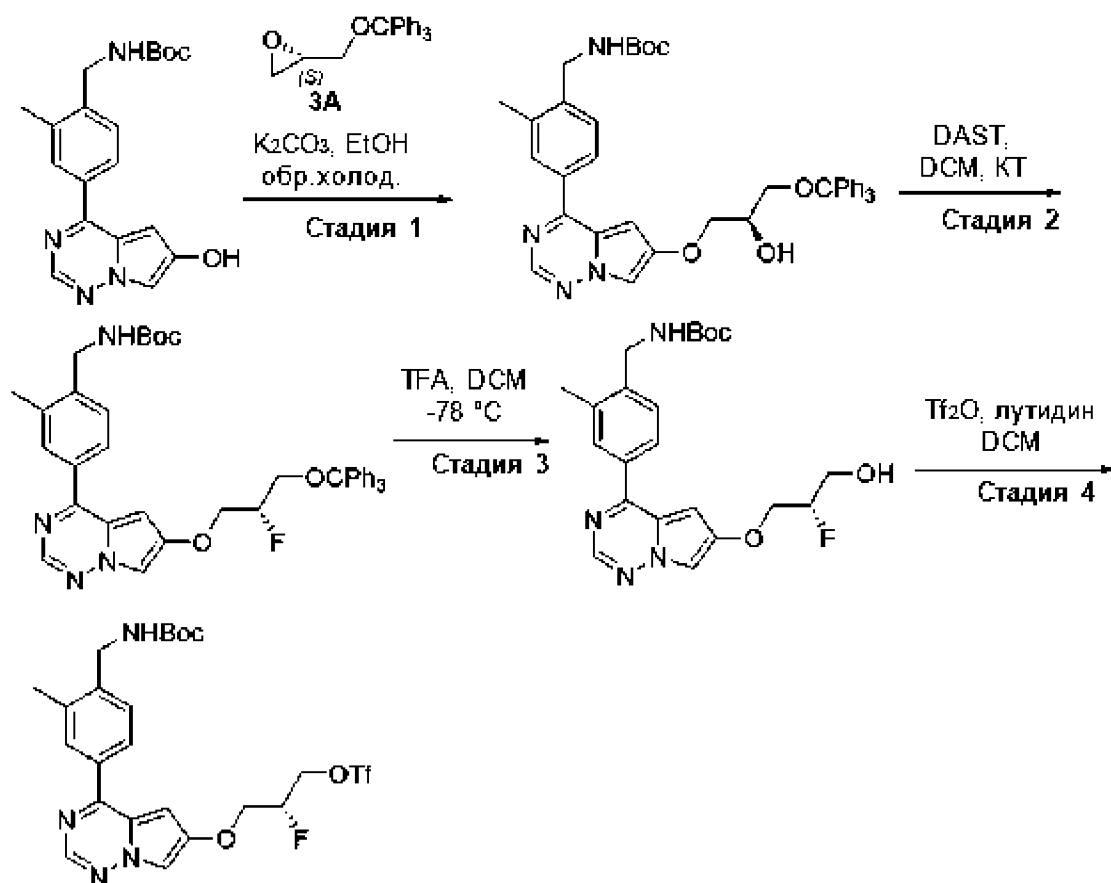
Газообразный аргон продували через раствор трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (2 г, 3,80 ммоль) в THF (40 мл) в течение 5 мин с последующим добавлением к реакционной смеси тетрабутиламмония фторида (1 М, 5,70 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 27°C в течение 2 ч. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После расходования исходного материала реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и

концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии над силикагелем (230-400 меш) (с использованием 0-10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(3-гидроксипропокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,9 г, 1,75 ммоль, выход 45,97%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  413,62 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(3-гидроксипропокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,9 г, 2,18 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (1,10 г, 10,90 ммоль, 1,52 мл) и перемешивали в течение 5 мин перед добавлением к реакционной смеси MsCl (374,58 мг, 3,27 ммоль, 253,61 мкл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 27°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 3). Слой DCM промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]оксипропилметансульфоната (0,9 г, 1,36 ммоль, выход 62,28%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  491,73 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез (R)-3-((4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)окси)-2-фторпропилтрифторметансульфоната**



#### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-(6-гидроксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (10 г, 28,22 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли карбонат калия (11,70 г, 84,65 ммоль, 5,11 мл), а затем добавляли (2*S*)-2-(третилдиметилсилокси)пропан-1-ол (8,93 г, 28,22 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт разводили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (200 × 3 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 × 3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш, 25% этилацетата в петролейном эфире в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[(2*S*)-2-гидрокси-3-третилдиметилпропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (6 г, 7,78 ммоль, выход 27,58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 671,51 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[[рац-(2*S*)-2-гидрокси-3-

третилоксипропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (6,00 г, 8,94 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли (диэтиламино)серы трифторид (3,60 г, 22,36 ммоль, 2,95 мл) при -78°C, перемешивали при той же температуре в течение 20 минут, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 10 минут. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш, 25% этилацетата в петролейном эфире в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[(2R)-2-фтор-3-третилоксипропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (2,5 г, 2,86 ммоль, выход 31,99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 673,73 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

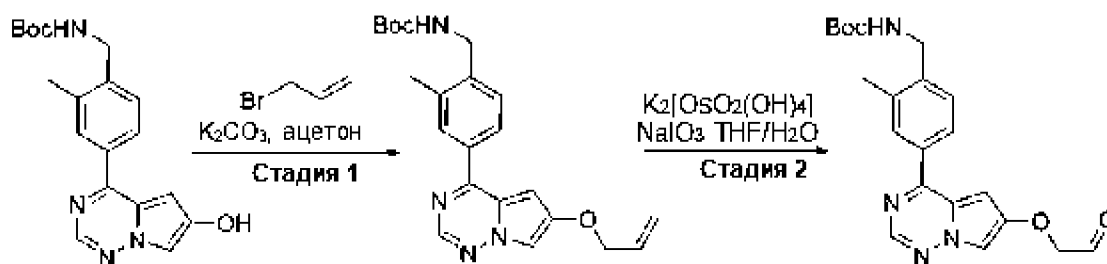
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[(2R)-2-фтор-3-третилоксипропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (4,00 г, 5,95 ммоль) в DCM добавляли трифторуксусную кислоту при -78°C и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагеле (100-200 меш, 40% этилацетата в петролейном эфире в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[рац-(2S)-2-фтор-3-гидроксипропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (2 г, 4,46 ммоль, выход 75,02%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 431,23 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-4:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[рац-(2S)-2-фтор-3-гидроксипропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (1 г, 2,32 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 2,6-лутидин (622,30 мг, 5,81 ммоль, 674,21 мкл), а затем добавляли трифлатный ангидрид (1,18 г, 4,18 ммоль, 703,49 мкл) при -10°C и перемешивали реакцию смесь при той же температуре в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали над силикагелем (230-400 меш, 10% этилацетата в петролейном эфире в качестве

подвижной фазы) с получением [(2*R*)-3-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ил]окси-2-фторпропил]трифторметансульфоната (0,7 г, 1,02 ммоль, выход 43,92%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  563,57 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез трет-бутил(2-метил-4-(6-(2-оксоэтокси)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)карбамата



#### Стадия-1:

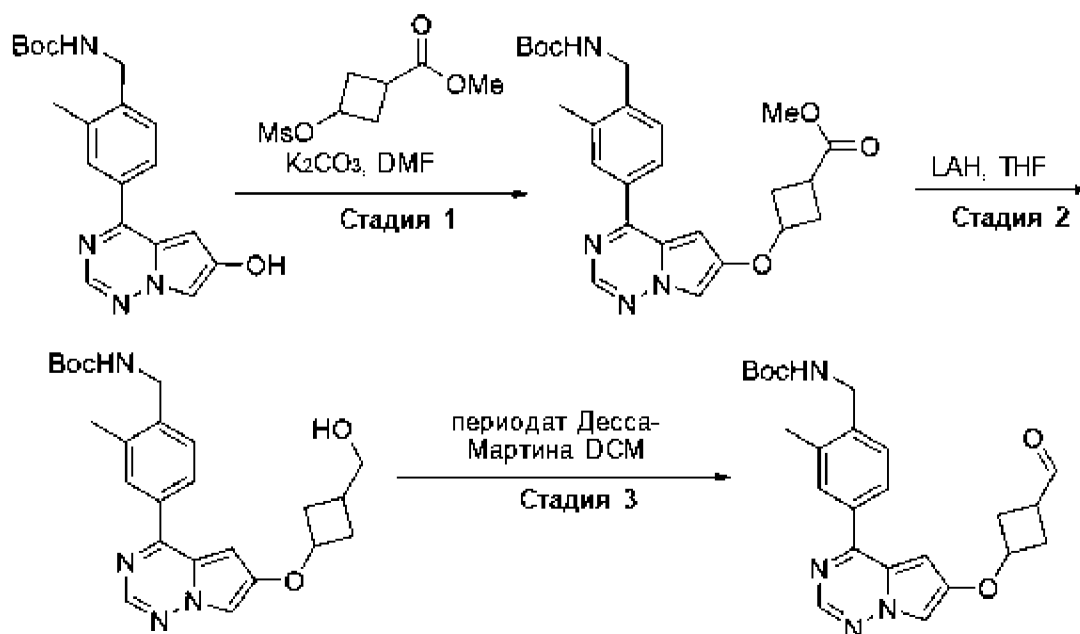
К перемешанному раствору трет-бутил-*N*-[[4-(6-гидрокси)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,6 г, 1,69 ммоль) в ацетоне (15 мл) добавляли карбонат калия, безводный, 99% (701,95 мг, 5,08 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при к. т. Затем добавляли 3-бромпроп-1-ен (307,22 мг, 2,54 ммоль, 219,44 мкл) и оставляли перемешиваться при к. т. в течение 16 ч. После завершения реакцию массу концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с прямой фазой (силикагель Davisil, 10% этилацетата/РЕ в качестве элюента) с использованием Biotage с получением трет-бутил-*N*-[[4-(6-аллилокси)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,45 г, 1,04 ммоль, выход 61,47%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  395,48 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-*N*-[[4-(6-аллилокси)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,42 г, 1,06 ммоль) в THF (2 мл) добавляли осмат (VI) калия дигидрат (19,62 мг, 53,24 мкмоль), а затем перйодат натрия (1,14 г, 5,32 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивали в течение 1 ч при наблюдении с помощью ТСХ. После завершения гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата, концентрировали и полученный остаток переносили в THF (2 мл) и добавляли перйодат натрия (1,14 г, 5,32 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивали в течение 1 ч при наблюдении с помощью анализа ТСХ и ЖХМС. Снова ее гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном

давлении с получением трет-бутил-*N*-[[2-метил-4-[6-(2-оксоэтокси)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,2 г, 200,03 мкмоль, выход 18,79%) в виде светло-желтого соединения. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 397,41 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез трет-бутил(4-(6-(3-формилциклобутокси)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)карбамата



#### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил-*N*-[[4-(6-гидроксипирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (1,5 г, 4,23 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли метил-3-((метилсульфонил)окси)циклобутан-1-карбоксилат (1,32 г, 6,35 ммоль) при к. т., затем добавляли карбонат калия (1,75 г, 12,70 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 18 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС и ТСХ. После завершения реакцию смесь развели водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), затем органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля 230-400 меш (20-25% EA/PE) с получением метил-3-[4-[4-((трет-бутоксикарбониламино)метил)]-3-метилфенил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ил]оксициклобутанкарбоксилата (1 г, 1,71 ммоль, выход 40,52%) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 467,38 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

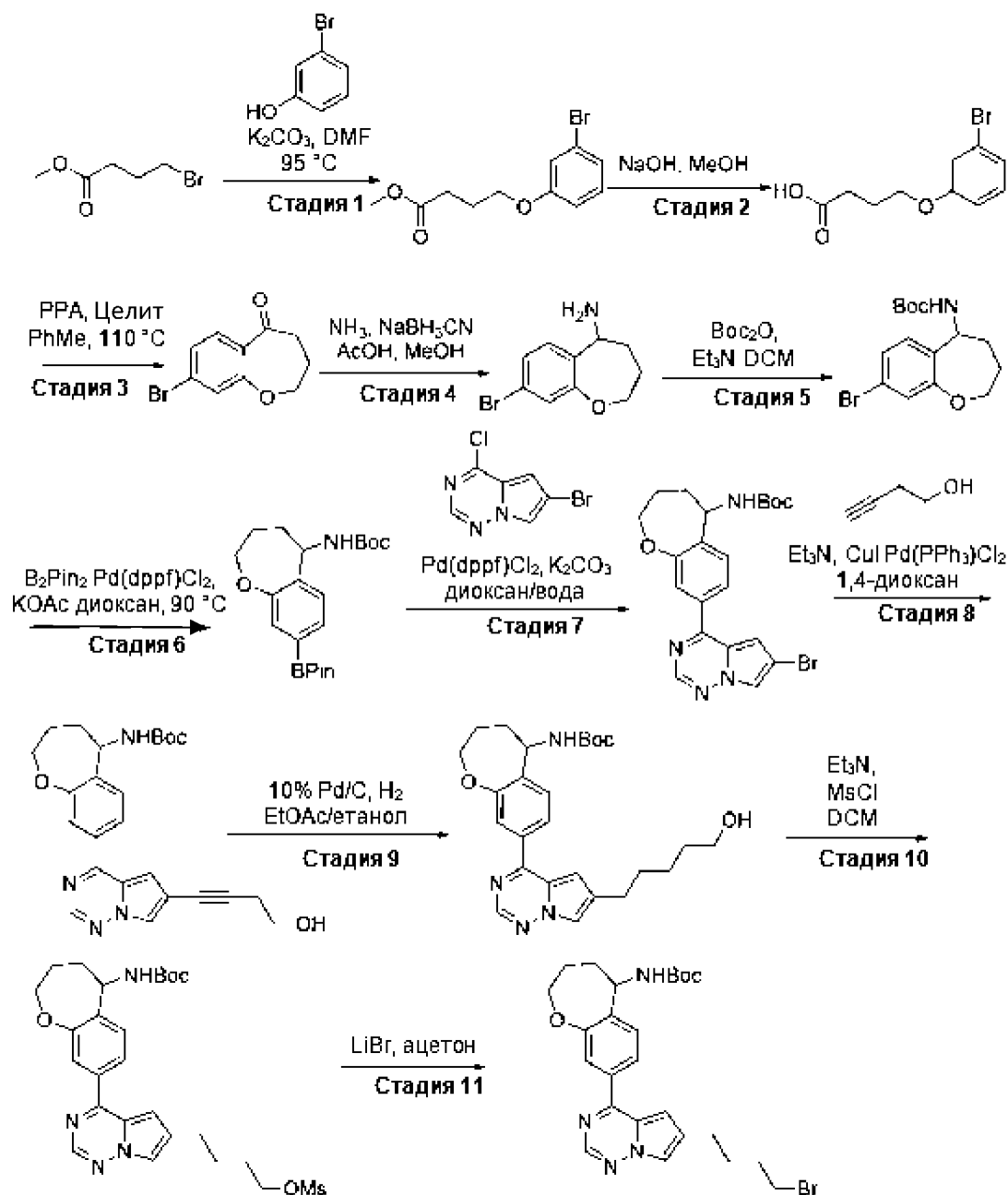
К перемешанному раствору метил-3-[4-[4-((трет-бутоксикарбониламино)метил)]-3-метилфенил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ил]оксициклобутанкарбоксилата (1 г, 2,14

ммоль) в THF (40 мл) медленно добавляли ЛАН в THF (2,4 М, 1,79 мл) при -78°C и перемешивали в течение около 1 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь гасили холодной водой (50 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным вакуумом с получением продукта трет-бутил-N-[[4-[6-[3-(гидроксиметил)циклобутокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,8 г, 1,53 ммоль, выход 71,49%) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 439,35 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[3-(гидроксиметил)циклобутокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1 г, 2,28 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,45 г, 3,42 ммоль) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь разводили DCM (100 мл) и промывали нас. раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта трет-бутил-N-[[4-[6-(3-формилциклобутокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (900 мг, 742,26 мкмоль, выход 32,55%) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 437,69 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез трет-бутил(8-(6-(4-бромбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)карбамата**



### Стадия-1:

К перемешанному раствору 3-бромфенола (20 г, 115,60 ммоль) и метил-4-бромбутаноата (25,20 г, 139,21 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (31,95 г, 231,20 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 1,5 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разводили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 400 мл). Органический слой промывали соевым раствором (200 мл), затем сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта с получением метил-4-(3-бромфенокси)бутаноата (23,8 г, 80,16 ммоль, выход 69,34%) в виде коричневой жидкости.



ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  272,10 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору метил-4-(3-бромфенокси)бутаноата (18 г, 65,90 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли 3 н водный раствор NaOH (70 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции MeOH удаляли концентрированием и разводили водой (100 мл). Реакционную массу подкисляли до pH= 2 с помощью конц. HCl (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 X 500 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(3-бромфенокси)бутановой кислоты (15 г, 54,53 ммоль, выход 82,74%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  257,25 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору полифосфорной кислоты (20 г) и целита (15 г) в толуоле (50 мл) добавляли 4-(3-бромфенокси)бутановую кислоту (5 г, 19,30 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 110°C. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой промывали этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали водой (200 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и полностью концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 230-400 диоксида кремния с элюированием 0 - 10% этилацетата в петролейном эфире с получением продукта 8-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензоксепин-5-она (2,5 г, 9,20 ммоль, выход 47,66%) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  241,08 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору 8-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензоксепин-5-она (3,9 г, 16,18 ммоль) в метаноле (65 мл) добавляли уксусную кислоту (1,13 г, 18,87 ммоль, 1,08 мл), 7 М аммиака в MeOH (16,18 ммоль, 67 мл) и цианоборгидрид натрия (2,21 г, 35,17 ммоль). Такую реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 12 ч в стальной бомбе. После завершения реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и продукт экстрагировали с помощью DCM (2x 50 мл), промывали водой (1x 25 мл) и солевым раствором (1 x 25 мл), а затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органический слой концентрировали в вакууме с получением остатка, очищали с помощью колоночной хроматографии с 80-100% EtOAc/PE в качестве элюента с получением 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-5-амин (1,8 г, 6,69 ммоль, выход 41,36%) в виде коричневого камедообразного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,45 (д, 1H, *J* = 8,4 Гц), 7,27 (дд, *J* = 8,4,8,4 Гц, 1H), 7,14-7,096 (м, 2H), 4,67 (т, *J*=18,1H), 4,23 (д, *J* = 12 Гц, 1H), 3,61 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 1,94-1,84 (м, 3H), 1,62 (т, *J* = 9,6

Гц, 2H).

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-5-амина (2,7 г, 11,15 ммоль) в сухом DCM (33,9 мл) по каплям добавляли триэтиламин (2,26 г, 22,30 ммоль, 3,11 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 30 минут и по каплям добавляли (Вос)<sub>2</sub>O (2,68 г, 12,27 ммоль, 2,82 мл) в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл) и органический слой отделяли. Органический слой дополнительно промывали водой (3 × 50 мл), солевым раствором (1 × 50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля (100/200 меш) и 40-50% этилацетата в гексане с получением трет-бутил-N-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-5-ил)карбамата (1,65 г, 4,34 ммоль, выход 38,91%) в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,45 (д, 1H, *J* = 8,4 Гц), 7,27 (дд, *J* = 8,4, 8,4 Гц, 1H), 7,14-7,096 (м, 2H), 4,67 (т, *J* = 18, 1H), 4,23 (д, *J* = 12 Гц, 1H), 3,61 (т, *J* = 9,6 Гц, 1H), 1,94-1,84 (м, 3H), 1,62 (т, *J* = 9,6 Гц, 2H), 1,46-1,37 (м, 12H).

#### Стадия-6:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-5-ил)карбамата (2 г, 5,84 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли В<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (1,56 г, 7,01 ммоль) и ацетат калия (1,43 г, 14,61 ммоль, 913,30 мкл), всю реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин перед добавлением PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42,76 мг, 58,44 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 90-95°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под высоким вакуумом. Остаток разводили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 200 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-N-[8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-5-ил]карбамата (1,7 г, 4,15 ммоль, выход 70,99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,42 (д, 1H, *J* = 8,4 Гц), 7,36 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,73 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,21 (т, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,55 (т, *J* = 10,0 Гц, 1H), 1,988-1,844 (м, 4H), 1,60 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 1,41 (д, *J* = 16,0 Гц, 9H), 1,27 (с, 14H), 1,16 (с, 3H).

#### Стадия-7:

К перемешанному раствору 6-бром-4-хлорпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазина (1,48 г, 6,37 ммоль) и трет-бутил-N-[8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-5-ил]карбамата (1,98 г, 5,09 ммоль) в воде (15 мл) и 1,4-диоксане

(60 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (2,20 г, 15,92 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин и добавляли одной порцией  $PdCl_2(dppf)$  (0,117 г, 159,16 мкмоль). Реакционную смесь снова дегазировали аргоном еще 15 минут, а затем реакционную смесь нагревали до  $60^\circ C$  в течение 12 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии над силикагелем (100/200 меш). Продукт элюировали 20-30% этилацетатом в гексане с получением трет-бутил-N-[8-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-5-ил]карбамата (2 г, 2,98 ммоль, выход 46,76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  459,54  $[M+H]^+$ .

#### Стадия-8:

К раствору трет-бутил(8-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)карбамата (500 мг, 1,09 ммоль) в 1,4-диоксане (15,21 мл) добавляли триэтиламин (330,44 мг, 3,27 ммоль, 455,16 мкл), бут-3-ин-1-ол (76,29 мг, 1,09 ммоль, 82,30 мкл) и  $CuI$  (20,73 мг, 108,85 мкмоль) при комнатной температуре при продувании. Реакционную смесь продували газообразным аргоном в течение 10 минут, а затем добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (38,20 мг, 54,43 мкмоль). Реакционную смесь продували аргоном дополнительно 5 мин и ее перемешивали при  $90^\circ C$  в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии с применением 230-400 меш диоксида кремния и 60-70% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением трет-бутил(8-(6-(4-гидроксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)карбамата (350 мг, 758,82 мкмоль, выход 69,71%) (2,5 г, 4,25 ммоль, выход 45,39%) в виде желтой камеди. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  449,66  $[M+H]^+$ .

#### Стадия-9:

К перемешанному раствору трет-бутил(8-(6-(4-гидроксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)карбамата (800 мг, 1,78 ммоль) в этилацетате (15 мл) и этаноле (5 мл) добавляли 10%  $Pd/C$  на 50% во влажном состоянии (800 мг, 1,78 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $H_2$  в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением неочищенной массы трет-бутил(8-(6-(4-гидроксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)карбамата (400 мг, 617,31 мкмоль, выход

34,61%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  453,61 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-10:

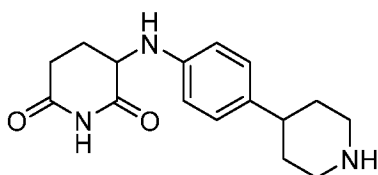
К перемешанному раствору трет-бутил(8-(6-(4-гидоксибутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)карбамата (300 мг, 662,92 мкмоль) в DCM (15 мл) добавляли TEA (67,08 мг, 662,92 мкмоль, 92,40 мкл), а затем добавляли MsCl (75,94 мг, 662,92 мкмоль, 51,41 мкл) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере. После завершения реакции гасили в воде (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 30 мл), затем промывали солевым раствором (1x30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением 4-(4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бутилметансульфоната (300 мг, 529,12 мкмоль, выход 79,82%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  531,65 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-11:

К перемешанному раствору 4-(4-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бутилметансульфоната (300 мг, 565,36 мкмоль) в ацетоне (10 мл) добавляли LiBr (49,10 мг, 565,36 мкмоль, 14,19 мкл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в инертной атмосфере. Завершение реакции подтверждали с помощью ЖХМС. После завершения реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта, который гасили в воде (15 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2x10 мл), промывали солевым раствором (1 x 15 мл). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил(8-(6-(4-бромбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)карбамата (200 мг, 299,74 мкмоль, выход 53,02%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  515,56 [M+H]<sup>+</sup>.

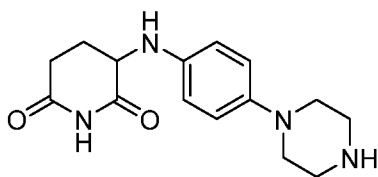
### III. Синтез предшественников DSM

Промежуточное соединение 3-((4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион получали согласно способу, описанному на странице 267 WO2018237026A1.

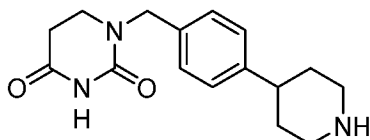


Промежуточное соединение 3-((4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиперидин-

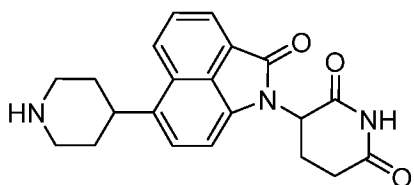
**2,6-дион** получали согласно способу, описанному на странице 268 WO2018237026A1.



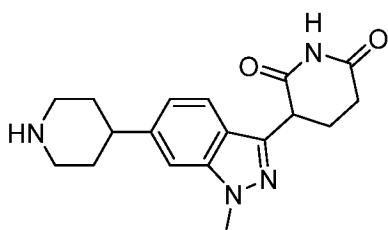
**Промежуточное соединение 1-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион** получали согласно способу, описанному на странице 353 WO2020132561A1.



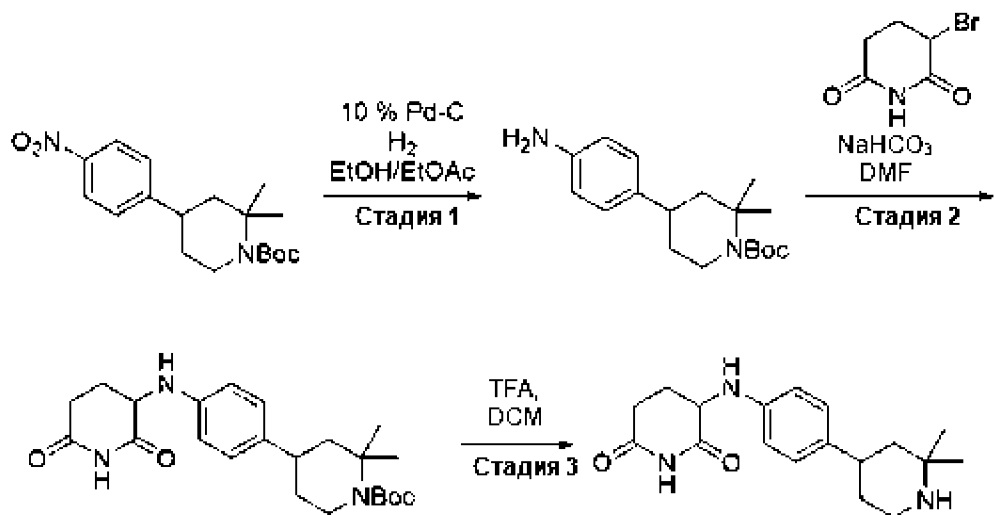
**Промежуточное соединение 3-(2-оксо-6-(пиперидин-4-ил)бензо[cd]индол-1(2H)-ил)пиперидин-2,6-дион** получали согласно способу, описанному на странице 203 WO2021127586 A1.



**Промежуточное соединение 3-(1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)пиперидин-2,6-дион** получали согласно способу, описанному на странице 197 WO2021127586 A1.



**Синтез 3-[4-(2,2-диметил-4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона**



### Стадия-1:

Раствор трет-бутил-6,6-диметил-4-(4-нитрофенил)-2,5-дигидропиридин-1-карбоксилата (2,3 г, 6,92 ммоль) и 10 вес. % палладия на углеродном носителе (736,43 мг, 6,92 ммоль) в этаноле (15 мл) и этилацетате (15 мл) перемешивали под давлением водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(4-аминофенил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,68 ммоль, выход 67,64%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  305,43 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

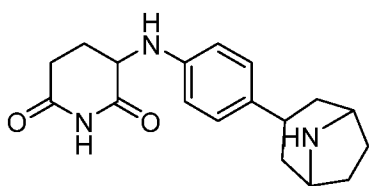
Раствор трет-бутил-4-(4-аминофенил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,2 г, 656,97 мкмоль), 3-бромпиперидин-2,6-диола (378,44 мг, 1,97 ммоль) и бикарбоната натрия (551,90 мг, 6,57 ммоль) в DMF (3 мл) продували аргоном в течение 15 минут. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и промывали этилацетатом (50 мл × 2). Фильтрат промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,18 г, 412,74 мкмоль, выход 62,82%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  416,36 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,41 ммоль) в DCM

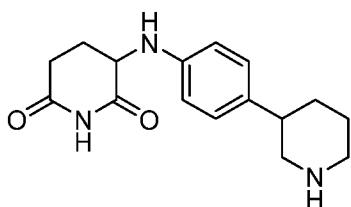
(15 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторуксусную кислоту, 99% (7,40 г, 64,90 ммоль, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением конечного продукта 3-[4-(2,2-диметил-4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (1 г, 2,22 ммоль, выход 92,21%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  316,39 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 3-[4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)анилино]пиперидин-2,6-дион** получали в процессе синтеза 3-[4-(2,2-диметил-4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона



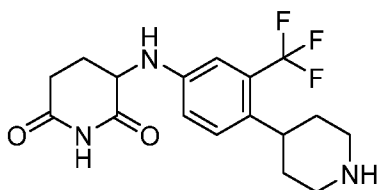
ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  314,36 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 3-((4-(пиперидин-3-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион** получали в процессе синтеза 3-[4-(2,2-диметил-4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона



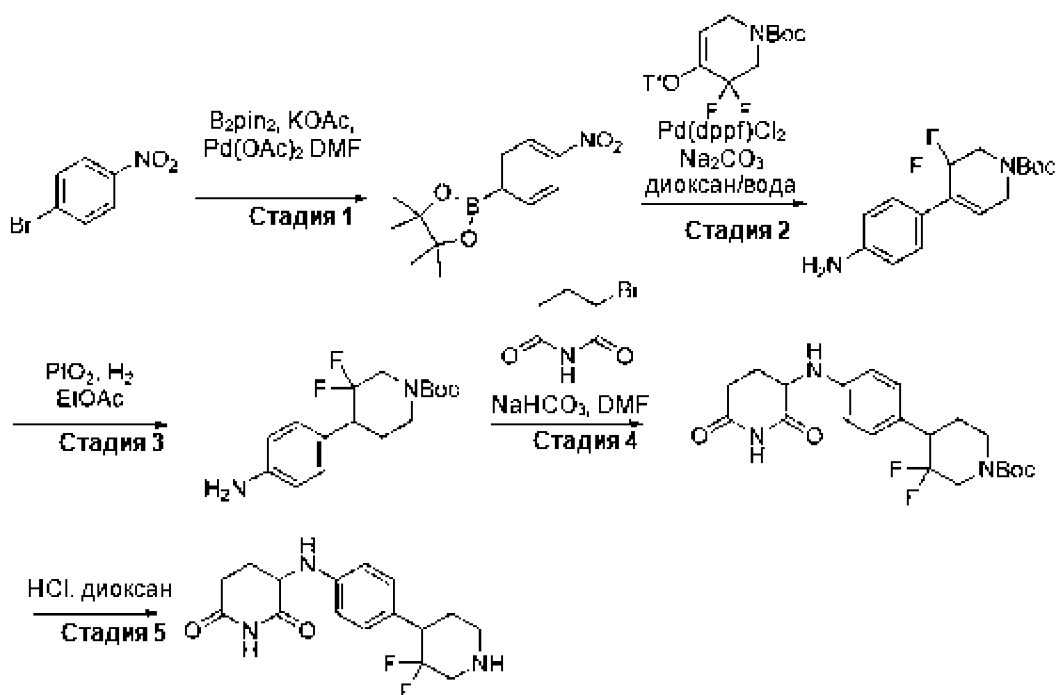
ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  288,36 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 3-((4-(пиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион** получали в процессе синтеза 3-[4-(2,2-диметил-4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона



ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  245,10 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 3-[4-(3,3-дифтор-4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона**



### Стадия-1:

К перемешанному раствору 1-бром-4-нитробензола (5 г, 24,75 ммоль, 2,56 мл) в DMF (40 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (6,91 г, 27,23 ммоль) и ацетат калия (6,07 г, 61,88 ммоль). Полученную смесь продували газообразным аргонem в течение 30 минут перед добавлением ацетата палладия (166,71 мг, 742,55 мкмоль) и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 6 часов. После завершения реакции, как определено с помощью ТСХ, смесь выливали в холодную воду (100 мл) и полученное твердое вещество фильтровали и сушили под высоким вакуумом с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолана (3,5 г, 9,84 ммоль, выход 40%) в виде коричнево-черного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (д, J= 8,8 Гц, 2H), 7,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 1,37 (с, 12H).

### Стадия-2:

В герметичной пробирке к раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (8,0 г, 21,78 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолана (7,05 г, 28,32 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляли карбонат натрия (4,62 г, 43,56 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,59 г, 2,18 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 55 °C в течение 3 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции смесь промывали водой и экстрагировали с помощью этилацетата (3×250 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при



пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (4,4 г, 11,64 ммоль, выход 53%) в виде камедобразного твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,74 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,83 (шир. с, 1H), 4,22 (шир. с, 2H), 3,97 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитрофенил)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (9,0 г, 26,45 ммоль) в этилацетате (100 мл) добавляли оксид платины (IV) (6,01 г, 26,45 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и снова заполнили газообразным водородом с помощью водорода в пневмокамере, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, как показано ТСХ, реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-4-(4-аминофенил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (5,4 г, 14,63 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  257,2 [ $\text{M} - \text{tBu} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

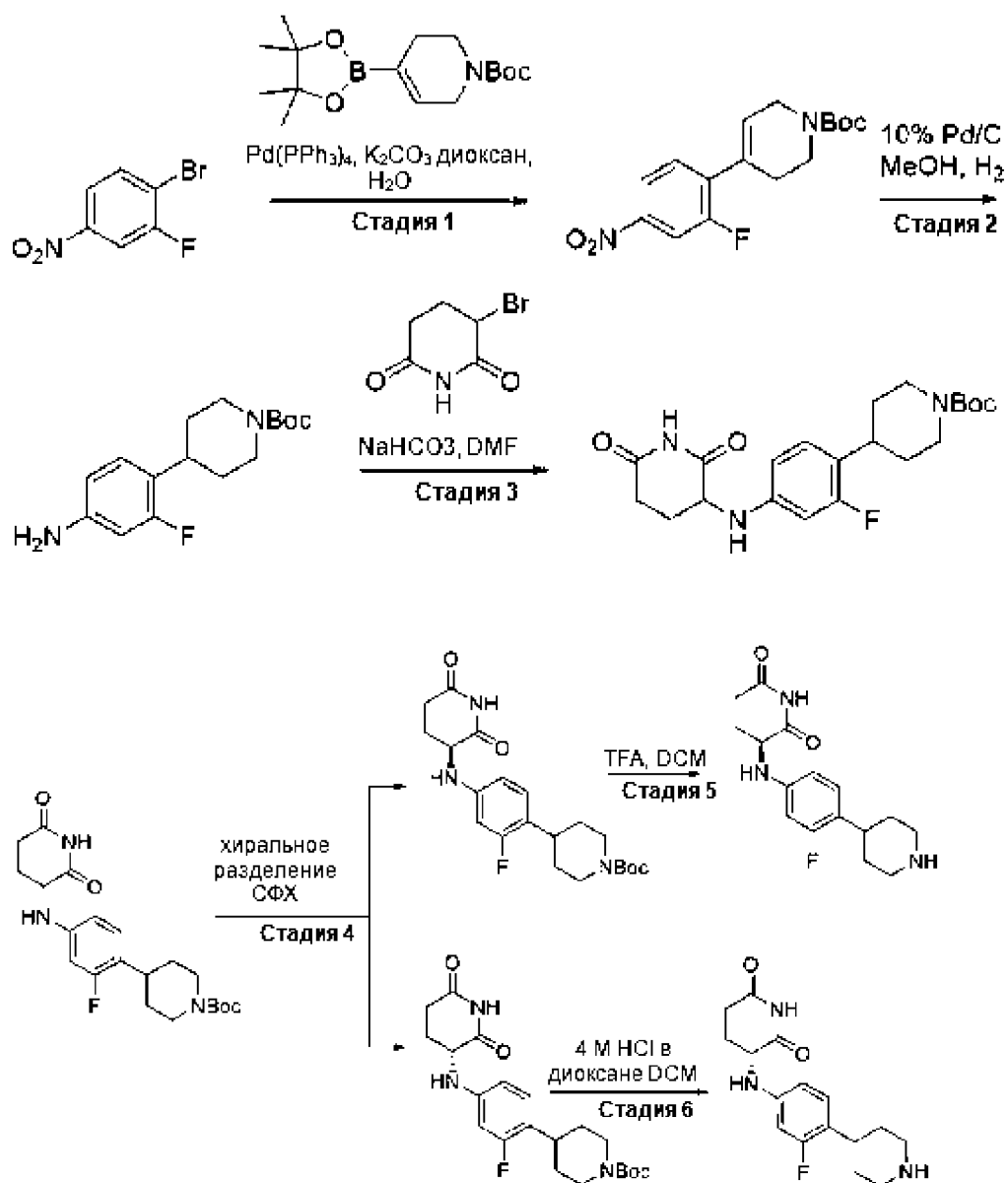
К перемешанному раствору трет-бутил-4-(4-аминофенил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 16,01 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (9,22 г, 48,02 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли бикарбонат натрия (8,07 г, 96,04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 15% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (5,17 г, 11,77 ммоль, выход 74%). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  422,24 [ $\text{M} - \text{H}$ ]<sup>-</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,18 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl (4 M, 5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0-28°C в течение 2 часов и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После

завершения реакции реакцию смесь концентрировали досуха и промывали диэтиловым эфиром (10 мл×2) с получением 3-[4-(3,3-дифтор-4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (0,4 г, 1,06 ммоль, выход 89%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 324,09 [M + H]<sup>+</sup>.

### Синтез (3S)-3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона и (3R)-3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

Раствор 1-бром-2-фтор-4-нитробензола (6 г, 27,27 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (8,43 г, 27,27 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (15 мл) в круглодонной колбе продували газообразным аргонem в течение 10 минут, а затем добавляли карбонат калия,

гранулированный (11,31 г, 81,82 ммоль). Раствор продували газообразным аргоном еще 20 минут перед добавлением Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,58 г, 1,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 150 мл). Объединенный органический слой концентрировали *в вакууме* и очищали с помощью колоночной хроматографии с прямой фазой (диоксид кремния Devisil, 5% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(2-фтор-4-нитрофенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,95 г, 18,27 ммоль, выход 67,01%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 267,15 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(2-фтор-4-нитрофенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (3 г, 9,31 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли палладий, 10% на углеродном носителе, тип 487, сухой (3 г, 28,19 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при этой температуре в атмосфере водорода и за ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения трет-бутил-4-(4-амино-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 5,95 ммоль, выход 63,88%) в виде пурпурного твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 239,30 [M-*t*Bu +H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

В герметичной пробирке раствор трет-бутил-4-(4-амино-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 8,49 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (4,08 г, 21,23 ммоль) в DMF (40 мл) перемешивали в течение 10 минут перед добавлением бикарбоната натрия (3,57 г, 42,46 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС и ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния Devisil, 0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 3,64 ммоль, выход 42,86%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 404,3 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-4:

Рацемическое соединение трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-

фторфенил]пиперидин-1-карбоксилат (800 мг, 1,97 ммоль) отделяли с помощью колонки для хиральной СЖХ с получением **пика-1** (380 мг, 927,83 мкмоль, выход 47,02%) в виде грязно-белого твердого вещества и **пика-2** (360 мг, 879,00 мкмоль, выход 44,55%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Условия СЖХ

УМС Cellulose-SC [250×30 мм, 5 микрон]

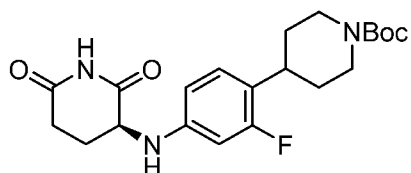
Подвижная фаза: 40% IPA-CO<sub>2</sub>

скорость потока: 120 мл/мин

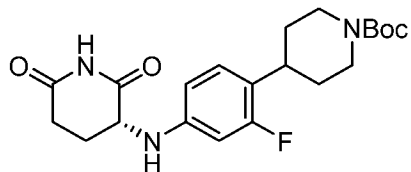
время цикла: 7,6 мин

обратное давление: 100 бар

УФ: 210 нм



**Пик-1:** трет-бутил-4-[4-[[*(3S)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилат. э. и. >99,99%. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 404,2 [M-H]<sup>-</sup>.



**Пик-2:** трет-бутил-4-[4-[[*(3R)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилат. э. и. >99,99%. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 406,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-5:**

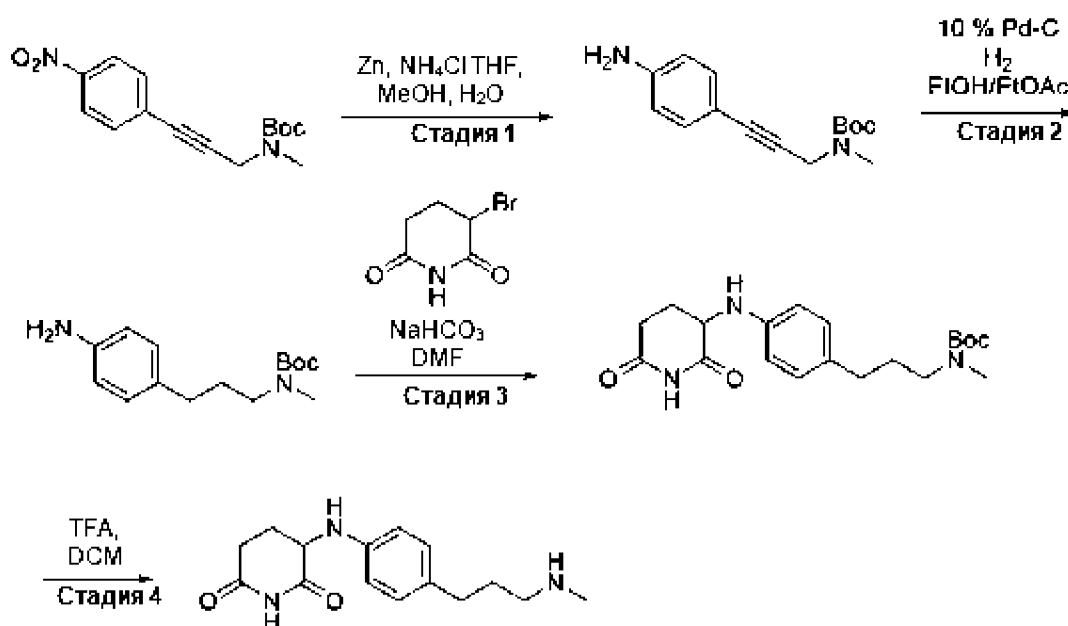
К перемешанному раствору трет-бутил-4-[4-[[*(3S)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,1 г, 246,63 мкмоль) в DCM (15 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (740,00 мг, 6,49 ммоль, 0,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением (*3S*)-3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (0,100 г, 223,91 мкмоль, выход 90,79%) в виде светло-голубого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 306,35 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-6:**

В одnogорлой круглодонной колбе объемом 50 мл к раствору трет-бутил-4-[4-[[*(3R)*-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-2-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 4,44

ммоль) в сухом DCM (8 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов при наблюдении с помощью СВЭЖХ. После расходования исходного материала реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (20 мл) и сушили с пониженным давлением с получением (3R)-3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (1,5 г, 4,32 ммоль, выход 97,26%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР+):  $m/z$  306,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-[4-[3-(метиламино)пропил]анилино]пиперидин-2,6-диоона



#### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-метил-N-[3-(4-нитрофенил)проп-2-инил]карбамата (9,2 г, 31,69 ммоль) в THF (40 мл), метаноле (40 мл) и воде (20 мл) при 0°C добавляли цинк (41,44 г, 633,80 ммоль) и гидрохлорид аммония (33,90 г, 633,80 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до остатка. К остатку добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 15% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[3-(4-аминофенил)проп-2-инил]-N-метилкарбамата (8,50 г, 29,39

ммоль, выход 92,73%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  261,40 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[3-(4-аминофенил)проп-2-инил]-N-метилкарбамата (8 г, 30,73 ммоль) в этилацетате (100 мл) и этаноле (100 мл) при комнатной температуре добавляли 10 вес. % палладия на углеродном носителе (10 г, 93,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в атмосфере водорода. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[3-(4-аминофенил)пропил]-N-метилкарбамата (5,9 г, 20,68 ммоль, выход 67,29%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  265,32 [M+H]<sup>+</sup>.

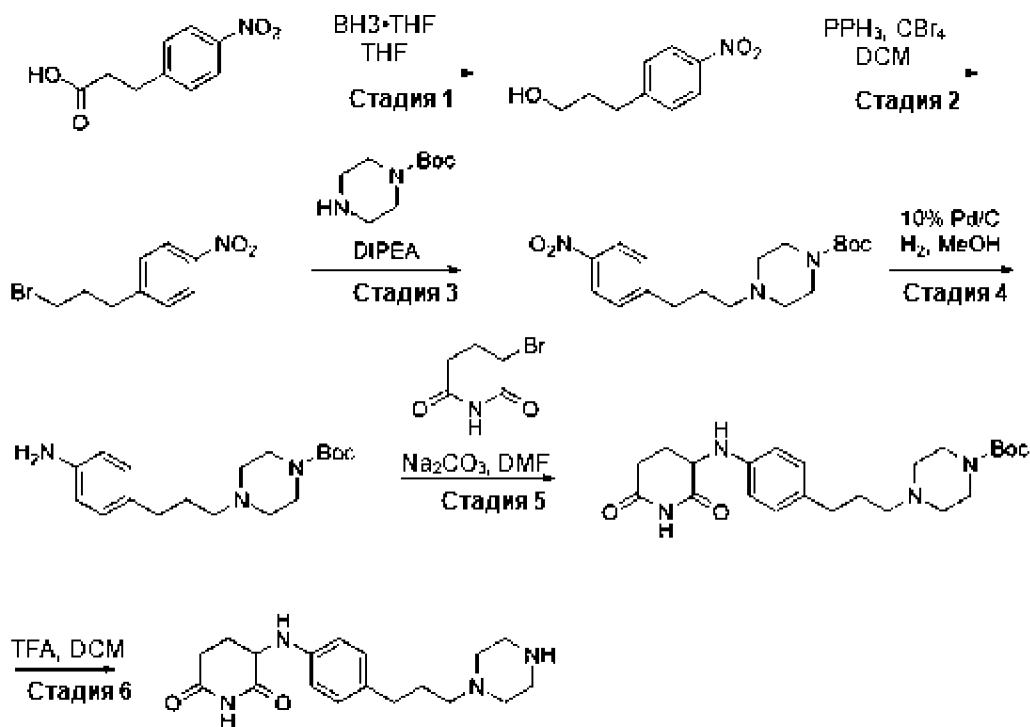
#### Стадия-3:

Высушенную в сушильном шкафу герметичную пробирку (50 мл) заполняли трет-бутил-N-[3-(4-аминофенил)пропил]-N-метилкарбаматом (600 мг, 2,27 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-дионом (522,95 мг, 2,72 ммоль) в DMF (5 мл). Бикарбонат натрия (571,99 мг, 6,81 ммоль) добавляли при комнатной температуре и смесь перемешивали при 85°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед (200 г), экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 150 мл); объединенные органические вещества затем промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (100 г «snar», диоксид кремния 230 × 400 меш, 80-90% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропил]-N-метилкарбамата (500 мг, 972,14 мкмоль, выход 42,83%) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  374,2[M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропил]-N-метилкарбамата (0,5 г, 1,33 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (5,92 г, 51,92 ммоль, 4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт промывали эфиром с получением 3-[4-[3-(метиламино)пропил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (0,4 г, 886,36 мкмоль, выход 66,56%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  276,41 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез 3-[4-(3-пиперазин-1-илпропил)анилино]пиперидин-2,6-диона



### Стадия-1:

К перемешанному раствору 3-(4-нитрофенил)пропановой кислоты (10 г, 51,24 ммоль) в THF (100 мл) добавляли боран в растворе тетрагидрофурана (1 М, 10 мл) в атмосфере азота при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь разводили ледяной водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-(4-нитрофенил)пропан-1-ола (9 г, 47,19 ммоль, выход 92,10%) в виде неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без любой очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  182,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

Газообразный аргон продували через раствор 3-(4-нитрофенил)пропан-1-ола (3 г, 16,56 ммоль) и трифенилфосфина (17,37 г, 66,24 ммоль) в DCM (50 мл) в течение 15 минут, а затем к реакционной смеси добавляли тетрабромид углерода (21,97 г, 66,24 ммоль, 6,42 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 27°C в течение 3 часов. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(3-бромпропил)-4-нитробензола (3,5 г, 13,62 ммоль, выход 82,26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sup>6</sup>) δ 7,21 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,57 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,57 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,90 (т, J = 7,6 Гц, 2H).

### Стадия-3:

К раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (915,67 мг, 4,92 ммоль) в ацетонитриле (15 мл), помещенному в круглодонную колбу объемом 100 мл, добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,59 г, 12,29 ммоль, 2,14 мл) и 1-(3-бромпропил)-4-нитробензол (1 г, 4,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, которую разводили этилацетатом, промывали водой. Собранный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100-230 меш, 20-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[3-(4-нитрофенил)пропил]пиперазин-1-карбоксилата (1,14 г, 3,01 ммоль, выход 73,56%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  350,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К раствору трет-бутил-4-[3-(4-нитрофенил)пропил]пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,86 ммоль) в метаноле (15 мл), помещенному в круглодонную колбу объемом 100 мл, добавляли Pd/C (143,21 мг, 2,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере водорода в пневмокамере в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС и ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Собранный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения трет-бутил-4-[3-(4-аминофенил)пропил]пиперазин-1-карбоксилата (0,9 г, 2,75 ммоль, выход 96,03%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  320,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К раствору трет-бутил-4-[3-(4-аминофенил)пропил]пиперазин-1-карбоксилата (0,9 г, 2,82 ммоль) в DMF (15 мл), помещенному в круглодонную колбу объемом 50 мл, добавляли бикарбонат натрия (591,71 мг, 7,04 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-дион (703,27 мг, 3,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили этилацетатом и промывали водой. Собранный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100-230 меш, 40-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропил]пиперазин-1-карбоксилата (0,5 г, 865,78 мкмоль, выход 30,73%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  431,7 [M+H]<sup>+</sup>.

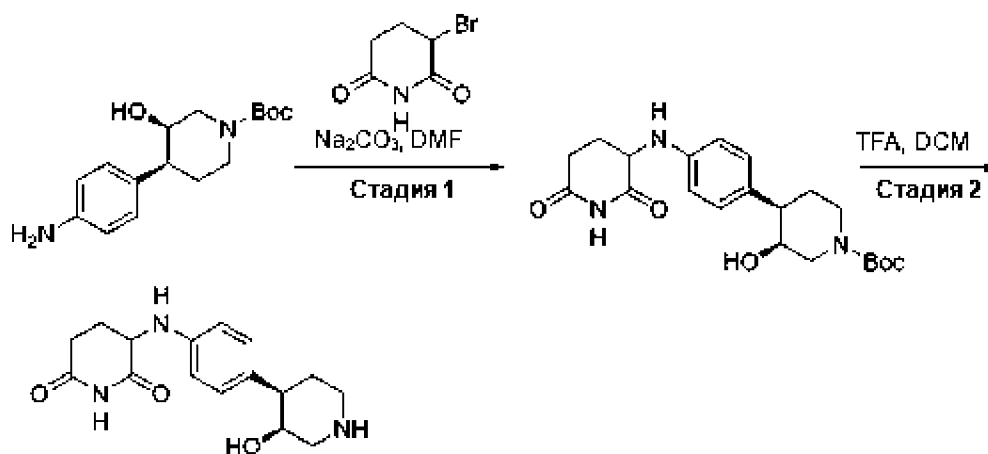
#### Стадия-6:

К раствору трет-бутил-4-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-



пиперидил)амино]фенил]пропил]пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 185,81 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане, 2 мл) в атмосфере азота при 0°C и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) с получением 3-[4-(3-пиперазин-1-илпропил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,05 г, 88,58 мкмоль, выход 47,67%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  331,5 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-((4-((3*S*,4*R*)-3-гидроксипиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

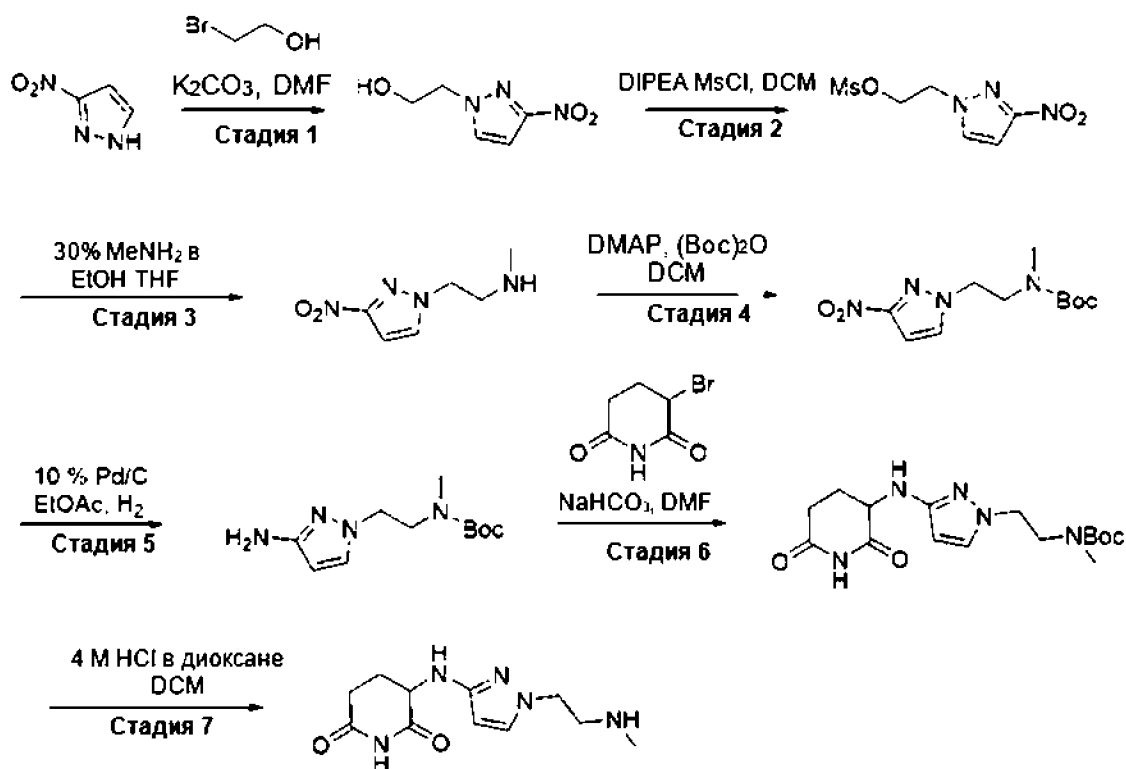
К перемешанному раствору трет-бутил(3*R*,4*S*)-4-(4-аминофенил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,42 ммоль) в сухом DMF (7 мл) добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (1,97 г, 10,26 ммоль), а затем добавляли бикарбонат натрия (2,87 г, 34,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (1 × 20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии над силикагелем 230-400 меш (0-70% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента) с получением продукта трет-бутил(3*R*,4*S*)-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,13 ммоль, выход 62,32%). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  402,44 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил(3*R*,4*S*)-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0,300 г, 743,55 мкмоль) в

DCM (20 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (38,94 ммоль, 3,00 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (2 X 20 мл), затем снова сушили с получением 3-[4-[(3*R*,4*S*)-3-гидрокси-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диона (0,280 г, 637,31 мкмоль, выход 85,71%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 304,15 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-[[1-[2-(метиламино)этил]пиразол-3-ил]амино]пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

К раствору 3-нитро-1H-пиразола (10 г, 88,44 ммоль) в THF (100 мл) добавляли 2-бромэтанол (16,58 г, 132,66 ммоль, 9,42 мл) и карбонат калия, безводный, 99% (30,56 г, 221,09 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 70°C и перемешивали в течение 12 часов. Затем реакционную смесь концентрировали с получением остаточной массы, которую растворяли в этилацетате (250 мл) и промывали водой (1 × 100 мл), солевым раствором (1 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта 2-(3-нитропиразол-1-ил)этанола (9 г, 51,55 ммоль, выход 58,29%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 158,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К раствору 2-(3-нитропиразол-1-ил)этанола (10 г, 63,64 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (12,34 г, 95,46 ммоль, 16,63 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (10,94 г, 95,46 ммоль, 7,39 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разводили DCM (700 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (500 мл) и промывали водным солевым раствором (300 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта 2-(3-нитропиразол-1-ил)этилметансульфоната (14 г, 47,62 ммоль, выход 74,82%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без любой очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  236,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

В герметичной пробирке к перемешанному раствору 2-(3-нитропиразол-1-ил)этилметансульфоната (7 г, 29,76 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли метиламин, 33 вес.% раствор в абсолютном этаноле (29,76 ммоль, 35 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного соединения N-метил-2-(3-нитропиразол-1-ил)этанамина (4,5 г, 10,31 ммоль, выход 34,66%) в виде коричневой камеди, которую использовали на следующей стадии без любой очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  171,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-4:

К раствору N-метил-2-(3-нитропиразол-1-ил)этанамина (7 г, 41,14 ммоль) в сухом DCM (70 мл) добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (5,03 г, 41,14 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 5 минут и по каплям добавляли трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (13,47 г, 61,70 ммоль, 14,16 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, как наблюдали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь гасили ледяной водой (200 мл) и органический слой отделяли. Органический слой промывали водой (3x 100 мл), солевым раствором (1x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш) с получением трет-бутил-N-метил-N-[2-(3-нитропиразол-1-ил)этил]карбамата (6 г, 18,65 ммоль, выход 45,33%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  293,4 [M+Na]<sup>+</sup>.

### Стадия-5:

К раствору трет-бутил-N-метил-N-[2-(3-нитропиразол-1-ил)этил]карбамата (6 г,

22,20 ммоль) в этилацетате (60 мл) добавляли палладий, 10% на углеродном носителе, типа 487, сухой (2,36 г, 22,20 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода под давлением баллона в течение 32 ч. Далее ее фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[2-(3-аминопиразол-1-ил)этил]-N-метилкарбамата (5 г, 19,35 ммоль, выход 87,17%) в виде бесцветного геля, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  241,2 [M+H]<sup>+</sup>.

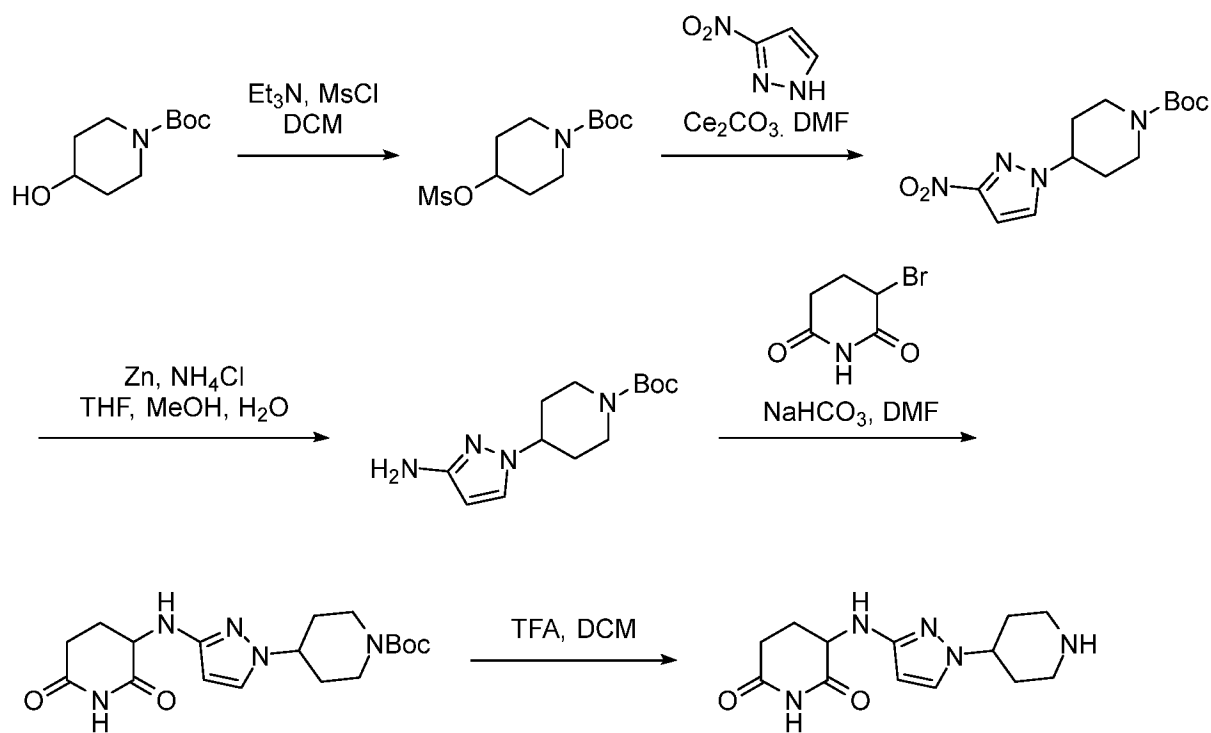
#### Стадия-6:

К раствору трет-бутил-N-[2-(3-аминопиразол-1-ил)этил]-N-метилкарбамата (1,6 г, 6,66 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (3,84 г, 19,97 ммоль) в DMF (16 мл) добавляли бикарбонат натрия (3,36 г, 39,95 ммоль, 1,55 мл) в герметичной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду. Продукт экстрагировали с использованием EtOAc и органический слой промывали охлажденным соевым раствором с получением неочищенного продукта. Его очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[2-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиразол-1-ил)этил]-N-метилкарбамата (1,8 г, 4,00 ммоль, выход 60,01%) в виде зеленой камеди. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  350,3 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-7:

К раствору трет-бутил-N-[2-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиразол-1-ил)этил]-N-метилкарбамата (0,25 г, 711,44 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли 4 M раствор хлороводорода в диоксане (2,5 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) с получением 3-[[1-[2-(метиламино)этил]пиразол-3-ил]амино]пиперидин-2,6-диона (0,15 г, 459,64 мкмоль, выход 64,61%) в виде светло-голубого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  252,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-[[1-(4-пиперидил)пиразол-3-ил]амино]пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

К раствору трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (30 г, 149,06 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли триэтиламин (150,83 г, 1,49 моль, 207,76 мл) и перемешивали в течение 5 минут. К реакционной смеси добавляли мезилхлорид (25,61 г, 223,59 ммоль, 17,31 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 27°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (100 мл × 3). Органический слой промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилата (40 г, 136,03 ммоль, выход 91,26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,21 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,57 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,57 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,90 (т, J = 7,6 Гц, 2H).

#### Стадия-2:

К раствору 3-нитро-1H-пиразола (10 г, 88,44 ммоль) и трет-бутил-4-метилсульфонилоксипиперидин-1-карбоксилата (37,06 г, 132,66 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли карбонат цезия (86,44 г, 265,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 65°C. Затем реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (30%-40% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(3-нитропиразол-1-

ил)пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 11,88 ммоль, выход 13,43%) в виде белого полужидкого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  241,2 [[M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]+H]+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К раствору трет-бутил-4-(3-нитропиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 13,50 ммоль) в THF (20 мл) и метаноле (20 мл) добавляли NH<sub>4</sub>Cl (14,44 г, 269,98 ммоль) в воде (5 мл), а затем добавляли суспензию цинка (8,83 г, 134,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции смесь пропускали через слой целита и фильтрат разводили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (250 мл). Органический слой отделяли и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органический слой выпаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния Devisil, 0-100% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-4-(3-аминопиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 6,57 ммоль, выход 48,68%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  211,2 [[M-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]+H]+H]<sup>+</sup>.

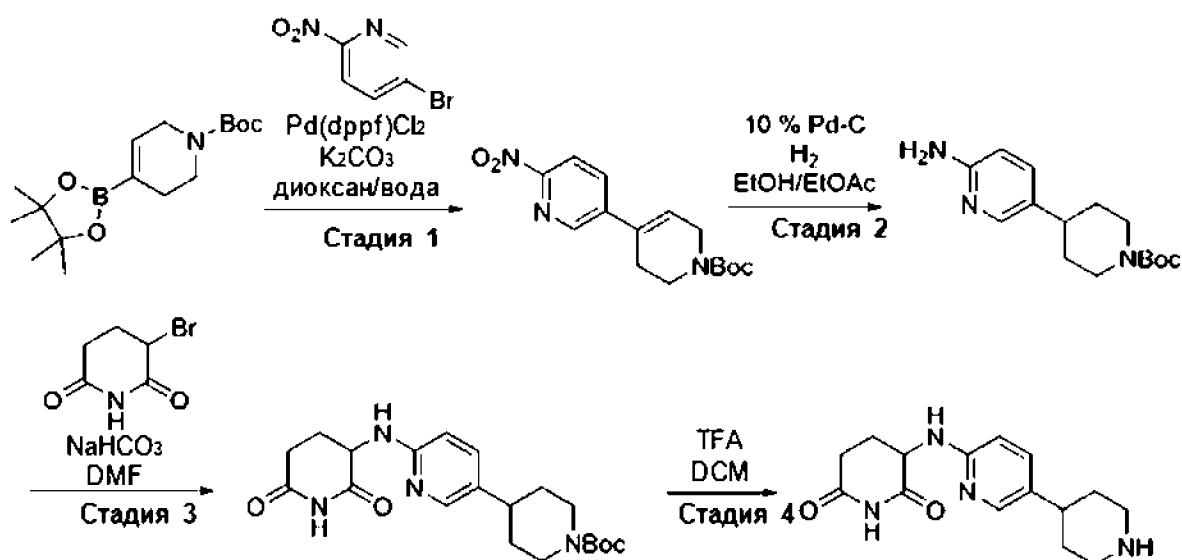
#### Стадия-4:

К раствору трет-бутил-4-(3-аминопиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 7,51 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диола (4,33 г, 22,53 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (6,31 г, 75,09 ммоль) в герметичной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 часов. После завершения реакции смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали холодным солевым раствором с получением неочищенного продукта. Его очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой над целитом с помощью 10% муравьиной кислоты в воде с получением трет-бутил-4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,84 ммоль, выход 37,83%) в виде светло-пепельного твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  378,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К раствору трет-бутил-4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,900 г, 2,38 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (271,89 мг, 2,38 ммоль, 183,71 мкл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и растирали с диэтиловым эфиром (100 мл) с получением 3-[[1-(4-пиперидил)пиразол-3-ил]амино]пиперидин-2,6-диола (0,900 г, 1,61 ммоль, выход 67,51%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  278,5 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-2,6-диола



### Стадия-1:

К раствору 5-бром-2-нитропиридина (15 г, 73,89 ммоль) в диоксане (150 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (25,13 г, 81,28 ммоль), карбонат калия, безводный, 99% (30,64 г, 221,68 ммоль) в воде (30 мл). Смесь продували газообразным азотом в течение 20 минут перед добавлением Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,70 г, 3,69 ммоль) и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 4 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили холодной водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(6-нитро-3-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (18 г, 57,18 ммоль, выход 77,39%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  306,42[M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(6-нитро-3-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5 г, 16,38 ммоль) в этилацетате (50 мл) добавляли палладий, 10% на углеродном носителе, тип 487, сухой (4,36 г, 40,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-(6-амино-3-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (4,4 г, 15,45 ммоль, выход 94,35%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  278,46 [M+H]<sup>+</sup>.

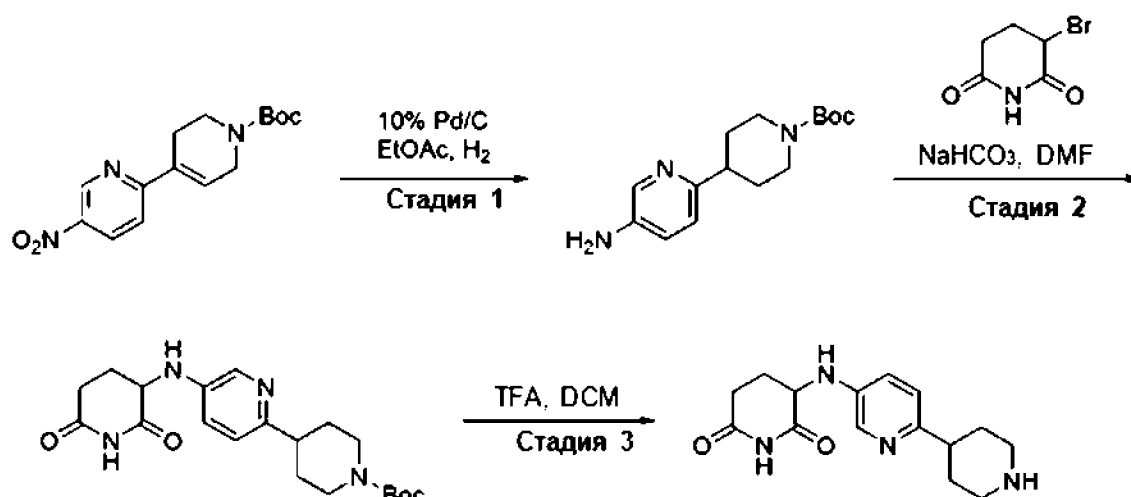
### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(6-амино-3-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 7,21 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли бикарбонат натрия (6,06 г, 72,11 ммоль), а затем 3-бромпиперидин-2,6-дион (13,85 г, 72,11 ммоль) в атмосфере аргона в герметичной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 30 минут. Твердый продукт отделяли фильтрацией и промывали водой и петролейным эфиром. Продукт в фильтрате экстрагировали с помощью этилацетата. Твердый продукт затем растворяли в дихлорметане/метаноле (5/1) и объединяли с экстрагированным продуктом в этилацетате. Его сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-пиридил]пиперидин-1-карбоксилата (2,8 г, 4,61 ммоль, выход 63,97%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  389,25 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К раствору трет-бутил-4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-пиридил]пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,83 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (322,88 мг, 2,83 ммоль, 218,16 мкл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) с получением 3-[[5-(4-пиперидил)-2-пиридил]амино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (1,1 г, 2,05 ммоль, выход 72,41%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  289,47 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез 3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-диона





### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(5-нитро-2-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (10 г, 32,75 ммоль) в этилацетате (100 мл) добавляли 10 вес.% палладий на углеродном носителе, тип 487, сухой (3,49 г, 32,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш, 0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(5-амино-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (7 г, 23,47 ммоль, выход 71,66%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  276,24 [M-H]<sup>-</sup>.

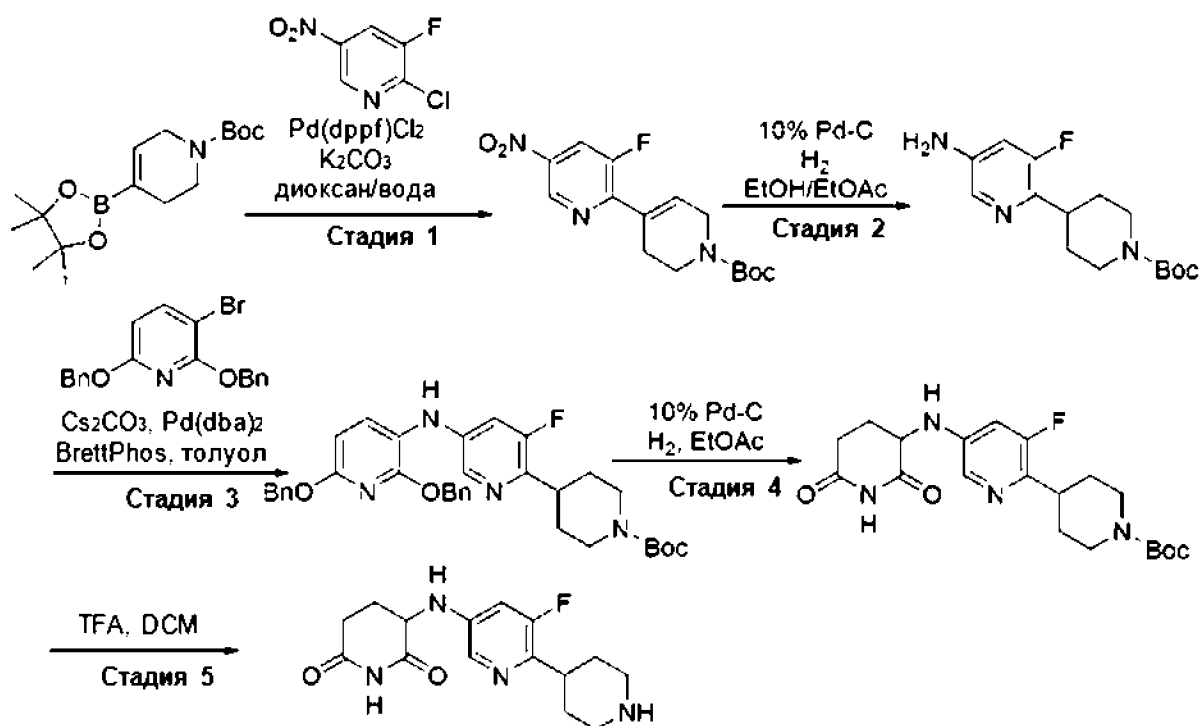
### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(5-амино-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (6,5 г, 23,44 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (13,50 г, 70,31 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли бикарбонат натрия (19,69 г, 234,35 ммоль) в герметичной пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду и продукт экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали холодным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилата (2,84 г, 6,40 ммоль, выход 27,32%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  387,28 [M-H]<sup>-</sup>.

### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,57 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (5,92 г, 51,92 ммоль, 4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь выпаривали с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром и концентрировали в вакууме с получением 3-[[6-(4-пиперидил)-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-диона (700 мг, 2,03 ммоль, выход 78,74%) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  289,46 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез 3-((5-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-диона



### Стадия-1:

К раствору бензил-2-хлор-3-фтор-5-нитропиридина (10 г, 56,65 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (26,27 г, 84,97 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (25 мл) добавляли карбонат калия, безводный, 99% (23,49 г, 169,94 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,07 г, 2,83 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном дополнительно 5 минут и ее перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Далее реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 230-400 меш силикагеля и 0-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением трет-бутил-4-(3-фтор-5-нитро-2-пиридил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (18 г, 48,99 ммоль, выход 86,49%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 322,40 [M-H]<sup>+</sup>

### Стадия-2:

Перемешанный раствор трет-бутил-4-(3-фтор-5-нитро-2-пиридил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (5 г, 15,46 ммоль) в этаноле (25 мл) и этилацетате (25 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Добавляли палладий, 10% на углеродном

носителе, тип 487, сухой (5 г) до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере  $H_2$  под давлением баллона. После завершения реакции его фильтровали через целитный слой, промывали EtOH и EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и 0-100% EA-PE в качестве элюента с получением трет-бутил-4-(5-амино-3-фтор-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 12,60 ммоль, выход 81,45%). ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  296,56 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадия-3:

К раствору 2,6-добензилокси-3-бромпиридина (13 г, 35,11 ммоль) и трет-бутил-4-(5-амино-3-фтор-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (8,30 г, 28,09 ммоль) в толуоле (130 мл) добавляли карбонат цезия (14,87 г, 45,65 ммоль) при к. т. Реакционную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 10 минут и добавляли Pd(dba)<sub>2</sub> (1,61 г, 1,76 ммоль), BrettPhos (942,36 мг, 1,76 ммоль). Реакционную смесь дегазировали газообразным азотом дополнительно 5 минут и ее перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (150 мл). Органический слой промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле Davisil (0-40% EA-PE в качестве элюента) с получением трет-бутил-4-[5-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-3-фтор-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилата (9 г, 13,39 ммоль, выход 38,14%) в качестве коричневой камеди. ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  586,62 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадия-4:

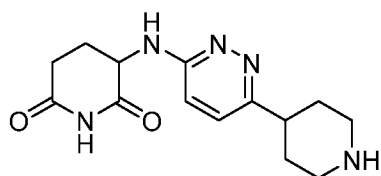
Перемешанный раствор трет-бутил-4-[5-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-3-фтор-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилата (9 г, 15,39 ммоль) в EtOAc (100 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. 10% палладий на углеродном носителе, 60% во влажном состоянии (9 г) добавляли до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч при 25°C в атмосфере  $H_2$  под давлением 60 фунт/кв. дюйм (шейкер Парра). После завершения реакции его фильтровали через слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) и 0-100% EA-PE в качестве элюента с получением трет-бутил-4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилата (5,5 г, 13,29 ммоль, выход 86,33%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  407,09 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-

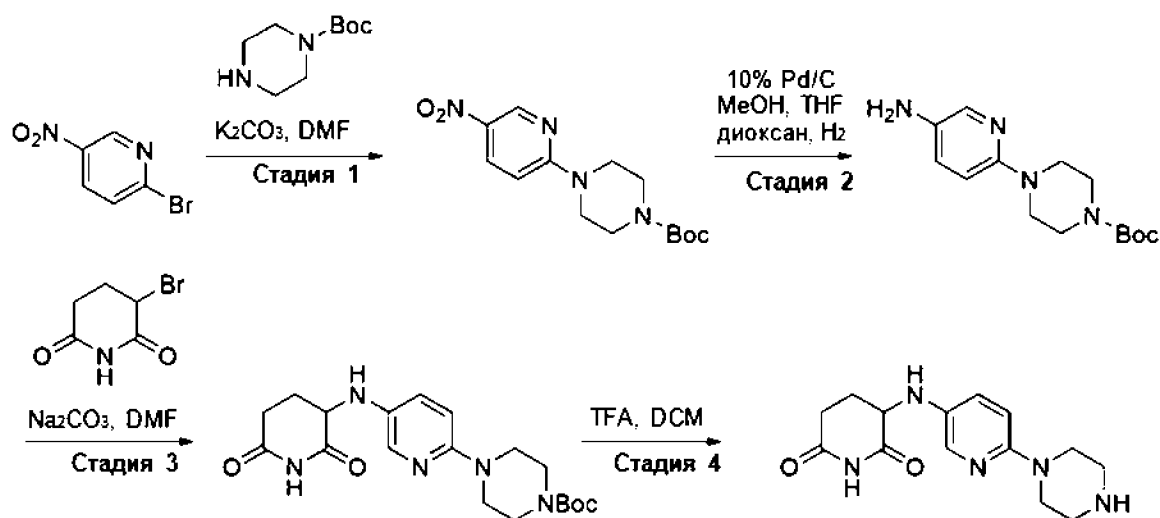
фтор-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилата (240 мг, 590,48 мкмоль) в DCM (5 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) в инертной атмосфере. Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при к. т. в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (3x5 мл) с получением TFA соли 3-[[5-фтор-6-(4-пиперидил)-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-диона (220 мг, 492,07 мкмоль, выход 83,33%) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 307,11 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-дион** получали в основном на основании синтеза 3-[[6-(4-пиперидил)-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-диона



ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 290,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 3-[[6-(пиперазин-1-ил-3-пиридил)амино]пиперидин-2,6-диона**



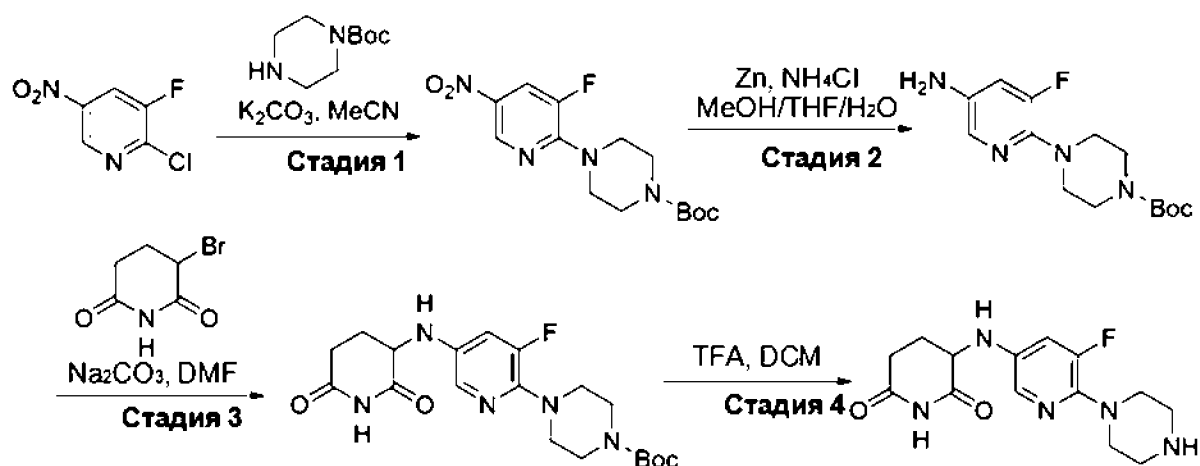
**Стадия-1:**

К перемешанному раствору 2-бром-5-нитропиридина (12 г, 59,12 ммоль) в DMF (120 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (14,31 г, 76,85 ммоль), а затем карбонат калия (8,17 г, 59,12 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ.

После завершения реакцию смесь разводили водой (500 мл) и фильтровали. Полученный остаток промывали пентаном (100 мл) и сушили в вакууме с получением соединения трет-бутил-4-(5-нитропиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (15 г, 46,22 ммоль, выход 78,18%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  209,40 [M-Вос+H]<sup>+</sup>.

Процедуры со стадии 2 до стадии 4 идентичны синтезу промежуточного соединения 3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-диона и продукт 3-[[6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)амино]пиперидин-2,6-дион подтверждали с помощью ЖХМС. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  290,45 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-((5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (26,38 г, 141,62 ммоль) в MeCN (41,45 мл) добавляли карбонат калия (19,57 г, 141,62 ммоль, 8,55 мл) и 2-хлор-3-фтор-5-нитропиридин (25 г, 141,62 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили ледяной водой и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60/120 меш) с использованием 0-30% EA-PE в качестве элюента с получением трет-бутил-4-(3-фтор-5-нитро-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (42 г, 115,84 ммоль, выход 81,80%) в виде желтого твердого вещества.

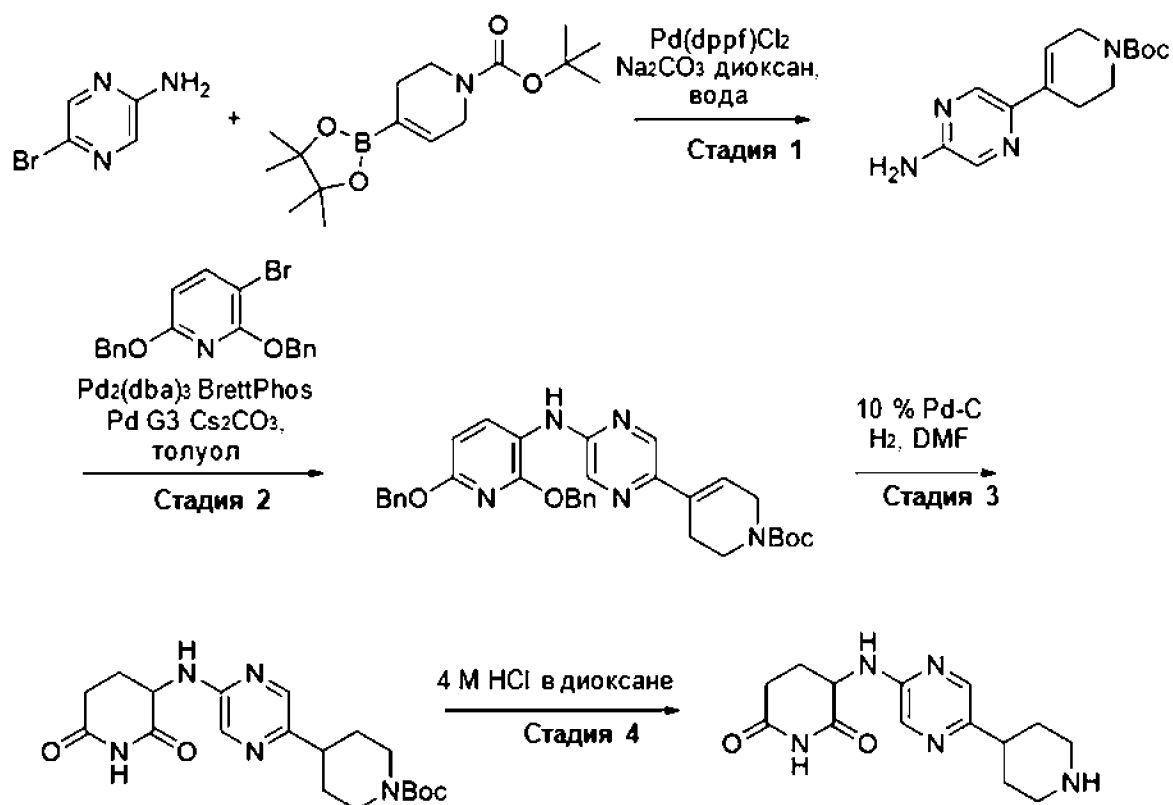
#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(3-фтор-5-нитро-2-пиридил)пиперазин-1-

карбоксилата (20 г, 61,29 ммоль) в метаноле (100 мл) и THF (100 мл) добавляли хлорид аммония (32,78 г, 612,89 ммоль, 21,43 мл), а затем Zn (40,08 г, 612,89 ммоль) в смеси с водой (50 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. Далее ее фильтровали через слой целита и промывали MeOH (100 мл) и THF (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100/200 меш и 0-50% EA-PE в качестве элюента) с получением трет-бутил-4-(5-амино-3-фтор-2-пиридил)пиперазин-1-карбоксилата (15 г, 40,49 ммоль, выход 66,07%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 297,61 [M+H]<sup>+</sup>.

Процедуры со стадии 3 до стадии 4 идентичны синтезу промежуточного соединения 3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-диона и продукт 3-((5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-дион подтверждали с помощью ЖХМС. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 308,30 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-((5-(пиперидин-4-ил)пиперазин-2-ил)амино)пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

Смесь 5-бромпиразин-2-амина (3 г, 17,24 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (5,86 г, 18,97 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,41 г, 1,72 ммоль) и карбоната натрия (5,48 г, 51,72 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (15 мл) дегазировали и трижды продували N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. После того, как ЖХМС показала полное расхождение 5-бромпиразин-2-амин, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта трет-бутил-4-(5-аминопиразин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (4,6 г, 7,99 ммоль, выход 46,34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 277,4 [M+H]<sup>+</sup>. Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

#### Стадия-2:

Смесь трет-бутил-4-(5-аминопиразин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (500 мг, 1,81 ммоль), 2,6-бис(бензилокси)-3-бромпиридина (669,91 мг, 1,81 ммоль), карбоната цезия (1,47 г, 4,52 ммоль), дициклогексил-[3,6-диметокси-2-[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфана (97,12 мг, 180,94 мкмоль) и (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она;палладия (82,85 мг, 90,47 мкмоль) в толуоле (1 мл) дегазировали и трижды продували N<sub>2</sub>. Смесь затем перемешивали при 110°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. После завершения реакции, как показано с помощью ЖХМС, реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=50/1 - 3/1) с получением соединения трет-бутил-4-(5-((2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)амино)пиразин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,1 г, 1,70 ммоль, выход 94,04%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 566,2 [M+H]<sup>+</sup>.

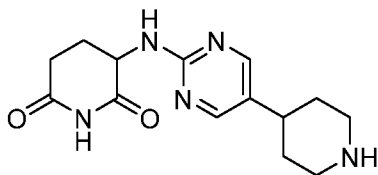
#### Стадия-3:

К раствору трет-бутил-4-(5-((2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)амино)пиразин-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1 г, 1,77 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли палладий (10% на углеродном носителе, влажный, 500 мг) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и трижды продували N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 12 часов. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью преп.-ТСХ (силикагель, DCM: MeOH = 10:1) с получением соединения трет-бутил-4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиразин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (134 мг, 320,34 мкмоль, выход 18,12%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 334,2 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

Раствор трет-бутил-4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиазин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 333,81 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (2,55 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 3-((5-(пиперидин-4-ил)пиазин-2-ил)амино)пиперидин-2,6-дионовую HCl соль (96 мг, 265,20 мкмоль, выход 79,45%) получали в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  290,4 [M+H]<sup>+</sup>.

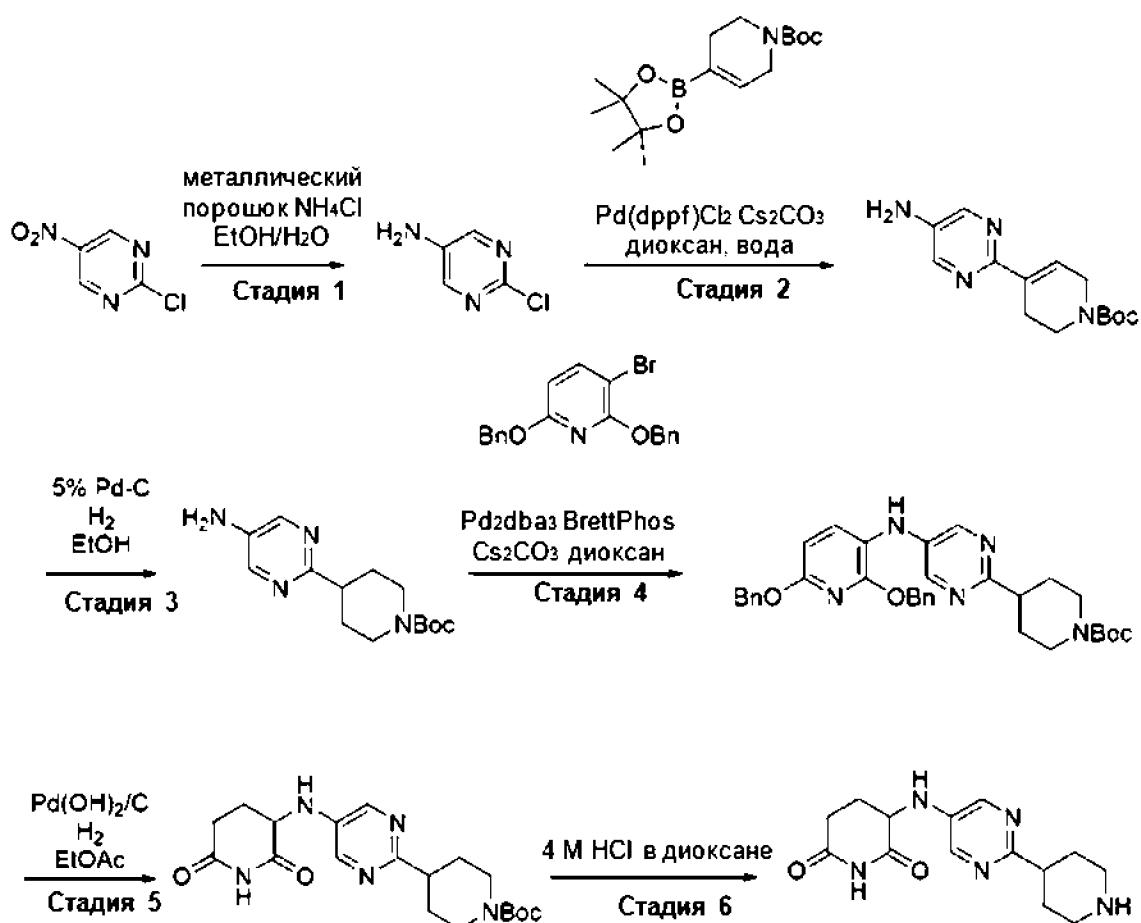
**Промежуточное соединение 3-[[5-(4-пиперидил)пиазин-2-ил]амино]пиперидин-2,6-дион** получали в основном на основании синтеза **3-((5-(пиперидин-4-ил)пиазин-2-ил)амино)пиперидин-2,6-диона**



ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  290,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 3-[[2-(4-пиперидил)пиазин-5-ил]амино]пиперидин-2,6-диона**





#### Стадия-1:

К перемешанному раствору 2-хлор-5-нитропиримидина (3,4 г, 21,31 ммоль) в этаноле (29 мл) и воде (7 мл) добавляли железный порошок (5,95 г, 106,56 ммоль) и хлорид аммония (2,28 г, 42,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество разводили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (30% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-хлорпиримидин-5-амина (1,5 г, 10,71 ммоль, выход 50,24%) в виде светлокоричневого камедообразного соединения. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  130,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К смеси 2-хлорпиримидин-5-амина (3 г, 23,16 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (8,59 г, 27,79 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,89 г, 2,32 ммоль) и

карбонат цезия (15,09 г, 46,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. После завершения реакции, как показано с помощью ЖХМС, реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии. (петролейный эфир/этилацетат = 1/1). Нужный продукт трет-бутил-4-(5-аминопиримидин-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (5,42 г, 12,51 ммоль, выход 54,04%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 276,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К раствору трет-бутил-4-(5-аминопиримидин-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,42 г, 19,61 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли палладий, 5% в пасте из активированного угля, (1,67 г, 15,69 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и трижды продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв.дюйм) при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакции, как было подтверждено с помощью ЖХМС, реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью преп.-ТСХ. (петролейный эфир/этилацетат = 1/1). Нужный продукт трет-бутил-4-(5-аминопиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (4,23 г, 11,96 ммоль, выход 60,98%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 279,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К смеси трет-бутил-4-(5-аминопиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 12,57 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-бромпиридина (6,05 г, 16,35 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,15 г, 1,26 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметилксантен-4-ил)-дифенилфосфан (1,46 г, 2,51 ммоль) и карбонат цезия (8,19 г, 25,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов, пока с помощью ЖХМС не подтвердили завершение реакции. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью преп.-ТСХ. (петролейный эфир/этилацетат = 2/1). Нужный продукт трет-бутил-4-[5-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (5,16 г, 3,35 ммоль, выход 26,67%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 568,6 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

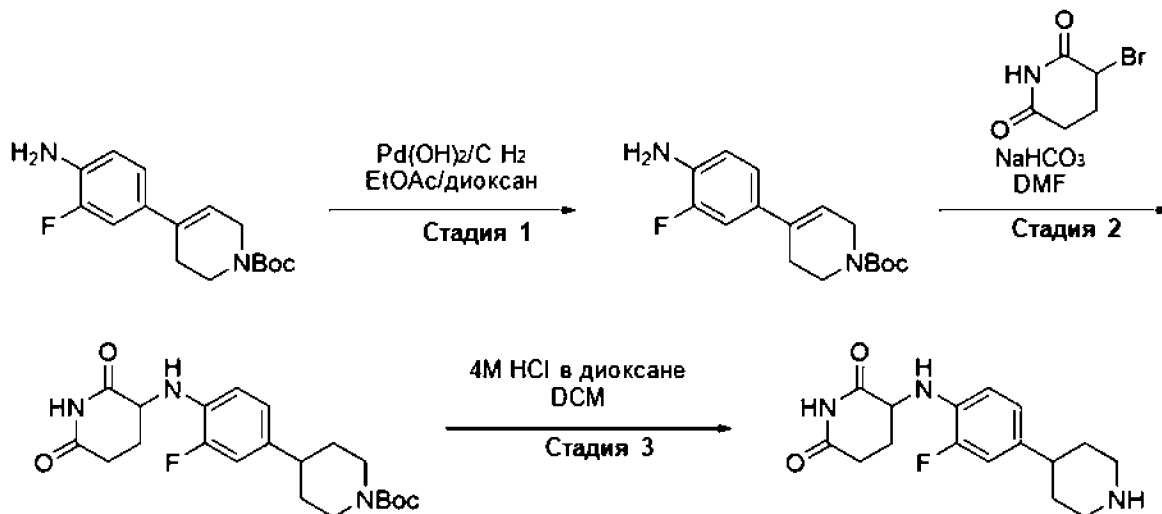
К раствору трет-бутил-4-[5-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 88,08 мкмоль) в этилацетате (1,5 мл) добавляли 20 вес.% гидроксида палладия на углеродном носителе (24,74 мг, 176,16 мкмоль). Смесь трижды продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 15°C в течение 1 часа. После завершения реакции, как показано с помощью ЖХМС,

нужный продукт трет-бутил-4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (28 мг, 71,18 мкмоль, выход 80,81%) получали в виде желтого твердого вещества, которое очищали с помощью преп.-ТСХ (этилацетат). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 334 [M-55]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

4 М раствор хлорида водорода в диоксане (2 мл) добавляли к трет-бутил-4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилату (150 мг, 385,16 мкмоль) при 10°C. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакции (как показано с помощью ТСХ и ЖХМС), реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, растирали с эфиром и лиофилизировали с получением 3-[[2-(4-пиперидил)пиримидин-5-ил]амино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (90 мг, 256,28 мкмоль, выход 66,54%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 10,87 (с, 1H), 9,03 (шир. с, 1H), 8,78 (шир. с, 1H), 8,27 (с, 2H), 4,50-4,46 (м, 1H), 3,31-3,29 (м, 2H), 3,05-2,97 (м, 3H), 2,72-2,68 (м, 1H), 2,62-2,58 (м, 1H), 2,07-1,88 (м, 6H). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 290,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез 3-[2-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(3-фтор-4-нитрофенил)-3,6-дигидро-2H-пиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 15,51 ммоль) в этилацетате (25 мл) и диоксане (25 мл) добавляли 20 вес.% гидроксида палладия на углеродном носителе (2,18 г, 15,51 ммоль). Газообразный водород барботировали через реакционную смесь в течение 10 минут для насыщения раствора и гидрирование (1 атмосфера) проводили при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После

завершения реакцию смесь продували азотом и катализатор удаляли фильтрацией через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил-4-(4-амино-3-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (4,2 г, 14,05 ммоль, выход 90,60%) в виде светло-коричневой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  195,2 [M+H-100]<sup>+</sup>.

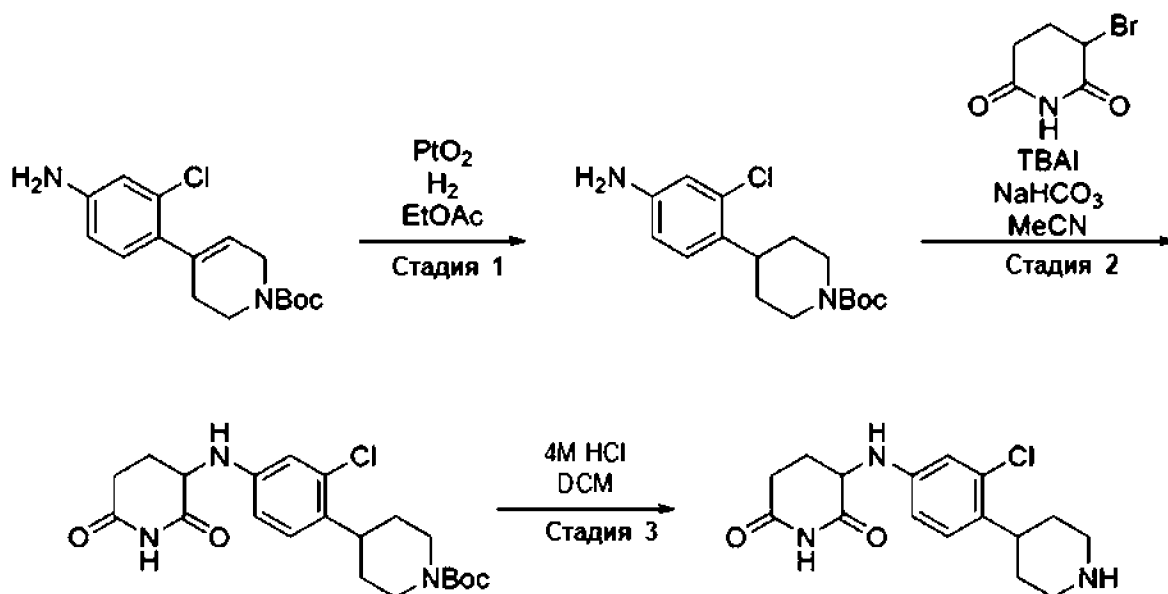
#### Стадия-2:

В герметичной пробирке к раствору трет-бутил-4-(4-амино-3-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 3,40 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (998,84 мг, 11,89 ммоль), а затем 3-бромпиперидин-2,6-дион (1,63 г, 8,49 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ/ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 60% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,6 г, 1,30 ммоль, выход 38,31%) ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  306,2 [M+H-100]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,6 г, 1,48 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода (369,95 мкл) при 5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[2-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионової HCl соли (0,5 г, 1,45 ммоль, выход 97,86%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  306,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-[3-хлор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона



### Стадия-1:

К раствору трет-бутил-4-(4-амино-2-хлор-фенил)-3,6-дигидро-2Н-пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 3,24 ммоль) в этилацетате (30 мл) добавляли PtO<sub>2</sub> (303,70 мг, 1,34 ммоль) и систему трижды продували N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Соединение трет-бутил-4-(4-амино-2-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксилат (0,44 г, 1,38 ммоль, выход 42,56%) получали в виде черного твердого вещества и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 255,1 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

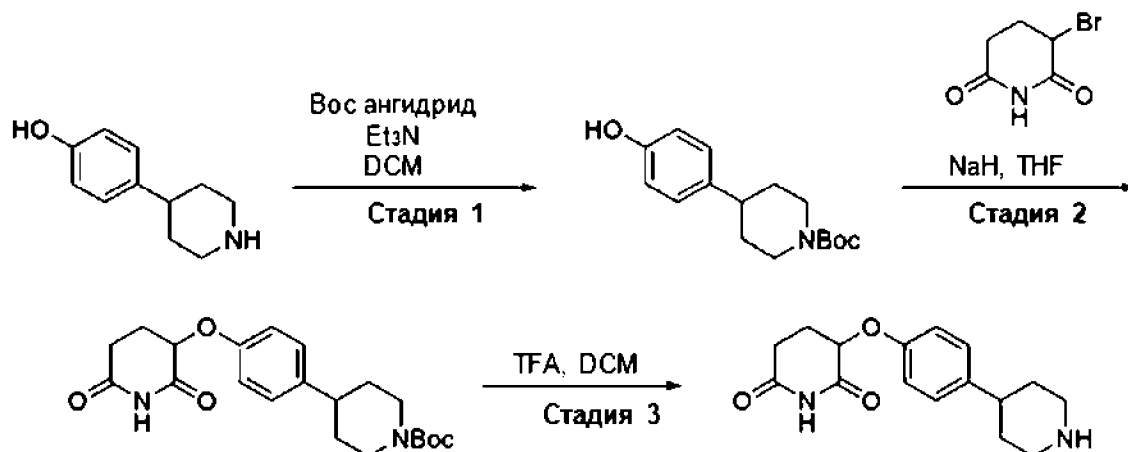
К раствору трет-бутил-4-(4-амино-2-хлор-фенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,1 г, 6,76 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (1,95 г, 10,13 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли тетрабутиламмония йодид (249,56 мг, 675,64 мкмоль) и бикарбонат натрия (1,70 г, 20,27 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=100/1 - 3/1) с получением соединения трет-бутил-4-(2-хлор-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, 1,65 ммоль, выход 34,18%) получали в виде голубого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 366,0 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,1 г, 237,01 мкмоль) в DCM (10

мл) при 0°C по каплям добавляли 4 М HCl в диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт растирали с эфиром с получением 3-[3-хлор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,084 г, 231,70 мкмоль, выход 97,76%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  322,16 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-[4-(4-пиперидил)фенокси]пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

Раствор 4-(4-пиперидил)фенольной NBoc соли (2,00 г, 7,75 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 100 мл. Добавляли трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (2,03 г, 9,30 ммоль, 2,13 мл) и триэтиламин (3,92 г, 38,74 ммоль, 5,40 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (подтверждено с помощью ТСХ) реакционную смесь разводили этилацетатом (50 мл) и последовательно промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 6,45 ммоль, выход 83,22%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  178,2 [M-Boc+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

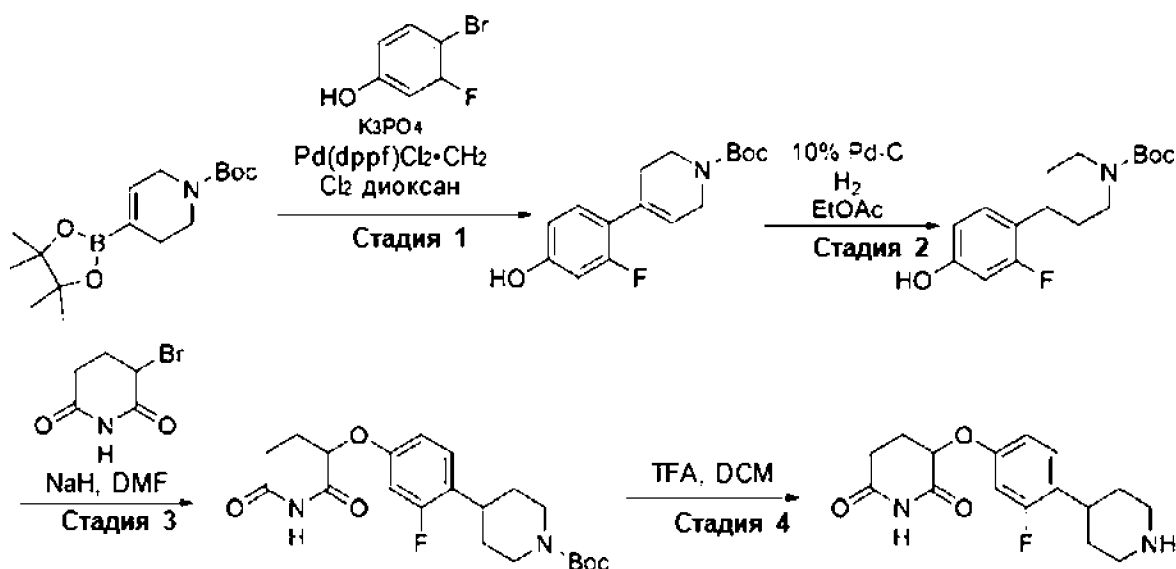
Гидрид натрия (93,78 мг, 3,61 ммоль) медленно добавляли к перемешанному раствору трет-бутил-4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,61 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. После добавления реакционную смесь нагревали при 70°C в течение

30 минут. Ее охлаждали до 0°C снова перед очень медленным добавлением 3-бромпиперидин-2,6-диона (553,83 мг, 2,88 ммоль), после чего реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакцию гасили хлоридом аммония и экстрагировали с помощью этилацетата, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,05 ммоль, выход 29,17%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 411,41 [M+Na]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

К раствору трет-бутил-4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,55 г, 1,42 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (161,44 мг, 1,42 ммоль, 109,08 мкл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (20 мл) с получением 3-[4-(4-пиперидил)фенокси]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (0,5 г, 1,13 ммоль, выход 80,02%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 289,28 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-(3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенокси)пиперидин-2,6-диона



### Стадия-1:

Раствор 4-бром-3-фторфенола (500 мг, 2,62 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиперидин-1-карбоксилата (971,34

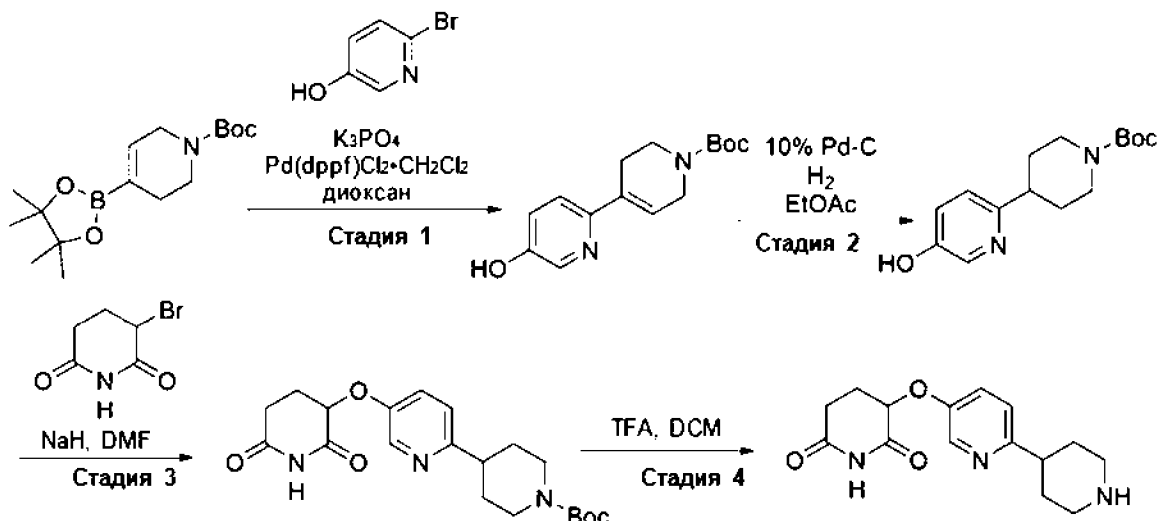
мг, 3,14 ммоль) и трехосновного безводного фосфата калия (1,39 г, 6,54 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) продували азотом в течение 5 минут и добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (213,78 мг, 261,78 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Затем ее охлаждали до температуры окружающей среды, разводили этилацетатом, фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Растворитель выпаривали полностью при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния) с 0-20% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением трет-бутил-4-(2-фтор-4-гидроксифенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (690 мг, 2,28 ммоль, выход 87,16%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 194,0 [M-Вос+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(2-фтор-4-гидроксифенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (690 мг, 2,35 ммоль) в этилацетате (50 мл) добавляли палладий, 10% на углеродном носителе, тип 487, сухой (100 мг, 939,67 мкмоль) под давлением азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (100 мл). Растворитель выпаривали полностью при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(2-фтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (650 мг, 2,15 ммоль, выход 91,50%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 196,2 [M-Вос+H]<sup>+</sup>.

Процедуры со стадии 3 до стадии 4 идентичны синтезу промежуточного соединения 3-[4-(4-пиперидил)фенокси]пиперидин-2,6-диона и продукт 3-(3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенокси)пиперидин-2,6-дион подтверждали с помощью ЖХМС. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 307,11 [M+H]<sup>+</sup>.

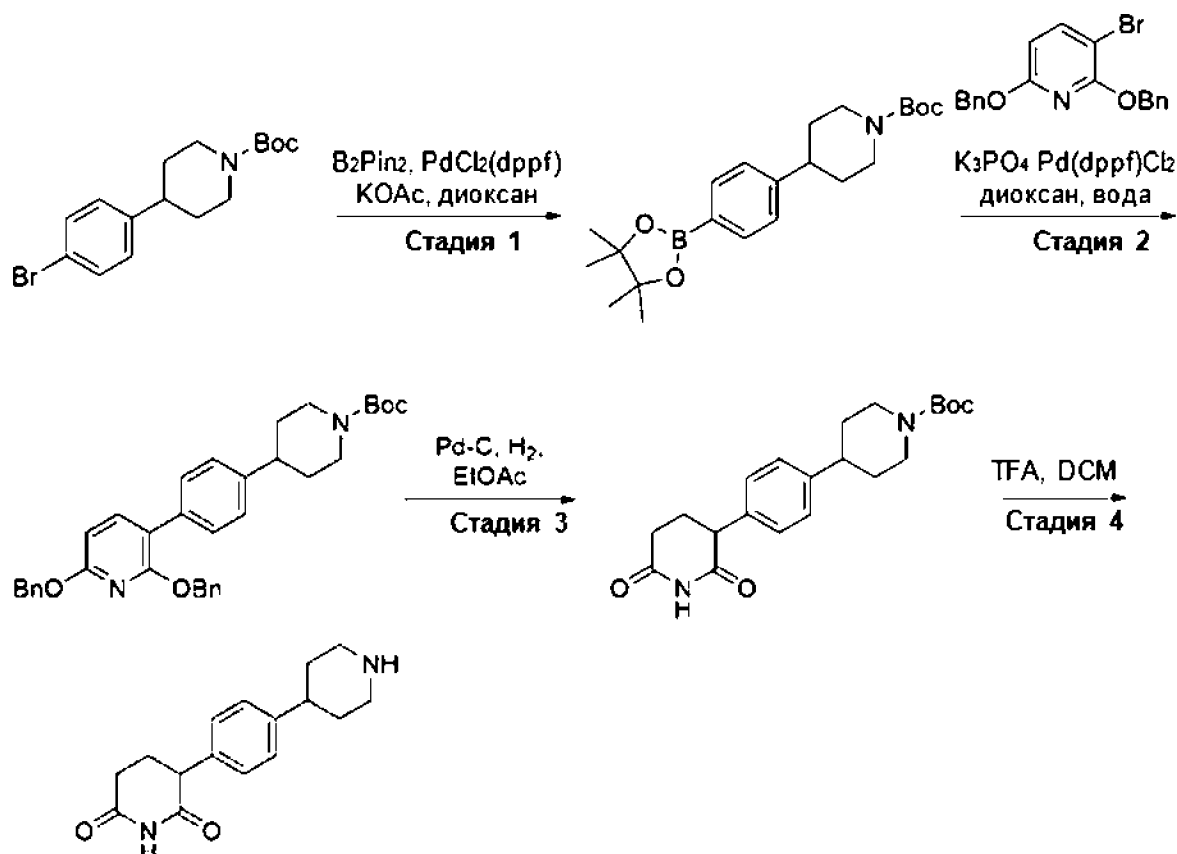
### Синтез 3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-2,6-диона





Процедуры со стадии 1 до стадии 4 идентичны синтезу промежуточного соединения 3-[4-(4-пиперидил)фенокси]пиперидин-2,6-диона и продукт 3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)окси)пиперидин-2,6-дион подтверждали с помощью ЖХМС. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  290,55 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли раствор трет-бутил-4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 29,39 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (11,19 г, 44,08 ммоль), а затем добавляли ацетат калия (8,65 г, 88,17 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут, после чего добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (2,40 г, 2,94 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 часов при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток экстрагировали с помощью этилацетата (200 мл × 3) и воды (200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 24,27 ммоль, выход 82,58%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  332,41 [M-56+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли раствор трет-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 25,82 ммоль) в 1,4 диоксане (120 мл) и воде (30 мл), а затем добавляли 2,6-добензилокси-3-бромпиридин (10,04 г, 27,11 ммоль) и трехосновный безводный фосфат калия (16,44 г, 77,46 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут, после чего добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,89 г, 2,58 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 часов при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции катализатор отфильтровывали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл × 3). Фильтрат промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-40% этилацетата в петролейном эфире) с получением нужного продукта в виде камедообразной желтой жидкости, которую растирали с петролейным эфиром с получением трет-бутил-4-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (7 г, 11,57 ммоль, выход 44,80%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  551,43 [M+H]<sup>+</sup>.

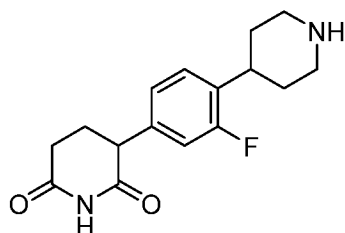
#### Стадия-3:

К раствору трет-бутил-4-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (14 г, 25,42 ммоль) в этилацетате (420 мл) добавляли 10% вес. палладий на угле (14 г, 25,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали под давлением водорода (70 фунт/кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции катализатор отфильтровывали через целит и промывали этилацетатом (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали в пентане (100 мл) и диэтиловом эфире (100 мл), сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (8,6 г, 23,05 ммоль, выход 90,65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  371,23 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-4:

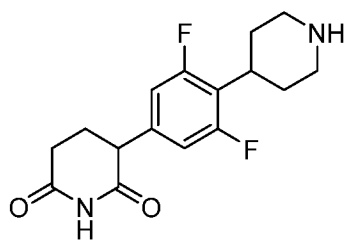
К перемешанному раствору трет-бутил-4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 671,22 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5,92 г, 51,92 ммоль, 4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС и ТСХ. После завершения реакцию смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением нужного продукта 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (250 мг, 404,22 мкмоль, выход 60,22%) в виде коричневой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  371,23 [M-H]<sup>-</sup>.

### Синтез 3-(3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона



Процедуры в основном были подобны процедурам для 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона, за исключением синтеза, что начинали с трет-бутил-4-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилата и гидроксид палладия использовали вместо палладия на стадии 3. 3-(3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  291,37 [M+H]<sup>+</sup>

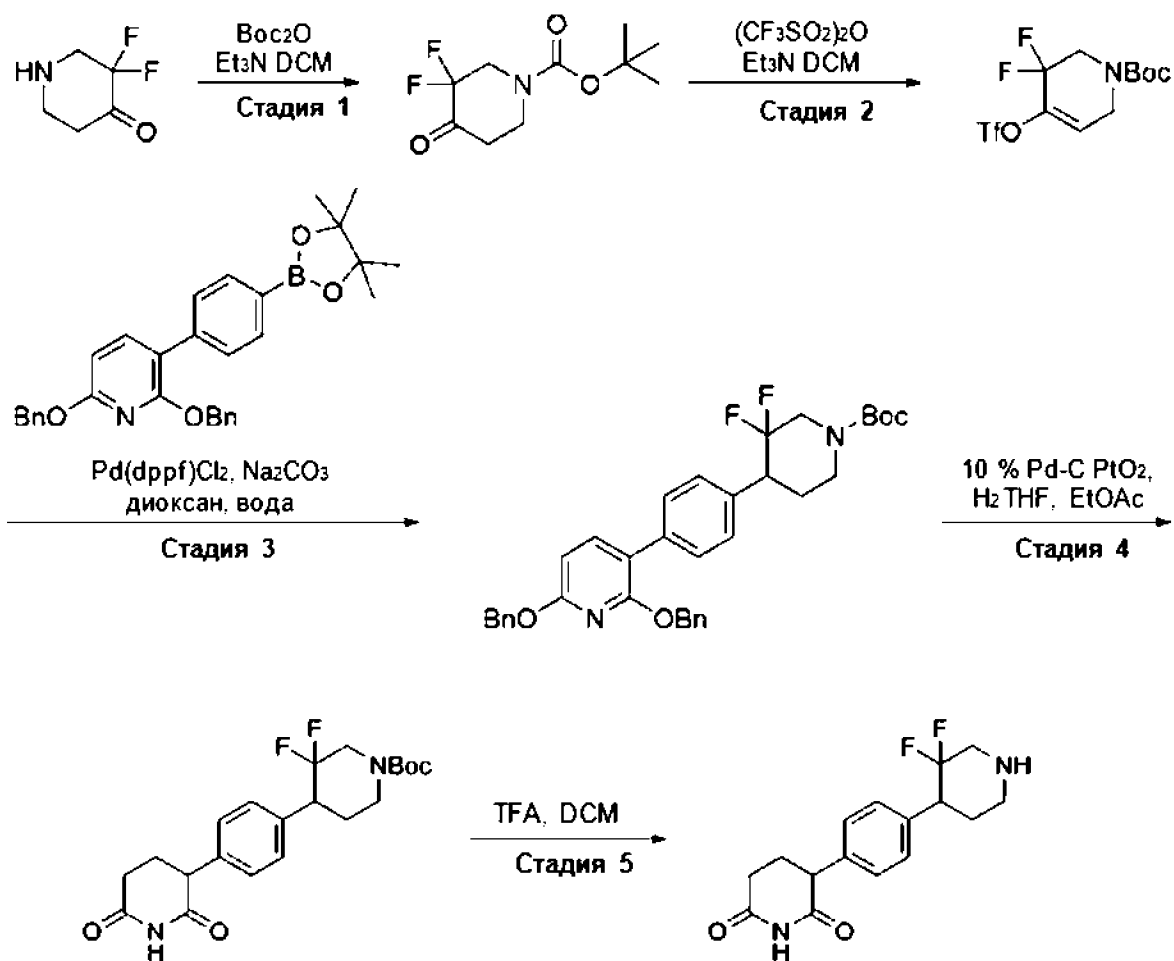
### Синтез 3-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона



Процедуры в основном были подобны процедурам для 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона, за исключением того, что XPhos Pd G2 использовали в качестве катализатора вместо Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> для стадии 2 и 4 M HCl в диоксане использовали для снятия защитных групп вместо трифторуксусной кислоты для стадии 4.

3-(3,5-дифтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  309,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-[4-(3,3-дифтор-4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

К перемешанному раствору 3,3-дифторпиперидин-4-она (0,5 г, 3,70 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (561,70 мг, 5,55 ммоль, 773,69 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (969,18 мг, 4,44 ммоль, 1,02 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию гасили добавлением воды (10 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Смесь затем экстрагировали с помощью DCM (2 × 10 мл). Органический слой промывали 10 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого камедообразного твердого вещества. (700 мг, выход 48,25%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 6,38 (с, 2H), 3,60 (т, *J* = 11,6 Гц, 2H), 3,37 (шир. с, 2H), 1,68 (шир. с, 2H), 1,39 (с, 9H). Соединение находится в форме гидрата.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 21,26 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли триэтиламин (6,45 г, 63,77 ммоль,

8,89 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при  $-30^{\circ}\text{C}$ . За этим следовало добавление трифторметилсульфонилтрифторметансульфоната (9,00 г, 31,88 ммоль, 5,36 мл), реакционную смесь перемешивали при  $-30^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов и наблюдали с помощью ЖХМС и ТСХ. После завершения реакцию гасили водой ( $3 \times 50$  мл) и экстрагировали с помощью DCM ( $3 \times 50$  мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния Devisil, 7% этилацетата/петролейного эфира) с получением соединения трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (1,8 г, 4,42 ммоль, выход 20,80%) в виде желтой камедообразной жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  268,16 [M-Вос+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (3,5 г, 9,53 ммоль) и 2,6-дибензилокси-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиридина (5,64 г, 11,44 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) добавляли карбонат натрия (2,52 г, 23,82 ммоль). Смесь дегазировали  $\text{N}_2$  и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (697,26 мг, 952,93 мкмоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при  $60^{\circ}\text{C}$  и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции ее разводили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата ( $150 \text{ мл} \times 3$ ). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (20-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (2,0 г, 2,84 ммоль, выход 29,80%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  585,44 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

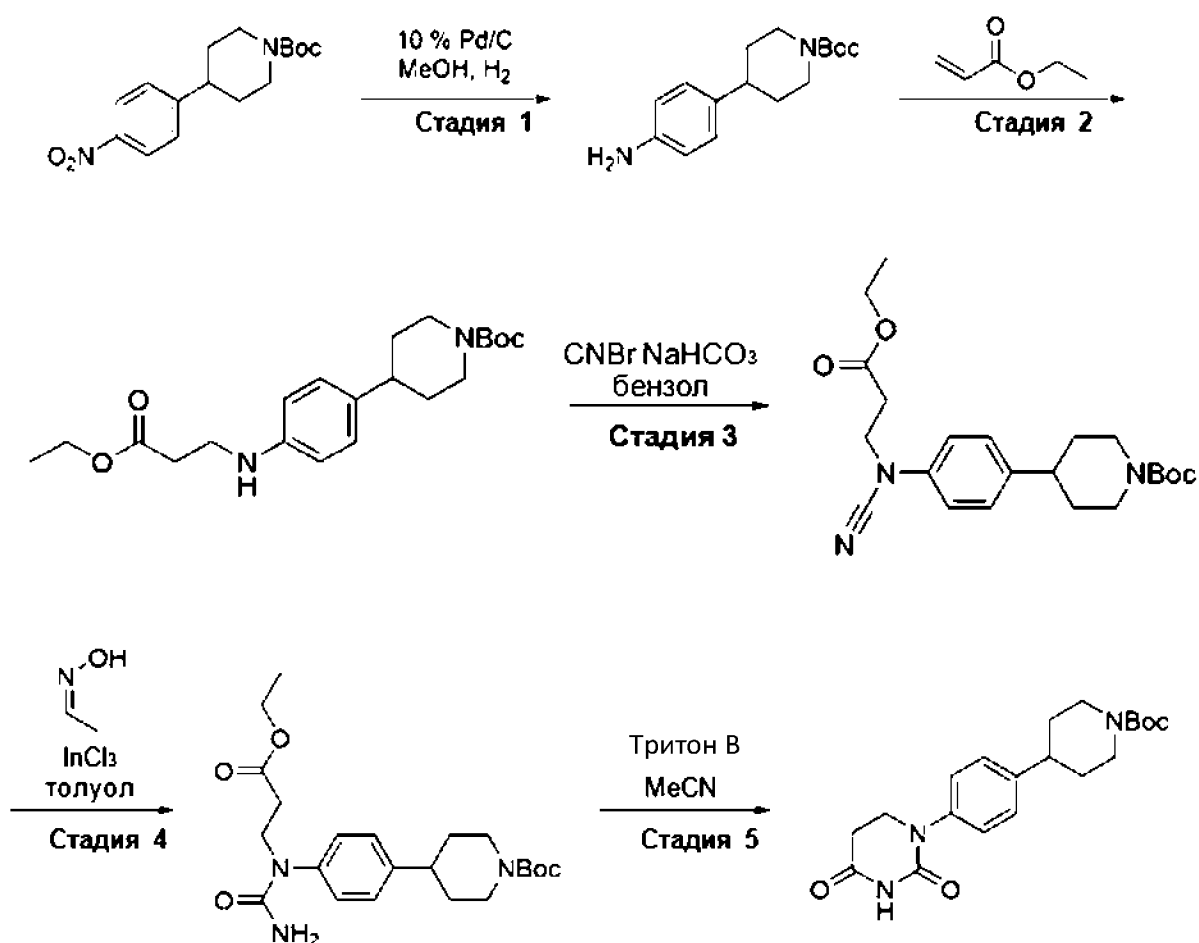
К перемешанному раствору трет-бутил-4-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (2 г, 3,42 ммоль) в THF (40 мл) и этилацетате (10 мл) добавляли 10 вес. % палладий на углеродном носителе во влажном виде (1,82 г, 17,10 ммоль) и  $\text{PtO}_2$  (932,15 мг, 4,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит с использованием этилацетата и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром.

Слой диэтилового эфира сливали и нужный продукт сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (995 мг, 2,22 ммоль, выход 64,92%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 407,12 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (0,1 г, 244,84 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (4,44 г, 38,94 ммоль, 3 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при 0-28°C в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь выпаривали досуха и промывали диэтиловым эфиром (10 мл × 2) с получением 3-[4-(3,3-дифтор-4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (85 мг, 100,63 мкмоль, выход 41,10%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 309,00 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез 1-[4-(4-пиперидил)фенил]гексагидропиримидин-2,4-диона





комнатной температуре. После полного расходования исходного материала, как наблюдали с помощью ТСХ, реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали водой, отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-4-[4-[циано-(3-этокси-3-оксопропил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (12,5 г, 29,58 ммоль, выход 74,24%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  402,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

Перемешанный раствор трет-бутил-4-[4-[циано-(3-этокси-3-оксопропил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (12,5 г, 31,13 ммоль), трихлориндигана (2,07 г, 9,34 ммоль) и оксима (1Z)-ацетальдегида (5,52 г, 93,40 ммоль) в толуоле (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. После полного расходования исходного материала, как наблюдали с помощью ТСХ, реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и промывали пентаном с получением трет-бутил-4-[4-[карбамоил-(3-этокси-3-оксопропил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (12 г, 26,03 ммоль, выход 83,61%) в виде камедобразной жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  364,4 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

Раствор трет-бутил-4-[4-[карбамоил-(3-этокси-3-оксопропил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (12 г, 28,60 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) нагревали при 60°C с перемешиванием. К смеси добавляли тритон В (40% в метаноле) (17,94 г, 42,91 ммоль, 19,50 мл) и реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 10 минут. После полного расходования исходного материала (подтверждали с помощью ТСХ и ЖХМС) реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-4-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (8 г, 21,21 ммоль, выход 74,14%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  318,1 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>.

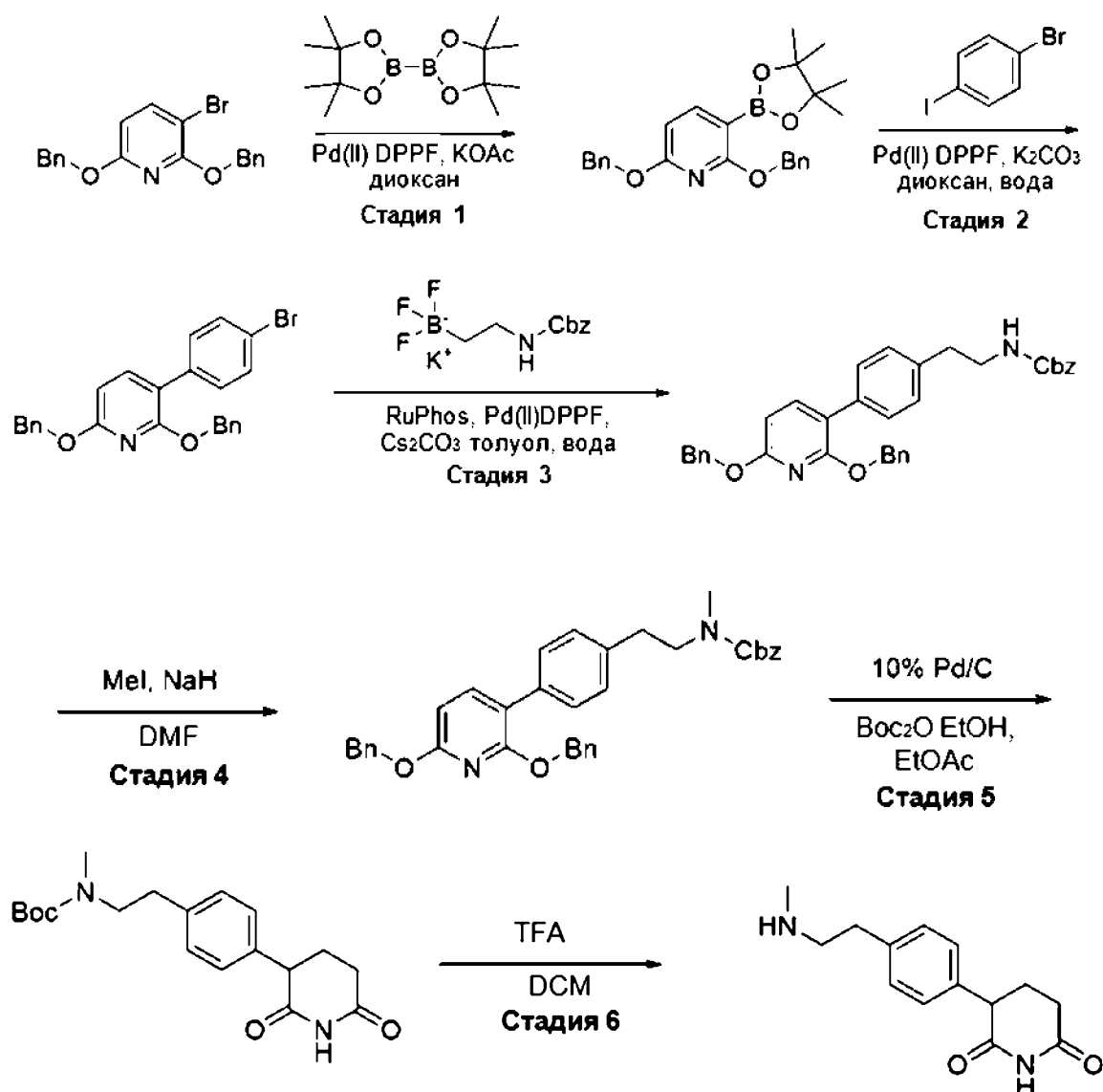
#### Стадия-6:

К перемешанной суспензии трет-бутил-4-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (13,50 г, 36,15 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (50 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения реакции, как видно из ЖХМС, летучие вещества удаляли в вакууме с получением 1-[4-(4-пиперидил)фенил]гексагидропиримидин-2,4-дионовой HCl соли (11,1 г, 34,77 ммоль,



выход 96,18%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  274,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-[4-[2-(метиламино)этил]фенил]пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

К перемешанному раствору 2,6-добензилокси-3-бромпиридина (25 г, 67,52 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (25,72 г, 101,29 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) добавляли ацетат калия (13,25 г, 135,05 ммоль, 8,44 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин, а затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,76 г, 3,38 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали газообразным аргоном в течение 2 мин и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в этилацетате (200 мл). Органический слой промывали водой (2 x 100 мл),

сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 5% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением 2,6-дibenзилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (15,2 г, 23,69 ммоль, выход 35,09%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  418,26 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору (4-бромфенил)бороновой кислоты (18 г, 89,63 ммоль) и 2,6-дibenзилокси-3-йодпиридина (37,40 г, 89,63 ммоль) в диоксане (240 мл) и воде (30 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (37,16 г, 268,89 ммоль, 16,23 мл). Реакционную смесь дегазировали под давлением азота, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6,56 г, 8,96 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 70°C. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенную органическую фазу собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 2-4% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением 2,6-дibenзилокси-3-(4-бромфенил)пиридина (12 г, 18,82 ммоль, выход 21,00%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  446,15 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору 2,6-дibenзилокси-3-(4-бромфенил)пиридина (1 г, 2,24 ммоль) и (2-{[(бензилокси)карбонил]амино}этил)(трифтор)бората калия (958,14 мг, 3,36 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли водный раствор карбоната цезия (2,19 г, 6,72 ммоль) и продували аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибибензил (209,08 мг, 448,09 мкмоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (163,94 мг, 224,05 мкмоль) и дегазировали аргоном. Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь разводили этилацетатом, фильтровали через целит и полученный фильтрат промывали солевым раствором. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением бензил-N-[2-[4-(2,6-дibenзилокси-3-пиридил)фенил]этил]карбамата (1,2 г, 1,87 ммоль, выход 83,59%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  545,33 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадия-4:

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (113,97 мг, 4,96 ммоль) переносили в DMF (10 мл) в инертной атмосфере при 0°C. По каплям добавляли бензил-N-[2-[4-(2,6-дibenзилокси-3-пиридил)фенил]этил]карбамат (0,9 г, 1,65 ммоль) в DMF и

перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли метилиодид (469,10 мг, 3,30 ммоль, 205,75 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400) с использованием 30% этилацетата/петролейного эфира с получением бензил-N-[2-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]этил]-N-метилкарбамата (0,75 г, 1,17 ммоль, выход 70,68%) в виде бесцветной масляной жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 557,37 [M-H]<sup>-</sup>

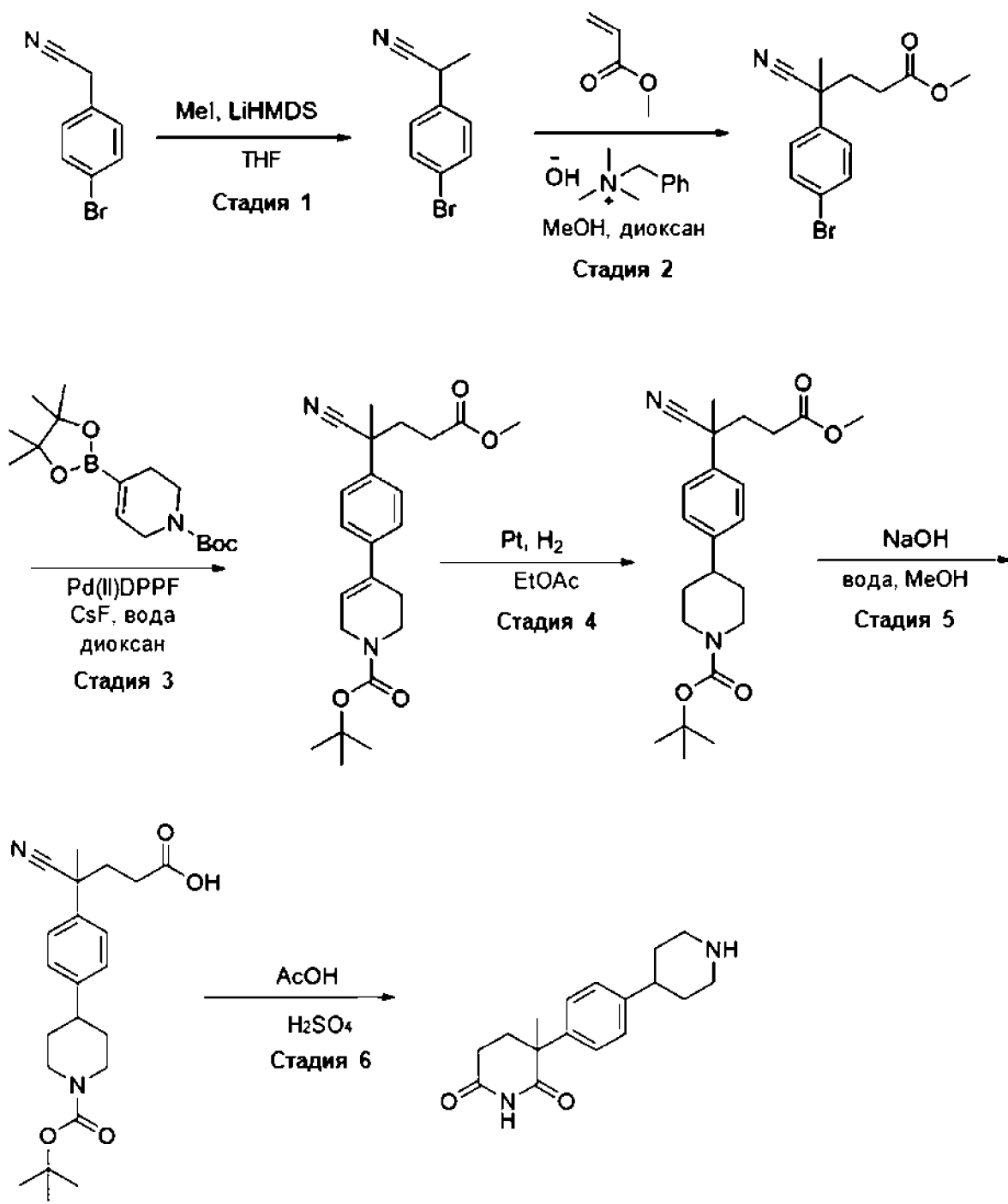
#### Стадия-5:

К перемешанному раствору бензил-N-[2-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]этил]-N-метилкарбамата (1 г, 1,79 ммоль) в этаноле (10 мл) и этилацетате (10 мл) добавляли палладий, 10% на углеродном носителе, тип 487, сухой (190,49 мг, 1,79 ммоль), а затем ангидрид Вос (390,66 мг, 1,79 ммоль, 411,22 мкл) в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода в пневмокамере в течение 16 часов при 25°C. После завершения реакционную смесь разводили этилацетатом и фильтровали через слой целита. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии с прямой фазой (диоксид кремния Devisil, 30% этилацетата/петролейного эфира) с получением трет-бутил-N-[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]этил]-N-метилкарбамата (0,34 г, 902,95 мкмоль, выход 50,44%). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 345,46 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-6:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]этил]-N-метилкарбамата (0,34 г, 981,47 мкмоль) в DCM (2 мл) в инертной атмосфере добавляли трифторуксусную кислоту (111,91 мг, 981,47 мкмоль, 75,61 мкл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (2 × 50 мл). Полученное неочищенное вещество очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 3-[4-[2-(метиламино)этил]фенил]пиперидин-2,6-диона (23 мг, 91,34 мкмоль, выход 9,31%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 247,06 [M+H]<sup>+</sup>

#### Синтез 3-метил-3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона



#### Стадия-1:

К раствору 2-(4-бромфенил)ацетонитрила (2 г, 10,20 ммоль, 1,34 мл) в THF (20 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 М, 12,24 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 часа, затем добавляли йодметан (1,59 г, 11,22 ммоль, 698,61 мкл) и смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл\*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (10 г диоксида кремния, градиент 0-10%

этилацетата/петролейного эфира при 70 мл/мин) с получением 2-(4-бромфенил)пропаннитрила (1,41 г, 6,64 ммоль, выход 65,13%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54-7,52 (м, 2H), 7,27-7,24 (м, 2H), 3,88 (к,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 1,65-1,63 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

#### Стадия-2:

К раствору 2-(4-бромфенил)пропаннитрила (1 г, 4,76 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли бензилтриметиламмония гидроксид, 40% вес/вес в метаноле (796,15 мг, 1,90 ммоль) и 2-(4-бромфенил)пропаннитрил (1 г, 4,76 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили добавлением хлорида аммония (20 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-(4-бромфенил)-4-цианопентаноата (1,05 г, 3,51 ммоль, выход 73,73%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47-7,45 (м, 2H), 7,26-7,24 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,42-2,14 (м, 4H), 1,66 (с, 3H).

#### Стадия-3:

Смесь метил-4-(4-бромфенил)-4-цианопентаноата (1,05 г, 3,55 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,32 г, 4,25 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (129,71 мг, 177,27 мкмоль) и  $\text{CsF}$  (1,62 г, 10,64 ммоль, 392,15 мкл) в воде (2 мл) и диоксане (10 мл) дегазировали и трижды продували азотом, а затем смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали  $\text{NaCl}$  (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (10 г диоксида кремния, градиент 0-20% этилацетата в петролейном эфире при 60 мл/мин) с получением трет-бутил-4-[4-(1-циано-4-метокси-1-метил-4-оксобутил)фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,23 ммоль, выход 91,09%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  299,1  $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ .

#### Стадия-4:

К раствору трет-бутил-4-[4-(1-циано-4-метокси-1-метил-4-оксобутил)фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,26 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли палладий, 5% в пасте из активированного угля (347,17 мг, 3,26 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и трижды продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт трет-бутил-4-[4-(1-циано-4-метокси-

1-метил-4-оксобутил)фенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,3 г, 3,25 ммоль, выход 99,50%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 423,3 [M+Na]<sup>+</sup>.

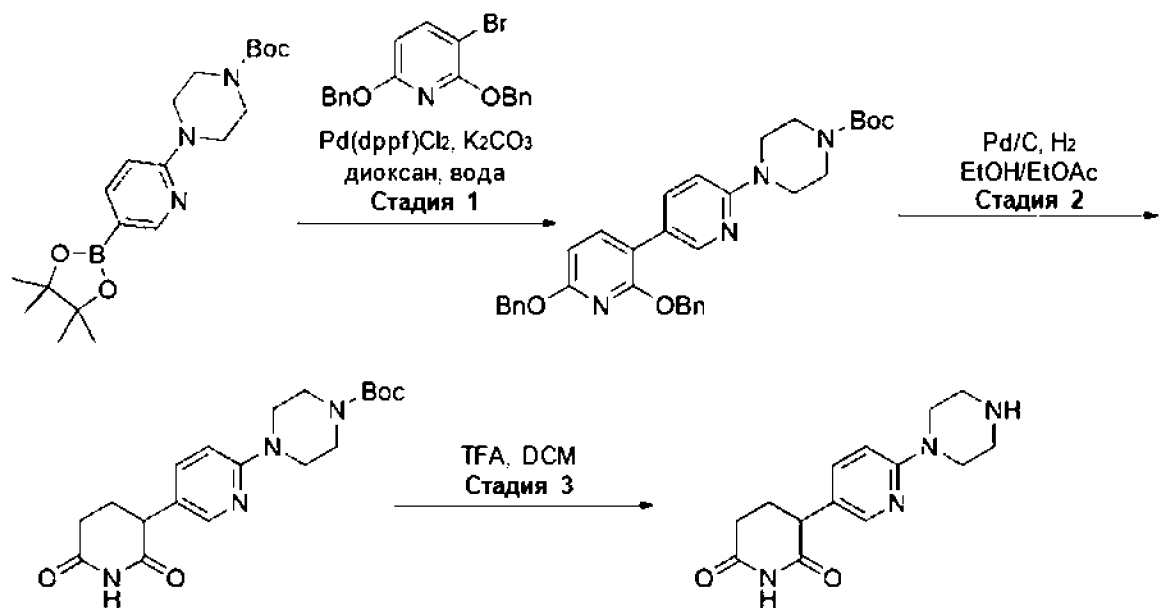
#### Стадия-5

К раствору трет-бутил-4-[4-(1-циано-4-метокси-1-метил-4-оксобутил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (11,7 г, 29,21 ммоль) в воде (10 мл) и метаноле (100 мл) добавляли гидроксид натрия, гранулы (2,34 г, 58,43 ммоль, 1,10 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением MeOH, разводили H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 2). pH водного слоя доводили с помощью 1 М HCl до 5 и экстрагировали с помощью DCM (100 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[4-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)фенил]-4-цианопентановой кислоты (9,5 г, 23,35 ммоль, выход 79,94%) в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 12,57 - 12,04 (м, 1H), 7,46 - 7,38 (м, 2H), 7,32 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,15 - 4,00 (м, 2H), 2,94 - 2,65 (м, 3H), 2,33 - 2,13 (м, 3H), 2,11 - 1,97 (м, 1H), 1,75 (шир. д, *J* = 12,5 Гц, 2H), 1,67 (с, 3H), 1,55 - 1,44 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

#### Стадия-6

Смесь 4-[4-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)фенил]-4-цианопентановой кислоты (6,5 г, 16,82 ммоль), уксусной кислоты (52,50 г, 874,27 ммоль, 50 мл) и серной кислоты (1,65 г, 16,82 ммоль, 10 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (поток: 100 мл/мин; градиент: 100-50% воды в ацетонитриле (с модификатором HCl) в течение 15 мин; колонка: испарительная колонка 330 г Welch Ultimate XB\_C18 20-40 мкм; 120 Å) с получением 3-метил-3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (4,40 г, 13,07 ммоль, выход 77,73%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,94 (с, 1H), 9,10 - 8,74 (м, 2H), 7,28 - 7,21 (м, 4H), 3,36 (шир. с, 2H), 2,98 (шир. т, *J* = 10,3 Гц, 2H), 2,88 - 2,78 (м, 1H), 2,49 - 2,41 (м, 1H), 2,40 - 2,32 (м, 1H), 2,14 - 2,02 (м, 2H), 1,93 - 1,82 (м, 4H), 1,42 (с, 3H).

#### Синтез 3-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)пиперидин-2,6-диона



### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (5,3 г, 13,61 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-бромпиридина (4,20 г, 11,35 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воды (25 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,14 г, 22,69 ммоль, 1,37 мл) и продували азотом в течение 15 мин. Затем добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (415,07 мг, 567,26 мкмоль) и продували азотом в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали до  $90^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (230-400 меш силикагель, 15% этилацетата/петролейного эфира в качестве элюента) с получением трет-бутил-4-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (4,5 г, 6,92 ммоль, выход 61,00%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  553,84  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,37 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,75 (дд,  $J = 8,8$  Гц,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,43-7,27 (м, 10H), 6,66 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,46 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,53 (ушир. с, 8H), 1,49 (с, 9H).

### Стадия-2:

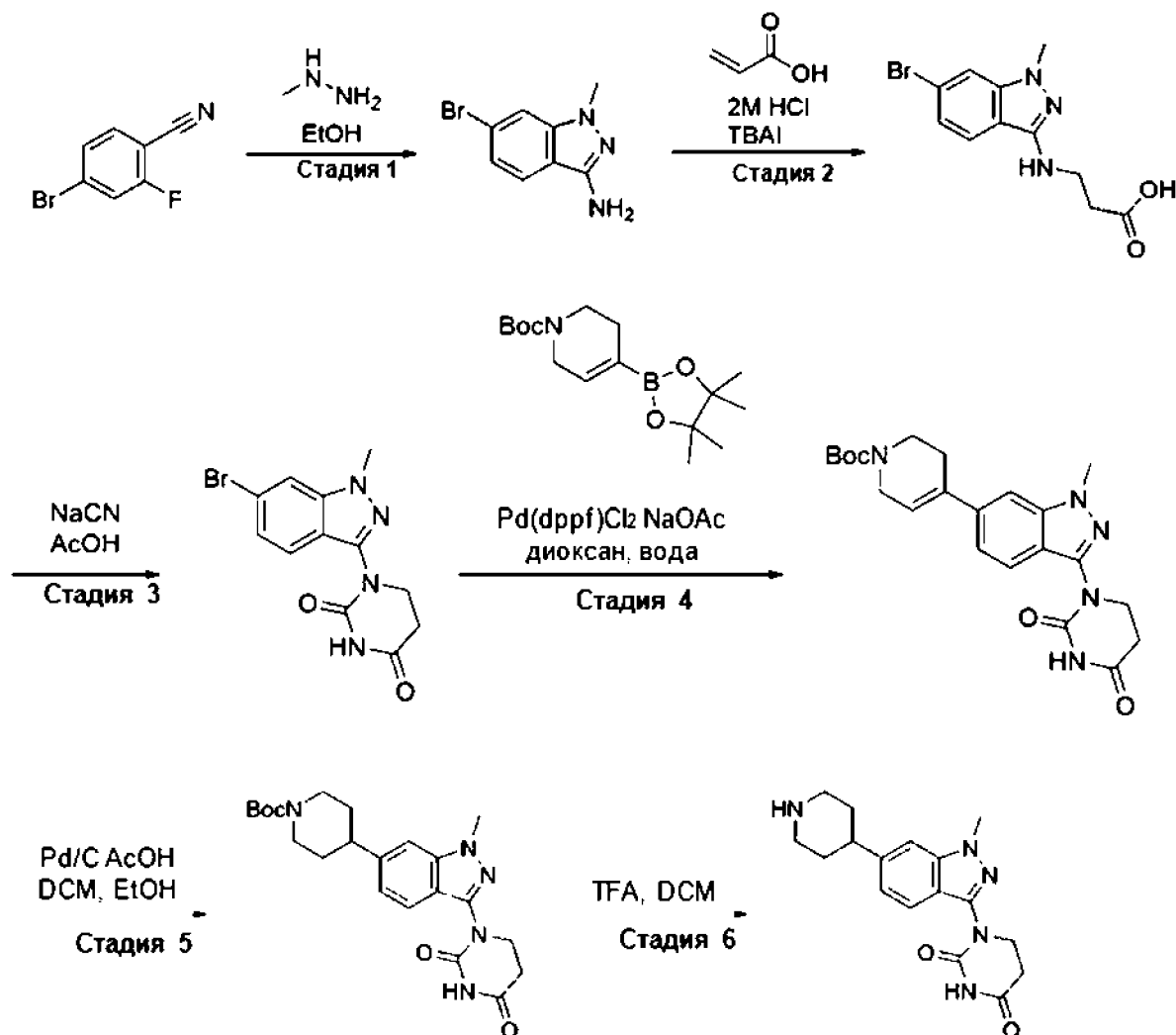
К перемешанному раствору трет-бутил-4-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (4,5 г, 8,14 ммоль) в этилацетате (100 мл) и этаноле (100 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (4,50 г, 42,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода под давлением в пневмокамере при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля 230-400 меш. Нужный продукт элюировали

при 95% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил-4-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (2,1 г, 5,33 ммоль, выход 65,44%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  375,45 [M+H]<sup>+</sup>

### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,01 ммоль) в DCM (20 мл) в инертной атмосфере добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (22,20 г, 194,70 ммоль, 15 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения неочищенный продукт концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (2 X 100 мл), затем сушили с получением 3-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (1,5 г, 3,79 ммоль, выход 94,49%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  275,45 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 1-[1-метил-6-(4-пиперидил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона





### Стадия-1:

К перемешанному раствору 4-бром-2-фторбензонитрила (25 г, 125,00 ммоль) в этаноле (500 мл) добавляли метилгидразин (85% водный раствор) (51,83 г, 1,12 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 125°C в автоклаве (1000 мл) в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду (2000 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Отвержденную массу отфильтровывали, промывали водой и хорошо сушили с получением 6-бром-1-метил-1H-индазол-3-амин (25 г, 105,05 ммоль, выход 84,05%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  291,37 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору 6-бром-1-метилиндазол-3-амин (50 г, 221,17 ммоль) в HCl (2 М водный раствор) (500,00 мл) добавляли тетрабутиламмония бромид (7,13 г, 22,12 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 55°C (внутренняя температура) и по каплям добавляли акриловую кислоту (23,91 г, 331,75 ммоль, 22,77 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 100°C (внешняя) в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили ледяной водой (1000 мл). Ее нейтрализовали до pH 6,5-7 с помощью 2 М раствора NaHCO<sub>3</sub> (1000 мл) с хорошим перемешиванием. Твердое осажденное вещество отфильтровывали, промывали избытком ледяной воды и хорошо сушили с получением 3-[(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)амино]пропановой кислоты (54 г, 163,30 ммоль, выход 73,84%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  298,28 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

К перемешанному раствору 3-[(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)амино]пропановой кислоты (160 г, 536,67 ммоль) в уксусной кислоте (1,07 кг, 17,76 моль, 1,02 л) добавляли цианат натрия, 95% (46,67 г, 717,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через воронку Бюхнера и промывали водой (2 × 500 мл). Продукт сушили полностью с получением 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (175 г, 527,69 ммоль, выход 98,33%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  323,27 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-4:

К раствору 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (15 г, 46,42 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (18,66 г, 60,34 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) и воде (30

мл) добавляли ацетат натрия, безводный (11,42 г, 139,26 ммоль), при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 минут и добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид (3,40 г, 4,64 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном дополнительно 5 минут перед перемешиванием при 90°C в течение 16 часов. Далее реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 70% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (18 г, 34,69 ммоль, выход 74,73%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 426,44 [M+H]<sup>+</sup>.

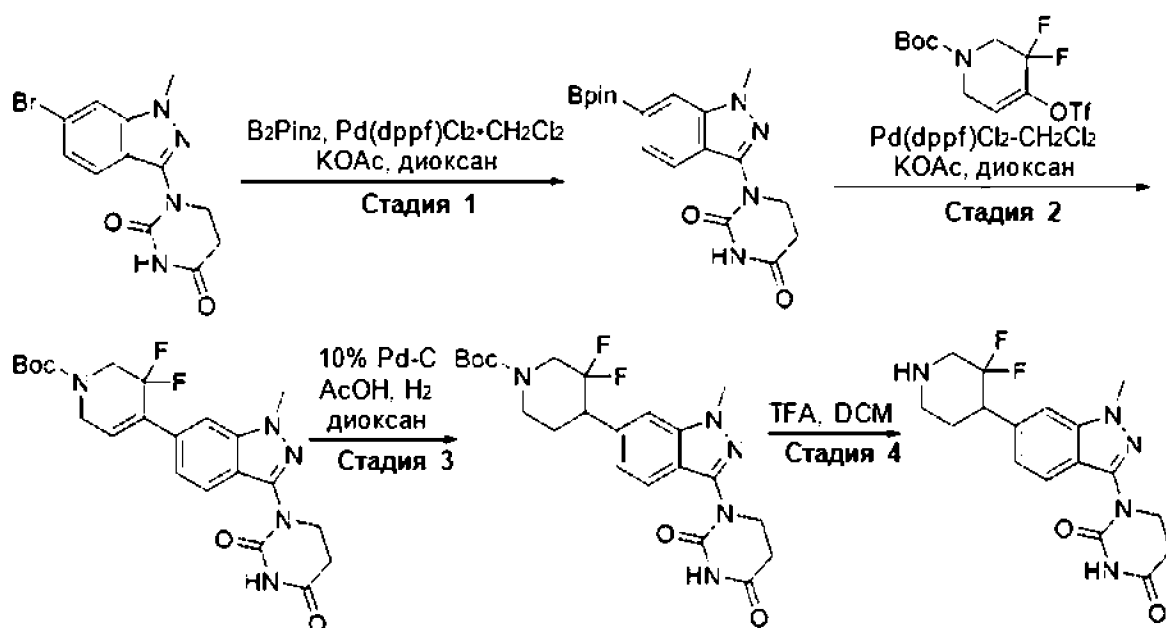
#### Стадия-5:

Раствор трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (3,6 г, 8,46 ммоль) в этаноле (30 мл) и DCM (10 мл) и каталитическое количество ледяной уксусной кислоты (508,09 мг, 8,46 ммоль, 3 мл) добавляли в гидрогенизатор с шейкером Парра. Палладий на углеродном носителе, 10 вес. % (3,08 г, 25,38 ммоль), добавляли к этой смеси в инертной атмосфере и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% MeOH/DCM. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (3,6 г, 8,17 ммоль, выход 96,55%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 428,45 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (2,7 г, 6,32 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (22,20 г, 194,70 ммоль, 15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром и концентрировали *in vacuo* с получением 1-[1-метил-6-(4-пиперидил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионовой TFA соли (2,5 г, 4,92 ммоль, выход 77,93%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 328,48 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 1-(6-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона**



### Стадия-1:

К перемешанному раствору 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (5 г, 15,47 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) в двухгорлой круглодонной колбе объемом 100 мл добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (5,89 г, 23,21 ммоль) и ацетат калия (3,80 г, 38,68 ммоль, 2,42 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут. Добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (758,15 мг, 928,38 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через тонкий слой целита. Фильтрат промывали этилацетатом (200 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, градиент: 2-5% MeOH в DCM) с получением 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (4,98 г, 10,29 ммоль, выход 66,48%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  371,36  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,36 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 1-[1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (453,58 мг, 1,23 ммоль) и ацетат калия (334,00 мг, 3,40 ммоль, 212,74 мкл). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут. Добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (66,70 мг, 81,68 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь

затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через тонкий слой целита. Фильтрат разводили этилацетатом (2 x 50 мл), промывали водой (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиримидин-1-карбоксилата (0,8 г, 1,09 ммоль, выход 79,89%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 462,38 [M+H]<sup>+</sup>.

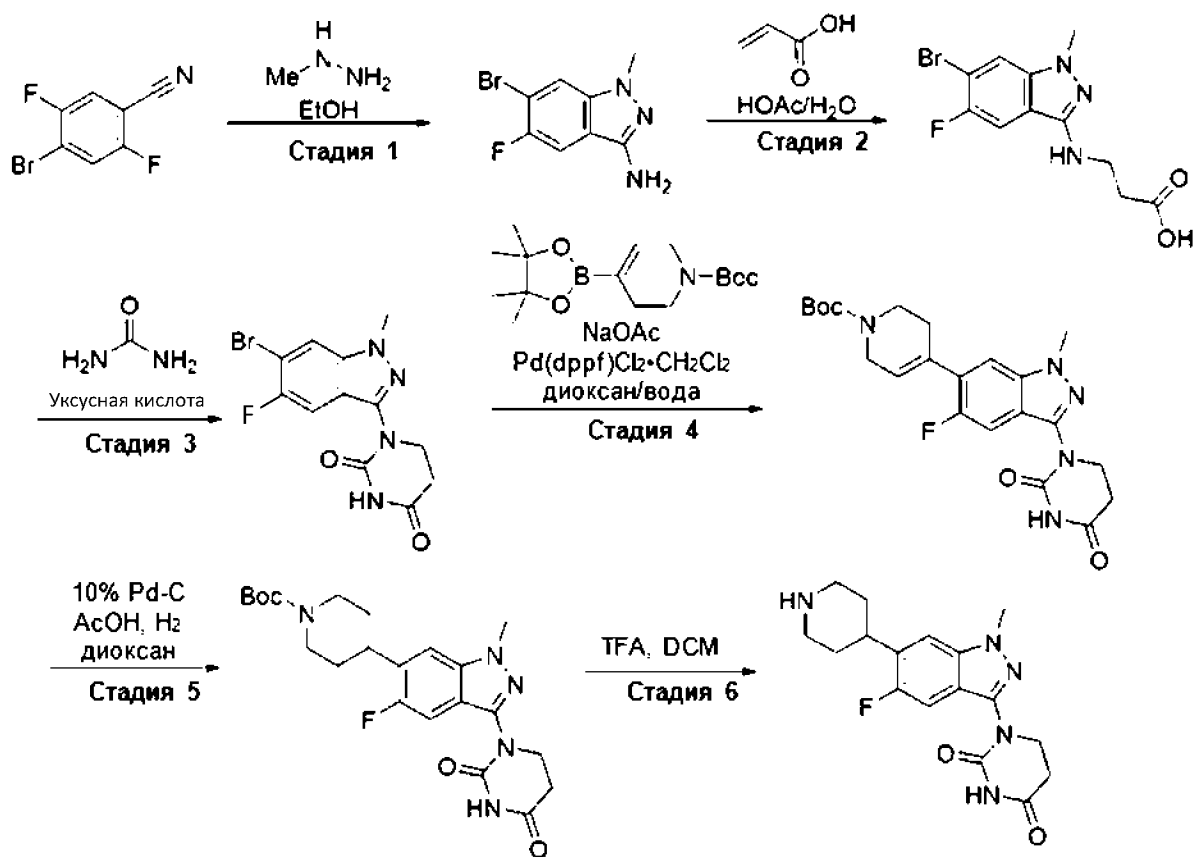
#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиримидин-1-карбоксилата (0,2 г, 433,41 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и уксусной кислоте (419,60 мг, 6,99 ммоль, 400,00 мкл) добавляли палладий, 10% на углеродном носителе, тип 487, сухой (200,00 мг, 1,88 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 25°C в атмосфере H<sub>2</sub> под давлением в пневмокамере. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через слой целита, промывали 10% MeOH/DCM. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое растирали с диэтиловым эфиром (50 мл), фильтровали и хорошо сушили с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (0,15 г, 275,00 мкмоль, выход 63,45%). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 461,97 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 431,52 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (49,20 мг, 431,52 мкмоль, 33,24 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением 1-[6-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (0,170 г, 289,23 мкмоль, выход 67,03%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 364,13 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 1-(5-фтор-1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона**



#### Стадия-1:

К раствору 4-бром-2,5-дифторбензонитрила (1 г, 4,59 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли метилгидразин (253,60 мг, 5,50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч в микроволновом реакторе. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии (Et<sub>2</sub>O-пентан = 2:8) с получением 6-бром-5-фтор-1-метилиндазол-3-амина (700 мг, 2,60 ммоль, выход 56,58%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 244,94 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К раствору 6-бром-5-фтор-1-метилиндазол-3-амина (2,5 г, 10,24 ммоль) в воде (25 мл) в герметичной пробирке добавляли уксусную кислоту (492,09 мг, 8,19 ммоль, 469,10 мкл) и акриловую кислоту (885,78 мг, 12,29 ммоль, 842,80 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до около 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь непосредственно концентрировали, а затем 10 мл ацетонитрила и 100 мл диэтилового эфира добавляли к неочищенному продукту, что приводило к суспензии. Суспензию перемешивали в течение 10 мин, а осадок собирали и сушили с получением неочищенной 3-[(6-бром-5-фтор-1-метилиндазол-3-ил)амино]пропановой кислоты (2,5 г, 4,78 ммоль, выход 46,71%) в виде светло-коричневого камедообразного твердого вещества,

непосредственно взятого для следующей стадии без дополнительной очистки.

### Стадия-3:

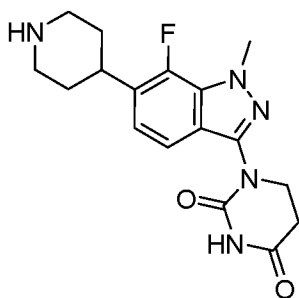
К раствору 3-[(6-бром-5-фтор-1-метилиндазол-3-ил)амино]пропановой кислоты (5 г, 15,82 ммоль) в уксусной кислоте (48,22 мл) добавляли мочевины (3,32 г, 55,36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь подкисляли до pH < 1 с использованием конц. HCl, затем нагревали до около 120°C в течение 30 минут и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием EtOAc - PE в качестве элюента с получением 1-(6-бром-5-фтор-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (1,8 г, 4,68 ммоль, выход 29,58%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 342,66 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-4:

К перемешанному раствору 1-(6-бром-5-фтор-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (1,5 г, 4,40 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,50 г, 4,84 ммоль) в 1,4-диоксане (1,92 мл) и воде (7,69 мл) добавляли ацетат натрия (901,73 мг, 10,99 ммоль, 590,14 мкл). Смесь дегазировали азотом в течение 2 мин. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (359,08 мг, 439,71 мкмоль) добавляли к смеси и перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc (30 мл), фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой (30 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 230-400 меш, 90% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,00 ммоль, выход 22,80%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 444,35 [M+H]<sup>+</sup>.

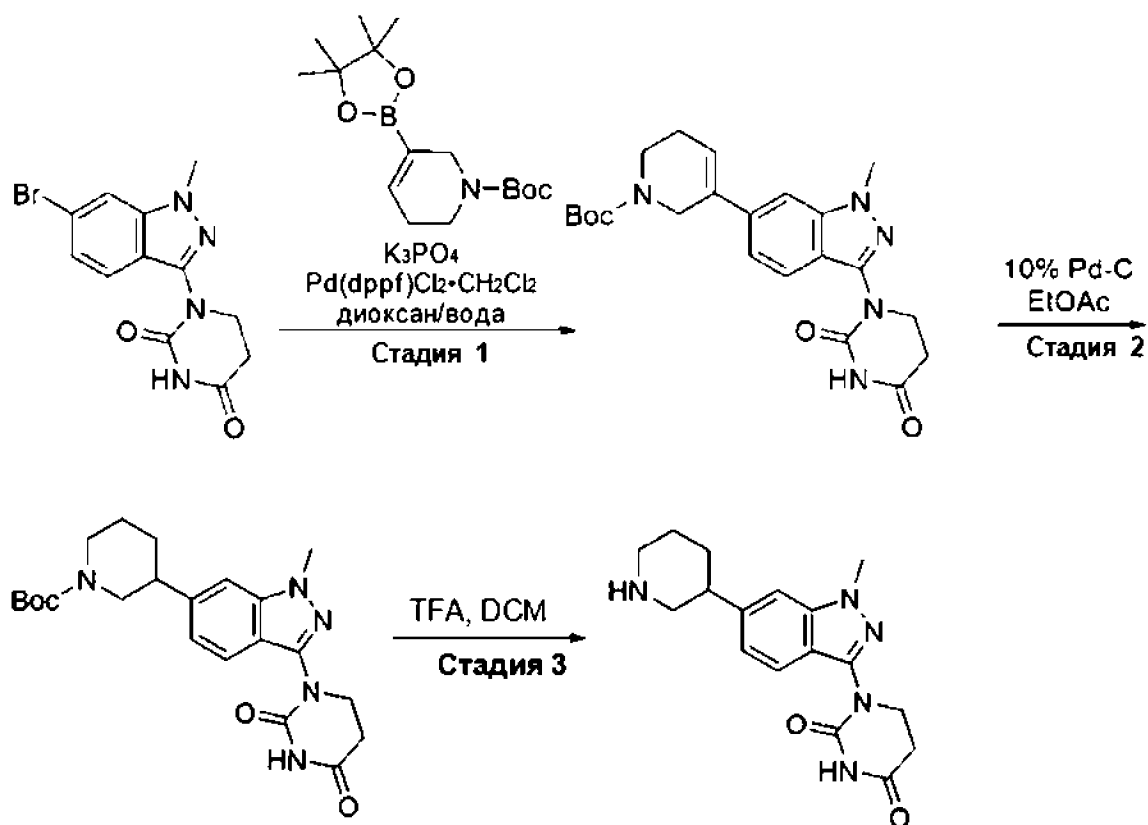
Процедуры со стадии 5 до стадии 6 идентичны синтезу промежуточного соединения 1-(6-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона и продукт 1-(5-фтор-1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион подтверждали с помощью ЖХМС. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 346,22 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 1-(7-фтор-1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона**



Процедуры идентичны синтезу промежуточного соединения 1-(5-фтор-1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона. 4-Бром-2,3-дифторбензонитрил использовали в качестве исходного материала на стадии 1. Продукт 1-(7-фтор-1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион подтверждали с помощью ЖХМС. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  346,31 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 1-(1-метил-6-(пиперидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона



#### Стадия-1:

К раствору 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (11 г, 34,04 ммоль) и трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (11,58 г, 37,44 ммоль) в диоксане (150 мл) добавляли

трехосновный фосфат калия (21,68 г, 102,12 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 20 минут и добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,49 г, 2,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния Davisil) с использованием 40% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением трет-бутил-5-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (10,4 г, 23,85 ммоль, выход 70,05%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 426,26 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

Перемешанный раствор трет-бутил-5-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (11,2 г, 26,32 ммоль) в этилацетате (200 мл) и THF (200 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. Добавляли палладий на углеродном носителе (8,96 г, 75,66 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> (под давлением баллона). После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали THF (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2 × 300 мл) с получением трет-бутил-3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (10,44 г, 24,33 ммоль, выход 92,42%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 426,38 [M-H]<sup>-</sup>.

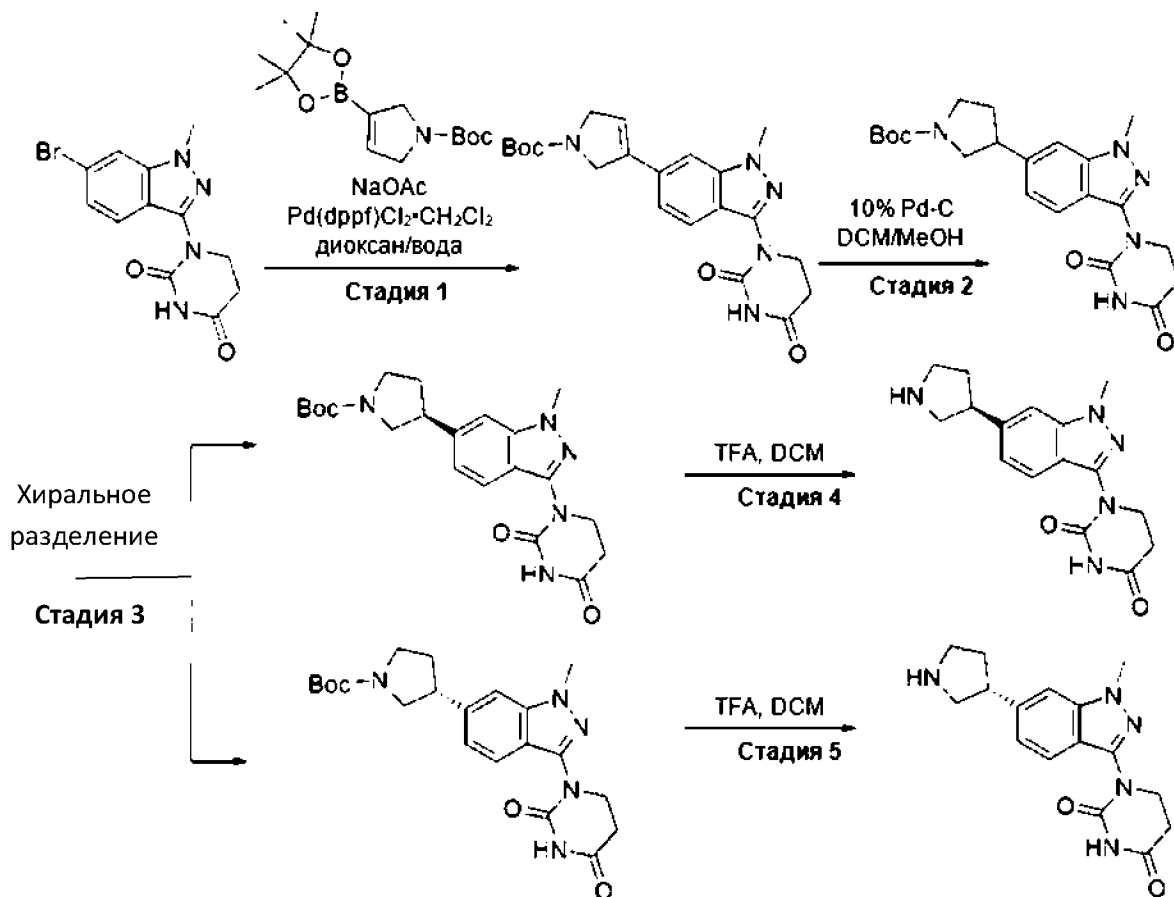
### Стадия-3:

К раствору трет-бутил-3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,02 г, 46,78 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (53,34 мг, 467,84 мкмоль, 36,04 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром и хорошо сушили с получением 1-[1-метил-6-(3-пиперидил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (0,0147 г, 32,94 мкмоль, выход 70,40%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 328,43 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез** **(R)-1-(1-метил-6-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона** и **(S)-1-(1-метил-6-(пирролидин-3-ил)-1H-**



## индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона



### Стадия-1:

К раствору бензил-1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (10 г, 30,95 ммоль) и трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата (10,96 г, 37,14 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (30 мл) добавляли ацетат натрия (7,62 г, 92,84 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 минут и добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,26 г, 3,09 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном дополнительно 5 минут и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Далее реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием диоксида кремния 230-400 меш и 0-80% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением трет-бутил-3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата (5 г, 10,45 ммоль, выход 33,77%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 412,61 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата (7 г, 17,01 ммоль) в DCM (20 мл) и метаноле (70 мл) добавляли 10% палладий на углеродном носителе, 60% во влажном состоянии (7 г) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали в стальной бомбе в атмосфере водорода при давлении 100 фунт/кв. дюйм в течение 16 часов. Далее фильтровали через слой целита и промывали MeOH (30 мл) и DCM(10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (50 мл), а затем фильтровали с получением трет-бутил-3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пирролидин-1-карбоксилата (2,5 г, 5,32 ммоль, выход 31,28%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  414,63 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

Рацемический трет-бутил-3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пирролидин-1-карбоксилат (2,5 г, 6,05 ммоль) дополнительно очищали с помощью метода очистки СЖХ с получением продукта трет-бутил-рац-(3*S*)-3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-рац-(3*R*)-3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пирролидин-1-карбоксилата в чистой оптической форме.

Условия препаративной СЖХ:

Колонка/размеры: CHIRALCEL-OJ-H (30x250) мм, 5 мк

% CO<sub>2</sub>: 70%

% соразтворителя: 30% (ACN)

Общая скорость потока: 100 г/мин

Обратное давление: 100 бар

Температура: 30 °C

УФ: 215 нм

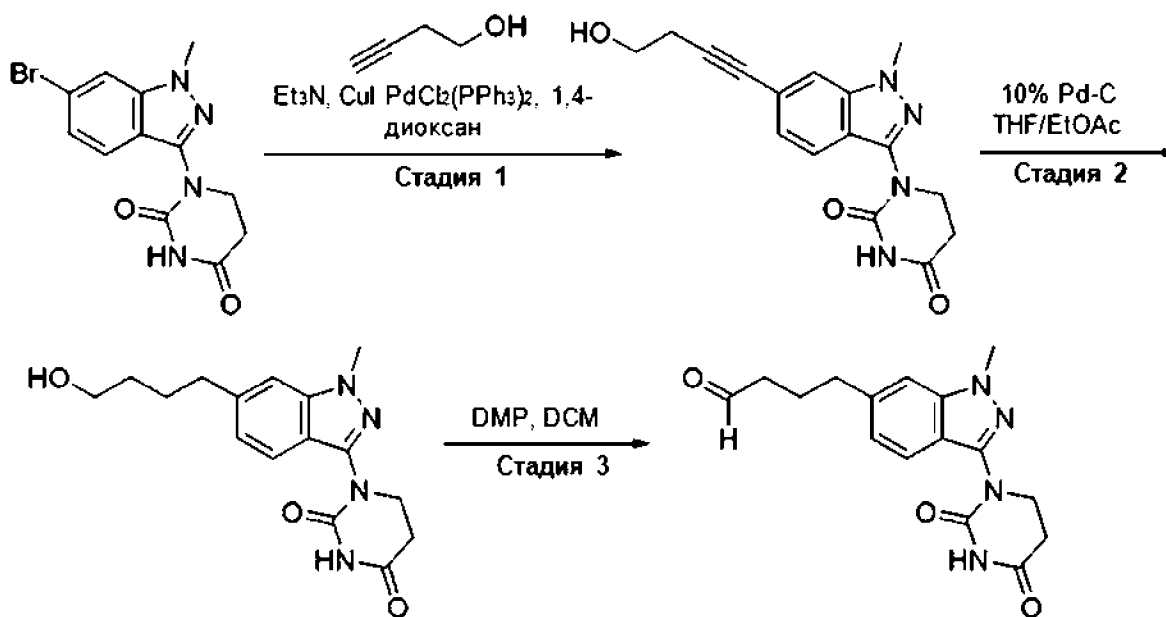
### Стадия-4:

К перемешанному раствору трет-бутил-рац-(3*S*)-3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пирролидин-1-карбоксилата (0,18 г, 435,34 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,33 г, 11,68 ммоль, 0,9 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь концентрировали и остаточную массу растирали с диэтиловым эфиром (2 × 5 мл) с получением чистого 1-[1-метил-6-[рац-(3*S*)-пирролидин-3-ил]индазол-3-

ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (0,15 г, 347,47 мкмоль, выход 79,82%) в виде коричневой камеди. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  314,40 [M+H]<sup>+</sup>.

Процедура **стадии 5** идентична **стадии 4**, трет-бутил-рац-(3R)-3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]пирролидин-1-карбоксилат использовали в качестве исходного материала.

### Синтез 5-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пентаналь



#### Стадия-1:

К перемешанной реакционной смеси 1-(6-бром-1-метилиндазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (5 г, 15,47 ммоль) и бут-3-ин-1-ола (3,25 г, 46,41 ммоль, 3,51 мл) добавляли триэтиламин (15,66 г, 154,73 ммоль, 21,57 мл) и дегазировали реакционную смесь аргоном в течение 10 минут. CuI (1,56 г, 8,20 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,41 г, 2,32 ммоль) добавляли к реакционной смеси и полученную смесь нагревали при 120°C в течение 6 ч. После завершения реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном вакууме с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью обращенной фазы с получением 1-[6-(4-гидроксибут-1-инил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (4,5 г, 6,96 ммоль, выход 44,97%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  313,53 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

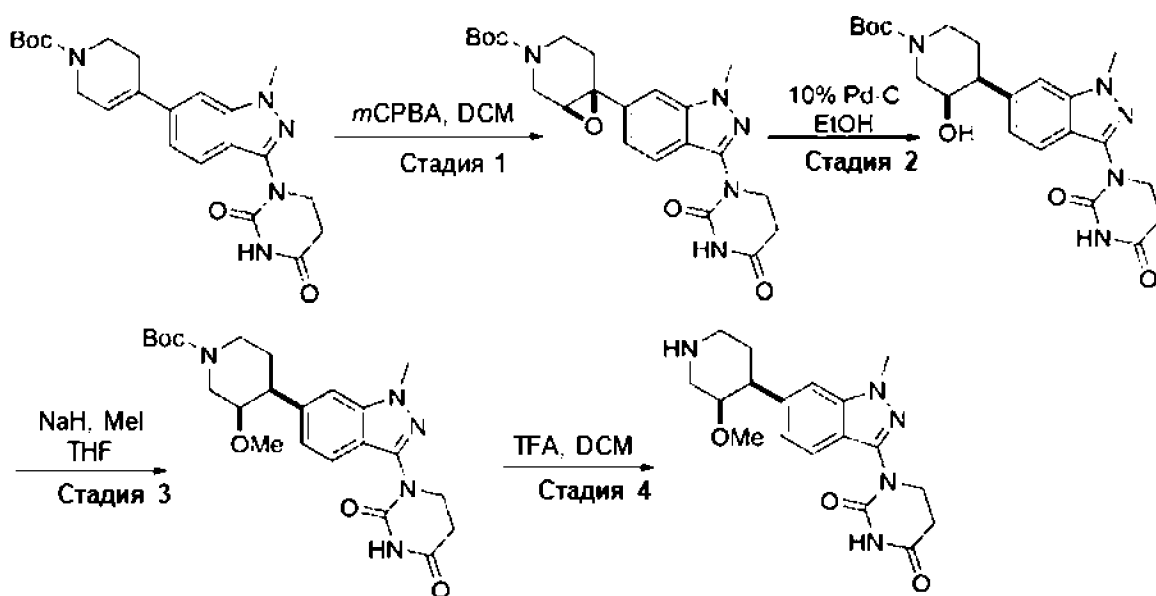
К перемешанному раствору 1-[6-(4-гидроксибут-1-инил)-1-метилиндазол-3-

ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (3,6 г, 11,53 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 10% палладий на углеродном носителе, влажный (3,6 г, 33,83 ммоль), и полученную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода при комнатной температуре в течение 30 ч. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения полученную смесь фильтровали через слой целита и полученный фильтрат концентрировали при пониженном вакууме с получением 1-[6-(4-гидроксibuтил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (3,5 г, 5,89 ммоль, выход 51,07%) в виде коричневого вязкого материала. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  317,52 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

К перемешанному раствору 1-[6-(4-гидроксibuтил)-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (150 мг, 474,15 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (603,32 мг, 1,42 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения полученную смесь разводили раствором бикарбоната и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические вещества сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном вакууме с получением 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]бутанала (130 мг, 266,92 мкмоль, выход 56,29%) в виде коричневого вязкого материала. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  314,95 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 1-[1-метил-6-[рац-(3R,4S)-3-метокси-4-пиперидил]индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона



### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (9,5 г, 22,33 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (11,56 г, 66,98 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч при наблюдении за реакцией с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили насыщенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл x 3) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения трет-бутил-6-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (7 г, 10,04 ммоль, выход 44,94%) в виде бледно-коричневой камеди. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 442,36 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-6-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (6 г, 13,59 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли 10% палладий на углеродном носителе (50% масс.) (6 г, 13,59 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре под давлением H<sub>2</sub> в пневмокамере, за реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, промывали 10% MeOH/DCM. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-рац-(3*S*,4*R*)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,2 г, 5,47 ммоль, выход 40,27%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 444,41 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

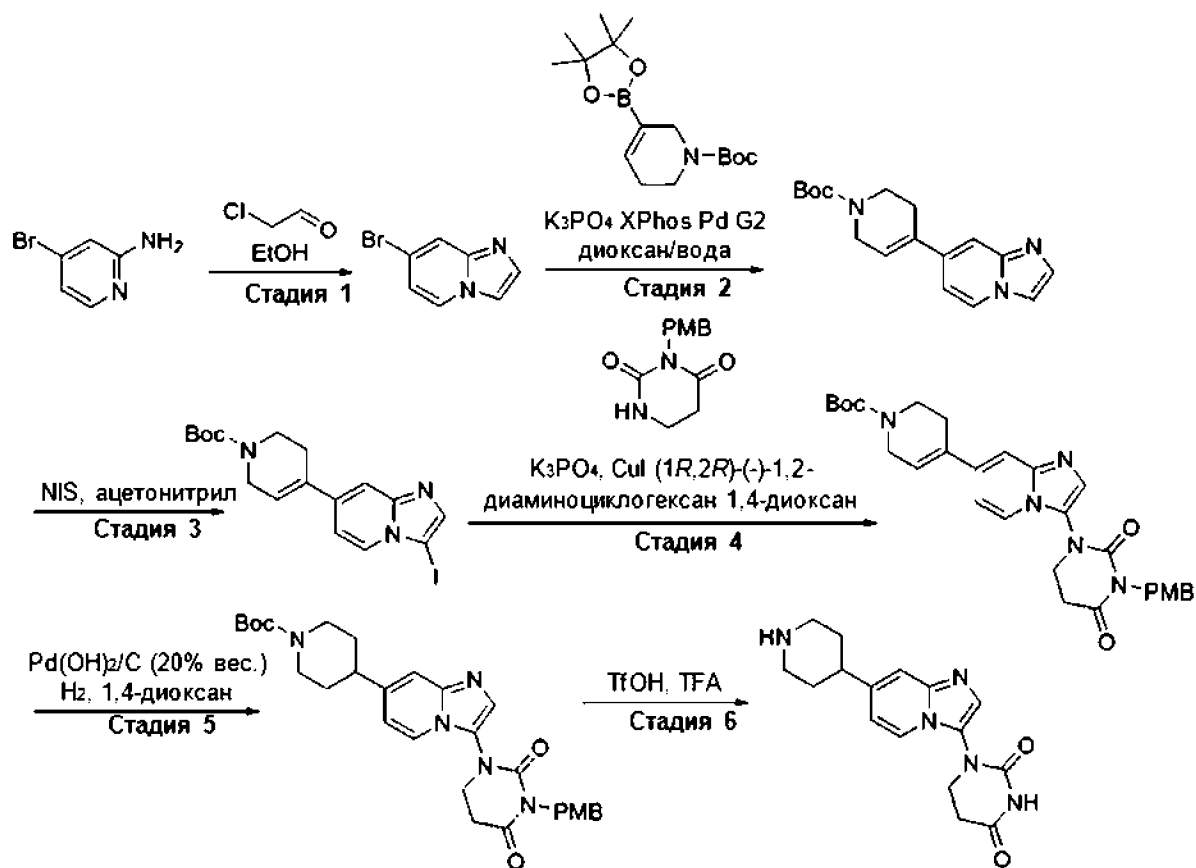
К перемешанному раствору трет-бутил-рац-(3*R*,4*S*)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 676,45 мкмоль) в THF (5 мл) добавляли гидрид натрия (в масляной дисперсии) в виде 60% дисперсии в минеральном масле (81,17 мг, 2,03 ммоль), затем реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и охлаждали до 0°C. Йодметан (211,23 мг, 1,49 ммоль, 92,65 мкл) добавляли к реакционной смеси и реакцию продолжали в течение 4 ч при комнатной температуре. Если исходный материал был израсходован, что подтверждали ТСХ, тогда реакцию смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой дополнительно промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения.

Неочищенную массу очищали с использованием колоночной хроматографии и с использованием диоксида кремния 230-400 меш (5-10% MeOH-DCM) с получением трет-бутил-рац-(3*R*,4*S*)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-метоксипиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 76,94 мкмоль, выход 11,37%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 480,55 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору трет-бутил-рац-(3*R*,4*S*)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-метоксипиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 87,43 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,5 мл) при 0°C и полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (5 мл × 2) с получением 1-[1-метил-6-[рац-(3*R*,4*S*)-3-метокси-4-пиперидил]индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (40 мг, 72,12 мкмоль, выход 82,49%) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 358,17 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез 1-(7-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона



#### Стадия-1:

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую 4-бромпиридин-2-амин (15 г, 86,70 ммоль) в этаноле (80 мл), добавляли 2-хлорацетальдегид (34,03 г, 433,50 ммоль) до комнатной температуры в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в этилацетате, а затем добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 60 мл). Объединенные органические слои промывали 10% раствором бикарбоната натрия, водой (2 × 40 мл), соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием силикагеля (230-400 меш) и с элюированием 70-80% этилацетатом в петролейном эфире с получением 7-бромимидазо[1,2-а]пиридина (15 г, 76,09 ммоль, выход 87,76%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>) *m/z*: 197,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую раствор 7-бромимидазо[1,2-а]пиридина (6 г, 30,44 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (9,41 г, 30,44 ммоль) в 1,4-диоксане (84 мл) и воде (36 мл), добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (12,92 г, 60,87 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 2 мин, а затем добавляли XPhos Pd G2 (2,39 г, 3,04 ммоль) и снова продували азотом в течение 2 мин. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита; фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Этилацетат и воду (10 мл) добавляли для растворения остатка, а затем экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 60 мл). Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля (230-400 меш) с элюированием 80-90% этилацетатом в петролейном эфире с получением трет-бутил-4-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (6 г, 20,04 ммоль, выход 65,85%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 300,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

Трет-бутил-4-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (6 г, 20,04 ммоль) и ацетонитрил (150 мл) добавляли в одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, а затем добавляли частями *N*-йодсукцинимид (4,51 г, 20,04 ммоль) в

атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через воронку Бюхнера, промывали ацетонитрилом и сушили с получением трет-бутил-4-(3-йодимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (6,5 г, 15,09 ммоль, выход 75,30%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  426,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

Трет-бутил-4-(3-йодимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (3 г, 6,97 ммоль), 3-[(4-метоксифенил)метил]гексагидропиримидин-2,4-дион (2,28 г, 9,75 ммоль) и 1,4-диоксан (40 мл) добавляли в сосуд с завинчивающейся крышкой объемом 40 мл, а затем добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,96 г, 13,93 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 2 мин. К ней добавляли (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-диаминоциклогексан (159,08 мг, 1,39 ммоль), йодид меди (I) (265,32 мг, 1,39 ммоль, 47,21 мкл) и продували азотом в течение 2 мин. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Этилацетат и воду (10 мл) добавляли для растворения остатка, а затем экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 60 мл). Органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля (230-400 меш) с элюированием 4-5% метанола в дихлорметане с получением трет-бутил-4-[3-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (2,5 г, 3,83 ммоль, выход 55,04%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  532,8 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

В одностороннюю круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую трет-бутил-4-[3-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (3 г, 4,60 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл), добавляли гидроксид палладия на углеродном носителе (20% вес) (1,62 г, 11,50 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода в пневмокамере при комнатной температуре в течение 32 ч. Реакционную смесь фильтровали на слое целита, промывали смесью растворителей 1,4-диоксана и этилацетата (500 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[3-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилата (3 г, 4,36 ммоль, выход 94,75%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС

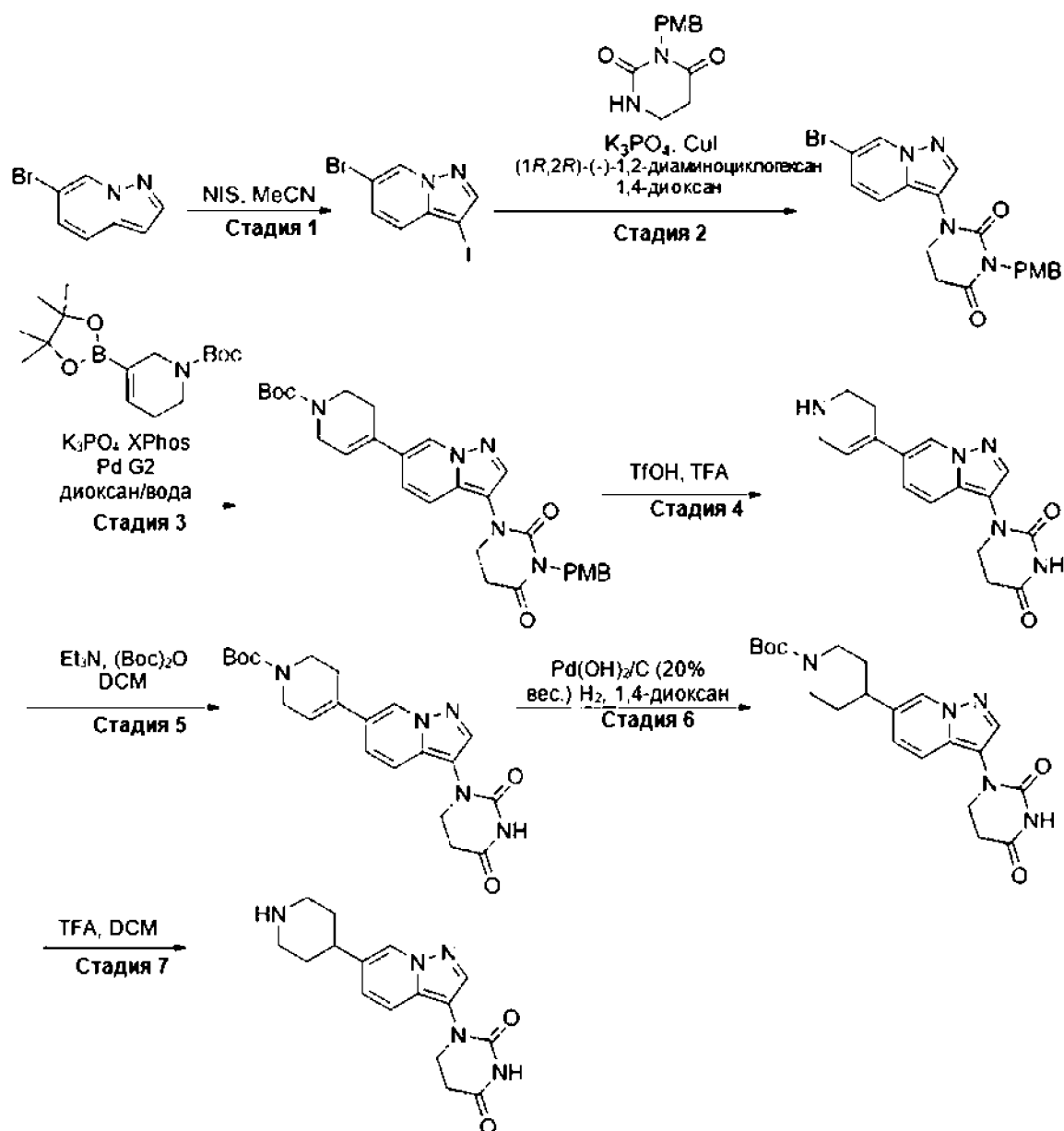


(ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  534,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Стадия-6:**

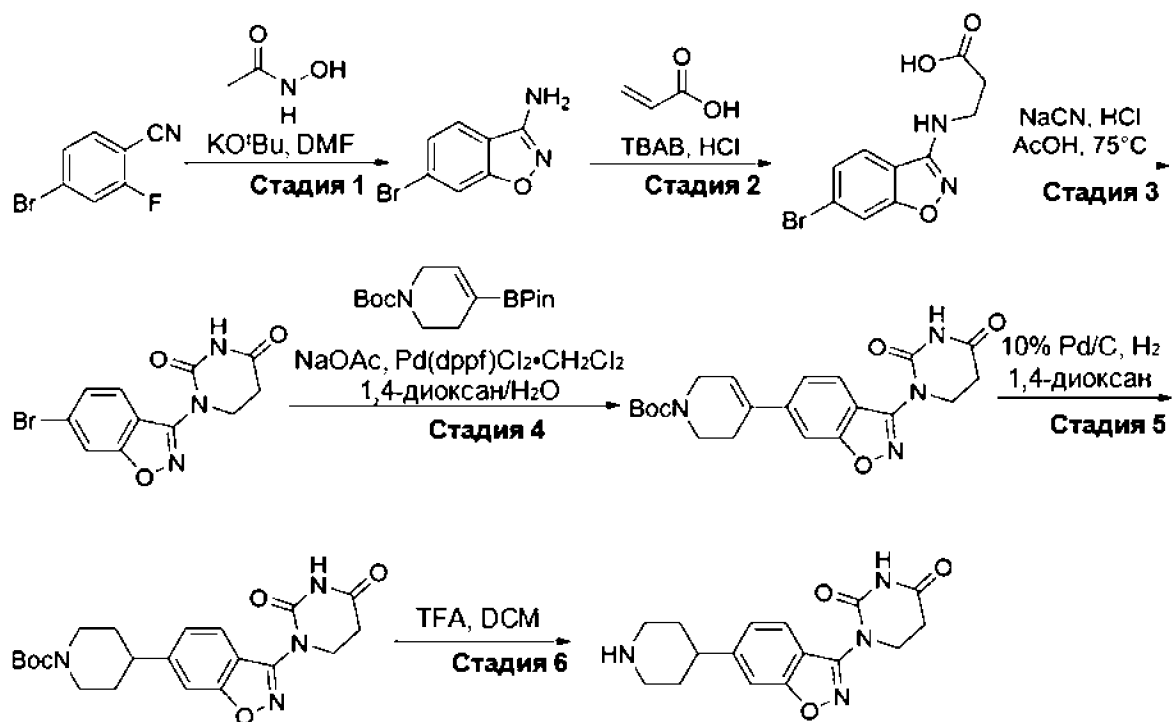
В одностороннюю круглодонную колбу объемом 500 мл, содержащую трет-бутил-4-[3-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилат (3 г, 4,36 ммоль) в трифторуксусной кислоте (20 мл), добавляли трифторметансульфоновую кислоту (6,83 г, 45,52 ммоль, 4 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, совместно отгоняли с дихлорметаном (2 x 15 мл) и сушили с получением 1-[7-(4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (3 г, 4,06 ммоль, выход 93,15%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  314,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез** **1-(6-(пиперидин-4-ил)пирозоло[1,5-а]пиридин-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона**



Процедуры идентичны синтезу промежуточного соединения 1-(7-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона и продукт 1-(6-(пиперидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион подтверждали с помощью ЖХМС. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  314,40 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 1-(6-(пиперидин-4-ил)бензо[d]изоксазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона**



#### Стадия-1:

К перемешанному раствору этангидроксамовой кислоты (5 г, 66,61 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли трет-бутоксид калия (7,47 г, 66,61 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 0,5 ч. 4-Бром-2-фторбензонитрил (9,33 г, 46,63 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Далее реакционную смесь разводили ледяной водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x 300). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием диоксида кремния (размер 100-200 меш) и 30-50% EtOAc/PE в качестве элюента с получением продукта 6-бром-1,2-бензоксазол-3-амина (5,2 г, 24,39 ммоль, выход 36,61%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 212,58 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору 6-бром-1,2-бензоксазол-3-амина (20 г, 93,88 ммоль) в тетрабутиламмония бромиде (3,03 г, 9,39 ммоль) добавляли 2 М водн. HCl (200 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 55°C (внутренняя температура), и по каплям добавляли метилпроп-2-еноат (9,70 г, 112,66 ммоль, 10,15 мл) при этой же температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C (внешняя) в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили ледяной водой (200 мл), нейтрализовали водн. 2 М раствором NaHCO<sub>3</sub> (pH- 6,5-7), сильно

перемешивали в течение 1 ч. Твердое осажденное вещество отфильтровывали и промывали избытком ледяной воды (100 мл), сушили в вакууме в течение 12 ч с получением 3-[(6-бром-1,2-бензоксазол-3-ил)амино]пропановой кислоты (9,3 г, 23,92 ммоль, выход 25,48%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  284,44 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору 3-[(6-бром-1,2-бензоксазол-3-ил)амино]пропановой кислоты (9 г, 31,57 ммоль) в уксусной кислоте (180 мл) добавляли цианат натрия (20,52 г, 315,69 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 75°C (внешняя) в течение 12 ч. Затем добавляли 4 М водн. раствор HCl (500 мл) к реакционной смеси при 75°C (внешняя) и реакцию продолжали при этой же температуре в течение 4 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и твердое вещество осаждалось при перемешивании. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, сушили в вакууме с получением 1-(6-бром-1,2-бензоксазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (3,7 г, 11,82 ммоль, выход 37,44%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  310,14 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору 1-(6-бром-1,2-бензоксазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (100 мг, 322,47 мкмоль) в воде (5 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (129,62 мг, 419,22 мкмоль), а затем ацетат натрия (79,36 мг, 967,42 мкмоль) и реакционную смесь продували газообразным аргоном в течение 10 минут. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13,2 мг, 16,12 мкмоль) добавляли к реакционной смеси, а затем смесь нагревали до температуры образования флегмы при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием (230-400 силикагель) 20-30% EtOAc/PE с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1,2-бензоксазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (80 мг, 156,96 мкмоль, выход 48,67%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  312,78 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

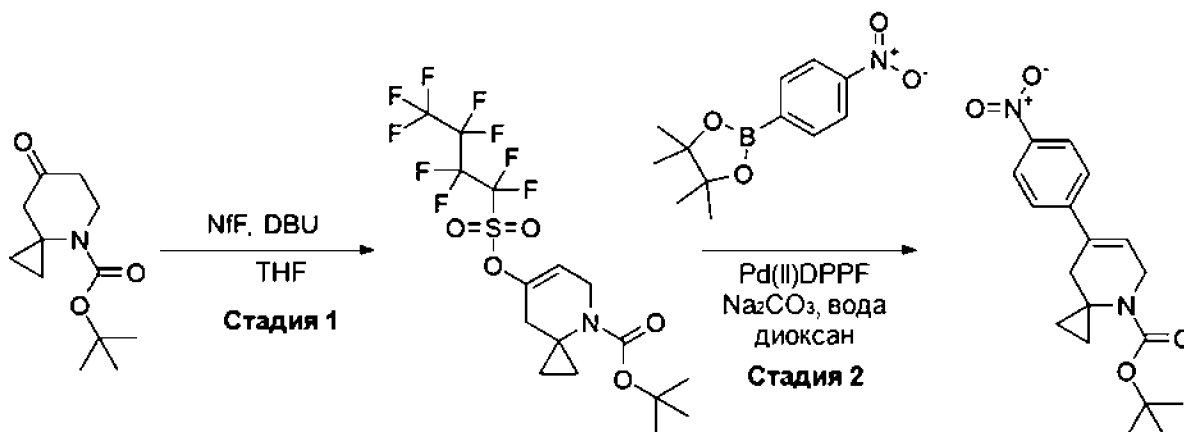
К перемешанному раствору трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1,2-бензоксазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (970 мг, 2,35 ммоль) в

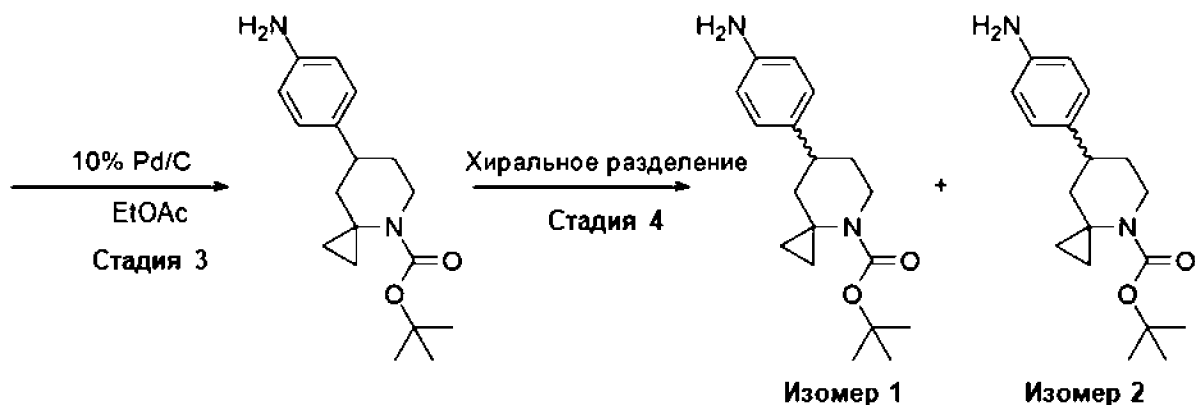
1,4-диоксане (50 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (10% вес.) (485 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода с использованием водорода в пневмокамере в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% MeOH/DCM (250 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1,2-бензоксазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (670 мг, 1,25 ммоль, выход 53,22%) в виде коричневой камедообразной жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  413,19 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-6:

Трет-бутил-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1,2-бензоксазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилат (36 мг, 86,86 мкмоль) растворяли в DCM (2 мл) и охлаждали до 0°C, а затем по каплям добавляли TFA (9,90 мг, 86,86 мкмоль, 6,69 мкл) в инертной атмосфере. Полученную реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (3 x 5 мл) с получением TFA соли 1-[6-(4-пиперидил)-1,2-бензоксазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (36 мг, 84,04 мкмоль) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  315,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез трет-бутил-7-(4-аминофенил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата, изомер 1 и изомер 2





#### Стадия-1:

К THF (15 мл) раствору трет-бутил-7-оксо-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (1 г, 4,44 ммоль) добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (3,38 г, 22,19 ммоль, 3,31 мл) при  $-5^{\circ}\text{C}$ - $0^{\circ}\text{C}$ . Через 10 минут к реакционной смеси добавляли 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторид (6,70 г, 22,19 ммоль, 3,83 мл) и перемешивали в течение 2 часов при  $0^{\circ}\text{C}$ . После завершения реакции к реакционной смеси добавляли холодную воду и этилацетат. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Затем фильтрат выпаривали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш) с получением трет-бутил-7-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутилсульфонилокси)-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилата (2 г, 3,74 ммоль, выход 84,36%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  451,9 [M-*t*Bu+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-7-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутилсульфонилокси)-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилата (250 мг, 492,74 мкмоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолана (147,27 мг, 591,29 мкмоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли карбонат натрия (156,67 мг, 1,48 ммоль, 61,93 мкл) и тщательно продували аргоном. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36,05 мг, 49,27 мкмоль) добавляли в инертной атмосфере и полученную смесь нагревали при  $55^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. После завершения (подтверждали с помощью ТСХ и ЖХМС) реакционную смесь разводили этилацетатом, фильтровали через тонкий слой целита и промывали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (15% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-7-(4-нитрофенил)-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилата (140 мг, 381,38 мкмоль, выход 77,40%). ЖХМС

(ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  331,04 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К дегазированному раствору трет-бутил-7-(4-нитрофенил)-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилата (4 г, 12,11 ммоль) в этилацетате (60 мл) добавляли 10 вес.% палладий на углеродном носителе, во влажном состоянии (1,29 г, 12,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре под водородом из баллона в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через тонкий слой целита, промывали этилацетатом и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с обращенной фазой с получением трет-бутил-7-(4-аминофенил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (2,5 г, 6,94 ммоль, выход 57,36%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  303,60 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадия-4:

Хиральным разделением трет-бутил-7-(4-аминофенил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (4,4 г, 14,55 ммоль) с помощью преп.-ВЭЖХ с прямой фазой получали трет-бутил-7-(4-аминофенил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат, изомер 1 (1,2 г, 3,95 ммоль, выход 27,13%) [элюент-2; 8,7 мин-к. т.], и трет-бутил-7-(4-аминофенил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат, изомер 2 (1,6 г, 4,35 ммоль, выход 29,90%) [элюент-1; 7,37 мин-к. т.] после лиофилизации.

Использовали следующий способ для разделения энантиомеров с помощью преп.-ВЭЖХ с прямой фазой:

Колонка: Chiralcel OD-H (250 × 20 мм) 5 мк

Скорость потока: 18 мл/мин

Подвижная фаза- ГЕКСАН/ЕТОН/ИЗОПРОПИЛАМИН: 90/10/20/0,1

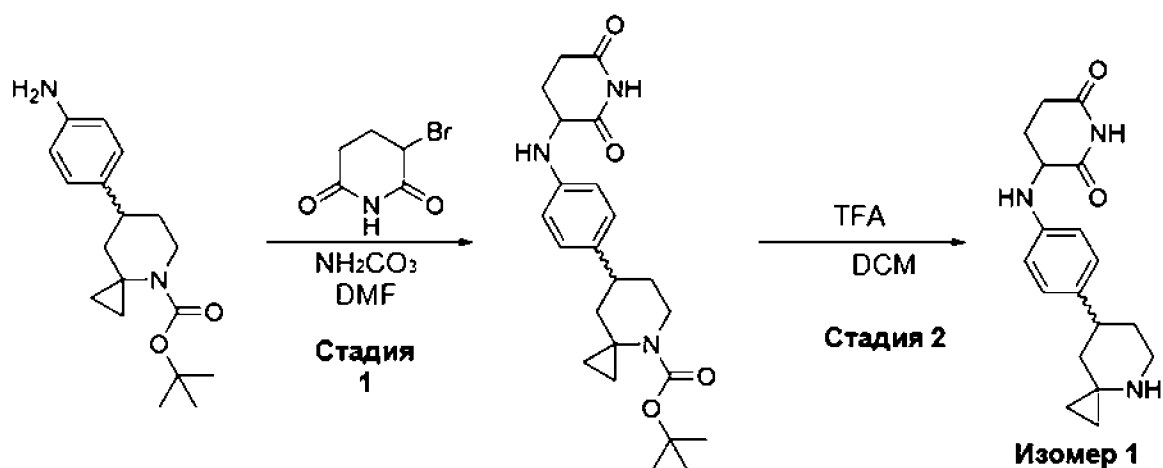
Растворимость: МЕОН

Длина волны: 238 нм

Время хроматографирования: 20 мин

Время стека: 8,3 мин

**Синтез 3-[4-[4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]анилино]пиперидин-2,6-диона, изомер 1**



### Стадия-1:

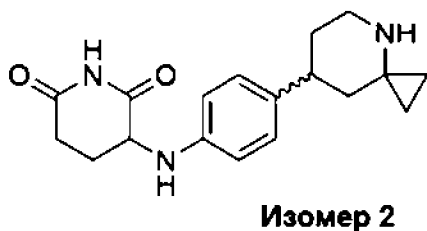
К перемешанному раствору трет-бутил-7-(4-аминофенил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата, изомер 1 (1,8 г, 5,95 ммоль), и 3-бромпиперидин-2,6-диона (2,29 г, 11,90 ммоль) в DMF (18 мл) добавляли бикарбонат натрия (2,00 г, 23,81 ммоль) при комнатной температуре в герметичной пробирке. Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь разводили этилацетатом (50 мл) и промывали водой и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (35-40% этилацетата-гексана) с получением трет-бутил-7-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата, изомер 1 (1,4 г, 3,39 ммоль, выход 56,88%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  414,49 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К DCM (28 мл) раствору трет-бутил(7R)-7-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (1,4 г, 3,39 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (10,73 г, 94,07 ммоль, 7,25 мл) при 0°C. Затем реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции DCM выпаривали при пониженном давлении, совместно отгоняли с DCM и н-пентаном, лиофилизировали с получением 3-[4-[4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]анилино]пиперидин-2,6-диона, изомер 1, в виде TFA соли (1,24 г, 2,75 ммоль, выход 81,26%), который представляет собой темно-зеленое твердое вещество. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,04 (шир. с, 1H), 8,34 (д,  $J = 6,3$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 6,63 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,29-4,25 (м, 2H), 4,20 (шир. с, 1H), 3,40 (д,  $J = 11,5$  Гц, 1H), 3,06 (д,  $J = 11,0$  Гц, 1H), 2,81-2,69 (м, 2H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,20-2,07 (м, 2H), 1,97-1,68 (м, 2H), 1,33 (д,  $J = 13,8$  Гц, 1H), 0,97 (к,  $J = 9,8$  Гц, 2H), 0,79 (с, 2H).

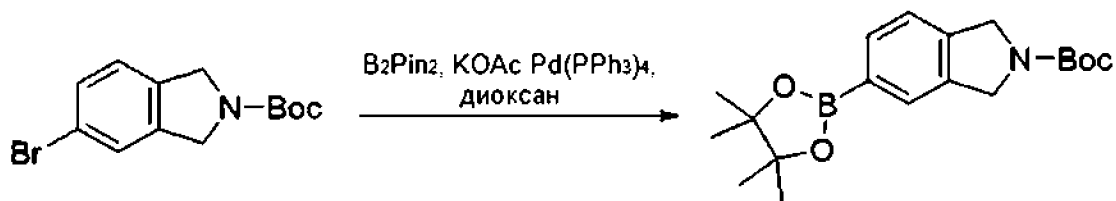


### Синтез 3-[4-[4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]анилино]пиперидин-2,6-диона, изомер 2



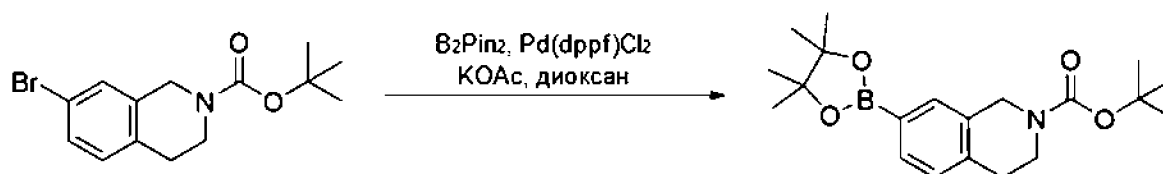
Изомер 2 синтезировали аналогичным способом, за исключением начала синтеза с другого энантиомера с получением 3-[4-[4-азаспиро[2.5]октан-7-ил]анилино]пиперидин-2,6-диона, изомер 2, в виде TFA соли (1,35 г, 3,09 ммоль, выход 85,18%), который представляет собой зеленоватое твердое вещество. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,07 (шир. с, 1H), 8,37 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 6,96 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,63 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 4,90 (шир. с, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,40 (д, *J* = 11,6 Гц, 1H), 3,05 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 2,79-2,69 (м, 2H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,20-2,07 (м, 2H), 1,97-1,84 (м, 2H), 1,72 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 1,33 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 1,01-0,88 (м, 2H), 0,78 (с, 2H).

### Синтез трет-бутил-4-[(4-аминофенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата



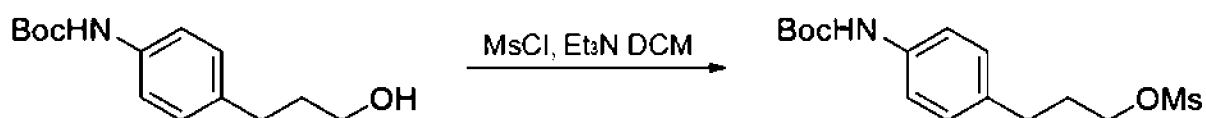
Раствор трет-бутил-5-бромизоиндолин-2-карбоксилата (4,0 г, 13,41 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,09 г, 16,10 ммоль) в диоксане (40 мл) перемешивали в атмосфере аргона. Затем добавляли ацетат калия (5,27 г, 53,66 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (141,59 мг, 134,15 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь промывали этилацетатом, фильтровали через целит и фильтрат экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-10% этилацетата) с получением трет-бутил-4-[(4-аминофенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата (5,9 г, 19,23 ммоль, выход 79,23%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 290,08 [M-56+H]<sup>+</sup>.

**Синтез трет-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата**



К перемешанному раствору трет-бутил-7-бром-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата (5 г, 16,02 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли бис(пинаколято)дибор (4,47 г, 17,62 ммоль) и ацетат калия (4,72 г, 48,05 ммоль, 3,00 мл). Реакционную смесь продували газообразным аргоном в течение 20 минут перед добавлением  $Pd(dppf)Cl_2$  (1,17 г, 1,60 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $100^\circ C$  в течение 4 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом и фильтрат промывали солевым раствором. Органический слой концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали на Biotage (0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилата (4,9 г, 13,50 ммоль, выход 84,31%) в виде полутвердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  304,25  $[M-56+H]^+$ .

**Синтез 3-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]пропилметансульфоната**



К раствору трет-бутил-N-[4-(3-гидроксипропил)фенил]карбамата (2 г, 7,96 ммоль) в DCM добавляли триэтиламин (2,42 г, 23,87 ммоль, 3,33 мл) при комнатной температуре и реакцию смесь охлаждали до  $0^\circ C$ . По каплям добавляли метансульфонилхлорид, 98% (1,09 г, 9,55 ммоль, 739,13 мкл), и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили DCM (30 мл) и промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением продукта 3-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]пропилметансульфоната (2,3 г, 5,93 ммоль, выход 74,58%), который использовали на следующей стадии без любой очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):

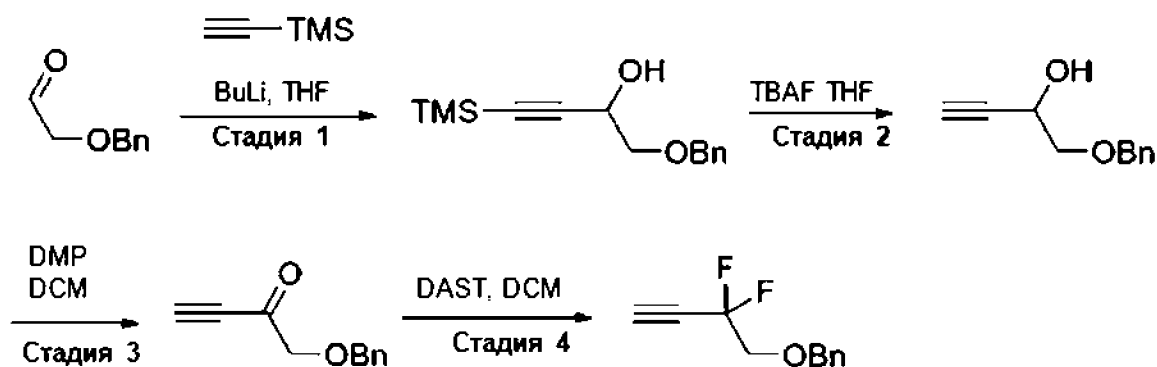
$m/z$  330,47  $[M+H]^+$ .

### Синтез 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенэтилметансульфоната



К перемешанному раствору трет-бутил(4-(2-гидроксиэтил)фенил)карбамата (5 г, 21,07 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (21,32 г, 210,71 ммоль, 29,37 мл). Далее добавляли метансульфонилхлорид (3,62 г, 31,61 ммоль, 2,45 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции ее гасили раствором бикарбоната натрия и промывали этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяли от фильтрата и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)фенэтилметансульфоната (5 г, 13,16 ммоль, выход 62,45%) в виде желтой камеди. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  338,44  $[M+Na]^+$ .

### Синтез 2,2-дифторбут-3-иноксиметилбензола



#### Стадия-1:

К раствору этинил(триметил)силана (13,08 г, 133,18 ммоль, 18,82 мл) в THF (450 мл) медленно добавляли бутиллитий (13,65 г, 213,09 ммоль, 66 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере газообразного азота. Полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут. К реакционной смеси медленно добавляли раствор 2-бензилоксиацетальдегида (10 г, 66,59 ммоль) в THF (450 мл) в течение 30 минут и полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  дополнительно 30 минут и нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. После завершения реакции смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , разводили водой и

экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 3). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества 1-бензилокси-4-триметилсилилбут-3-ин-2-ола (15 г, 51,33 ммоль, выход 77,08%) в виде светло-коричневой жидкости, которую непосредственно использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36-7,35 (м, 5H), 4,65 (с, 2H), 4,62-4,54 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,58-3,54 (м, 1H), 2,45 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 0,17 (с, 9H).

#### Стадия-2:

К раствору 1-бензилокси-4-триметилсилилбут-3-ин-2-ола (15 г, 60,39 ммоль) в THF (300 мл) добавляли TBAF (67,72 г, 259,02 ммоль, 75 мл) (1M в THF) при 0°C и его перемешивали в течение 2 ч при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub>. После завершения реакции реакционную смесь гасили нас. NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 5% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-бензилоксибут-3-ин-2-ола (4,3 г, 21,96 ммоль, выход 36,37%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,28 (м, 5H), 4,69-4,54 (м, 3H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 1H), 2,59 (шир. с, 1H), 2,46 (д, J = 2,4 Гц, 1H).

#### Стадия-3:

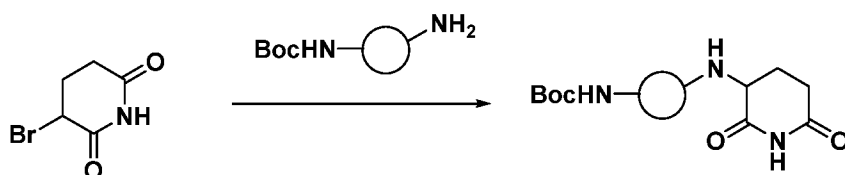
К перемешанному раствору 1-бензилоксибут-3-ин-2-ола (16,5 г, 93,64 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодиоксол-3-(1H)-он (39,72 г, 93,64 ммоль) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разводили водой (100 мл), фильтровали через слой целита и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 230-400 меш) с получением 4% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением 1-бензилоксибут-3-ин-2-она (7 г, 38,98 ммоль, выход 41,63%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,32 (м, 5H), 4,65 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,32 (с, 1H).

#### Стадия-4:

К раствору 1-бензилоксибут-3-ин-2-она (7 г, 40,18 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли диэтиламиносеры трифторид (12,95 г, 80,37 ммоль, 10,62 мл) при к. т. в

атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь развели водой (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 230-400 меш) с использованием 4% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением 2,2-дифторбут-3-иноксиметилбензола (6 г, 28,14 ммоль, выход 70,02%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,36 (м, 5H), 4,71 (с, 2H), 3,79 (т, J = 12,1 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 5,1 Гц, 1H).

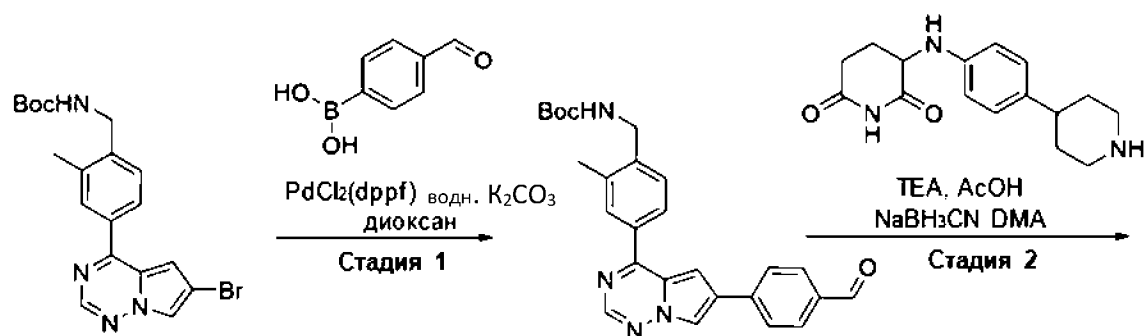
#### Синтез промежуточного соединения

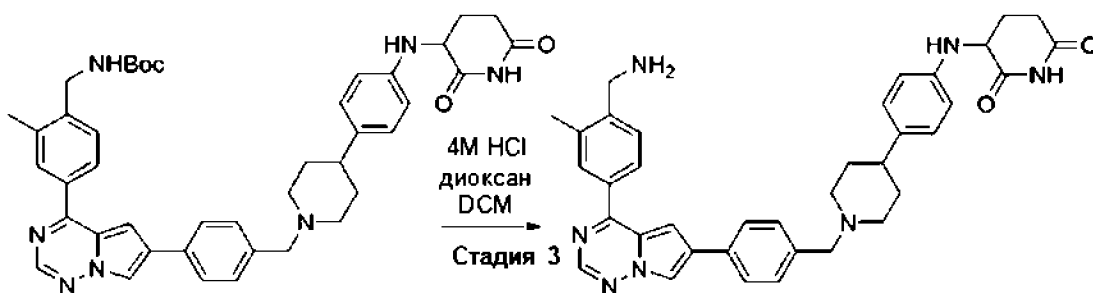


Раствор 3-бромпиперидин-2,6-диона (1 эквив.), строительного блока соответствующего амина (1 эквив.) и DIPEA (3 эквив.) в 1,4-диоксане перемешивали при 100°C в течение 24 ч в инертной атмосфере. Добавляли вторую порцию 3-бромпиперидин-2,6-диона (1 эквив.) и реакцию смесь перемешивали еще 24 ч при 100°C. Реакционную смесь выпаривали и остаток подвергали преп.-ВЭЖХ. ((Колонка Waters SunFire C18 19\*100 5 мкм; смесь градиента H<sub>2</sub>O-MeCN в качестве подвижной фазы)) с получением нужных промежуточных соединений.

#### IV. Синтез аминовых предшественников иллюстративных соединений

##### Синтез 3-((4-(1-(4-(4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-диона





### Стадия-1:

Смесь трет-бутил-4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (810 мг, 1,94 ммоль), (4-формилфенил)бороновой кислоты (378,35 мг, 2,52 ммоль), карбоната калия (804,80 мг, 5,82 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (142,03 мг, 194,11 мкмоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) дегазировали и трижды продували газообразным азотом. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1-2/1). Продукт трет-бутил-4-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (820 мг, 1,67 ммоль, выход 85,92%) получали в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,03 (с, 1H), 8,87 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 8,07 (шир. д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,03 - 7,93 (м, 3H), 7,79 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,54 - 7,32 (м, 2H), 4,24 (шир. д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,43 (с, 9H).

### Стадия-2:

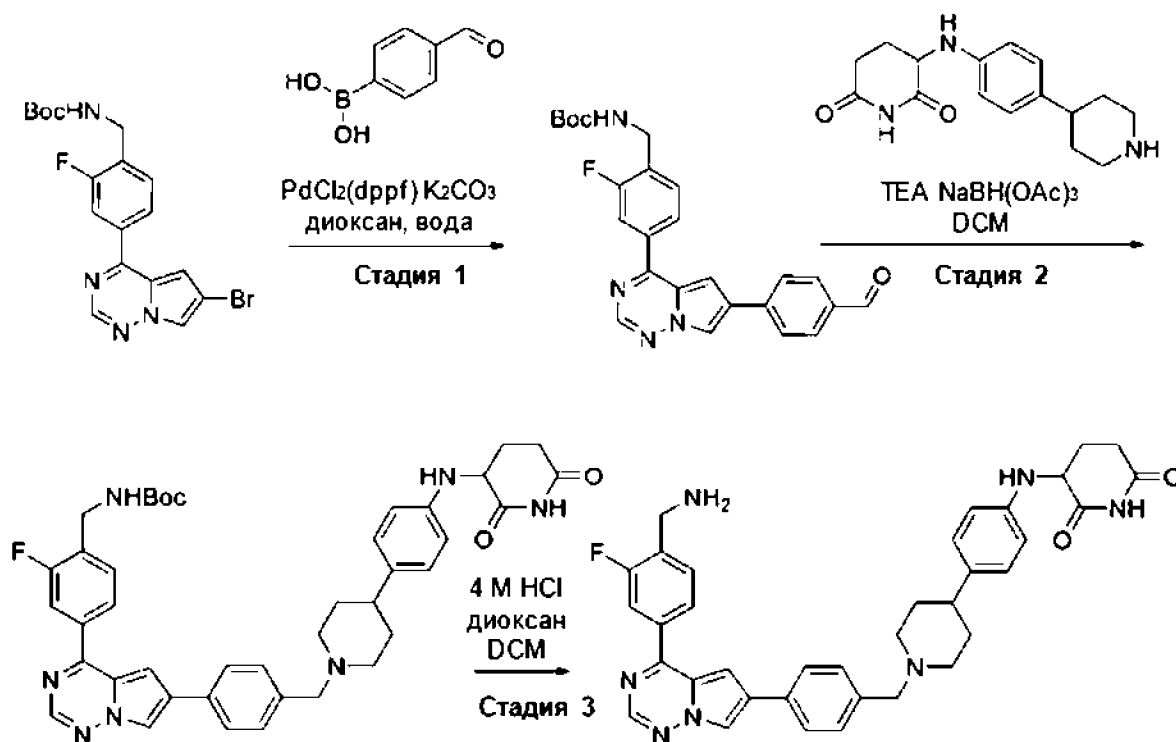
К смеси 3-((4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (3,51 г, 10,84 ммоль) и DMA (120 мл) добавляли триэтиламин (4,99 г, 49,26 ммоль, 6,87 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли уксусную кислоту (1,78 г, 29,56 ммоль, 1,69 мл) и трет-бутил-4-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензилкарбамат (4,36 г, 9,85 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение еще одного часа. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (1,24 г, 19,71 ммоль) и реакцию смесь далее перемешивали при этой температуре в течение 12 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(силикагель, петролейный эфир/этилацетат=10/1 - 0/1) с получением трет-бутил-4-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (5,6 г, 7,37 ммоль, выход 74,76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  714,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

Смесь трет-бутил-4-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (1,01 г, 1,41 ммоль) и 4 М раствора хлороводорода в диоксане (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 3-((4-(1-(4-(4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионовую HCl соль (1,22 г, 1,31 ммоль, выход 92,83%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  614,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-[[[6-[1-[[4-[4-[4-(аминометил)-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-дионона



### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-

ил)-2-фторбензил)карбамата (6 г, 14,24 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) в круглодонной колбе добавляли (4-формилфенил)бороновую кислоту (3,20 г, 21,36 ммоль) при комнатной температуре, а затем водный раствор (10 мл) карбоната калия, безводного, 99% (5,91 г, 42,73 ммоль), в атмосфере аргона. Реакционную смесь несколько раз дегазировали газообразным аргоном и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,04 г, 1,42 ммоль) добавляли к реакционной смеси одной порцией. Реакционную смесь снова дегазировали аргоном, а затем нагревали при 80°C в течение 16 часов. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% этилацетата/петролейного эфира) с получением трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (6,2 г, 11,80 ммоль, выход 82,87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 447,23 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (702,12 мг, 1,75 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (1,65 г, 16,29 ммоль, 2,27 мл). Затем добавляли трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (0,8 г, 1,79 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Ее охлаждали до 0°C перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (1,38 г, 6,52 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре еще 16 часов. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Через 16 часов реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]карбамата (1 г, 1,30 ммоль, выход 79,54%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 719,01 [M+H]<sup>+</sup>.

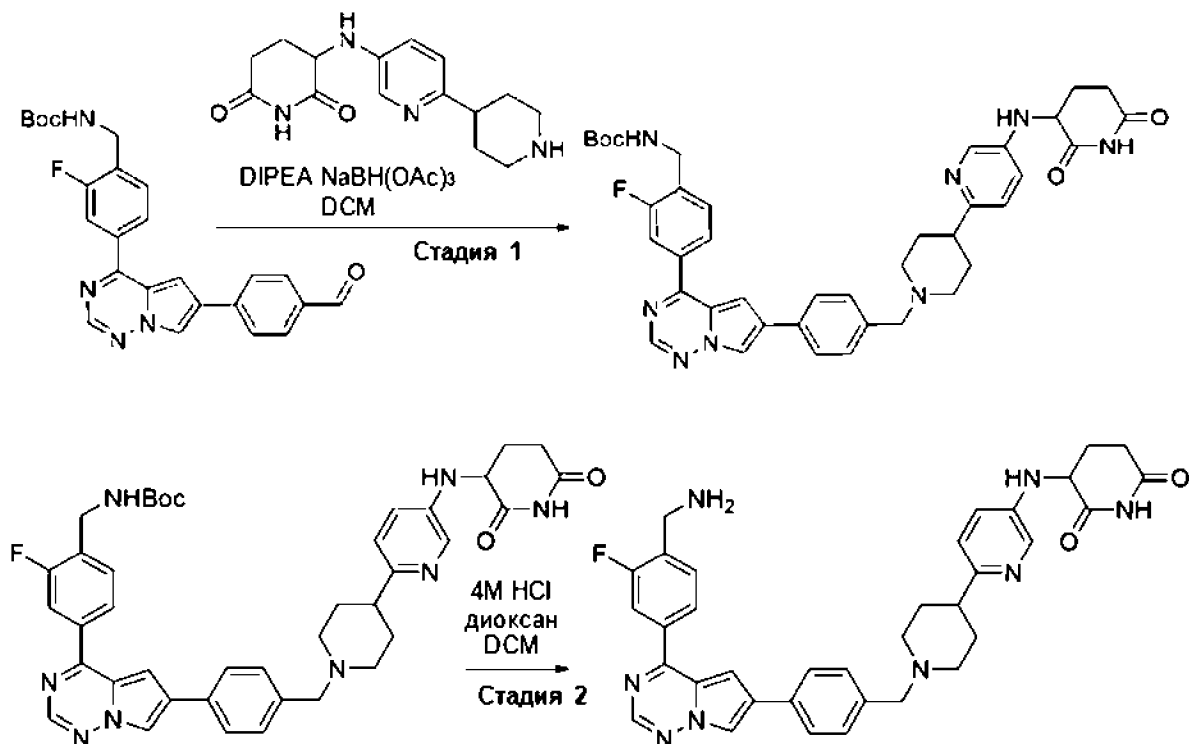
#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]карбамата (1 г, 1,39 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота и перемешивали при 0-28°C в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную массу концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром (10 мл × 2) с получением 3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(аминометил)-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,8 г, 1,04 ммоль, выход



74,61%) в виде твердого соединения. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  619,43 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез** 3-[[6-[1-[[4-[4-(аминометил)-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-диона



**Стадия-1:**

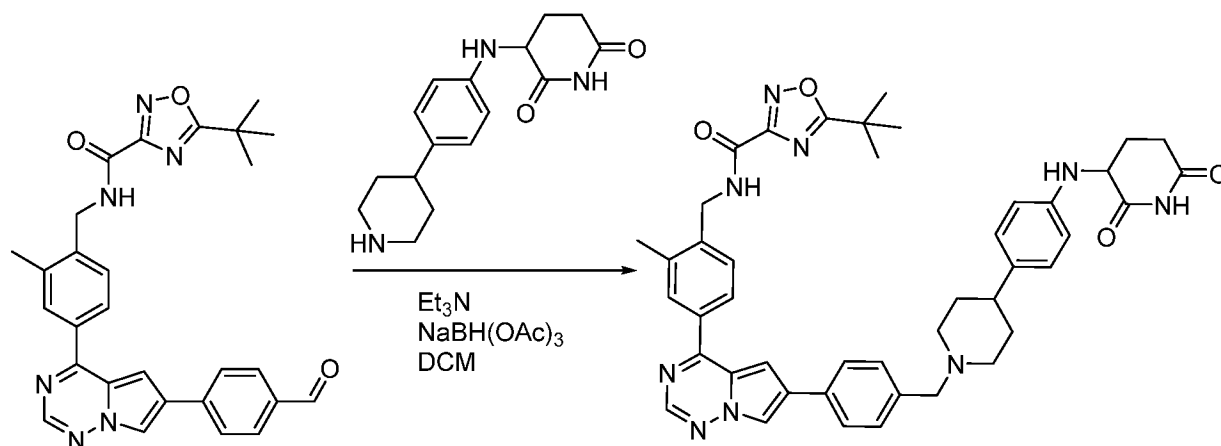
К перемешанному раствору 3-[[6-(4-пиперидил)-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (545,62 мг, 1,68 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли DIPEA (2,17 г, 16,80 ммоль, 2,93 мл) и перемешивали в течение 10 минут (щелочной pH). Трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (0,75 г, 1,68 ммоль) добавляли к реакционной смеси и ее перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,07 г, 5,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH в DCM) с получением продукта трет-бутил(4-(6-(4-((4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)карбамата (1 г, 1,36 ммоль, выход 81,16%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  719,47 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-2:**

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]карбамата (1 г, 1,39 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота и перемешивали при 0-28°C в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром (10 мл × 2) с получением 3-[[6-[1-[[4-[4-(аминометил)-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,8 г, 1,04 ммоль, выход 74,61%) в виде твердого соединения. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 619,43 [M+H]<sup>+</sup>.

## V. Синтез иллюстративных соединений

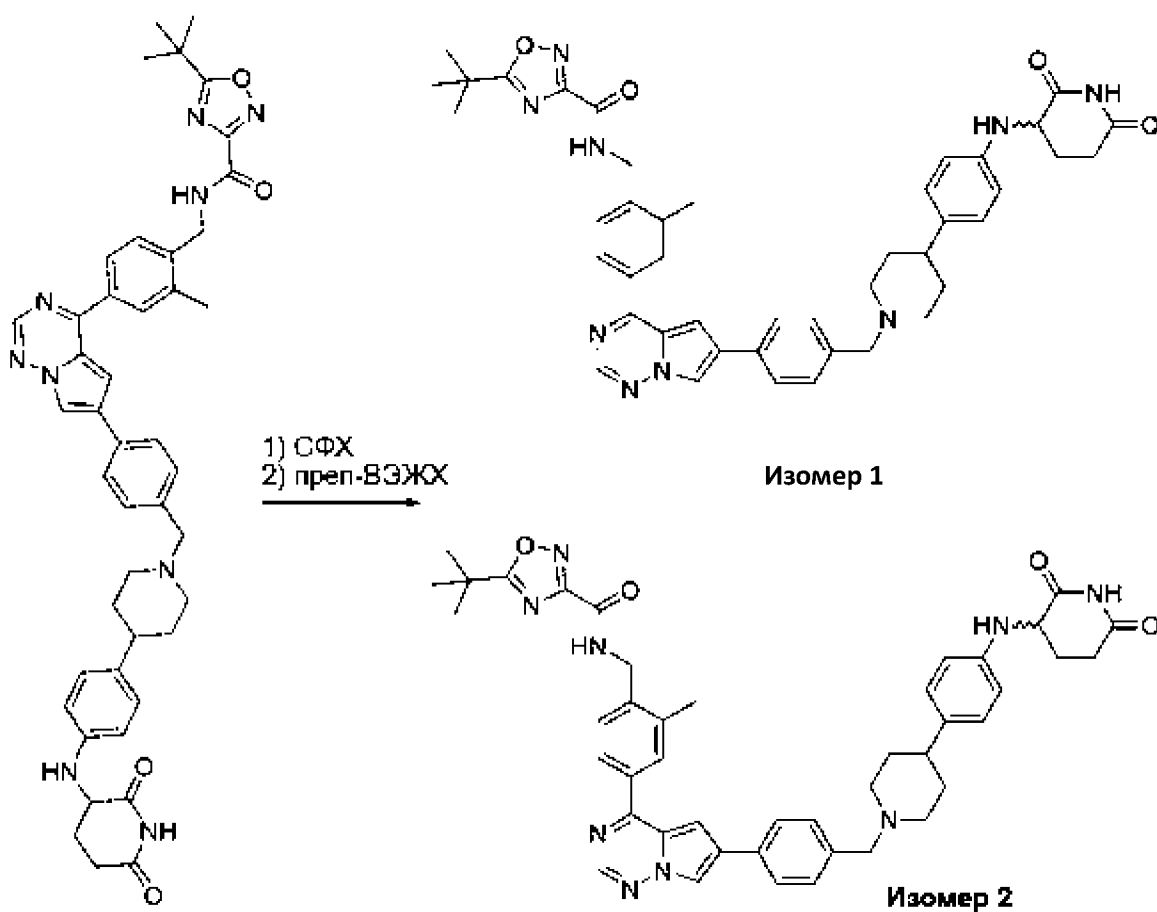
### Пример 1. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



К перемешанному раствору 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (811,62 мг, 2,02 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (818,45 мг, 8,09 ммоль, 1,13 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут перед добавлением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,4 г, 808,83 мкмоль). Ее перемешивали при комнатной температуре дополнительно 30 минут, а затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (685,69 мг, 3,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 16 часов, при этом за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и гасили бикарбонатом. Твердый осадок фильтровали, промывали водой (50 мл × 3) и растворяли в этилацетате (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом

натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с прямой фазой (силикагель 100-200 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(2-формилциклопропил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата. Продукт далее очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% муравьиной кислоты в воде с ACN) с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,3 г, 384,53 мкмоль, выход 47,54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,06-8,01 (м, 2H), 7,89 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,96 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,63 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,92 (д,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 2,76-2,59 (м, 1H), 2,59-2,53 (м, 1H), 2,50 (шир. с, 3H), 2,36-2,30 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 3H), 1,87-1,82 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  764,25 [M-H] $^-$ .

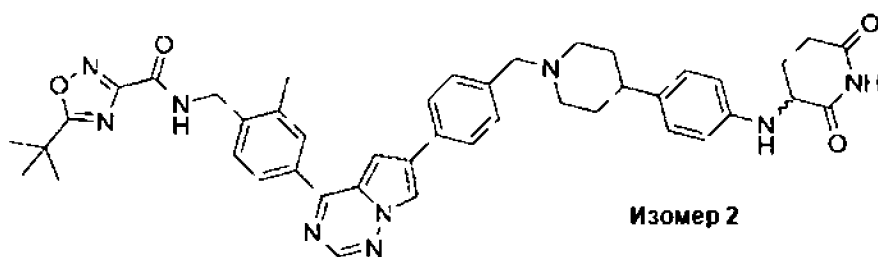
### Пример 2 и пример 3





оксадиазол-3-карбоксамид, изомер 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,13-8,01 (м, 2H), 7,91-7,89 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,40-7,38 (м, 2H), 6,96 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,64 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,53-3,49 (м, 2H), 2,95-2,88 (м, 2H), 2,74-2,67 (м, 2H), 2,58-2,50 (м, 4H), 2,11-2,07 (м, 3H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,79-1,60 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  766,13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

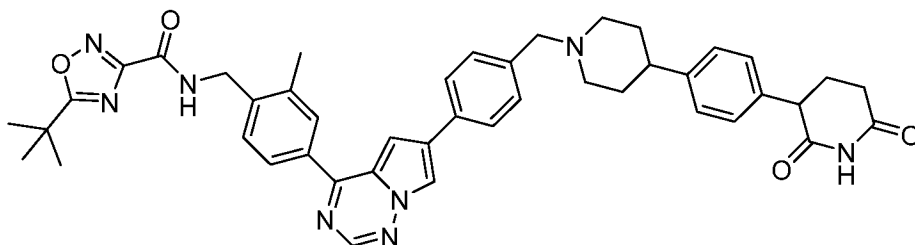
### Пример 3



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид, изомер 2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,53-9,51 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,06-8,01 (м, 2H), 7,88 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,47 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,95 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,63 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,56 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,28-4,18 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,91 (д,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,59-2,58 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,36-2,32 (м, 1H), 2,11-1,98 (м, 3H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,70-1,52 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  766,09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 4

Пример 4 получали на основе синтеза примера 1

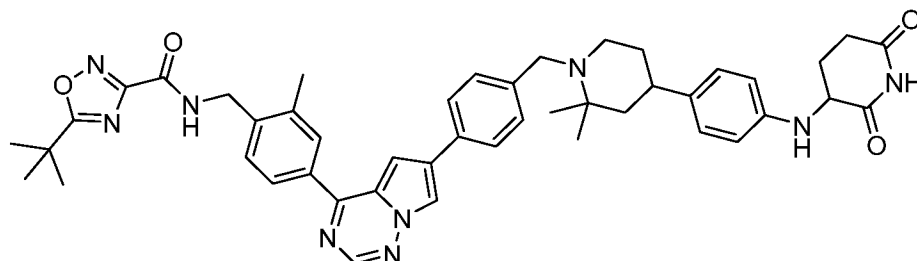


5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,81 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,05 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,47 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,21 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,13 (д,  $J$

= 8,0 Гц, 2H), 4,57 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 3,82-3,81 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,65 (м, 1H), 2,51-2,48 (м, 5H), 2,33-1,90 (м, 4H), 1,65-1,62 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  749,19 [M-H]<sup>-</sup>.

### Пример 5

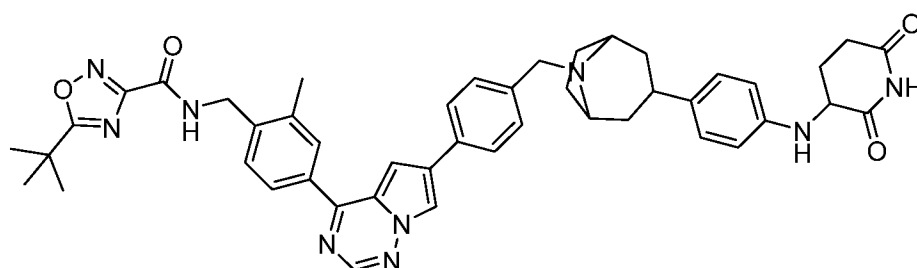
Пример 5 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-2,2-диметил-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,56 (т,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 8,81 (с, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,10-8,01 (м, 4H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,21-6,93 (м, 3H), 6,62 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 4,71-4,68 (м, 1H), 4,58-4,56 (м, 2H), 4,28-4,25 (м, 1H), 3,98-3,95 (м, 1H), 3,25-3,23 (м, 2H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,99-1,87 (м, 4H), 1,63-1,61 (м, 4H), 1,51 (с, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,25-1,21 (м, 1H). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  794,19 [M-H]<sup>-</sup>.

### Пример 6

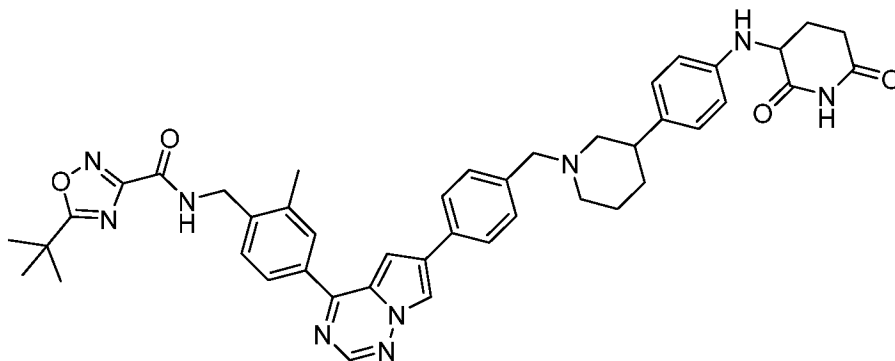
Пример 6 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,56 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 9,35-9,28 (м, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,08-8,02 (м, 4H), 7,70-7,64 (м, 3H), 7,48 (д,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 7,22 (д,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 7,02 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,67-6,61 (м, 1H), 4,57 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 4,23-4,15 (м, 3H), 3,93-3,83 (м, 2H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,43-2,33 (м, 4H), 2,13-2,07 (м, 3H), 1,86-1,81 (м, 2H), 1,75-1,68 (м, 1H), 1,55-1,53 (м, 2H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  792,13 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 7

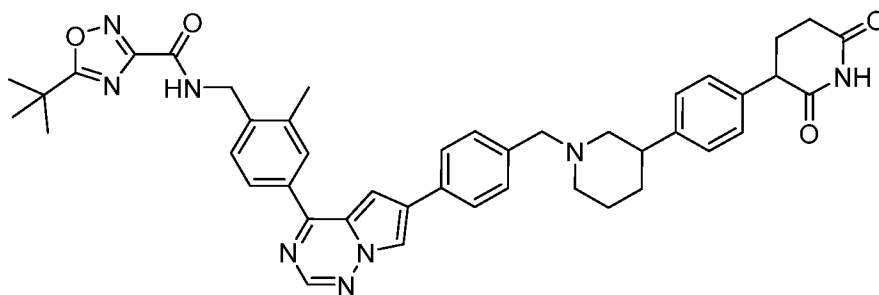
Пример 7 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,55 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,51 (шир. с, 1H), 8,77 (д,  $J = 1,1$  Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,06-8,01 (м, 4H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,47 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,64 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 4,56-4,53 (м, 2H), 4,31-4,28 (м, 3H), 3,47 (м, 2H), 3,05-2,93 (м, 2H), 2,86-2,83 (м, 1H), 2,73-2,71 (м, 1H), 2,73-2,69 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,09-2,05 (м, 1H), 1,97-1,75 (м, 4H), 1,62-1,60 (м, 1H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  766,04 [M+H] $^+$ .

### Пример 8

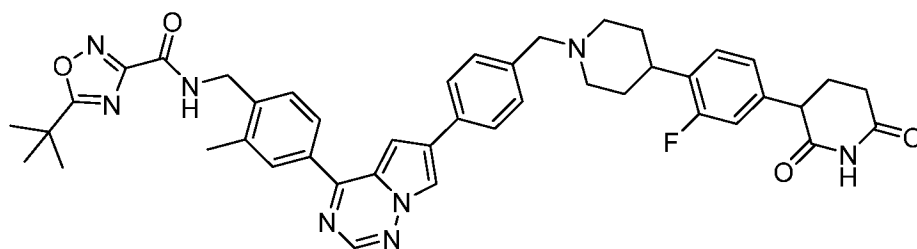
Пример 8 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,83 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 9,53 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,06-8,01 (м, 4H), 7,69 (с, 1H), 7,58 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 4H), 4,57 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 4,36-3,34 (м, 2H), 3,84-3,82 (м, 1H), 3,56-3,40 (м, 2H), 3,12-2,97 (м, 3H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,46 (с, 4H), 2,19-2,16 (м, 1H), 2,03-1,97 (м, 2H), 1,91-1,67 (м, 3H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  751,51 [M+H] $^+$ .

### Пример 9

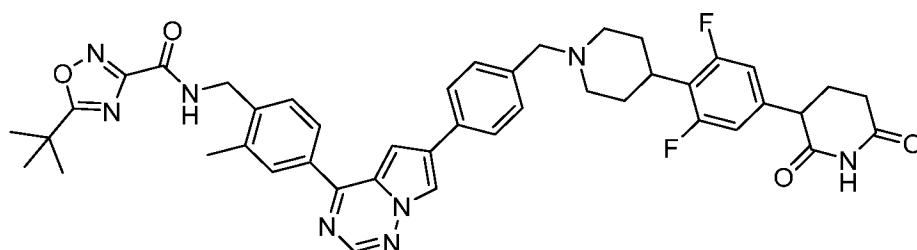
Пример 9 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,84 (с, 1H), 9,54 (т,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,05 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,61 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,30 (т,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,05 - 6,99 (м, 2H), 4,57 (д,  $J=6,1$  Гц, 2H), 3,85 (дд,  $J=4,8, 11,9$  Гц, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,95 (шир. д,  $J=11,4$  Гц, 2H), 2,76 (шир. д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 2,72 - 2,59 (м, 1H), 2,48 (шир. с, 3H), 2,28 - 2,15 (м, 1H), 2,13 - 1,96 (м, 3H), 1,72 (шир. с, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  769,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 10

Пример 10 получали на основе синтеза примера 1

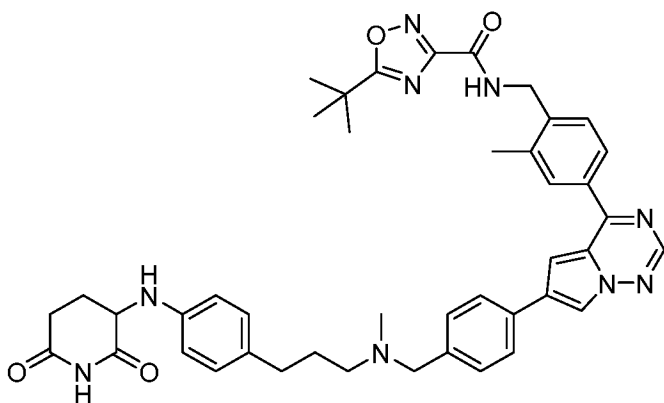


5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2,6-дифторфенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,88 (с, 1H), 9,56 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,05 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,90 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,61 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,97 (д,  $J=9,6$  Гц, 2H), 4,57 (д,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,88 (дд,  $J=4,8, 12,4$  Гц, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,03 - 2,82 (м, 4H), 2,71 - 2,60 (м, 2H), 2,38 - 2,18 (м, 2H), 2,10 - 1,93 (м, 6H), 1,70 - 1,59 (м, 2H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  787,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 11

Пример 11 получали на основе синтеза примера 1

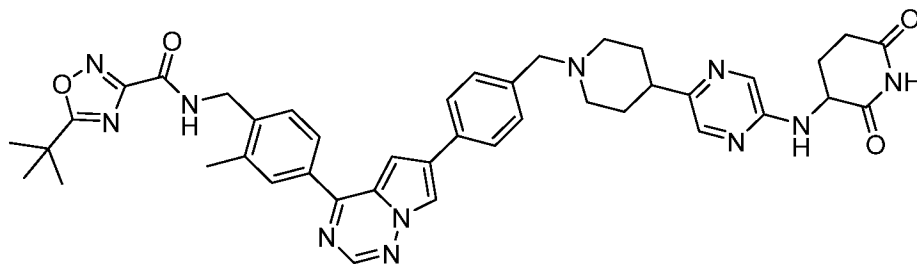




5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропилметиламино]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,32 (шир. с, 2H), 8,05 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,89 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,62 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,90 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,58 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,60 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,24-4,21 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,71-2,67 (м, 1H), 2,58-2,51 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 5H), 2,34 (к,  $J = 4,6$  Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,85-1,80 (м, 1H), 1,70 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  754,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 12

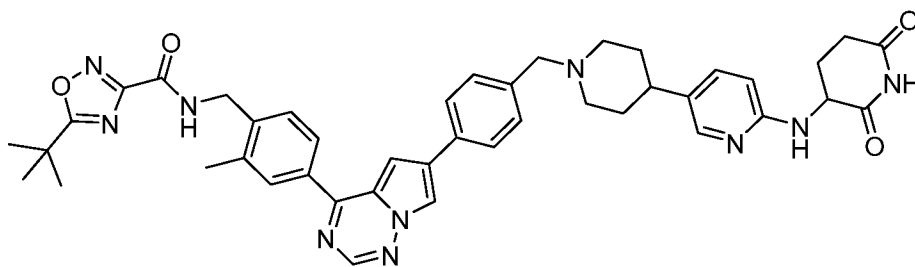
Пример 12 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пирозин-2-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta = 11,04 - 10,63$  (м, 1H), 9,56 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,71 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,41 - 8,30 (м, 1H), 8,05 (шир. д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,98 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,62 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,27 - 7,15 (м, 1H), 4,79 - 4,64 (м, 1H), 4,57 (шир. д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,52 (шир. с, 2H), 2,92 (м, 2H), 2,84 - 2,59 (м, 3H), 2,48 (шир. с, 3H), 2,13 - 1,96 (м, 4H), 1,79 - 1,62 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  768,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 13

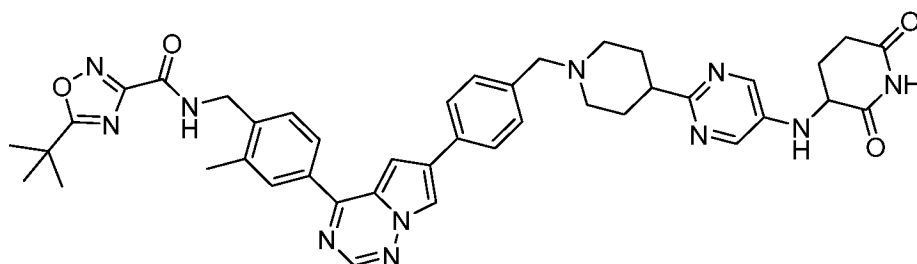
Пример 13 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-пиридил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,74 (с, 1H), 9,54 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,10 - 7,97 (м, 2H), 7,89 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,48 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,42 - 7,28 (м, 3H), 6,65 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,53 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,78 - 4,66 (м, 1H), 4,57 (д,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,92 (д,  $J=10,8$  Гц, 2H), 2,84 - 2,69 (м, 1H), 2,57 - 2,52 (м, 2H), 2,45 - 2,30 (м, 3H), 2,11 - 1,95 (м, 4H), 1,72 - 1,54 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  767,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 14

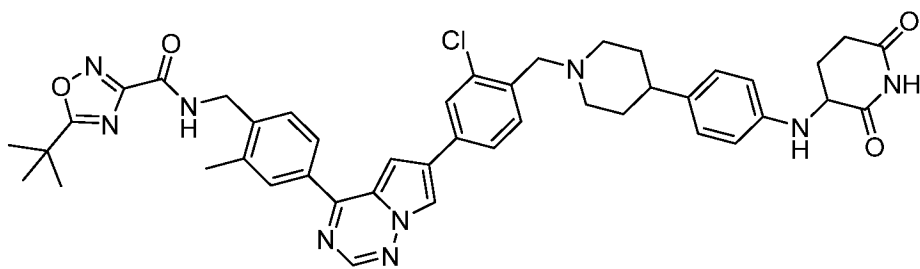
Пример 14 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиримидин-2-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,84 (с, 1H), 9,54 (т,  $J=6,4$  Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 8,06 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,48 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,23 - 6,11 (м, 1H), 4,57 (д,  $J=5,6$  Гц, 2H), 4,42 (шир. с, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,90 (д,  $J=11,8$  Гц, 2H), 2,78 - 2,65 (м, 2H), 2,62 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2,58 - 2,53 (м, 2H), 2,33 (с, 1H), 2,13 - 2,02 (м, 3H), 1,93 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 1,83 (шир. с, 2H), 1,76 (т,  $J=10,8$  Гц, 2H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  768,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 15

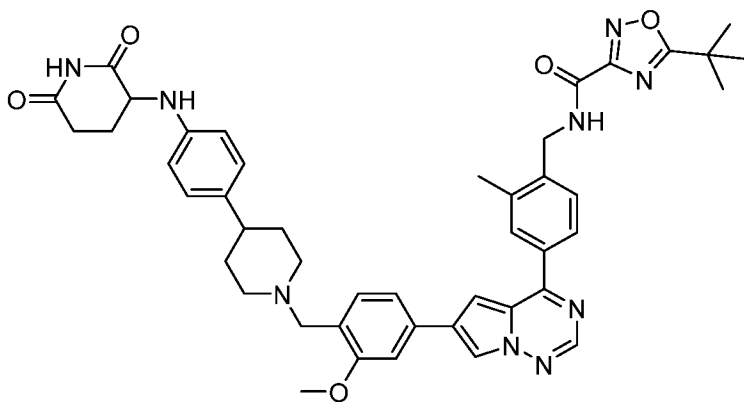
Пример 15 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[3-хлор-4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,76 (шир. с, 1H), 9,54 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,10 - 8,04 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,91 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,55 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 6,64 - 6,58 (м, 2H), 5,64 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,33 - 4,18 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,01 - 2,89 (м, 2H), 2,80 - 2,66 (м, 2H), 2,59 (д,  $J = 4,0$  Гц, 1H), 2,43 - 2,29 (м, 2H), 2,20 - 2,04 (м, 3H), 1,94 - 1,76 (м, 2H), 1,74 - 1,54 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  800,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 16

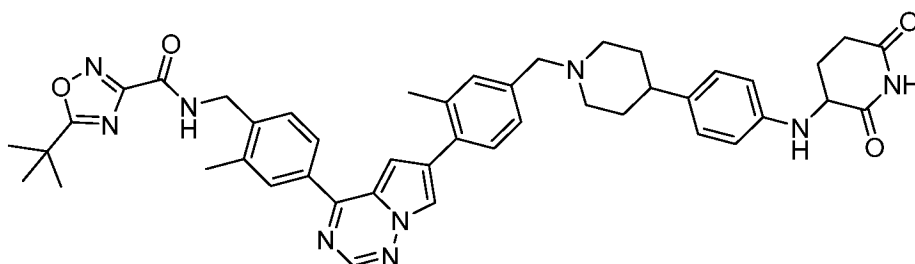
Пример 16 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]-3-метоксифенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,62 - 9,51 (м, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,32 - 8,24 (м, 1H), 8,11 - 7,98 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,55 - 7,45 (м, 3H), 7,39 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,04 - 6,91 (м, 3H), 6,73 - 6,57 (м, 3H), 5,64 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 4,64 - 4,55 (м, 2H), 4,32 - 4,22 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,52 (шир. с, 3H), 3,00 - 2,92 (м, 2H), 2,75 - 2,75 (м, 1H), 2,83 - 2,66 (м, 3H), 2,34 (шир. с, 2H), 2,09 - 2,08 (м, 1H), 2,08 (шир. с, 2H), 1,95 - 1,78 (м, 2H), 1,71 - 1,58 (м, 5H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  796,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 17

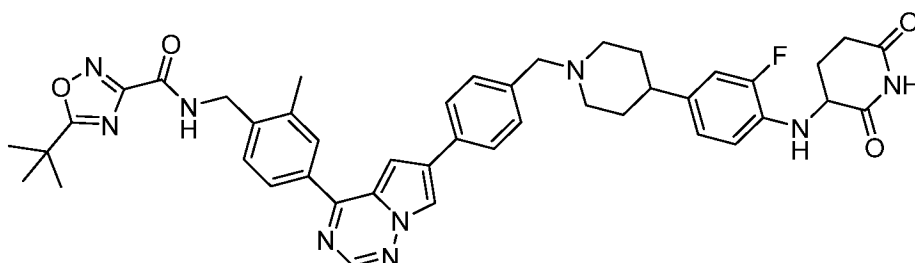
Пример 17 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]-2-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,52 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,42 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 - 7,99 (м, 2H), 7,48 (дд,  $J = 8,0, 15,2$  Гц, 2H), 7,36 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,22 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,64 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,26 (ддд,  $J = 4,8, 7,2, 11,6$  Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,92 (д,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 2,79 - 2,66 (м, 2H), 2,46 (с, 6H), 2,38 - 2,30 (м, 1H), 2,14 - 1,98 (м, 4H), 1,92 - 1,79 (м, 1H), 1,74 - 1,54 (м, 5H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  780,7 [M+H] $^+$ .

### Пример 18

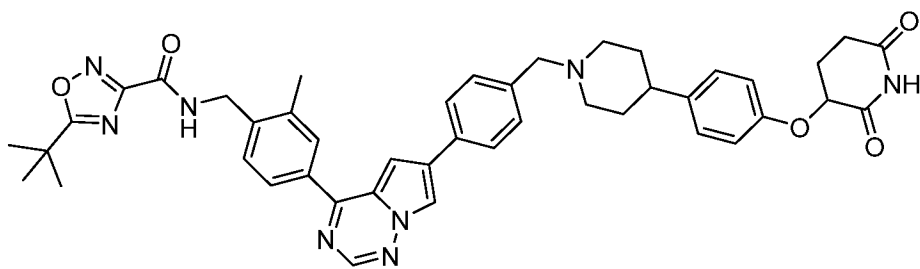
Пример 18 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фторфенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,81 (с, 1H), 9,55 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,09- 8,01 (м, 4H), 7,70 (с, 1H), 7,59 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,97-6,77 (м, 3H), 4,57 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 4,37 (д,  $J = 3,6$  Гц, 3H), 3,48 (д,  $J = 11,4$  Гц, 2H), 3,10 - 3,00 (м, 2H), 2,76- 2,67 (м, 2H), 2,60- 2,58 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 4H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  782,26 [M-H] $^-$ .

### Пример 19

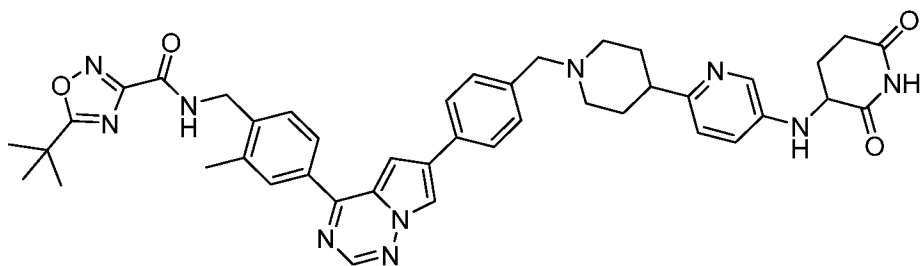
Пример 19 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,92 (с, 1H), 9,55 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,09-8,02 (м, 4H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,97 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 5,17-5,13 (м, 1H), 4,57 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 4,37 (д,  $J = 3,3$  Гц, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,12-3,10 (м, 2H), 2,80-2,78 (м, 1H), 2,56 (м, 5H), 2,22-2,14 (м, 2H), 2,02-1,99 (м, 2H), 1,84-1,72 (м, 2H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  765,38 [M-H] $^-$ .

### Пример 20

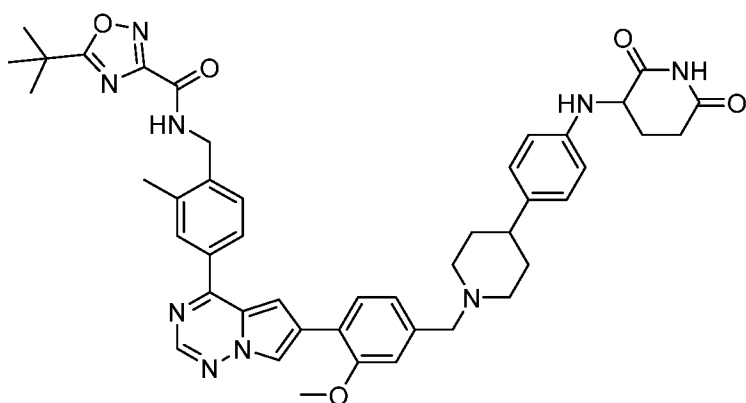
Пример 20 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,80 (шир. с, 1H), 9,56 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,71 (д,  $J=1,4$  Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,31 (шир. с, 1H), 8,06 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,62 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 6,97 (с, 2H), 5,93 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J=6,0$  Гц, 2H), 4,40 - 4,27 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,92 (д,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,81 - 2,68 (м, 1H), 2,59 (д,  $J=4,0$  Гц, 4H), 2,13 - 1,99 (м, 3H), 1,89 (дт,  $J=7,8, 12,0$  Гц, 1H), 1,79 - 1,63 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  767,5 [M+H] $^+$ .

### Пример 21

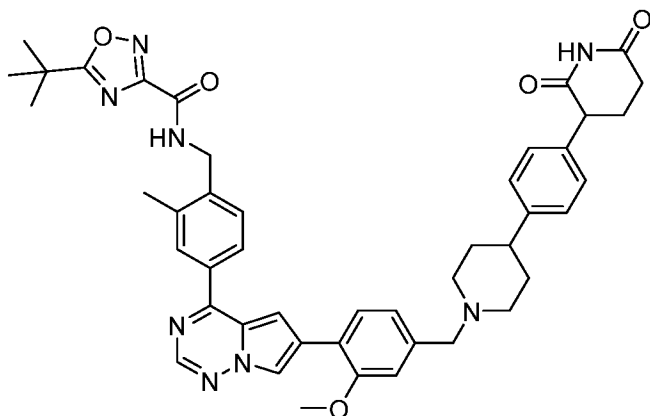
Пример 21 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]-2-метоксифенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,56 (т,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,56 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,08 - 7,97 (м, 2H), 7,85 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,04 - 6,92 (м, 3H), 6,61 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 5,66 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,27 (дд,  $J = 4,8, 6,9, 11,3$  Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 2,95 (д,  $J = 11,0$  Гц, 2H), 2,79 - 2,68 (м, 1H), 2,61 - 2,55 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,40 - 2,30 (м, 1H), 2,15 - 1,99 (м, 3H), 1,86 (д,  $J = 4,6, 12,0$  Гц, 1H), 1,72 - 1,56 (м, 4H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  796,7 [M + H] $^+$ .

### Пример 22

Пример 22 получали на основе синтеза примера 1

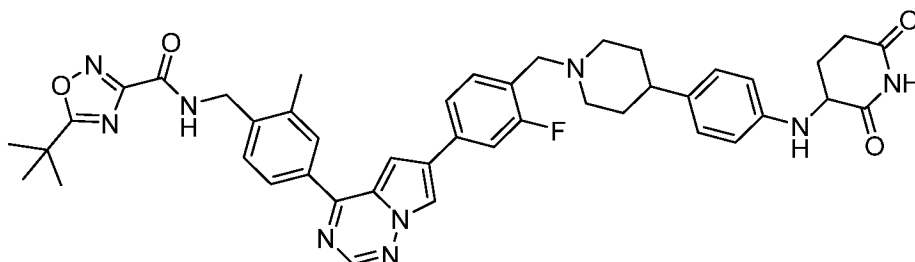


5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]метил]-2-метоксифенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,82 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,56 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,08 - 7,97 (м, 2H), 7,85 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,26 - 7,20 (м, 2H), 7,17 - 7,09 (м, 3H), 7,02 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,86 - 3,79 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,97 (д,  $J = 11,0$  Гц, 2H), 2,70 - 2,60 (м, 2H), 2,48 (с, 4H), 2,19 - 2,00 (м, 4H), 1,79

- 1,64 (м, 4Н), 1,45 (с, 9Н). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  781,6 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 23

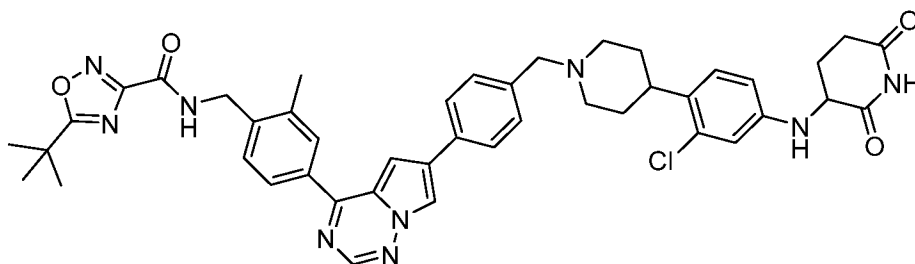
Пример 23 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 10,77 (с, 1Н), 9,55 (т,  $J$  = 5,9 Гц, 1Н), 8,78 (д,  $J$  = 1,5 Гц, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,14 - 7,96 (м, 2Н), 7,89 - 7,74 (м, 2Н), 7,70 (д,  $J$  = 1,3 Гц, 1Н), 7,57 - 7,38 (м, 2Н), 7,02 - 6,90 (м, 2Н), 6,66 - 6,57 (м, 2Н), 5,64 (д,  $J$  = 7,5 Гц, 1Н), 4,58 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 2Н), 4,26 (дд,  $J$  = 4,8, 6,7, 11,5 Гц, 1Н), 3,57 (с, 2Н), 2,94 (д,  $J$  = 11,1 Гц, 2Н), 2,79 - 2,68 (м, 1Н), 2,59 (д,  $J$  = 4,2 Гц, 1Н), 2,58 - 2,52 (м, 3Н), 2,36 - 2,29 (м, 1Н), 2,16 - 2,03 (м, 3Н), 1,91 - 1,80 (м, 1Н), 1,71 - 1,55 (м, 4Н), 1,45 (с, 9Н). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  784,6 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 24

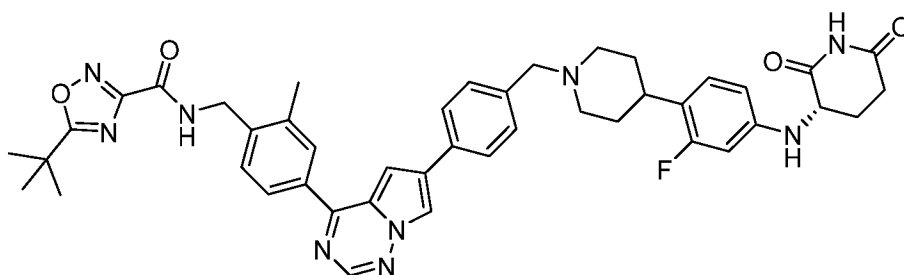
Пример 24 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,78 (с, 1Н), 9,55 (т,  $J$  = 5,8 Гц, 1Н), 9,45 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,09-8,02 (м, 4Н), 7,70 (с, 1Н), 7,59 (д,  $J$  = 7,8 Гц, 2Н), 7,48 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 1Н), 6,98 (д,  $J$  = 8,8 Гц, 1Н), 6,74 (с, 1Н), 6,64 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 1Н), 4,57 (д,  $J$  = 5,8 Гц, 2Н), 4,36-4,32 (м, 3Н), 3,48 (д,  $J$  = 11,2 Гц, 2Н), 3,17-3,14 (м, 3Н), 2,70-2,67 (м, 1Н), 2,59-2,51 (м, 4Н), 2,07-2,04 (м, 1Н), 1,88-1,78 (м, 5Н), 1,45 (с, 9Н). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  800,19 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 25

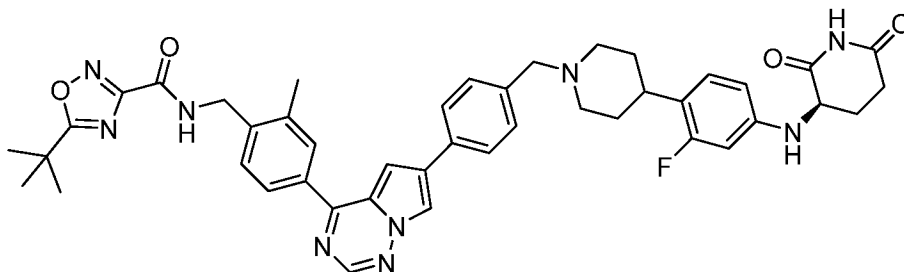
Пример 25 получали на основе синтеза примера 1



(*S*)-5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,55 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,09-8,01 (м, 4H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,49 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 6,46 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 4,57 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,32-4,28 (м, 3H), 3,48-3,42 (м, 2H), 3,13 - 3,09 (м, 2H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,58 -2,52 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,08-2,04 (м, 1H), 1,88-1,70 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  784,15 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 26

Пример 26 получали на основе синтеза примера 1

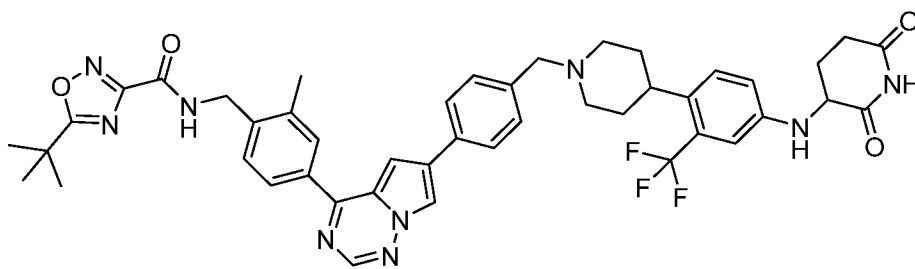


(*R*)-5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,80 (с, 1H), 9,55 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,41 (шир. с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,64 (с, 2H), 8,09-8,02 (м, 4H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,21-6,90 (м, 1H), 6,48-6,45 (м, 2H), 4,57 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,36-4,29 (м, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,12-3,10 (м, 2H) 2,91-2,89 (м, 1H), 2,72-2,67 (м, 1H), 2,59-2,57 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,07-2,05 (м, 1H), 1,89-1,85 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  782,26 [M-H]<sup>-</sup>.

### Пример 27

Пример 27 получали на основе синтеза примера 1

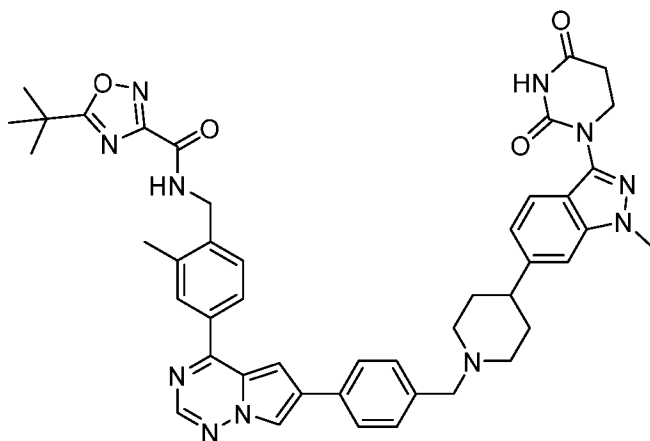




5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-(трифторметил)фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,56 (т,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,80 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,08-8,02 (м, 4H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,48 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 6,97(с, 1H), 6,92 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,43-4,36 (м, 3H), 3,57-3,46 (м, 2H), 3,18-3,15 (м, 2H), 3,01-2,95 (м, 1H), 2,74-2,60 (м, 1H), 2,59-2,51 (м, 4H), 2,07-2,05 (м, 1H), 1,95-1,84 (м, 5H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  834,09  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 28

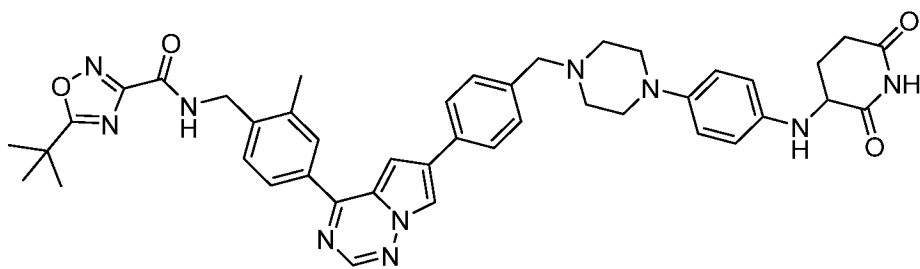
Пример 28 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,55 (с, 1H), 9,55-9,54 (м, 2H), 8,81 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,11-8,02 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 3H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,02 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,03-3,88 (м, 5H), 3,56-3,53 (м, 2H), 3,16-2,98 (м, 3H), 2,76-2,67 (м, 2H), 2,50-2,49 (с, 3H), 2,10-1,95 (м, 4H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  806,12  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 29

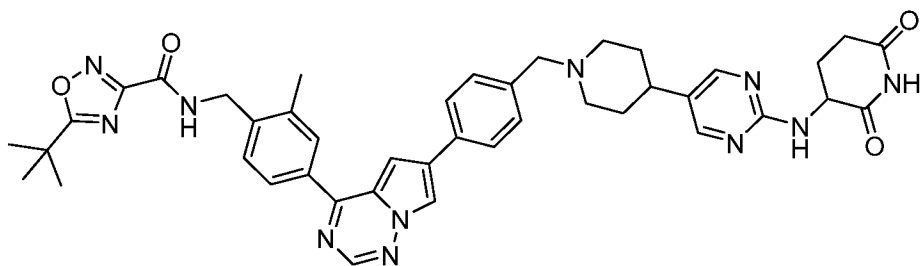
Пример 29 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,75 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,04 (т,  $J = 10,0$  Гц, 2H), 7,90 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,75 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 5,37 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,18 - 4,15 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,95 (с, 4H), 2,73-2,70 (м, 1H), 2,60-2,58 (м, 5H), 2,50 (с, 3H), 2,10 - 2,04 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  767,09 [M+H] $^+$ .

### Пример 30

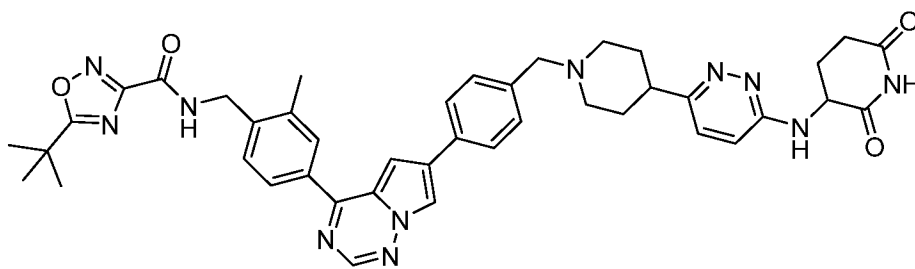
Пример 30 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[2-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиримидин-5-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta = 10,77$  (с, 1H), 9,57 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,72 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,22 (с, 2H), 8,10 - 7,99 (м, 2H), 7,90 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,62 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,19 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4,77 - 4,66 (м, 1H), 4,57 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,93 (д,  $J = 10,6$  Гц, 2H), 2,85 - 2,71 (м, 1H), 2,43 - 2,28 (м, 2H), 2,22 - 1,90 (м, 5H), 1,78 - 1,54 (м, 5H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  768,7 [M-55] $^+$ .

### Пример 31

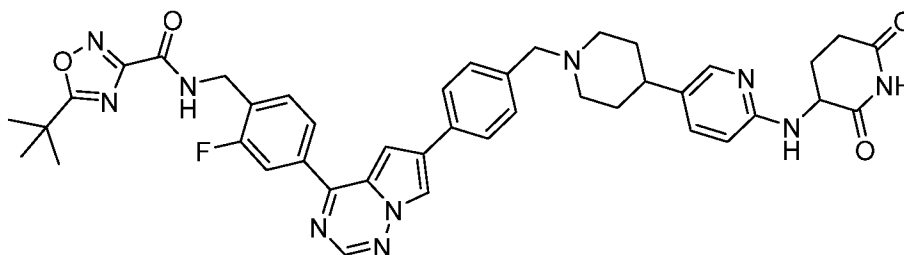
Пример 31 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиридазин-3-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,84 (с, 1H), 9,57 (т,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 8,72 (д,  $J$  = 1,3 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,11 - 7,99 (м, 2H), 7,90 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 7,63 (д,  $J$  = 1,5 Гц, 1H), 7,48 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 7,39 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 7,26 (д,  $J$  = 9,3 Гц, 1H), 7,03 (д,  $J$  = 7,5 Гц, 1H), 6,90 (д,  $J$  = 9,2 Гц, 1H), 4,89 - 4,77 (м, 1H), 4,57 (д,  $J$  = 5,9 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,94 (д,  $J$  = 10,5 Гц, 2H), 2,84 - 2,73 (м, 1H), 2,71 - 2,63 (м, 1H), 2,57 (д,  $J$  = 2,6 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,18 - 2,04 (м, 4H), 1,82 - 1,68 (м, 4H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  768,3 [M+H] $^+$ .

### Пример 32

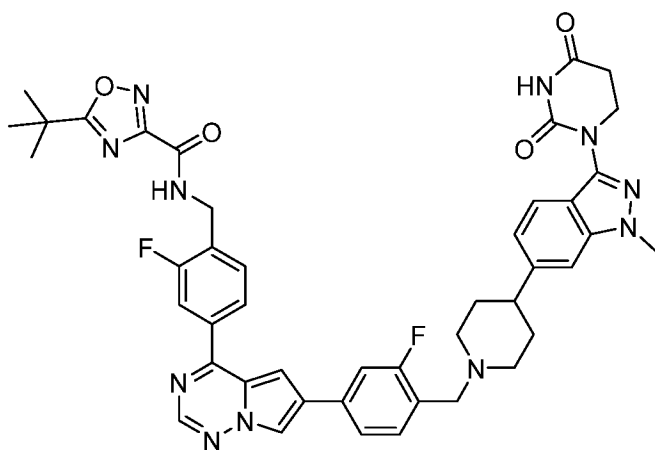
Пример 32 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-пиридил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,93 (с, 1H), 9,58 (т,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,11-8,08 (м, 3H), 7,95 (д,  $J$  = 11,2 Гц, 1H), 7,80 (д,  $J$  = 6,8 Гц, 2H), 7,66-7,59 (м, 4H), 7,21-6,84 (м, 2H), 4,70 (с, 1H), 4,63 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,23-3,05 (м, 4H), 2,74- 2,70 (м, 2H), 2,61- 2,55 (м, 1H), 2,08- 2,01 (м, 4H), 1,85- 1,74 (м, 2H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  771,17 [M+H] $^+$ .

### Пример 33

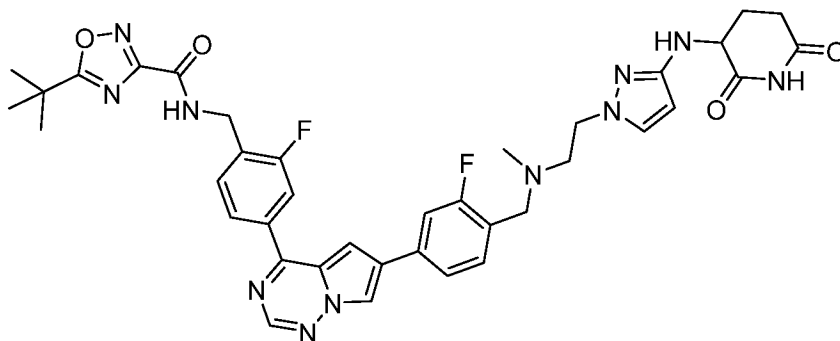
Пример 33 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,55 (с, 1H), 9,60 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 9,51 (шир. с, 1H), 8,93 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,11-8,08 (м, 2H), 8,00 (д,  $J = 9,4$  Гц, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,70 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,01 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 4,64 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,90 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,75 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 2,11-1,97 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  828,16  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 34

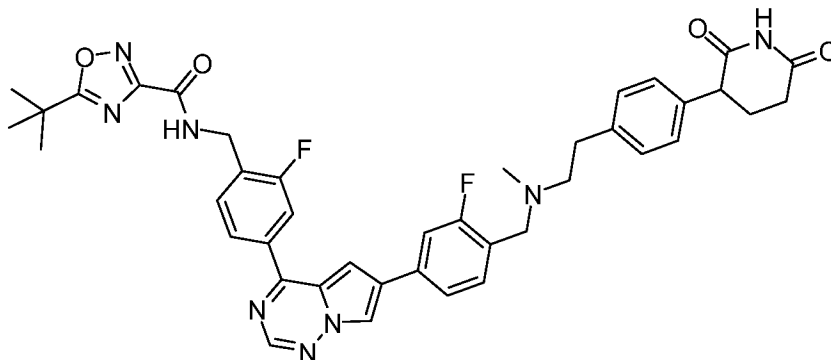
Пример 34 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[2-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пирозол-1-ил]этилметиламино]метил]-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,62 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,90 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,10-7,94 (м, 4H), 7,86 (с, 1H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 5,61 (д,  $J = 2,4$  Гц, 2H), 4,64 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,42-4,33 (м, 4H), 4,18-4,14 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,61-2,54 (м, 2H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,93-1,89 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  752,19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 35

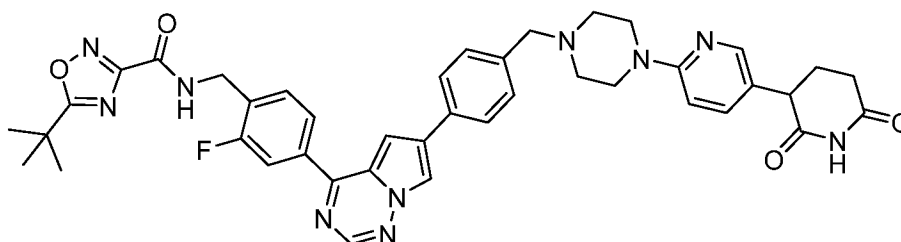
Пример 35 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[2-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиразол-1-ил]этилметиламино]метил]-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,81 (с, 1H), 9,62 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,11 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,99 (д,  $J = 10,9$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J = 10,9$  Гц, 1H), 7,79-7,75 (м, 2H), 7,61 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,39 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 4H), 4,63 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,79-2,76 (м, 2H), 2,68-2,59 (м, 3H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,21-2,14 (м, 1H), 2,05-2,01 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  745,35 [M-H] $^-$ .

### Пример 36

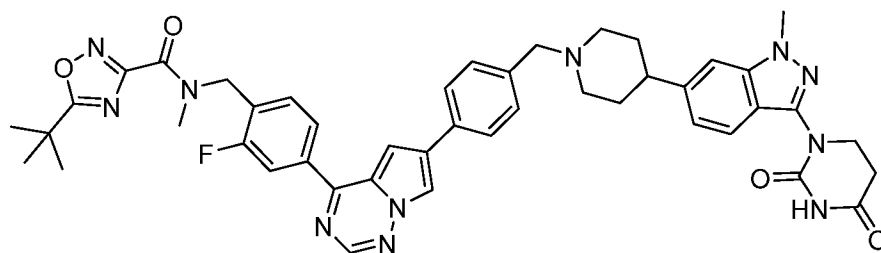
Пример 36 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,80 (с, 1H), 9,61 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,76 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,11-8,09 (м, 1H), 8,00-7,92 (м, 4H), 7,71 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,61 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 3H), 6,79 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 4,63 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 3,74-3,71 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,48 (шир. с, 4H), 2,70-2,63 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 5H), 2,23-2,13 (м, 1H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  757,47 [M+H] $^+$ .

### Пример 37

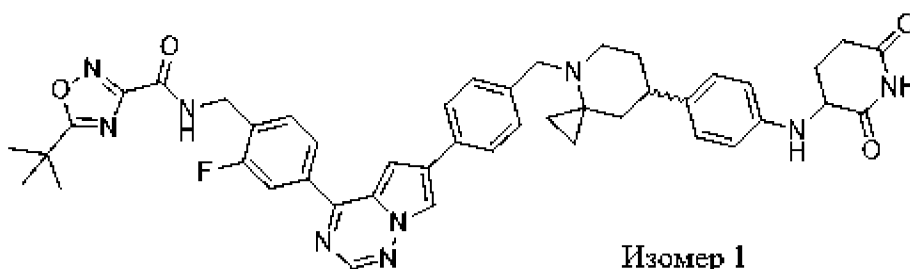
Пример 37 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,55 (с, 1H), 9,52 (шир. с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,69 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,17-8,11 (м, 3H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,64-7,59 (м, 4H), 7,39 (с, 1H), 7,11 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,90-4,84 (м, 2H), 4,42 (д,  $J = 3,2$  Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,93 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 3,56-3,53 (м, 2H), 3,17-3,07 (м, 5H), 2,99-2,96 (м, 1H), 2,76 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,11-1,97 (м, 4H), 1,42 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  822,27 [M-H] $^-$ .

### Пример 38

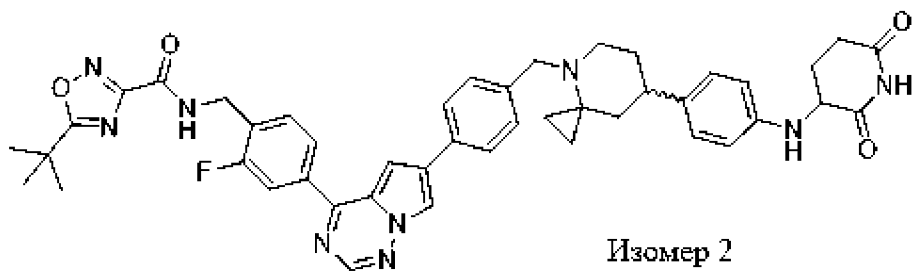
Пример 38 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[[(7R)-7-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,61 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,74 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,11-8,02 (м, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,88 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,67 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,61 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,03 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 6,63 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 5,65 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,63 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,04-4,00 (м, 1H), 3,74 (д,  $J = 13,6$  Гц, 1H), 3,47 (д,  $J = 13,5$  Гц, 1H), 2,78-2,51 (м, 5H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,10-2,09 (м, 1H), 1,90-1,85 (м, 2H), 1,44 (с, 10H), 0,88-0,85 (м, 1H), 0,63-0,61 (м, 2H), 0,46 (шир. с, 2H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  794,36 [M-H] $^-$ .

### Пример 39

Пример 39 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[[(7S)-7-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,62 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,08 (шир. с, 1H), 8,86 (д,  $J = 1,1$  Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,09 (д,  $J = 8,1$  Гц, 3H), 7,98 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,67-7,58 (м, 3H), 7,18 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 6,67 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 5,76 (с, 1H), 4,89-4,79 (м, 1H), 4,63 (д,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 4,33-4,31 (м, 1H), 3,23-3,21 (м, 2H), 2,87-2,51 (м, 3H), 2,33-2,32 (м, 1H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,26-1,24 (м, 3H), 1,03-1,00 (м, 1H), 0,89-0,86 (м, 2H).

ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  796,35 [M+H] $^+$ .

Подвижная фаза-A: 0,1% FA в H $_2$ O

Подвижная фаза-B: ACN

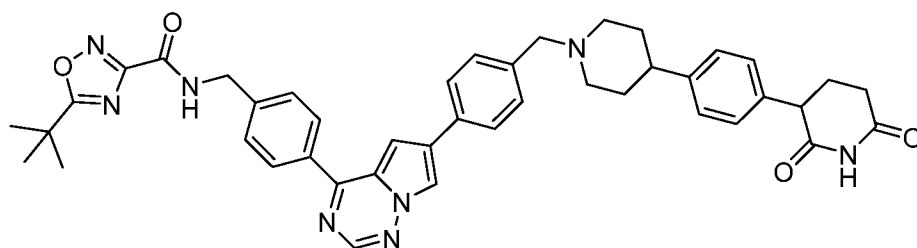
Колонка: X Bridge ВЕН C18 2,5 мкм, 2,1X50 мм

Поток: 0,5 мл/мин, темп.: 40°C

Время (мин) и %B: 0-5; 0,5-5; 6,0-95; 8,5-95; 9,2-5; 10,2-5.

### Пример 40

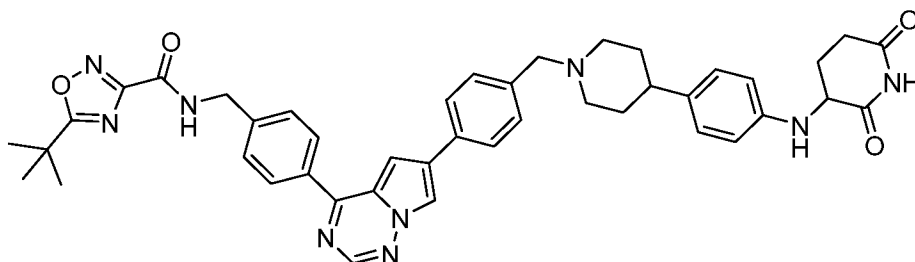
Пример 40 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,81 (с, 1H), 9,62 (т,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,22 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,96 (шир. с, 2H), 7,67 (шир. с, 1H), 7,57 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,46 (шир. с, 2H), 7,22-7,14 (м, 4H), 4,60 (д,  $J = 6,1$  Гц, 2H), 3,83-3,79 (м, 3H), 3,08-3,6 (м, 2H), 2,73-2,57 (м, 6H), 2,16-2,11 (м, 1H), 2,04-1,98 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  737,14 [M+H] $^+$ .

### Пример 41

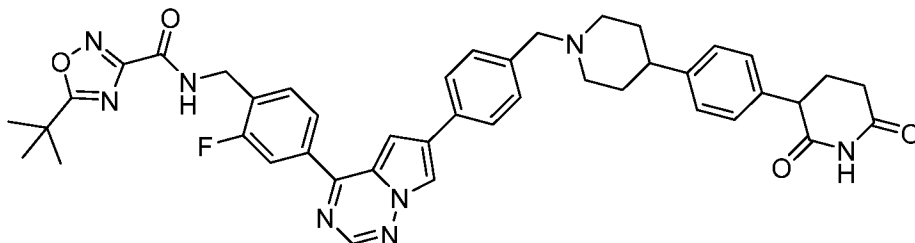
Пример 41 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,75 (с, 1H), 9,61 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,22 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,91 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,57 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,40 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 6,96 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,64 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 4,60 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,58 (шир. с, 2H), 2,97-2,95 (м, 2H), 2,77-2,66 (м, 2H), 2,36-2,33 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 3H), 1,90-1,86 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  752,14 [M+H] $^+$ .

### Пример 42

Пример 42 получали на основе синтеза примера 1

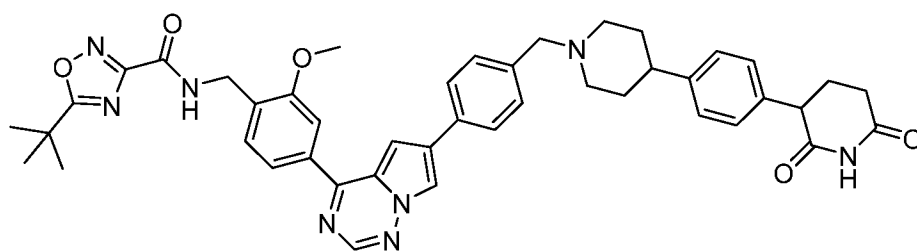


5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,82 (с, 1H), 9,62 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,12-8,07 (м, 3H), 7,99 (д,  $J = 10,7$  Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,66-7,58 (м, 3H), 7,19 (с, 4H), 4,64 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 4,38 (д,  $J = 3,6$  Гц, 2H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,52-3,48 (м, 2H), 3,14-3,07 (м, 2H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,69-2,62 (м, 2H), 2,18-2,15 (м, 1H), 2,07-2,01 (м, 3H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  755,12 [M+H] $^+$ .

### Пример 43

Пример 43 получали на основе синтеза примера 1

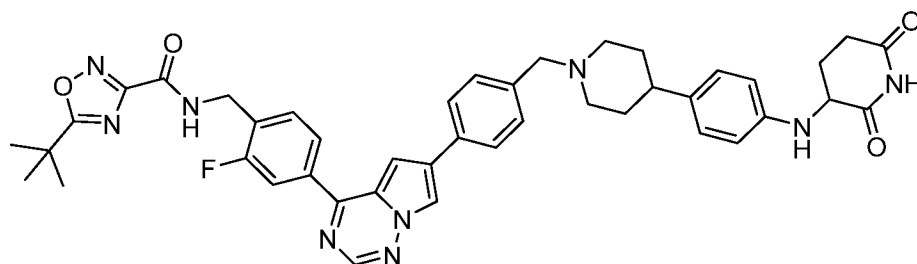




5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метоксифенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,82 (с, 1H), 9,45 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,09 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,85 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,60 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,41 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,19 (с, 4H), 4,55 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,38 (д,  $J = 3,6$  Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,83-3,80 (м, 1H), 3,51 (д,  $J = 11,7$  Гц, 2H), 3,12-3,08 (м, 2H), 2,81-2,78 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H), 2,49 (с, 1H), 2,18 (к,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 2,07-2,00 (м, 3H), 1,86 (к,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  767,60 [M+H] $^+$ .

#### Пример 44

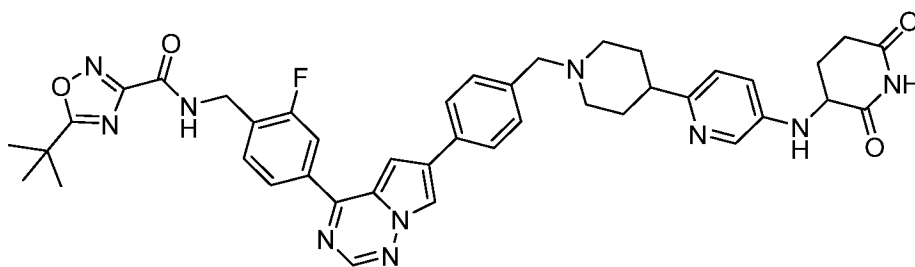
Пример 44 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,10 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,99-7,90 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,61 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 6,96 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 5,63 (д,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,22 (с, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,92 (д,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 2,73-2,70 (м, 1H), 2,57-2,56 (м, 1H), 2,33-2,32 (шир. с, 1H), 2,08-2,00 (м, 3H), 1,84-1,81 (м, 1H), 1,69-1,60 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  770,21 [M+H] $^+$ .

#### Пример 45

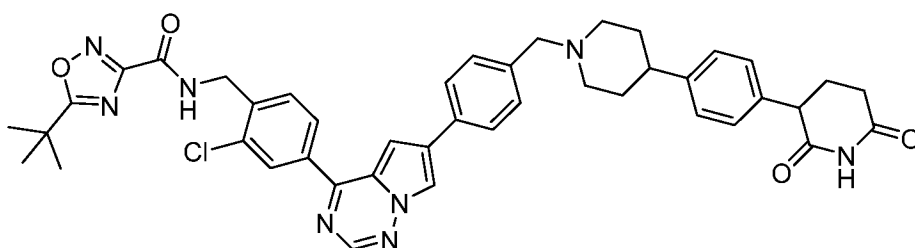
Пример 45 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,87 (с, 1H), 9,60 (т,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 8,85 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,11-8,08 (м, 3H), 8,03-7,97 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,63-7,59 (м, 3H), 7,52-6,50 (м, 2H), 4,63 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,52-4,46 (м, 1H), 4,38 (шир. с, 2H), 3,52-3,50 (м, 2H), 3,20-3,00 (м, 3H), 2,72-2,63 (м, 2H), 2,11-1,80 (м, 6H), 1,47 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  771,17 (4,16,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### Пример 46

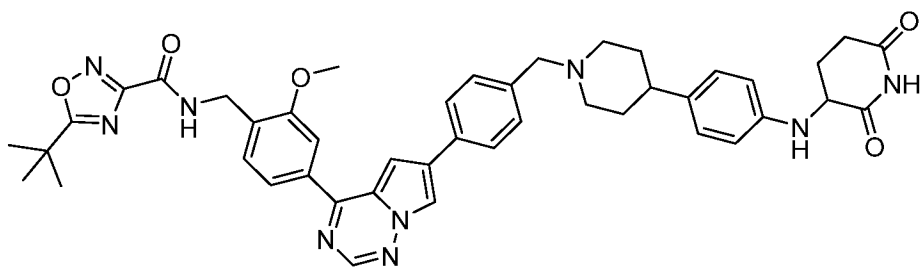
Пример 46 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[2-хлор-4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,82 (с, 1H), 9,65 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,23 (д,  $J = 10,0$  Гц, 2H), 8,10 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,60 (к,  $J = 4,1$  Гц, 3H), 7,19 (с, 4H), 4,66 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,38 (д,  $J = 3,6$  Гц, 2H), 3,82-3,80 (м, 1H), 3,52-3,49 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,81-2,78 (м, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,50 (с, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 2,07-1,98 (м, 3H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  771,08  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 47

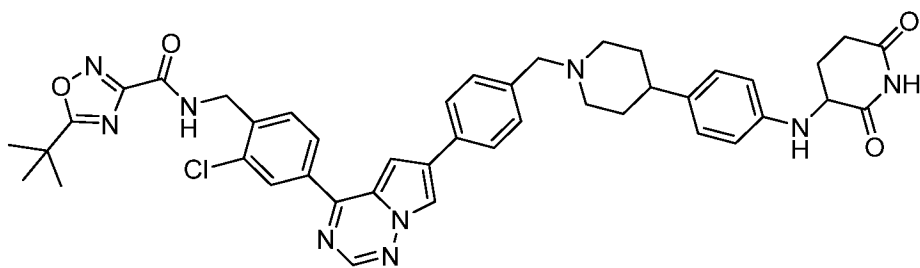
Пример 47 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метоксифенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,46-9,45 (м, 2H), 8,82 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,08 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,84 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,59 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,41 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,63 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,36-4,24 (м, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,51 (м, 2H), 3,16-3,02 (м, 2H), 2,75-2,58 (м, 3H), 2,10-1,80 (м, 6H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  782,13  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 48

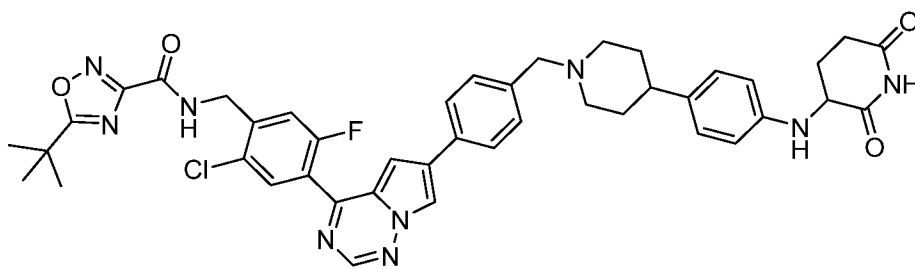
Пример 48 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[2-хлор-4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,64 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,25-81 (м, 2H), 7,90 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,59 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,96 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,63 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 4,66 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,92 (д,  $J = 10,7$  Гц, 2H), 2,73-, 2,67 (м, 1H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,32 (ушир. с, 1H), 2,08-2,00 (м, 3H), 1,89 (ушир. с, 1H), 1,83-1,69 (м, 4H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  786,12  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

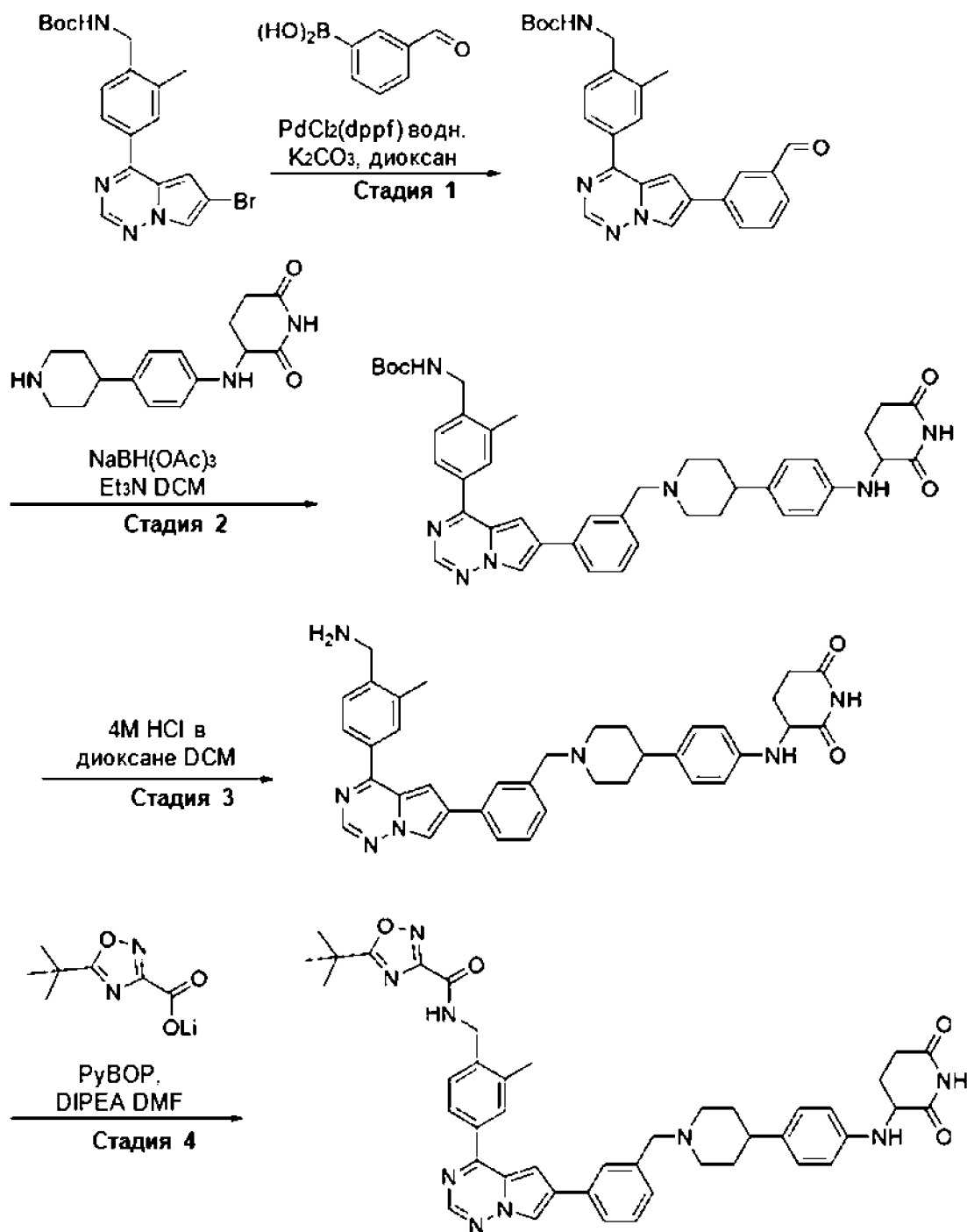
### Пример 49

Пример 49 получали на основе синтеза примера 1



5-трет-бутил-N-[[2-хлор-4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-5-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,62 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,94 (д,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J = 10,4$  Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 3H), 6,96 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 5,63 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 4,63 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 2,91 (д,  $J = 10,9$  Гц, 2H), 2,74-2,58 (м, 1H), 2,54-2,50 (с, 1H), 2,33 (т,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 2,11-1,99 (м, 3H), 1,85 (с, 1H), 1,68-1,57 (м, 4H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР $^+$ ):  $m/z$  804,44  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 50. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)карбамата (1 г, 2,40 ммоль) в диоксане (10 мл) в герметичной пробирке добавляли 3-формилфенилбороновую кислоту (718,62 мг, 4,79 ммоль) при комнатной температуре, а затем добавляли водный раствор (5 мл) карбоната калия (993,58 мг, 7,19 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь несколько раз дегазировали аргоном и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (175,34 мг, 239,64 мкмоль) добавляли к реакционной смеси одной порцией. Реакционную смесь снова дегазировали аргоном и нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение

16 часов. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% этилацетата/петролейного эфира) с получением трет-бутил(4-(6-(3-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)карбамата (0,5 г, 858,74 мкмоль, выход 35,84%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 443,28 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(3-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,250 г, 564,96 мкмоль) и 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (408,17 мг, 1,02 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триэтиламин (571,68 мг, 5,65 ммоль, 787,44 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и триацетоксиборгидрид натрия (478,95 мг, 2,26 ммоль) добавляли перед тем, как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 100-200, 0-10% метанола в DCM) с получением конечного продукта трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,150 г, 147,09 мкмоль, выход 26,03%) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 714,21 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

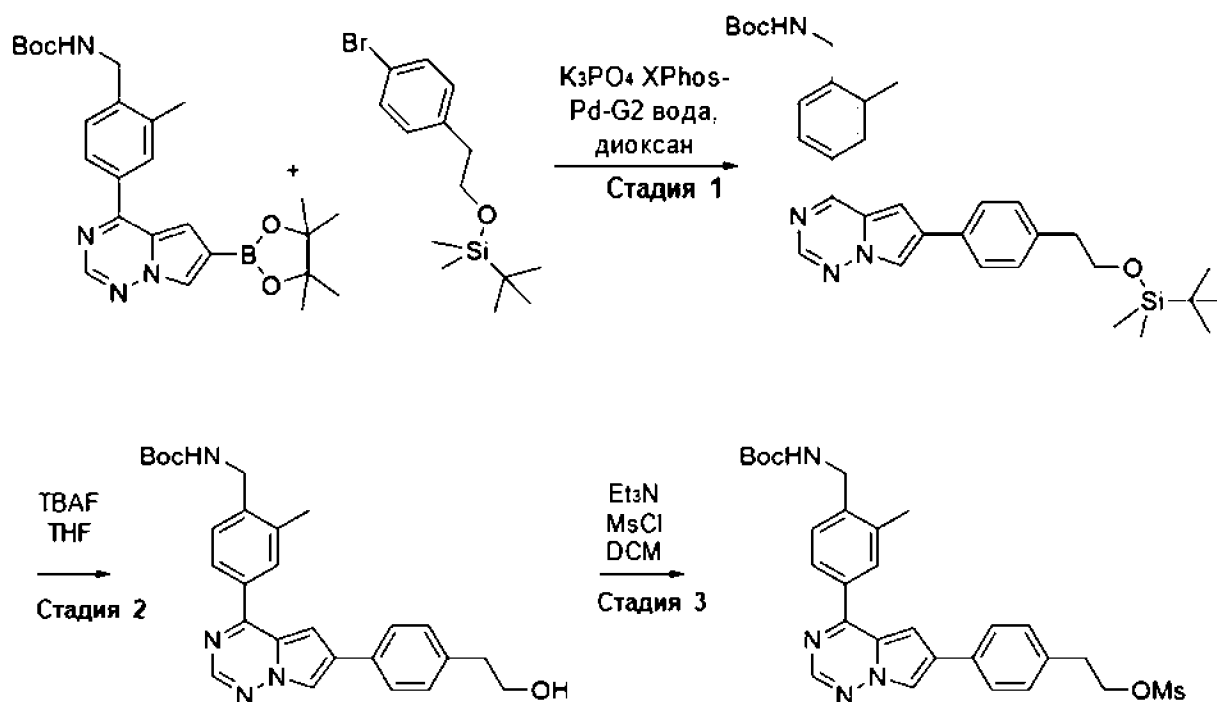
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,150 г, 210,12 мкмоль) в DCM (2 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который промывали эфиром с получением конечного продукта (0,150 г, 155,56 мкмоль, выход 74,03%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 614,19 [M+H]<sup>+</sup>.

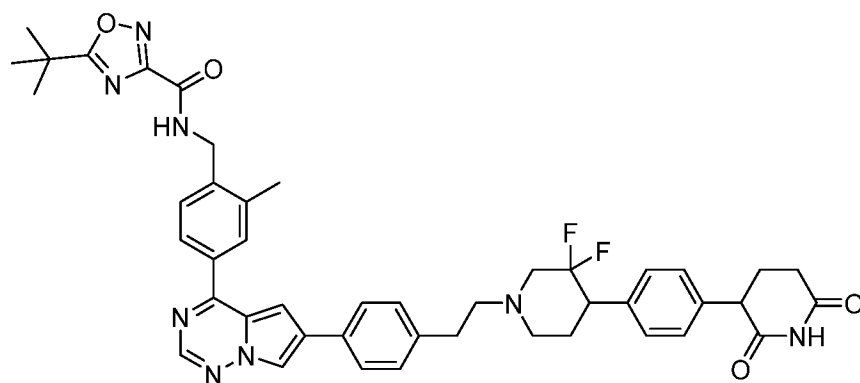
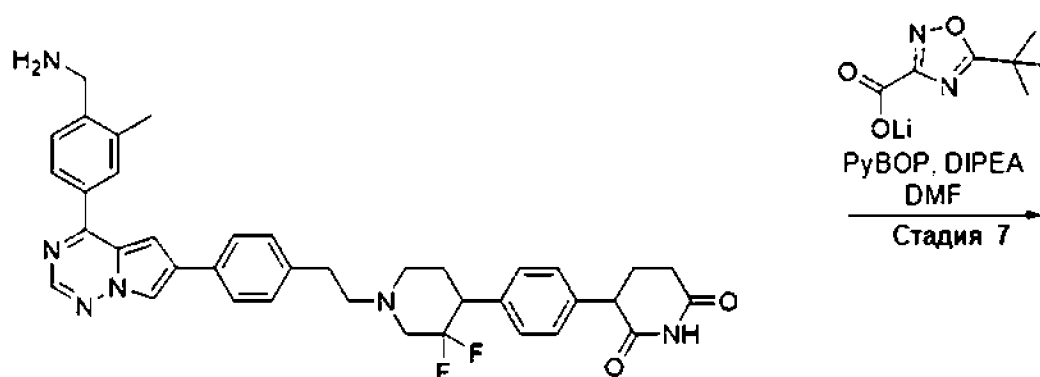
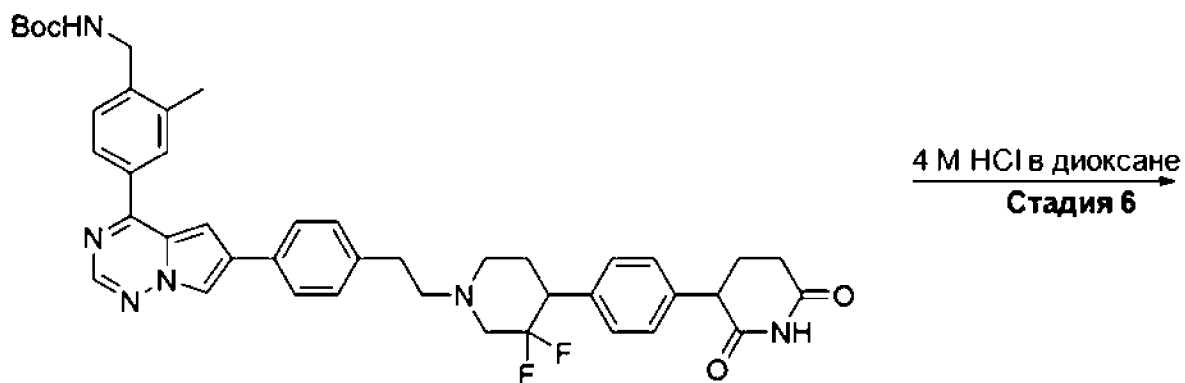
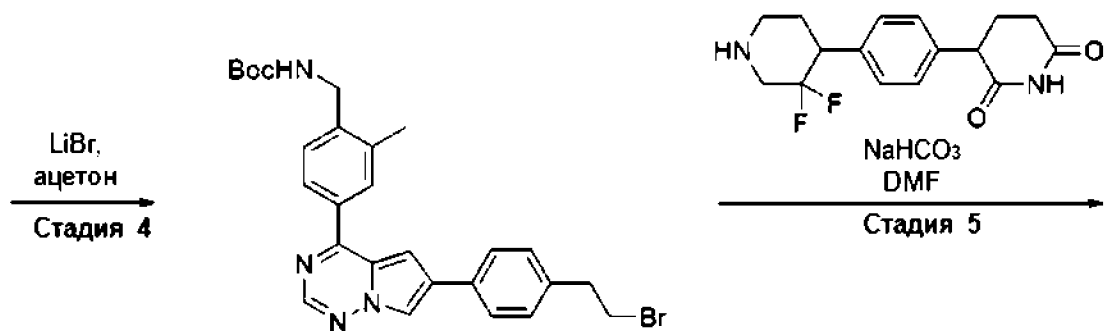
#### Стадия-4:

К перемешанному раствору 3-[4-[1-[[3-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диола (0,150 г, 230,69 мкмоль, HCl соль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (81,25 мг, 461,39 мкмоль) в DMF (2 мл) при

0°C в атмосфере аргона добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (298,16 мг, 2,31 ммоль, 401,83 мкл) и бензотриазол-1-илокси(трипирролидин-1-ил)фосфония;гексафторфосфат (240,10 мг, 461,39 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением конечного продукта 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (96 мг, 103,25 мкмоль, выход 44,76%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,57 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,73 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,11-7,99 (м, 4H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,48 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,21-6,91 (м, 2H), 6,62 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,58-4,56 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 4,38-4,24 (м, 3H), 3,51-3,48 (м, 2H), 3,10-3,07 (м, 2H), 2,72-2,62 (м, 1H), 2,52-2,50 (м, 5H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,96-1,80 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР): *m/z* 766,17 [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 51. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**





#### Стадия-1:

К перемешанному раствору 2-(4-бромфенил)этокси-трет-бутилдиметилсилана (0,025 г, 79,28 мкмоль) в диоксане (0,8 мл) и воде (0,2 мл), который продували



газообразным аргоном, добавляли трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (55,23 мг, 118,93 мкмоль), трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (55,23 мг, 118,93 мкмоль) и фосфат калия (50,49 мг, 237,85 мкмоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 минут. Затем добавляли XPhos-Pd-G2 (6,24 мг, 7,93 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью анализа ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции ее гасили водой (60 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,03 г, 40,55 мкмоль, выход 51,15%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 573,48 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,1 г, 174,58 мкмоль) в THF (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли тетрабутиламмония фторид (45,65 мг, 174,58 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию гасили водой (60 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-50% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,03 г, 53,62 мкмоль, выход 30,71%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 459,45 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному трет-бутил-N-[[4-[6-[4-(2-гидроксиэтил)фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,03 г, 65,42 мкмоль) в DCM (1 мл) в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (26,48 мг, 261,69 мкмоль, 36,47 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут. Затем

метансульфонилхлорид (7,49 мг, 65,42 мкмоль, 5,06 мкл) добавляли к реакционной смеси и ее перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Для проведения реакции добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт промывали эфиром с получением конечного продукта 4-(4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)фенэтилметансульфоната (0,03 г, 45,82 мкмоль, выход 70,04%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 537,36 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

В одnogорлой круглодонной колбе объемом 25 мл 4-(4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)фенэтилметансульфонат (0,1 г, 186,34 мкмоль) растворяли в ацетоне (5 мл), а затем добавляли бромид лития (161,83 мг, 1,86 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов при 55-57°C в потоке газообразного азота. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции смесь пропускали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт несколько раз промывали диэтиловым эфиром с получением соединения трет-бутил(4-(6-(4-(2-бромэтил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)карбамата (0,070 г, 113,09 мкмоль, выход 60,69%) в виде желтоватого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 521,20 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

В одnogорлой круглодонной колбе объемом 10 мл 3-(4-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-2,6-дионовою TFA соль (354,77 мг, 840,00 мкмоль) растворяли в DMF (5 мл) и подщелачивали бикарбонатом натрия (483,33 мг, 5,75 ммоль). Образованную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5-10 минут под струей газообразного азота. Добавляли трет-бутил-N-[[4-[6-[4-(2-бромэтил)фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,3 г, 575,32 мкмоль) (тримя отдельными частями) и реакционную смесь переносили в масляную баню и нагревали до 60 °C всю ночь. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции смесь выливали в ледяную воду. Полученный остаток фильтровали через вакуум, сушили с получением соединения трет-бутил(4-(6-(4-(2-(4-(4-

(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)этил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)карбамата (0,25 г, 292,24 мкмоль, выход 50,80%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  749,29 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

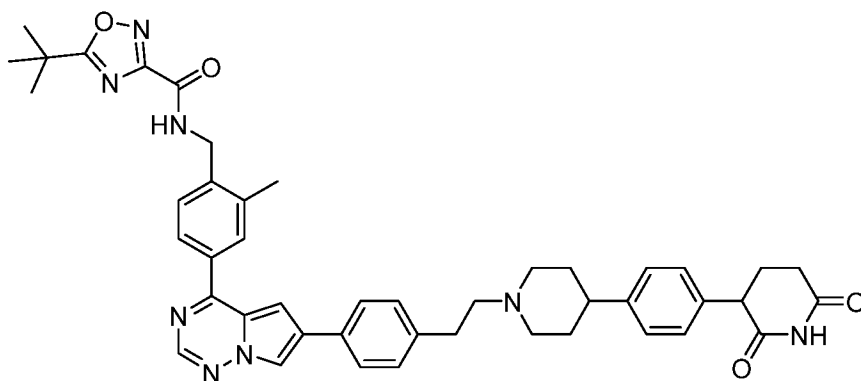
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,200 г, 267,07 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (2 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при этой температуре. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и перемешивали в диэтиловом эфире в течение 20 минут. Слой диэтилового эфира отбрасывали и неочищенный продукт 3-[4-[1-[2-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]этил]-3,3-дифтор-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионовую HCl соль (0,180 г, 179,66 мкмоль, выход 67,27%) использовали в таком виде на следующей стадии. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  649,30 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-7:

К перемешанной 3-[4-[1-[2-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]этил]-3,3-дифтор-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,2 г, 291,88 мкмоль) в DMF (1 мл) в атмосфере аргона добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (398,44 мг, 3,08 ммоль, 536,98 мкл) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилитий (108,58 мг, 616,58 мкмоль) при 0°C. После перемешивания в течение 10 минут добавляли бензотриазол-1-илокси(трипирролидин-1-ил)фосфония;гексафторфосфат (320,86 мг, 616,58 мкмоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (77,7 мг, 95,28 мкмоль, выход 32,64%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,06 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,88 (д,  $J = 4,6$  Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,35-7,21 (м, 6H), 4,57 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 3,86-3,81 (м, 2H), 3,11 (шир. с, 2H), 2,72-2,64 (м, 8H), 2,47 (с, 3H), 2,33-2,14 (м, 2H), 2,07-2,02 (м, 1H), 1,87 (шир. с, 1H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  801,12 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 52

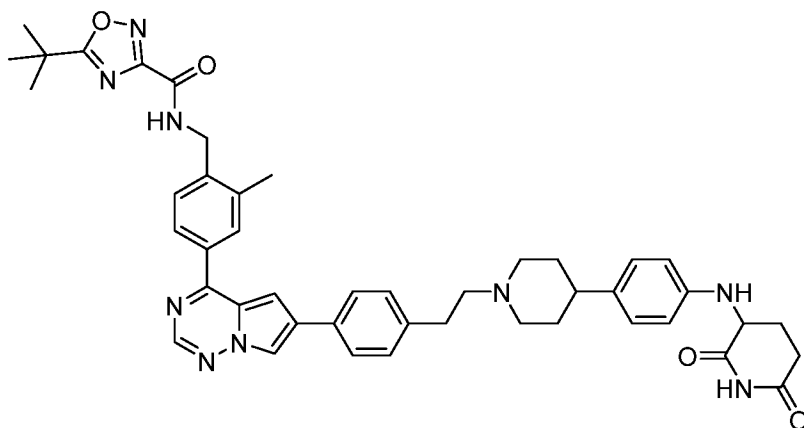
Пример 52 получали на основе синтеза примера 51



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,84 (с, 1H), 9,55 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 9,32 (шир. с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,06 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 7,24-7,19 (м, 4H), 4,57 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,32-3,19 (м, 2H), 3,17-3,05 (м, 4H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,72-2,63 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,22-2,02 (м, 4H), 2,07-1,85 (м, 2H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  765,19  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 53

Пример 53 получали на основе синтеза примера 51



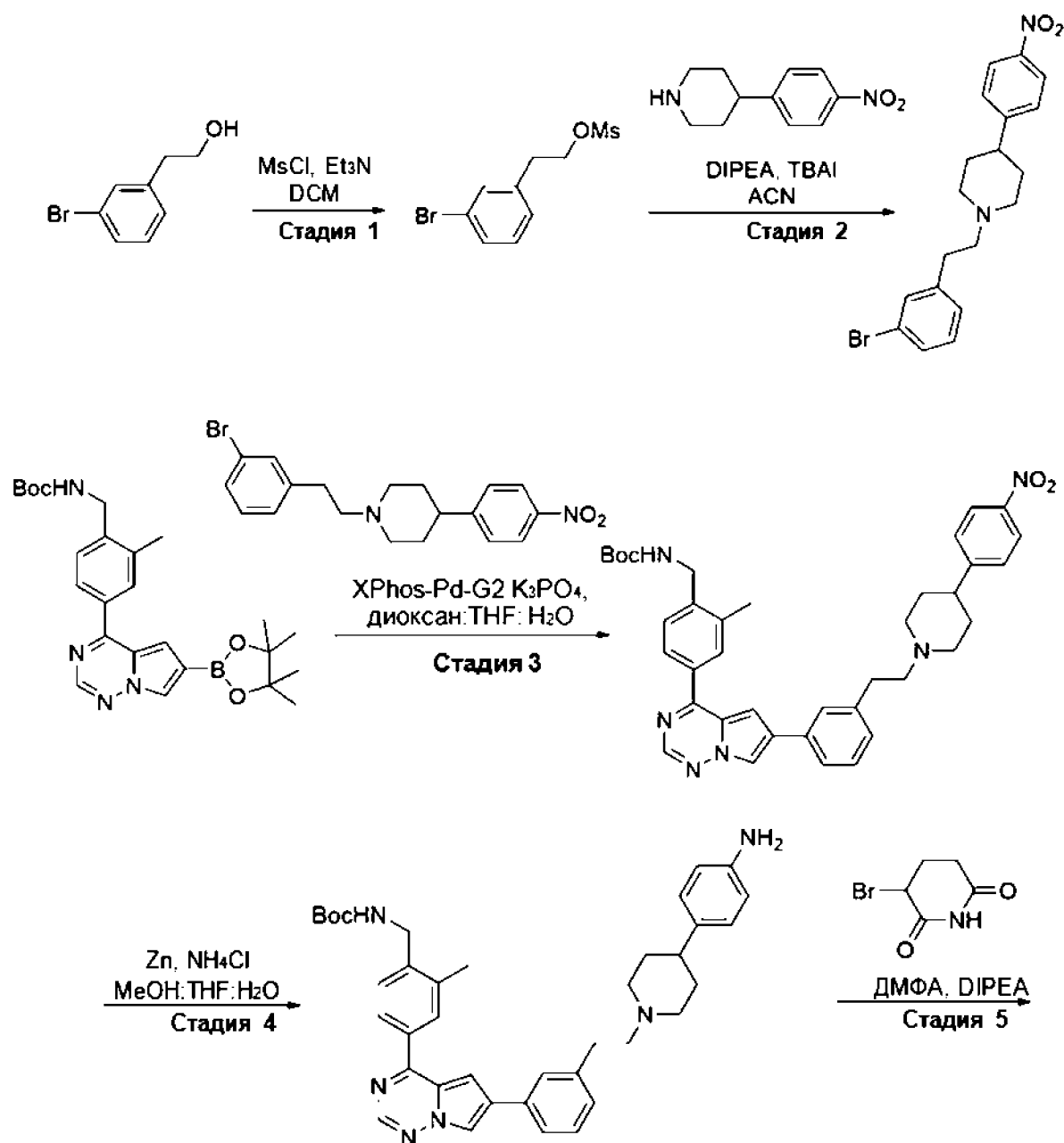
5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,55 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,06-8,01 (м, 2H), 7,65 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,98 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,65 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 4,57 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,42-3,40 (м, 2H), 3,20-3,00

(м, 4H), 2,80- 2,65 (м, 2 H), 2,61-2,56 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,15- 1,98 (м, 3 H), 1,90- 1,78 (м, 3H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  780,20 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 54

#### Синтез

5-трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида





К перемешанному раствору 2-(3-бромфенил)этилметансульфоната (0,5 г, 1,79 ммоль) и 4-(4-нитрофенил)пиперидина (738,81 мг, 3,58 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,31 г, 17,91 ммоль, 3,12 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением тетрабутиламмония йодида (661,59 мг, 1,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 12 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разводили раствором бикарбоната натрия, фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 15-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта 1-[2-(3-бромфенил)этил]-4-(4-нитрофенил)пиперидина (0,650 г, 1,55 ммоль, выход 86,70%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 389,12 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,650 г, 1,40 ммоль) и 1-[2-(3-бромфенил)этил]-4-(4-нитрофенил)пиперидина (454,09 мг, 1,17 ммоль) в THF (4 мл), диоксане (4 мл), воде (2 мл) добавляли фосфат калия (742,81 мг, 3,50 ммоль). Реакционную смесь дегазировали газообразным азотом и XPhos Pd G2 (91,78 мг, 116,65 мкмоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 90°C. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (200 мл × 3). Объединенные органические слои собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[3-[2-[4-(4-нитрофенил)-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,470 г, 668,55 мкмоль, выход 57,31%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 647,21 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[3-[2-[4-(4-нитрофенил)-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,800 г, 1,24 ммоль) в THF (4 мл), метаноле (4 мл) и воде (2 мл) добавляли цинк (80,88 мг, 1,24 ммоль) и гидрохлорид аммония (66,16 мг, 1,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит с

использованием этилацетата и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-10% метанола в DCM) с получением конечного продукта

трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[2-[4-(4-аминофенил)-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,470 г, 624,84 мкмоль, выход 50,52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  617,30 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[2-[4-(4-аминофенил)-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,05 г, 81,06 мкмоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диола (46,70 мг, 243,19 мкмоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (62,86 мг, 486,39 мкмоль, 84,72 мкл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разводили раствором бикарбоната натрия, фильтровали и сушили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 15-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,04 г, 41,76 мкмоль, выход 51,52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  728,63 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

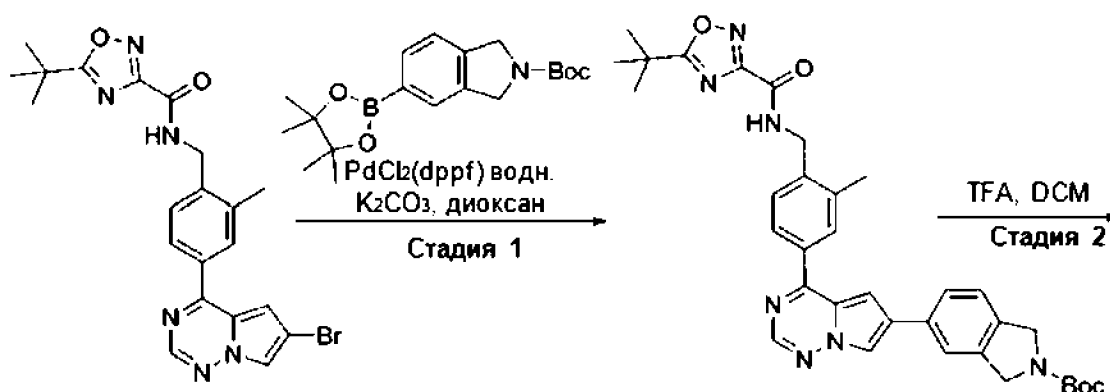
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,400 г, 549,53 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 M раствор хлороводорода в диоксане (4 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при этой температуре. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и перемешивали в диэтиловом эфире в течение 20 минут. Слой диэтила отбрасывали и неочищенный материал 3-[4-[1-[2-[3-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]этил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовую HCl соль (0,400 г, 313,14 мкмоль, выход 56,98%) использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  628,62 [M+H]<sup>+</sup>.

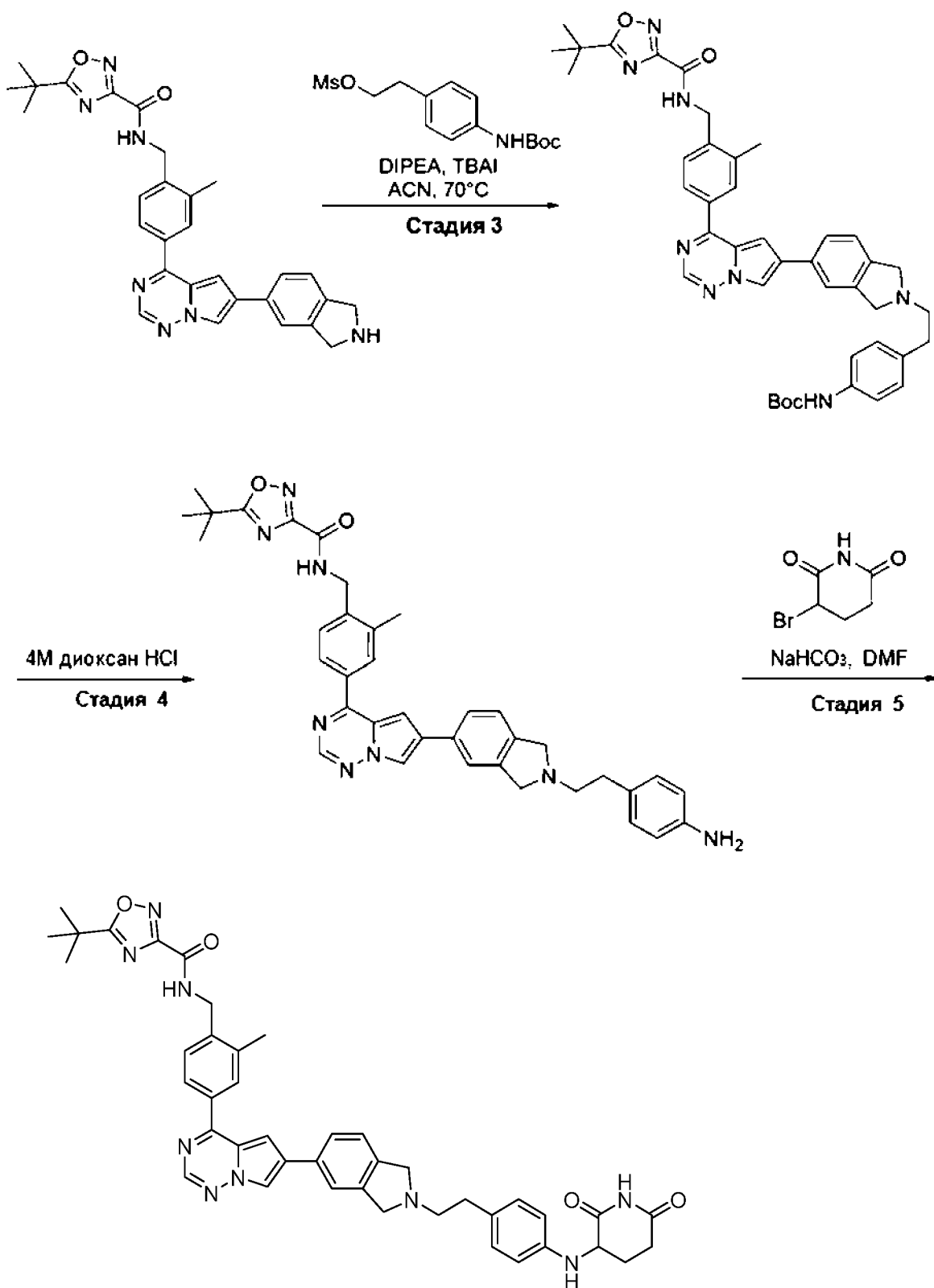
#### Стадия-7:



К перемешанному раствору 3-[4-[1-[2-[3-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]этил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,400 г, 602,19 мкмоль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (318,14 мг, 1,81 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (778,28 мг, 6,02 ммоль, 1,05 мл). Реакционную смесь охлаждали 0°C перед добавлением бензотриазол-1-илокси(трипирролидин-1-ил)фосфония,гексафторфосфата (940,13 мг, 1,81 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили раствором бикарбоната натрия с получением твердого вещества. Неочищенный образец очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием следующего способа с получением конечного продукта 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино] фенил]-1-пиперидил]этил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (55,70 мг, 60,61 мкмоль, выход 10,07%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,78 (с, 1H), 9,56 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,04-8,00 (м, 2H), 7,86 (шир. с, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,27 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,65 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,57 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,29 (к, J = 5,2 Гц, 1H), 3,42 (шир. с, 4H), 3,10 (д, J = 10,0 Гц, 4H), 2,74-2,71 (м, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,10-1,98 (м, 3H), ) 1,96 - 1,77 (м, 3H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): m/z 778,29 [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 55. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]этил]изоиндолин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**





#### Стадия-1:

К перемешанному раствору N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксимида (0,85 г, 1,81 ммоль) и трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата (625,26 мг, 1,81 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) в атмосфере аргона добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (132,52 мг, 181,11 мкмоль) и карбонат калия (750,91 мг, 5,43

ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС.

После завершения реакцию смесь промывали водой и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20% петролейного эфира в этилацетате) с получением трет-бутил-5-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]изоиндолин-2-карбоксилата (0,65 г, 917,83 мкмоль, выход 50,68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 608,42 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-5-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]изоиндолин-2-карбоксилата (0,9 г, 1,48 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,38 г, 29,62 ммоль, 2,28 мл) при 0°C и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, совместно отгоняли с ацетонитрилом (5 мл) и растирали с диэтиловым эфиром (30 мл × 2) с получением 5-трет-бутил-N-[[4-(6-изоиндолин-5-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (0,9 г, 1,39 ммоль, выход 93,90%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 508,88 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору 5-трет-бутил-N-[[4-(6-изоиндолин-5-илпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (0,4 г, 643,49 мкмоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли DIPEA (831,65 мг, 6,43 ммоль, 1,12 мл). Далее следовало добавление TBAI (237,68 мг, 643,49 мкмоль) и реакцию смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем 2-[4-(трет-бутоксикарбониламино)фенил]этилметансульфонат (304,42 мг, 965,24 мкмоль), растворенный в ацетонитриле (1 мл), добавляли к реакционной смеси и ее нагревали при 70°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с прямой фазой (диоксид кремния Devisil, 50-60% этилацетата/петролейного эфира) с использованием Biotage с получением трет-бутил-N-[4-[2-[5-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]изоиндолин-2-ил]этил]фенил]карбамата

(0,2 г, 233,30 мкмоль, выход 36,26%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  727,60 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

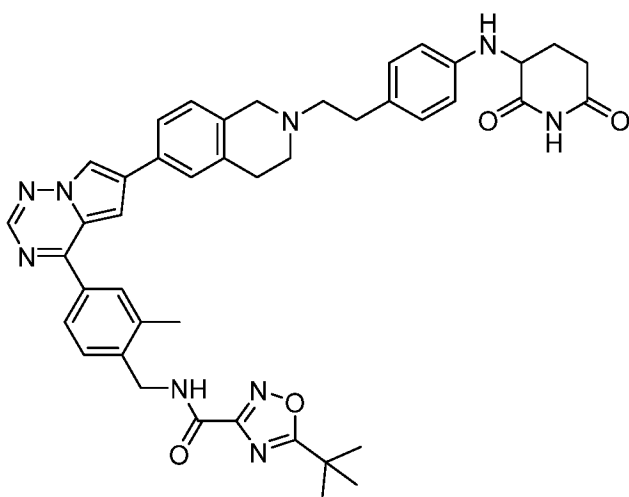
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[4-[2-[5-[4-[4-[(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]изоиндолин-2-ил]этил]фенил]карбамата (0,2 г, 275,15 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода (2 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при 0-28°C в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали досуха и промывали диэтиловым эфиром (10 мл × 2) с получением N-[[4-[6-[2-[2-(4-аминофенил)этил]изоиндолин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной HCl соли (0,17 г, 205,06 мкмоль, выход 74,53%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  627,54 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору N-[[4-[6-[2-[2-(4-аминофенил)этил]изоиндолин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной HCl соли (0,15 г, 226,17 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли бикарбонат натрия (190,00 мг, 2,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (130,28 мг, 678,52 мкмоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь разводили этилацетатом, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали досуха и очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]этил]изоиндолин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (11,2 мг, 12,67 мкмоль, выход 5,60%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,79 (с, 1H), 9,55 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,06-7,98 (м, 4H), 7,60 (с, 2H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,21-7,04 (м, 2H), 6,67 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,87-4,83 (м, 2H), 4,63-4,57 (м, 4H), 4,31 (т, *J* = 4,6 Гц, 1H), 3,51-3,00 (м, 2H), 2,91-2,87 (м, 2H), 2,79-2,70 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,12-2,10 (м, 1H), 1,89-1,86 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  738,15 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 56

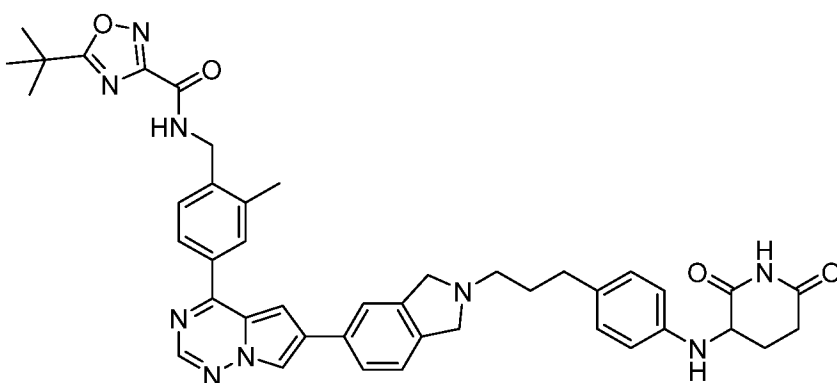
Пример 56 получали на основе синтеза примера 55



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]этил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,55 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,06-8,01 (м, 2H), 7,87 (д,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,29 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,22-6,97 (м, 2H), 6,67 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 4,68-4,56 (м, 3H), 4,42-4,30 (м, 2H), 3,85-3,81 (м, 1H), 3,16-2,92 (м, 7H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,67-2,51 (м, 4H), 2,12-2,09 (м, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,25 (м, 1H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  752,36 [M+H] $^+$ .

### Пример 57

Пример 57 получали на основе синтеза примера 55

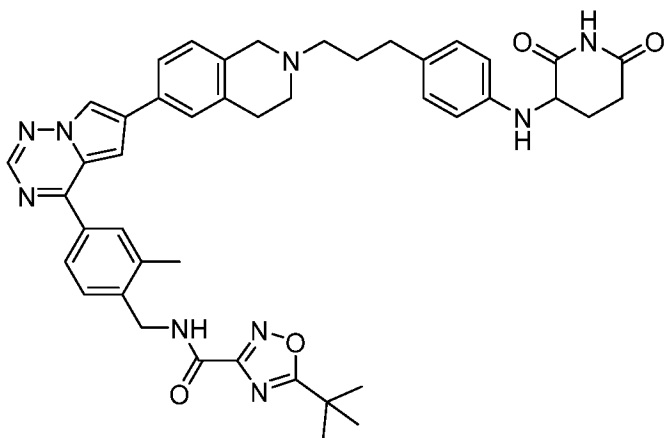


5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропил]изоиндолин-5-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,78 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,55 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,75 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,06-7,98 (м, 4H), 7,65 (с, 1H), 7,48 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,85 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,58-4,54 (м, 4H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,13-3,05 (м, 3H), 2,73-2,70 (м, 1H), 2,61-2,66 (м, 6H), 2,13-2,07 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 3H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$

752,18 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 58

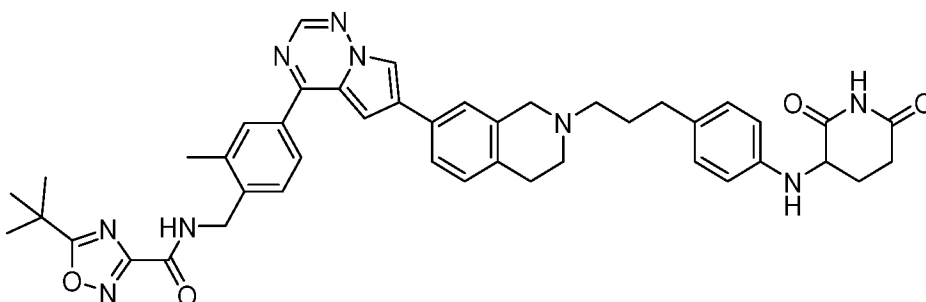
Пример 58 получали на основе синтеза примера 55



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-6-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,78 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 9,55 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,74 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,03-7,99 (м, 2H), 7,84-7,82 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,48 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,64 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,57-4,55 (м, 3H), 4,35-4,24 (м, 2H), 3,78 (шир. с, 1H), 3,23-3,13 (м, 6H), 2,81-2,76 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,11-1,99 (м, 3H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,45 (с, 10H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 766,35 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 59

Пример 59 получали на основе синтеза примера 55

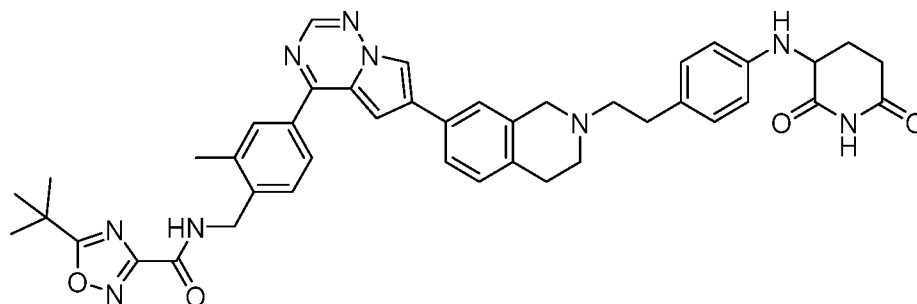


5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,78 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 9,55 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,04-7,98 (м, 2H), 7,89 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,64 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,73 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,59 (шир. с, 1H), 4,57 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H),

4,37-4,27 (м, 2H), 3,75 (шир. с, 1H), 3,27-3,10 (м, 5H), 2,74-2,70 (м, 1H), 2,61-2,55 (м, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,12-2,01 (м, 3H), 1,89-1,86 (м, 1H), 1,46 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 766,35 [M+H]<sup>+</sup>.

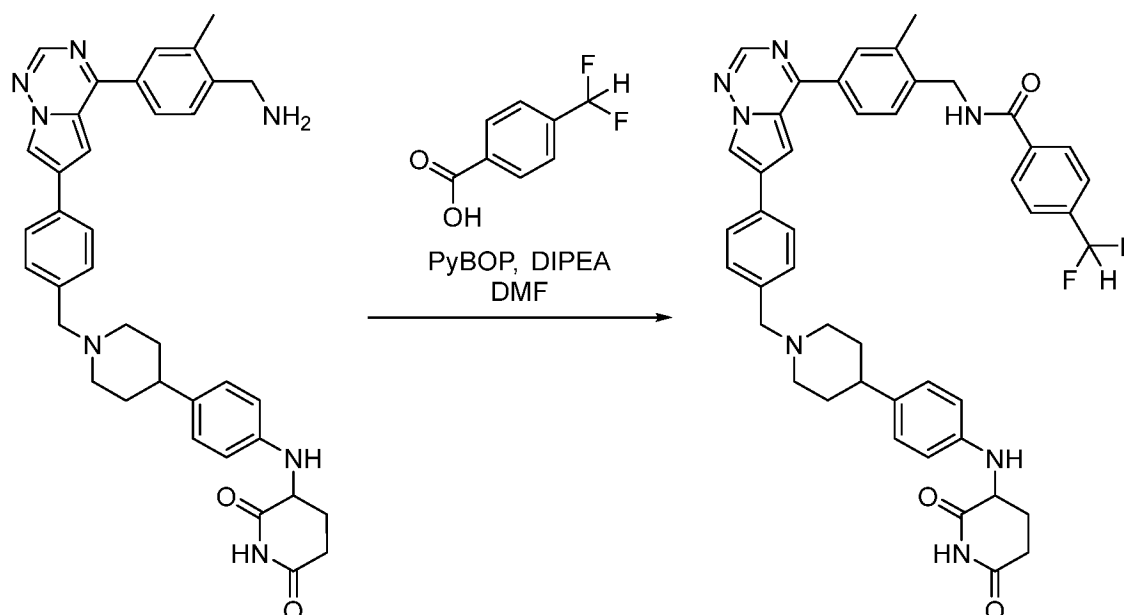
### Пример 60

Пример 60 получали на основе синтеза примера 55



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[2-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]этил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-7-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,06-8,00 (м, 2H), 7,68 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,48 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,99 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,61 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,57 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,27- 4,25 (м, 1H), 3,69 (с, 2H), 2,84-2,60 (м, 10H), 2,50 (с, 3H), 2,11-2,08 (м, 1H), 1,87-1,84 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 750,25 [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 61. Синтез 4-(дифторметил)-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]бензамида**

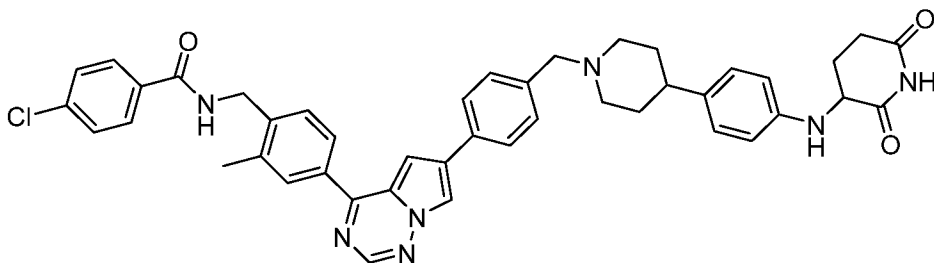


К смеси 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-

6-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (100 мг, 153,80 мкмоль) и 4-(дифторметил)бензойной кислоты (26,47 мг, 153,80 мкмоль) в DMF (1,5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (59,63 мг, 461,39 мкмоль, 80,37 мкл) и N,N,N',N'-тетраметил-1-(3-оксидо-2,3-дигидротриазоло[4,5-b]пиридин-3-ий-1-ил)метандиамина;гексафторфосфат (88,18 мг, 230,69 мкмоль), перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ. (вода, 0,05% HCl и ACN). Нужный продукт 4-(дифторметил)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]бензамидную HCl соль (46,11 мг, 53,60 мкмоль, выход 34,85%) получали в виде черной камеди. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,77 (с, 1H), 10,14 - 9,99 (м, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,79 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,06 (к, *J* = 8,0 Гц, 6H), 7,75 - 7,69 (м, 3H), 7,65 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,70 - 6,61 (м, 2H), 4,61 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,34 (д, *J* = 4,0 Гц, 2H), 4,30 - 4,25 (м, 1H), 3,30 - 3,27 (м, 4H), 3,13 - 2,96 (м, 3H), 2,80 - 2,57 (м, 5H), 2,61 - 2,56 (м, 2H), 2,13 - 2,03 (м, 1H), 1,95 - 1,89 (м, 3H), 1,87 - 1,83 (м, 1H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 768 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 62

Пример 62 получали на основе синтеза примера 61

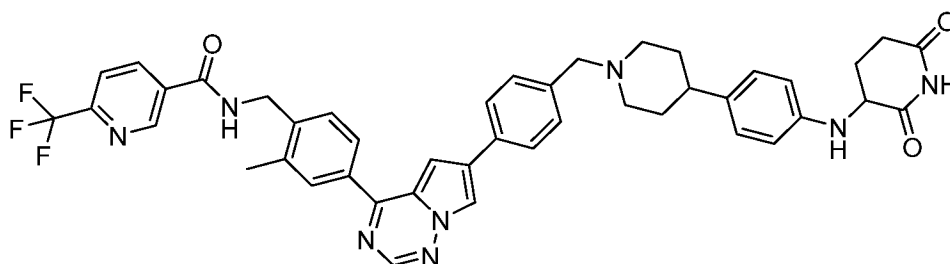


4-хлор-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]бензамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,91 - 10,58 (м, 1H), 9,16 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,69 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,10 - 8,00 (м, 2H), 8,00 - 7,94 (м, 2H), 7,88 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,64 - 7,56 (м, 3H), 7,48 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,95 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,60 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,63 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,58 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,31 - 4,20 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 2,91 (шир. д, *J* = 11,2 Гц, 2H), 2,80 - 2,65 (м, 1H), 2,64 - 2,51 (м, 4H), 2,38 - 2,25 (м, 1H), 2,16 - 1,97 (м, 3H), 1,85 (дк, *J* = 4,5, 12,2 Гц, 1H), 1,74 - 1,48 (м, 4H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 752,3 [M+H]<sup>+</sup>.



### Пример 63

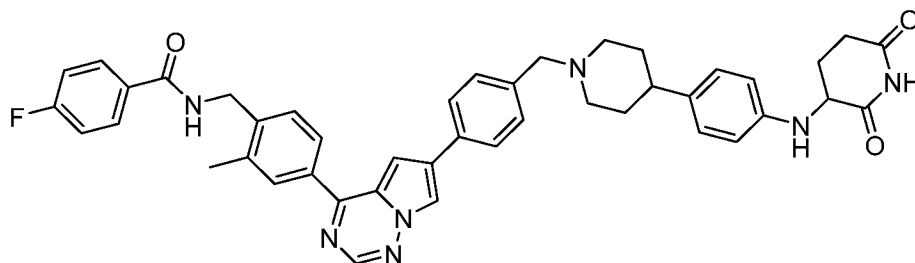
Пример 62 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,84 - 2,17 (м, 7 H), 2,55 - 2,78 (м, 4 H), 2,94 - 3,08 (м, 2 H), 3,42 (д,  $J = 10,8$  Гц, 2 H), 4,64 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2 H), 6,68 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2 H), 6,97 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2 H), 7,54 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1 H), 7,65 - 7,76 (м, 3 H), 8,00 - 8,13 (м, 5 H), 8,58 (дд,  $J = 8,0, 1,6$  Гц, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,81 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1 H), 9,27 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1 H), 9,57 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1 H), 10,58 (шир. с, 1 H), 10,81 (с, 1 H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  787,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 64

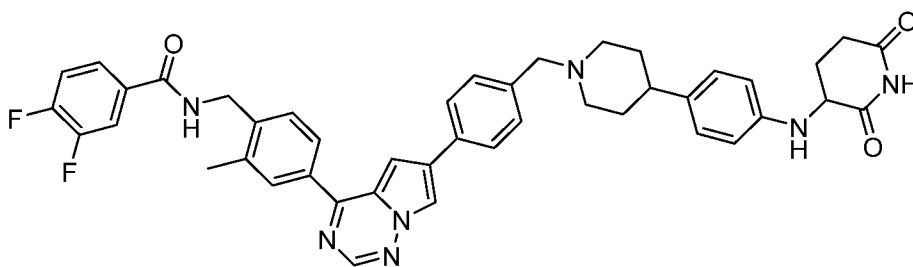
Пример 64 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-4-фторбензамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,81 - 2,13 (м, 6 H), 2,51 - 2,78 (м, 5 H), 2,94 - 3,09 (м, 2 H), 3,41 (д,  $J = 11,2$  Гц, 2 H), 4,27 - 4,37 (м, 3 H), 4,58 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2 H), 6,70 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2 H), 6,97 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2 H), 7,31 - 7,39 (м, 2 H), 7,49 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1 H), 7,66 - 7,77 (м, 3 H), 7,99 - 8,10 (м, 6 H), 8,63 (с, 1 H), 8,82 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1 H), 9,19 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1 H), 10,74 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1 H), 10,83 (с, 1 H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  736,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 65

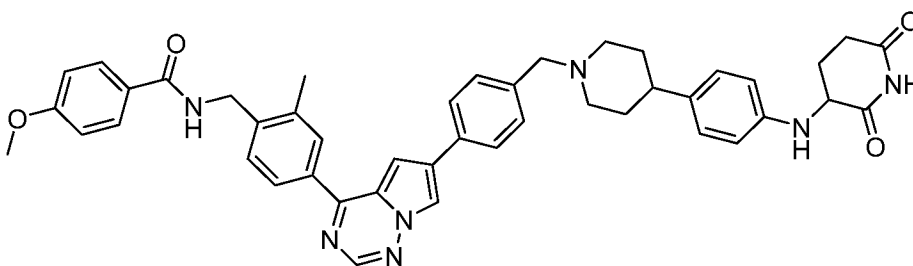
Пример 65 получали на основе синтеза примера 64



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-3,4-дифторбензамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,81 - 2,19 (м, 6 Н), 2,53 - 2,83 (м, 6 Н), 2,95 - 3,09 (м, 2 Н), 3,38 - 3,48 (м, 2 Н), 4,17 - 4,46 (м, 1 Н), 4,25 - 4,42 (м, 2 Н), 4,58 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2 Н), 6,61 - 6,77 (м, 2 Н), 6,91 - 7,03 (м, 2 Н), 7,49 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1 Н), 7,55 - 7,77 (м, 4 Н), 7,87 (дт,  $J = 4,0, 2,0$  Гц, 1 Н), 7,99 - 8,14 (м, 5 Н), 8,63 (с, 1 Н), 8,80 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1 Н), 9,24 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1 Н), 10,79 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1 Н). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  754,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 66

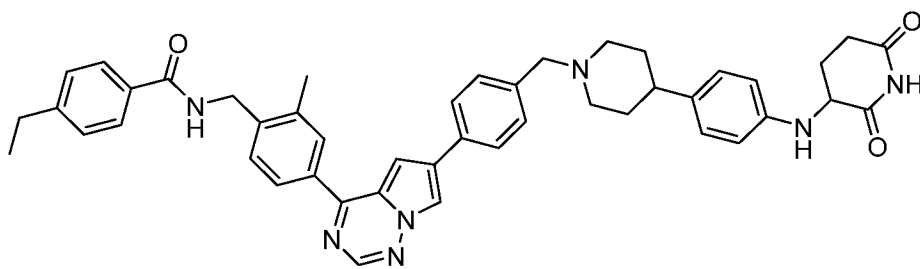
Пример 66 получали на основе синтеза примера 64



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-4-метоксибензамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,83 - 1,93 (м, 3 Н), 2,00 - 2,12 (м, 3 Н), 2,51 - 2,78 (м, 6 Н), 2,94 - 3,10 (м, 2 Н), 3,33 - 3,47 (м, 2 Н), 3,82 (с, 3 Н), 4,32 (д,  $J = 3,6$  Гц, 3 Н), 4,53 - 4,59 (м, 2 Н), 6,69 - 6,77 (м, 2 Н), 6,96 - 7,06 (м, 4 Н), 7,45 - 7,52 (м, 1 Н), 7,68 - 7,75 (м, 3 Н), 7,95 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2 Н), 8,00 - 8,09 (м, 3 Н), 8,03 - 8,04 (м, 1 Н), 8,05 - 8,06 (м, 1 Н), 8,61 - 8,67 (м, 1 Н), 8,78 - 8,85 (м, 1 Н), 8,95 - 9,04 (м, 1 Н), 10,81 - 10,87 (м, 1 Н), 10,87 - 11,02 (м, 1 Н). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  748,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 67

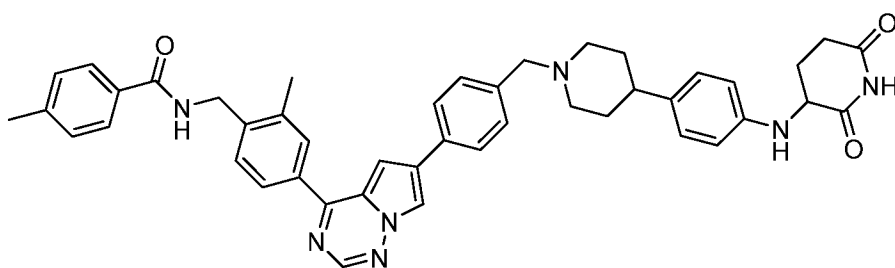
Пример 67 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-4-этилбензамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,17 - 1,23 (м, 3 H), 1,81 - 2,12 (м, 6 H), 2,51 - 2,77 (м, 7 H), 2,95 - 3,08 (м, 2 H), 3,41 (д,  $J = 11,2$  Гц, 2 H), 4,24 - 4,40 (м, 4 H), 4,57 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2 H), 6,65 - 6,75 (м, 2 H), 6,92 - 7,01 (м, 2 H), 7,29 - 7,37 (м, 2 H), 7,46 - 7,51 (м, 1 H), 7,66 - 7,76 (м, 3 H), 7,89 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2 H), 8,00 - 8,11 (м, 4 H), 8,63 (с, 1 H), 8,79 - 8,85 (м, 1 H), 9,04 - 9,12 (м, 1 H), 10,68 - 10,88 (м, 2 H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  746,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 68

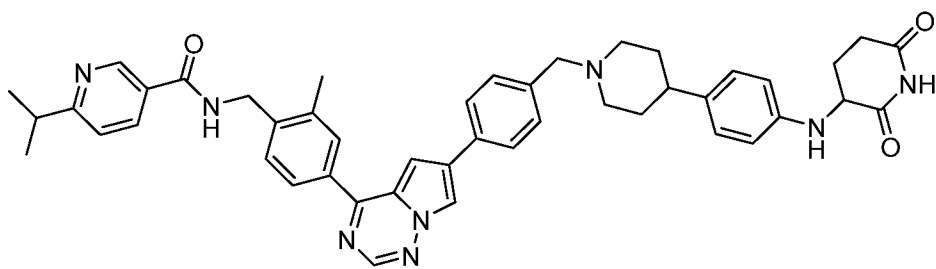
Пример 68 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-4-метилбензамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta = 10,87 - 10,73$  (м, 1H), 10,54 - 10,39 (м, 1H), 9,05 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,63 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,13 - 7,99 (м, 4H), 7,87 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,76 - 7,63 (м, 3H), 7,49 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,32 (д,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 6,74 - 6,59 (м, 2H), 4,58 (д,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 4,38 - 4,26 (м, 3H), 3,09 - 2,99 (м, 2H), 2,81 - 2,67 (м, 3H), 2,65 - 2,54 (м, 4H), 2,38 (с, 4H), 2,09 (дд,  $J = 4,5, 11,4$  Гц, 2H), 2,02 - 1,82 (м, 5H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  732,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 69

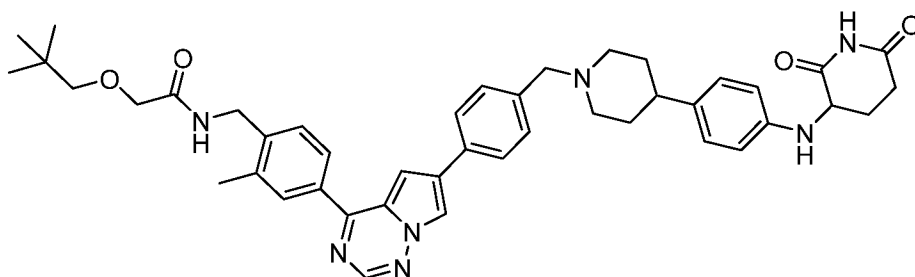
Пример 69 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-6-изопропилпиридин-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 11,25 - 10,36 (м, 1H), 9,26 - 9,15 (м, 1H), 9,08 - 8,97 (м, 1H), 8,74 - 8,67 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,27 - 8,17 (м, 1H), 8,08 - 8,01 (м, 2H), 7,92 - 7,86 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,38 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,04 - 6,88 (м, 2H), 6,69 - 6,49 (м, 2H), 5,72 - 5,57 (м, 1H), 4,70 - 4,52 (м, 2H), 4,38 - 4,17 (м, 2H), 3,14 - 3,08 (м, 2H), 2,98 - 2,85 (м, 5H), 2,78 (с, 4H), 2,66 - 2,60 (м, 3H), 2,38 - 2,30 (м, 2H), 2,08 - 1,98 (м, 3H), 1,92 - 1,84 (м, 1H), 1,72 - 1,64 (м, 3H), 1,63 - 1,54 (м, 2H), 1,27 (д,  $J$  = 6,9 Гц, 7H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  761,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 70

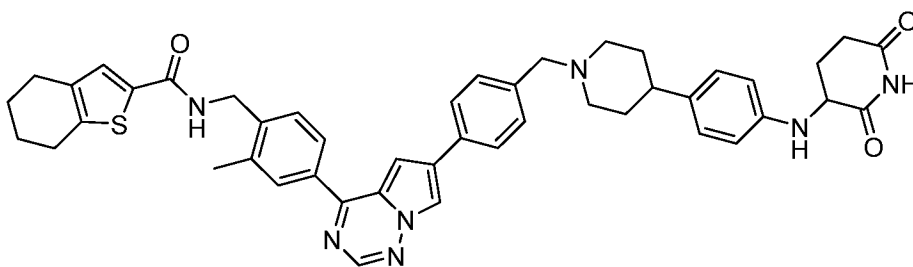
Пример 70 получали на основе синтеза примера 61



2-(2,2-диметилпропокси)-N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]ацетамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,83 - 10,76 (м, 1H), 8,80 (д,  $J$  = 1,4 Гц, 1H), 8,66 - 8,59 (м, 1H), 8,15 (т,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 8,09 - 8,03 (м, 3H), 8,00 (с, 1H), 7,78 - 7,64 (м, 3H), 7,43 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,73 - 6,62 (м, 2H), 4,43 (д,  $J$  = 5,9 Гц, 2H), 4,33 (д,  $J$  = 3,0 Гц, 2H), 4,30 - 4,24 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,48 - 3,38 (м, 2H), 3,18 (с, 2H), 3,09 - 2,94 (м, 2H), 2,78 - 2,68 (м, 1H), 2,68 - 2,63 (м, 1H), 2,59 (т,  $J$  = 4,4 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,11 - 2,02 (м, 1H), 2,00 - 1,80 (м, 4H), 0,92 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  742,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 71

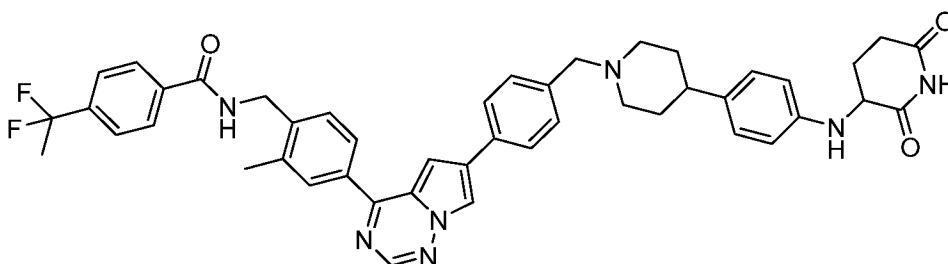
Пример 71 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,82 - 10,78 (м, 1H), 10,52 - 10,34 (м, 1H), 8,94 (т,  $J$  = 5,9 Гц, 1H), 8,80 (д,  $J$  = 1,6 Гц, 1H), 8,65 - 8,62 (м, 1H), 8,08 - 8,07 (м, 1H), 8,07 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,73 - 7,65 (м, 3H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 6,96 (д,  $J$  = 8,8 Гц, 2H), 6,65 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 4,52 (д,  $J$  = 5,6 Гц, 2H), 4,34 (д,  $J$  = 4,4 Гц, 2H), 4,29 (дд,  $J$  = 4,8, 11,6 Гц, 1H), 3,09 - 2,98 (м, 3H), 2,79 - 2,71 (м, 3H), 2,70 - 2,67 (м, 1H), 2,64 (д,  $J$  = 4,0 Гц, 1H), 2,62 - 2,56 (м, 4H), 2,55 (д,  $J$  = 4,4 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,14 - 2,05 (м, 1H), 2,00 - 1,84 (м, 5H), 1,83 - 1,71 (м, 5H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  778,7 [M+H] $^+$ .

### Пример 72

Пример 72 получали на основе синтеза примера 61

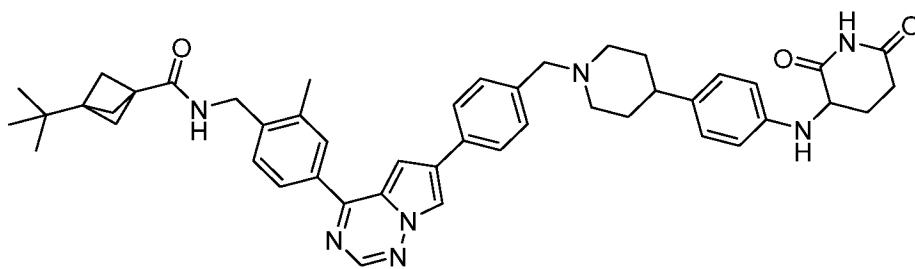


4-(1,1-дифторэтил)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]бензамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,77 (с, 1H), 9,33 - 9,19 (м, 1H), 8,79 (д,  $J$  = 1,5 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,14 - 7,98 (м, 6H), 7,75 - 7,64 (м, 5H), 7,49 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 6,94 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 6,72 - 6,58 (м, 2H), 4,60 (д,  $J$  = 5,6 Гц, 2H), 4,37 - 4,23 (м, 3H), 3,29 - 3,12 (м, 1H), 3,11 - 2,95 (м, 2H), 2,77 - 2,65 (м, 2H), 2,65 - 2,56 (м, 2H), 2,57 - 2,53 (м, 1H), 2,12 - 1,78 (м, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  782,3 [M+H] $^+$ .

### Пример 73

Пример 73 получали на основе синтеза примера 61

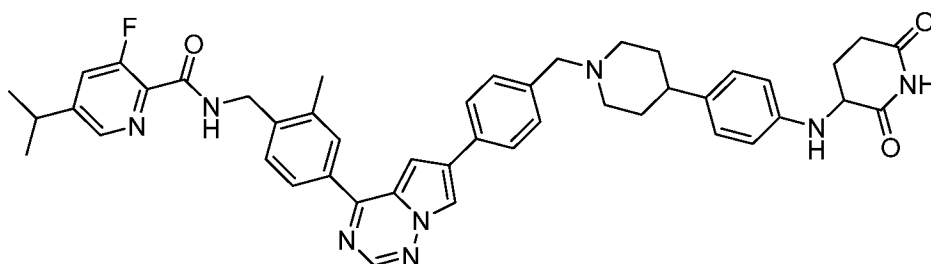




3-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta = 10,82 - 10,75$  (м, 1H), 10,16 - 10,04 (м, 1H), 8,80 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,29 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,12 - 8,03 (м, 3H), 8,00 (с, 1H), 7,76 - 7,62 (м, 3H), 7,39 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 6,64 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 4,35 (д,  $J = 5,6$  Гц, 4H), 4,28 (д,  $J = 4,8, 11,3$  Гц, 1H), 3,17 (с, 1H), 3,10 - 2,99 (м, 2H), 2,77 - 2,66 (м, 2H), 2,60 (д,  $J = 4,4$  Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,39 - 2,22 (м, 2H), 2,19 - 2,04 (м, 2H), 1,99 - 1,82 (м, 5H), 1,43 - 1,03 (м, 1H), 0,85 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  764,4 [M+H] $^+$ .

### Пример 76

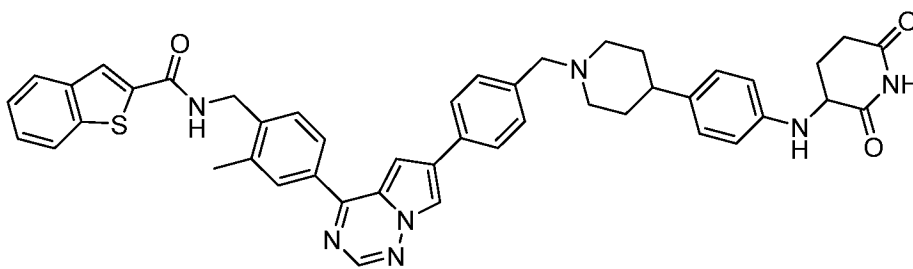
Пример 76 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-3-фтор-5-изопропилпиридин-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta = 10,94 - 10,79$  (м, 1H), 9,25 (т,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 8,91 - 8,79 (м, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,17 - 7,97 (м, 4H), 7,80 (дд,  $J = 1,4, 12,0$  Гц, 1H), 7,75 - 7,62 (м, 3H), 7,51 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,12 - 6,97 (м, 2H), 6,86 - 6,66 (м, 2H), 4,77 - 4,47 (м, 2H), 4,44 - 4,23 (м, 3H), 3,42 (шир. д,  $J = 11,2$  Гц, 2H), 3,21 - 2,96 (м, 3H), 2,79 - 2,65 (м, 2H), 2,64 - 2,54 (м, 2H), 2,14 - 1,96 (м, 3H), 1,90 (шир. д,  $J = 12,3$  Гц, 3H), 1,27 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  779,4 [M+H] $^+$ .

### Пример 77

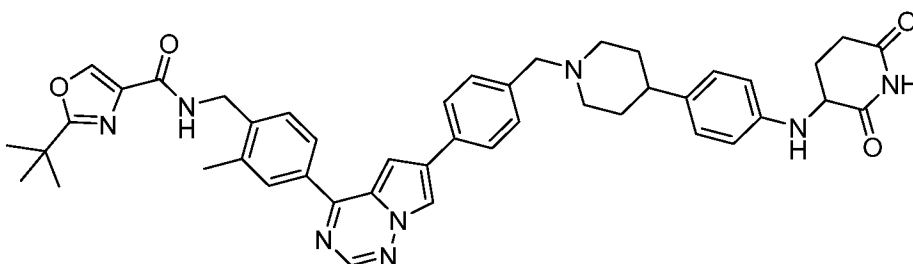
Пример 77 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]бензотиофен-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 11,18 - 10,36 (м, 1H), 9,48 - 9,27 (м, 1H), 8,71 (д,  $J$  = 1,3 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,12 - 8,01 (м, 3H), 8,00 - 7,86 (м, 3H), 7,63 (д,  $J$  = 1,4 Гц, 1H), 7,55 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,51 - 7,43 (м, 2H), 7,38 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,61 (д,  $J$  = 8,7 Гц, 2H), 5,64 (д,  $J$  = 7,3 Гц, 1H), 4,62 (д,  $J$  = 5,6 Гц, 2H), 4,30 - 4,20 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,97 - 2,88 (м, 2H), 2,77 - 2,71 (м, 1H), 2,68 (шир. с, 1H), 2,59 (д,  $J$  = 4,5 Гц, 7H), 2,33 (д,  $J$  = 1,8 Гц, 1H), 2,14 - 1,98 (м, 3H), 1,73 - 1,54 (м, 4H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  774,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 78

Пример 78 получали на основе синтеза примера 61

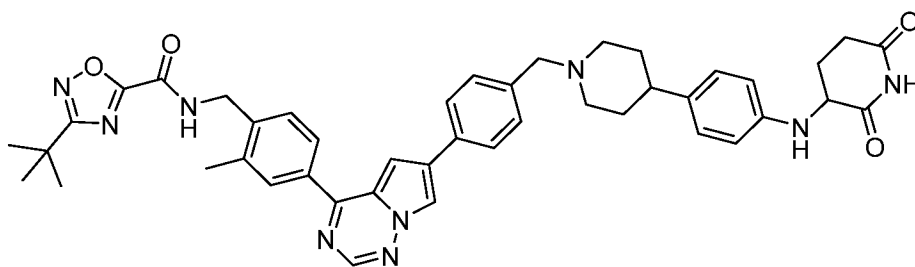


2-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]оксазол-4-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,83 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,72 (т,  $J$  = 6,2 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,06 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 3H), 8,01 (с, 1H), 7,78 - 7,68 (м, 3H), 7,46 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 6,99 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 6,80 - 6,68 (м, 2H), 4,54 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 6H), 3,42 (д,  $J$  = 11,0 Гц, 2H), 3,09 - 2,95 (м, 2H), 2,79 - 2,63 (м, 2H), 2,61 - 2,54 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,13 - 2,01 (м, 3H), 1,89 (д,  $J$  = 12,3 Гц, 3H), 1,38 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  765,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 79

Пример 79 получали на основе синтеза примера 61

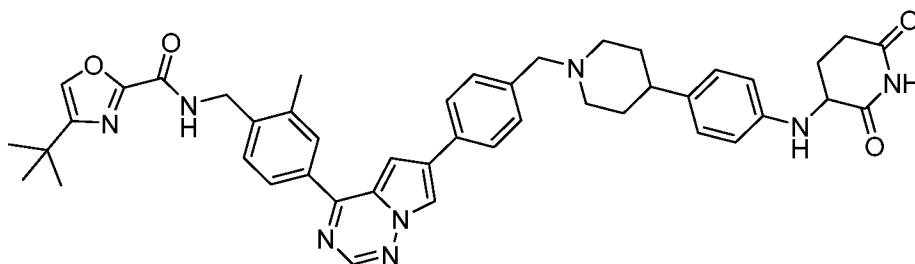




3-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,77 (с, 1H), 9,94 (т,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,09 - 7,98 (м, 2H), 7,89 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,51 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 5,64 (д,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 4,58 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 2H), 4,32 - 4,19 (м, 1H), 3,51 (шир. с, 3H), 2,91 (д,  $J$  = 10,8 Гц, 2H), 2,81 - 2,63 (м, 2H), 2,39 - 2,25 (м, 2H), 2,15 - 1,77 (м, 5H), 1,72 - 1,54 (м, 4H), 1,38 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  766,3 [M+H] $^+$ .

### Пример 80

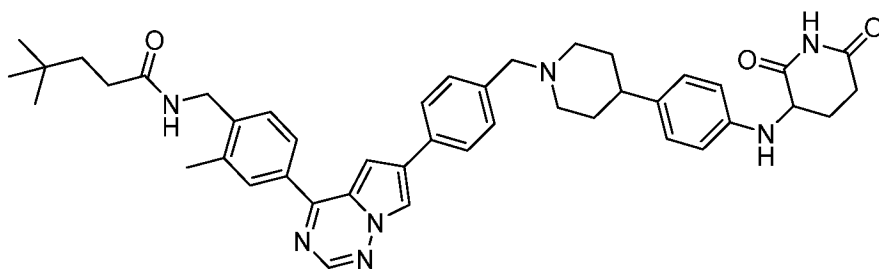
Пример 80 получали на основе синтеза примера 61



4-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]оксазол-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,82 - 10,74 (м, 1H), 9,41 (т,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 8,71 (д,  $J$  = 1,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,09 - 8,03 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,89 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 7,62 (д,  $J$  = 1,2 Гц, 1H), 7,47 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 5,65 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 1H), 4,54 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 2H), 4,31 - 4,21 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,92 (д,  $J$  = 10,8 Гц, 2H), 2,79 - 2,69 (м, 1H), 2,62 - 2,57 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,39 - 2,28 (м, 2H), 2,14 - 1,98 (м, 3H), 1,92 - 1,80 (м, 1H), 1,75 - 1,54 (м, 4H), 1,28 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  780,2 [M+H] $^+$ .

### Пример 81

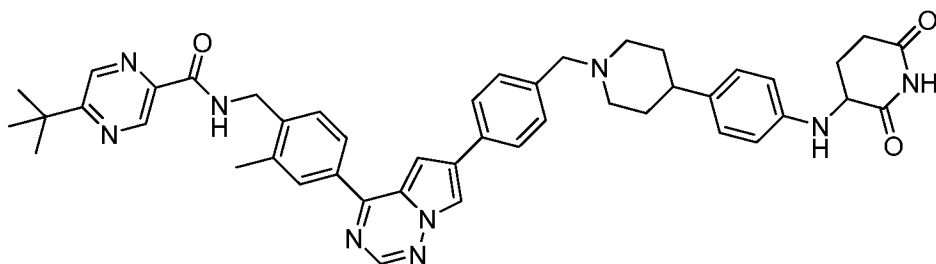
Пример 81 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-4,4-диметилпентанамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,83 - 10,70 (м, 1H), 8,70 (д,  $J$  = 1,6 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,33 (т,  $J$  = 5,6 Гц, 1H), 8,06 - 8,01 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,89 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 7,60 (д,  $J$  = 1,6 Гц, 1H), 7,43 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$  = 8,8 Гц, 2H), 5,63 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 1H), 4,38 - 4,32 (м, 2H), 4,29 - 4,21 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,96 - 2,87 (м, 2H), 2,78 - 2,64 (м, 2H), 2,61 - 2,57 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,36 - 2,30 (м, 1H), 2,21 - 2,13 (м, 2H), 2,13 - 1,98 (м, 3H), 1,63 - 1,62 (м, 1H), 1,73 - 1,53 (м, 4H), 1,53 - 1,44 (м, 2H), 0,88 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  726,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 82

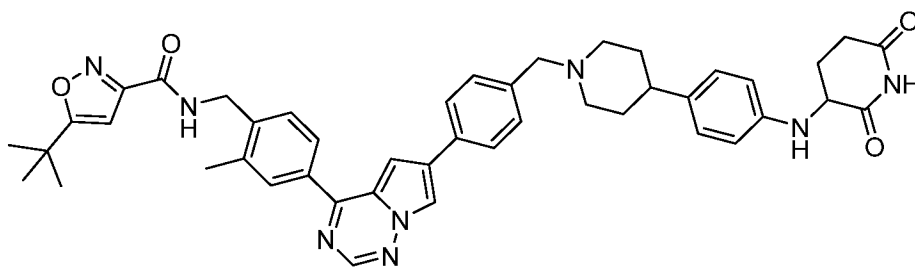
Пример 82 получали на основе синтеза примера 61



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]пиразин-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,78 (с, 1H), 9,48 (т,  $J$  = 6,2 Гц, 1H), 9,15 (д,  $J$  = 1,5 Гц, 1H), 8,86 (д,  $J$  = 1,5 Гц, 1H), 8,70 (д,  $J$  = 1,3 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,10 - 7,99 (м, 2H), 7,89 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 7,61 (д,  $J$  = 1,5 Гц, 1H), 7,47 (д,  $J$  = 7,7 Гц, 1H), 7,38 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 5,65 (д,  $J$  = 7,5 Гц, 1H), 4,62 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 2H), 4,35 - 4,15 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,92 (д,  $J$  = 11,0 Гц, 2H), 2,78 - 2,54 (м, 3H), 2,42 - 2,24 (м, 3H), 2,15 - 1,97 (м, 3H), 1,93 - 1,79 (м, 1H), 1,72 - 1,56 (м, 4H), 1,41 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  776,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 83

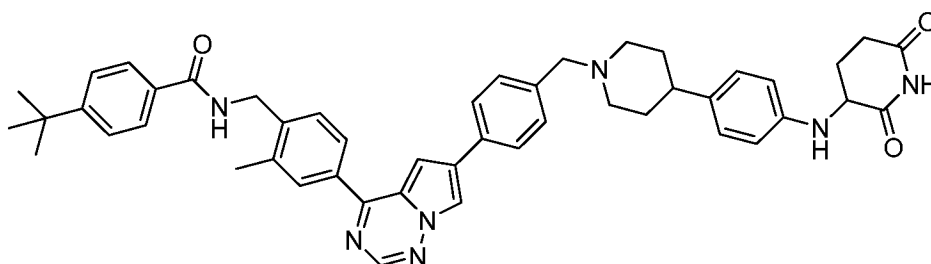
Пример 83 получали на основе синтеза примера 61



-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]изоксазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 9,32 (т,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 8,70 (д,  $J$  = 1,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,06 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (д,  $J$  = 1,6 Гц, 1H), 7,47 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,65 - 6,57 (м, 3H), 5,64 (д,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 4,55 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 2H), 4,25 (ддд,  $J$  = 5,2, 6,8, 11,6 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,92 (ушир. д,  $J$  = 11,2 Гц, 2H), 2,79 - 2,65 (м, 1H), 2,62 - 2,57 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,41 - 2,29 (м, 2H), 2,15 - 1,98 (м, 3H), 1,93 - 1,79 (м, 1H), 1,73 - 1,51 (м, 4H), 1,35 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  765,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 84

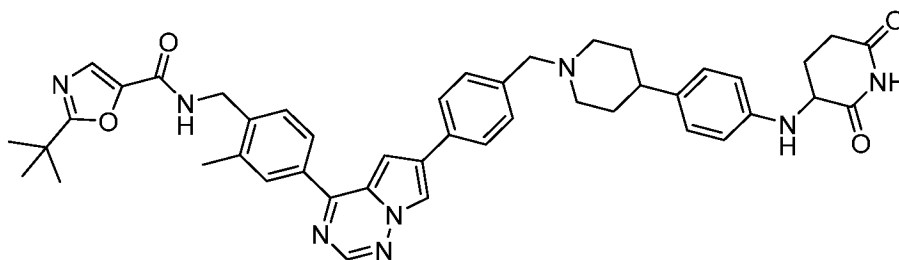
Пример 84 получали на основе синтеза примера 61



4-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]бензамид.  $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,80 - 10,76 (м, 1H), 10,30 - 10,22 (м, 1H), 9,05 (т,  $J$  = 5,6 Гц, 1H), 8,79 (д,  $J$  = 1,2 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,06 - 8,05 (м, 1H), 8,06 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,90 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 7,70 (д,  $J$  = 1,2 Гц, 1H), 7,66 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 7,47 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (д,  $J$  = 8,8 Гц, 2H), 6,63 (д,  $J$  = 8,8 Гц, 2H), 4,58 (д,  $J$  = 5,6 Гц, 2H), 4,36 - 4,30 (м, 2H), 4,27 (дд,  $J$  = 4,8, 11,2 Гц, 1H), 3,09 - 2,97 (м, 2H), 2,78 - 2,57 (м, 3H), 2,13 - 2,04 (м, 1H), 1,99 - 1,81 (м, 5H), 1,31 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  774,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 85

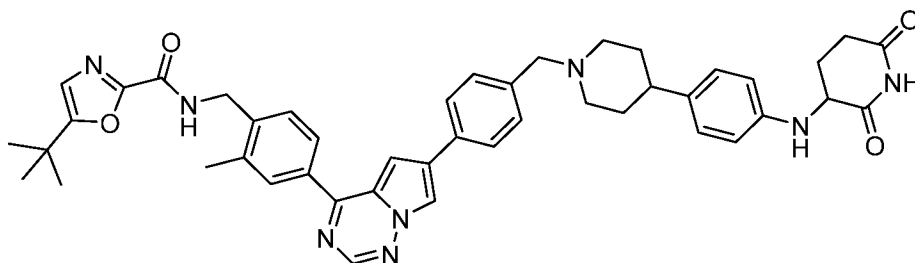
Пример 85 получали на основе синтеза примера 61



2-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]оксазол-5-карбоксамид.  $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,75 (с, 1H), 9,06 (т,  $J$  = 5,6 Гц, 1H), 8,70 (д,  $J$  = 1,3 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,48 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 5,63 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 1H), 4,55 (д,  $J$  = 5,6 Гц, 2H), 4,30 - 4,21 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 2,94 (д,  $J$  = 10,8 Гц, 2H), 2,79 - 2,66 (м, 1H), 2,59 (д,  $J$  = 4,0 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,42 - 2,30 (м, 1H), 2,15 - 2,02 (м, 3H), 1,92 - 1,79 (м, 1H), 1,75 - 1,51 (м, 4H), 1,37 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  765,6 [M+H] $^+$ .

### Пример 86

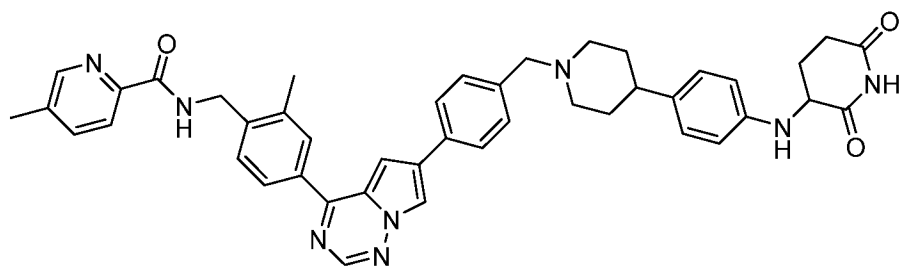
Пример 86 получали на основе синтеза примера 61



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]оксазол-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,77 (с, 1H), 9,45 (т,  $J$  = 6,1 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,06 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93 (шир. с, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,47 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,96 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 6,62 (д,  $J$  = 8,5 Гц, 2H), 5,67 (д,  $J$  = 7,0 Гц, 1H), 4,54 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 2H), 4,31 - 4,22 (м, 1H), 2,79 - 2,66 (м, 1H), 2,63 - 2,54 (м, 1H), 2,49 (шир. с, 3H), 2,14 - 2,07 (м, 2H), 1,86 (тд,  $J$  = 12,2, 16,7 Гц, 2H), 1,73 (д,  $J$  = 1,8 Гц, 4H), 1,43 - 1,34 (м, 1H), 1,32 (с, 10H), 1,27 - 1,22 (м, 2H), 1,20 - 1,11 (м, 1H), 0,95 - 0,78 (м, 1H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  765,2 [M+H] $^+$ .

### Пример 87

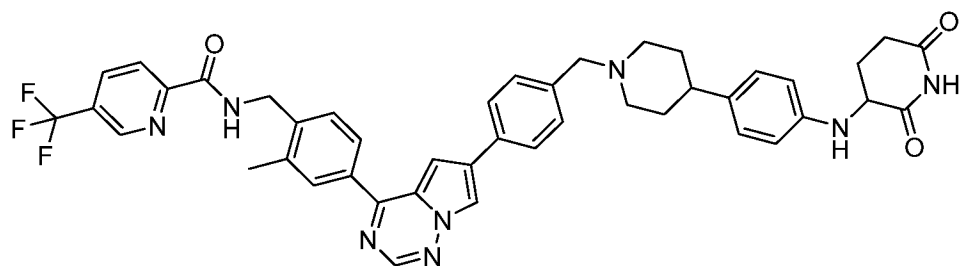
Пример 87 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-метилпиридин-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,76 (с, 1H), 9,33 (т,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 8,69 (д,  $J$  = 0,8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07 - 7,96 (м, 3H), 7,88 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 7,83 (д,  $J$  = 8,8 Гц, 1H), 7,61 (д,  $J$  = 1,2 Гц, 1H), 7,46 (д,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 7,37 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 5,63 (д,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 4,60 (д,  $J$  = 6,4 Гц, 2H), 4,31 - 4,21 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,96 - 2,87 (м, 2H), 2,80 - 2,65 (м, 2H), 2,59 (т,  $J$  = 4,0 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,35 - 2,30 (м, 1H), 2,14 - 1,98 (м, 4H), 1,92 - 1,78 (м, 1H), 1,73 - 1,52 (м, 4H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  733,2 [M+H] $^+$ .

### Пример 88

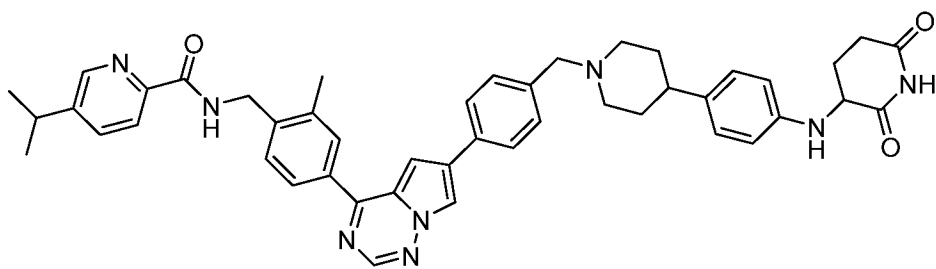
Пример 88 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,77 (с, 1H), 9,63 (т,  $J$  = 6,4 Гц, 1H), 9,10 (д,  $J$  = 0,8 Гц, 1H), 8,70 (д,  $J$  = 1,6 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (дд,  $J$  = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,28 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 1H), 8,06 - 8,00 (м, 2H), 7,88 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (д,  $J$  = 1,6 Гц, 1H), 7,47 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,95 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$  = 8,8 Гц, 2H), 5,64 (д,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 4,63 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 2H), 4,30 - 4,22 (м, 1H), 3,52 - 3,47 (м, 3H), 2,91 (д,  $J$  = 11,0 Гц, 2H), 2,79 - 2,65 (м, 1H), 2,61 - 2,57 (м, 1H), 2,55 - 2,52 (м, 2H), 2,38 - 2,28 (м, 2H), 2,14 - 1,97 (м, 3H), 1,91 - 1,79 (м, 1H), 1,71 - 1,53 (м, 4H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  787,1 [M+H] $^+$ .

### Пример 89

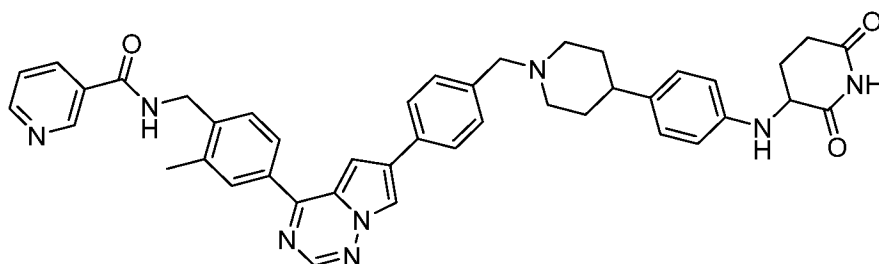
Пример 89 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-изопропилпиридин-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,77 (с, 1H), 9,39 - 9,29 (м, 1H), 8,70 (д,  $J$  = 1,6 Гц, 1H), 8,61 - 8,55 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,06 - 7,98 (м, 3H), 7,93 - 7,85 (м, 3H), 7,61 (д,  $J$  = 1,2 Гц, 1H), 7,45 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,95 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$  = 8,8 Гц, 2H), 5,64 (д,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 4,60 (д,  $J$  = 6,4 Гц, 2H), 4,31 - 4,21 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,12 - 3,01 (м, 1H), 2,91 (д,  $J$  = 10,8 Гц, 2H), 2,82 - 2,64 (м, 2H), 2,61 - 2,56 (м, 1H), 2,39 - 2,27 (м, 2H), 2,16 - 1,95 (м, 3H), 1,91 - 1,77 (м, 1H), 1,72 - 1,50 (м, 4H), 1,27 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР $^+$ ):  $m/z$  761,2 [M+H] $^+$ .

### Пример 90

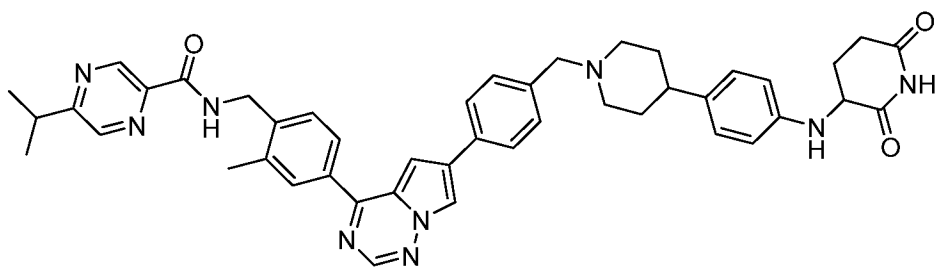
Пример 90 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]пиридин-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,77 (с, 1H), 9,30 (т,  $J$  = 5,6 Гц, 1H), 9,12 (д,  $J$  = 1,6 Гц, 1H), 8,77 - 8,73 (м, 1H), 8,71 (д,  $J$  = 1,1 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,33 - 8,28 (м, 2H), 8,09 - 8,02 (м, 2H), 7,89 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 7,62 (д,  $J$  = 1,1 Гц, 1H), 7,55 - 7,52 (м, 1H), 7,38 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 6,61 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 5,64 (д,  $J$  = 7,3 Гц, 1H), 4,62 (д,  $J$  = 5,5 Гц, 2H), 4,29 - 4,23 (м, 1H), 2,92 (д,  $J$  = 11,0 Гц, 2H), 2,77 - 2,69 (м, 1H), 2,61 - 2,55 (м, 1H), 2,40 - 2,29 (м, 2H), 2,14 - 1,98 (м, 4H), 1,90 - 1,82 (м, 1H), 1,73 - 1,55 (м, 5H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  719,6 [M+H] $^+$ .

### Пример 91

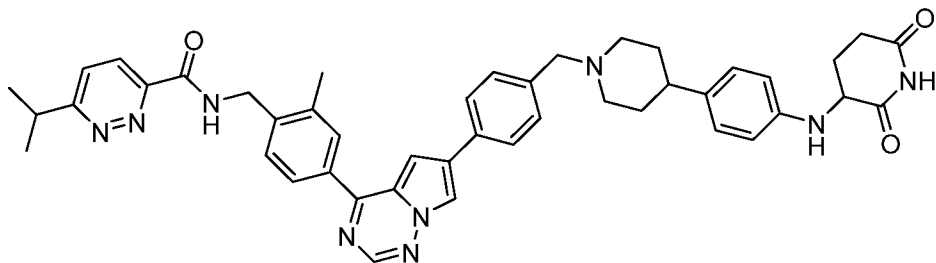
Пример 91 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-изопропилпиридин-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,85 - 10,68 (м, 1H), 9,48 (т,  $J$  = 6,2 Гц, 1H), 9,15 (д,  $J$  = 1,1 Гц, 1H), 8,70 (дд,  $J$  = 1,1, 9,7 Гц, 2H), 8,60 (с, 1H), 8,09 - 7,98 (м, 2H), 7,88 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (д,  $J$  = 1,1 Гц, 1H), 7,47 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 7,38 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,61 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 5,64 (д,  $J$  = 7,3 Гц, 1H), 4,62 (д,  $J$  = 6,1 Гц, 2H), 4,20 (с, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,29 - 3,23 (м, 1H), 2,92 (д,  $J$  = 10,8 Гц, 2H), 2,80 - 2,69 (м, 1H), 2,58 (тд,  $J$  = 4,2, 17,6 Гц, 1H), 2,50 - 2,48 (м, 3H), 2,34 (т,  $J$  = 11,6 Гц, 1H), 2,14 - 1,99 (м, 3H), 1,87 (т,  $J$  = 4,5, 12,0 Гц, 1H), 1,71 - 1,55 (м, 4H), 1,32 (д,  $J$  = 7,0 Гц, 6H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  762,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 92

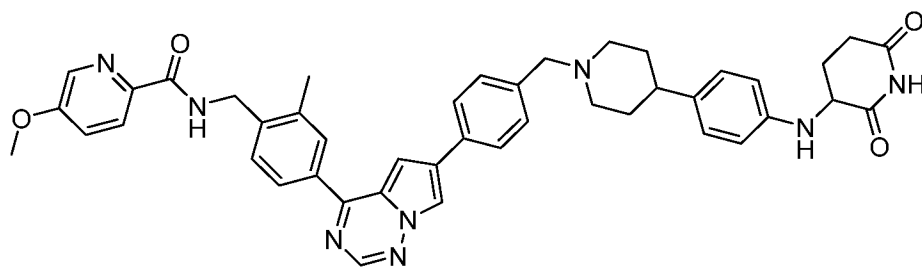
Пример 92 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-6-изопропилпиридазин-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,78 (с, 1H), 9,84 (т,  $J$ =6,2 Гц, 1H), 8,71 (д,  $J$ =1,4 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,17 (д,  $J$ =8,6 Гц, 1H), 8,07 - 7,99 (м, 2H), 7,92 - 7,84 (м, 3H), 7,61 (д,  $J$ =1,4 Гц, 1H), 7,50 (д,  $J$ =7,8 Гц, 1H), 7,37 (д,  $J$ =8,2 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$ =8,4 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$ =8,4 Гц, 2H), 5,65 (д,  $J$ =7,4 Гц, 1H), 4,65 (д,  $J$ =6,2 Гц, 2H), 4,30 - 4,20 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,91 (д,  $J$ =10,0 Гц, 2H), 2,81 - 2,58 (м, 1H), 2,81 - 2,58 (м, 1H), 2,54 - 2,52 (м, 2H), 2,33 (шир. с, 1H), 2,14 - 1,95 (м, 4H), 1,85 (дт,  $J$ =7,6, 12,2 Гц, 1H), 1,73 - 1,56 (м, 4H), 1,36 (д,  $J$ =7,0 Гц, 6H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  762,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 93

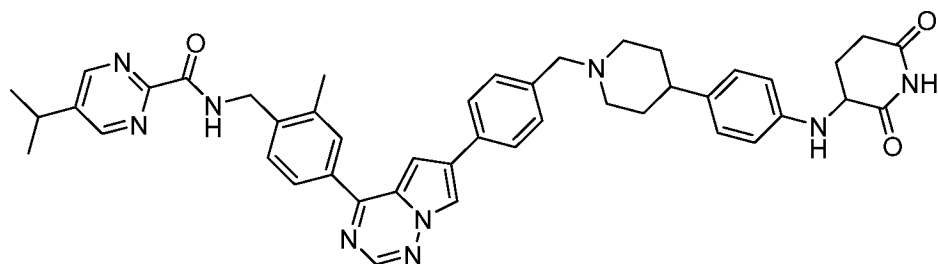
Пример 93 получали на основе синтеза примера 61



N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-метоксипиримидин-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,76 (с, 1H), 9,20 (т,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,36 (д,  $J$  = 2,8 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,08 - 7,98 (м, 3H), 7,88 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,58 (дд,  $J$  = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,45 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 5,63 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 1H), 4,59 (д,  $J$  = 6,4 Гц, 2H), 4,30 - 4,21 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 2,91 (д,  $J$  = 11,2 Гц, 2H), 2,80 - 2,64 (м, 1H), 2,61 - 2,52 (м, 3H), 2,39 - 2,29 (м, 2H), 2,14 - 1,97 (м, 3H), 1,91 - 1,78 (м, 1H), 1,72 - 1,53 (м, 4H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  749,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 94

Пример 94 получали на основе синтеза примера 61

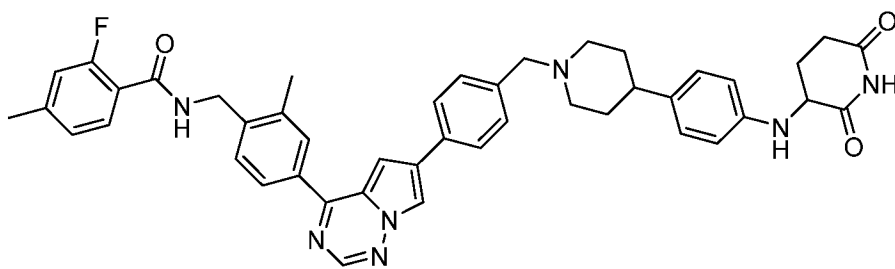


N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-изопропилпиримидин-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,78 (с, 1H), 9,46 (т,  $J$  = 6,4 Гц, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,71 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,07 - 7,98 (м, 2H), 7,89 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,49 (д,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 6,97 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,61 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 5,65 (д,  $J$  = 7,4 Гц, 1H), 4,61 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 2H), 4,32 - 4,21 (м, 1H), 3,95 - 3,83 (м, 1H), 3,52 (шир. с, 4H), 3,09 (тд,  $J$  = 6,8, 13,7 Гц, 2H), 2,96 - 2,89 (м, 2H), 2,81 - 2,63 (м, 2H), 2,34 (д,  $J$  = 1,8 Гц, 2H), 2,16 - 2,05 (м, 2H), 1,71 - 1,65 (м, 2H), 1,49 - 1,42 (м, 2H), 1,32 (д,  $J$  = 7,0 Гц, 6H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  762,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 95

Пример 95 получали на основе синтеза примера 61

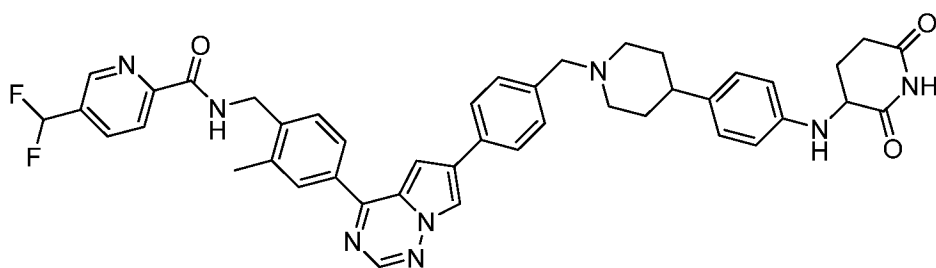




N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-2-фтор-4-метилбензамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,84 - 10,71 (м, 1H), 8,85 - 8,77 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,07 (д,  $J$  = 8,8 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 7,64 - 7,58 (м, 2H), 7,52 (д,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 7,18 - 7,11 (м, 2H), 6,96 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 5,63 (д,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 4,56 (д,  $J$  = 5,7 Гц, 2H), 4,29 - 4,21 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,39 (с, 2H), 2,95 - 2,87 (м, 2H), 2,64 - 2,54 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,12 - 1,98 (м, 3H), 1,91 - 1,80 (м, 1H), 1,73 - 1,57 (м, 4H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  750,3 [M+H] $^+$ .

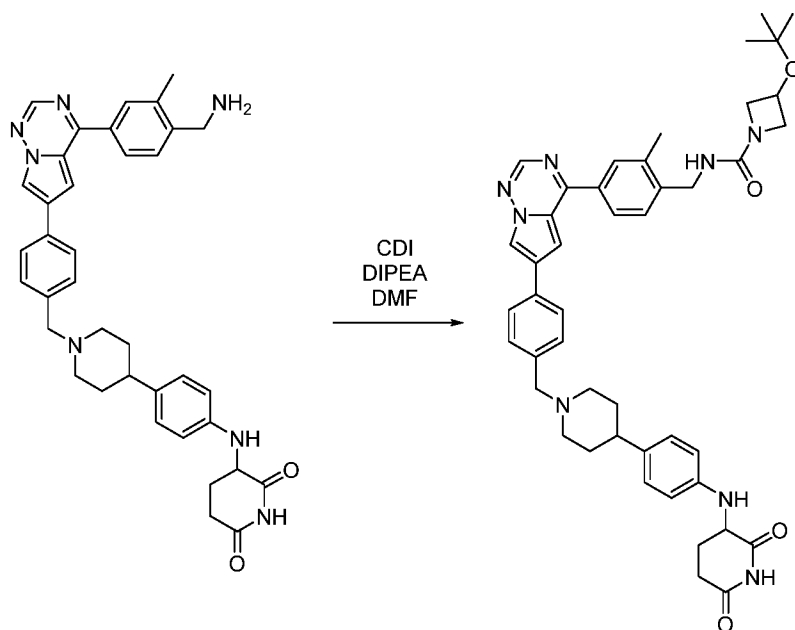
### Пример 96

Пример 96 получали на основе синтеза примера 61



5-(дифторметил)-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]пиридин-2-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,78 (с, 1H), 9,57 (т,  $J$  = 6,0 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,70 (д,  $J$  = 1,2 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,25 - 8,20 (м, 2H), 8,07 - 7,99 (м, 2H), 7,88 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (д,  $J$  = 1,2 Гц, 1H), 7,47 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,95 (д,  $J$  = 8,8 Гц, 2H), 6,60 (д,  $J$  = 8,8 Гц, 2H), 5,65 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 1H), 4,62 (д,  $J$  = 6,0 Гц, 2H), 4,31 - 4,21 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 2,91 (д,  $J$  = 10,4 Гц, 2H), 2,78 - 2,64 (м, 1H), 2,49 - 2,49 (м, 3H), 2,38 - 2,29 (м, 2H), 2,13 - 1,97 (м, 3H), 1,91 - 1,82 (м, 1H), 1,73 - 1,53 (м, 4H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  769,6 [M+H] $^+$ .

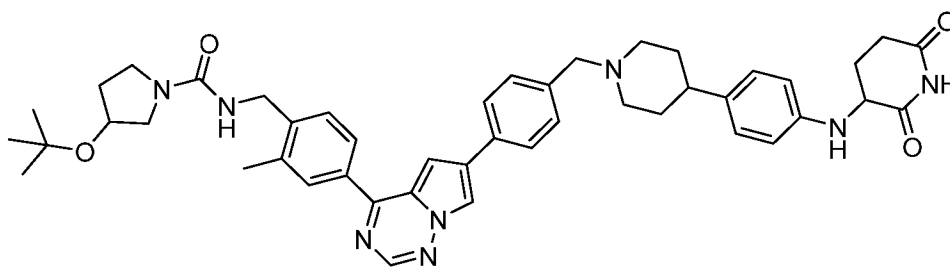
**Пример 97. Синтез 3-трет-бутокси-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]азетидин-1-карбоксамид**



К раствору 3-((4-(1-(4-(4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-диона (80 мг, 130,35 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавляли ди(имидазол-1-ил)метанон (31,70 мг, 195,52 мкмоль) и DIPEA (50,54 мг, 391,04 мкмоль, 68,11 мкл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Затем 3-(трет-бутокс)азетидин (18,52 мг, 143,38 мкмоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 11,5 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. Продукт очищали с помощью преп.-ВЭЖХ. Соединение 3-(трет-бутокс)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид (17,81 мг, 22,35 мкмоль, выход 17,15%) получали в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 1,13 (с, 9 H) 1,56 - 1,72 (м, 4 H) 1,85 (шир. дд,  $J=12,4, 4,63$  Гц, 1 H) 1,99 - 2,07 (м, 2 H) 2,42 (с, 3 H) 2,54 - 2,62 (м, 2 H) 2,66 - 2,80 (м, 1 H) 2,92 (шир. д,  $J=11,2$  Гц, 2 H) 3,51 (с, 2 H) 3,63 (дд,  $J=8,8, 5,2$  Гц, 2 H) 4,01 - 4,10 (м, 2 H) 4,28 (шир. д,  $J=5,6$  Гц, 2 H) 4,44 - 4,54 (м, 1 H) 5,63 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H) 6,60 (д,  $J=8,4$  Гц, 2 H) 6,91 (с, 1 H) 6,96 (д,  $J=8,4$  Гц, 2 H) 7,38 (д,  $J=8,0$  Гц, 2 H) 7,45 (д,  $J=8,0$  Гц, 1 H) 7,61 (д,  $J=1,2$  Гц, 1 H) 7,89 (д,  $J=8,0$  Гц, 2 H) 7,97 (с, 1 H) 8,02 - 8,11 (м, 1 H) 8,60 (с, 1 H) 8,69 (д,  $J=1,2$  Гц, 1 H) 10,76 (шир. с, 1 H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  769,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 98

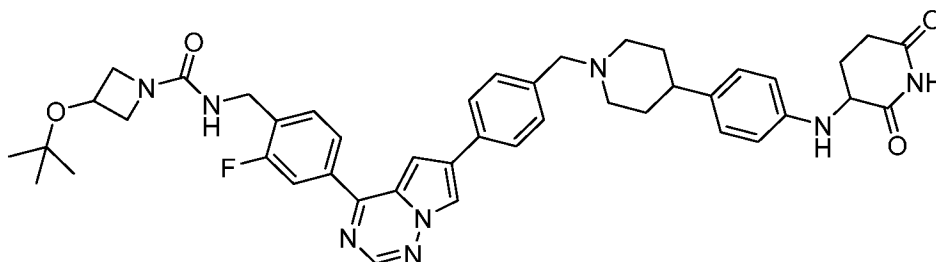
Пример 98 получали на основе синтеза примера 97



3-трет-бутоксид-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 1,16 (с, 10 H) 1,52 - 1,65 (м, 1 H) 1,54 - 1,75 (м, 4 H) 1,85 (шир. дд,  $J=12,0$ , 4,4 Гц, 1 H) 1,96 - 2,15 (м, 4 H) 2,43 (с, 4 H) 2,52 - 2,81 (м, 4 H) 2,55 - 2,55 (м, 1 H) 2,92 (шир. д,  $J=11,2$  Гц, 2 H) 3,06 (дд,  $J=10,4$ , 4,4 Гц, 1 H) 3,51 (с, 3 H) 4,31 (шир. д,  $J=5,6$  Гц, 4 H) 5,63 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 H) 6,60 (д,  $J=8,4$  Гц, 2 H) 6,71 (с, 1 H) 6,96 (д,  $J=8,4$  Гц, 2 H) 7,38 (д,  $J=8,0$  Гц, 2 H) 7,48 (с, 1 H) 7,61 (д,  $J=1,6$  Гц, 1 H) 7,89 (д,  $J=8,19$  Гц, 2 H) 7,97 (с, 1 H) 8,05 (д,  $J=8,0$  Гц, 1 H) 8,60 (с, 1 H) 8,69 (д,  $J=1,6$  Гц, 1 H) 10,76 (с, 1 H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  783,7 [M+H] $^+$ .

### Пример 99

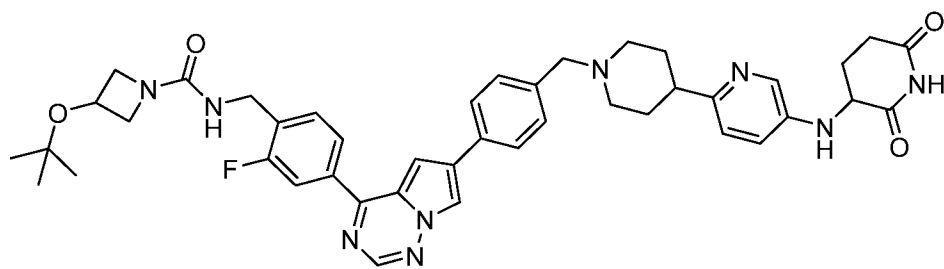
Пример 99 получали на основе синтеза примера 97



3-трет-бутоксид-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]азетидин-1-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,80 (с, 1H), 9,36 (шир. с, 1H), 8,84 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,10-8,08 (м, 3H), 7,92 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,78 (шир. с, 1H), 7,61-7,55 (м, 3H), 7,21-6,92 (м, 3H), 6,30 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,50-4,49 (м, 1H), 4,36 (т,  $J=6,0$  Гц, 5H), 4,05 (т,  $J=15,6$  Гц, 2H), 3,50-3,40 (м, 2H), 3,10-3,00 (м, 2H), 2,67-2,50 (м, 3H), 2,49-2,40 (м, 2H), 2,10-2,07 (м, 1H), 2,06-1,75 (м, 5H), 1,13 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  773,54 [M+H] $^+$ .

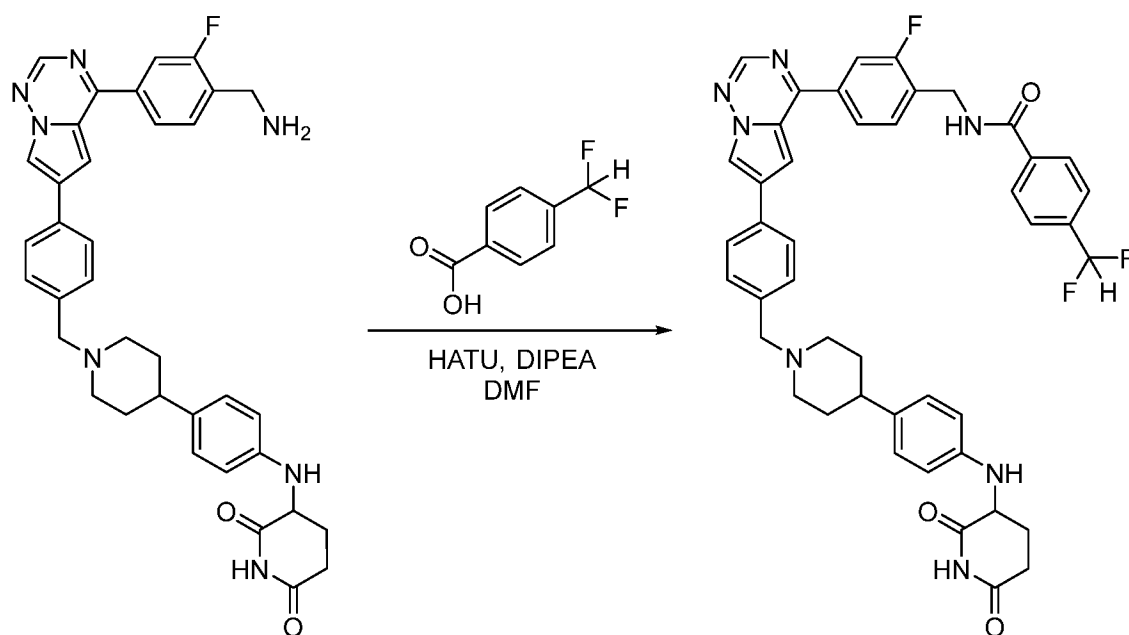
### Пример 100

Пример 100 получали на основе синтеза примера 97



3-трет-бутоксид-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]азетидин-1-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,85 (с, 1H), 9,50 (шир. с, 1H), 8,85 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,12-8,05 (м, 3H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (д,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,63-7,55 (м, 3H), 7,40-6,95 (м, 3H), 4,47-4,34 (м, 6H), 4,05 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 3,64-3,58 (м, 4H), 3,24-3,08 (м, 2H), 2,90-2,71 (м, 1H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,08-2,04 (м, 3H), 1,96-1,89 (м, 3H), 1,13 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  772,26 [M-H] $^-$ .

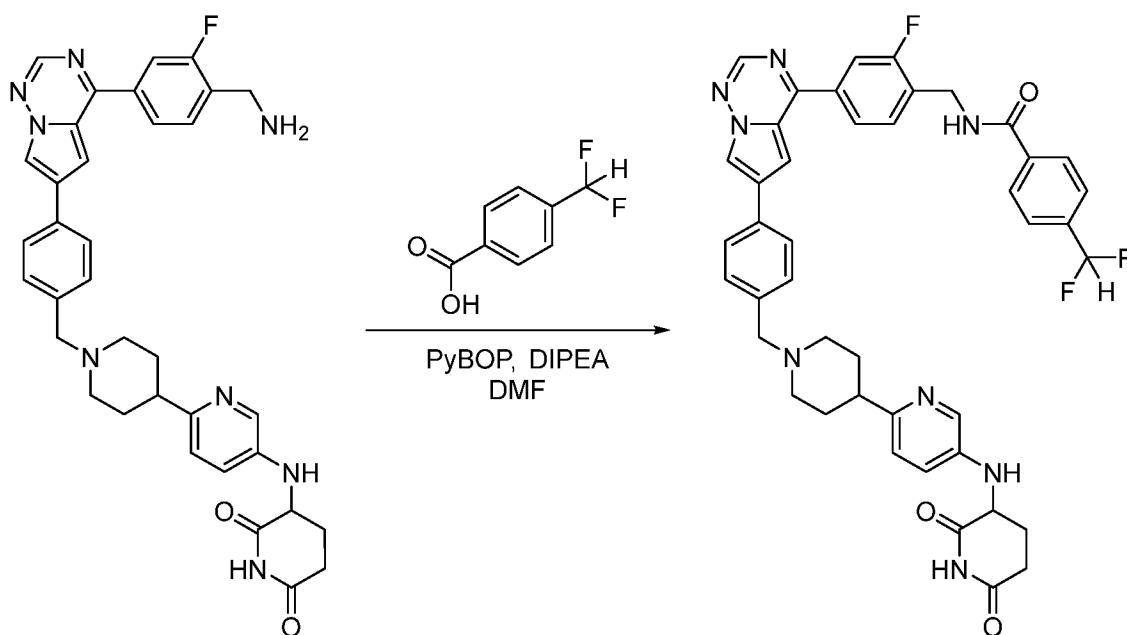
**Пример 101. Синтез 4-(диформетил)-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]бензамида**



К перемешанному раствору 3-[4-[1-[4-[4-[4-(аминометил)-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,1 г, 152,86 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (118,54 мг, 917,19 мкмоль, 159,75 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли 4-(диформетил)бензойную кислоту (39,47 мг, 229,30 мкмоль). В заключение добавляли HATU (145,31 мг, 382,16 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За

реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь выливали в ледяную воду и неочищенный продукт очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соли 4-(дифторметил)-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]бензамидмуравьиной кислоты (18,9 мг, 22,94 мкмоль, выход 15,01%) в виде светло-зеленого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,88 (с, 1H), 9,56 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (шир. с, 1H), 8,11-8,06 (м, 3H), 7,98 (д,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 7,72-7,65 (м, 3H), 7,62 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,26-6,95 (м, 3H), 6,60 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,63-5,60 (м, 1H), 4,67-4,56 (м, 2H), 4,25-4,23 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,93-2,90 (м, 2H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,60-2,59 (м, 1H), 2,60-2,58 (м, 1H), 2,39-2,35 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 3H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,69-1,57 (м, 4H). ЖХМС (ЭИР):  $m/z$  772,16 [M-H] $^-$ .

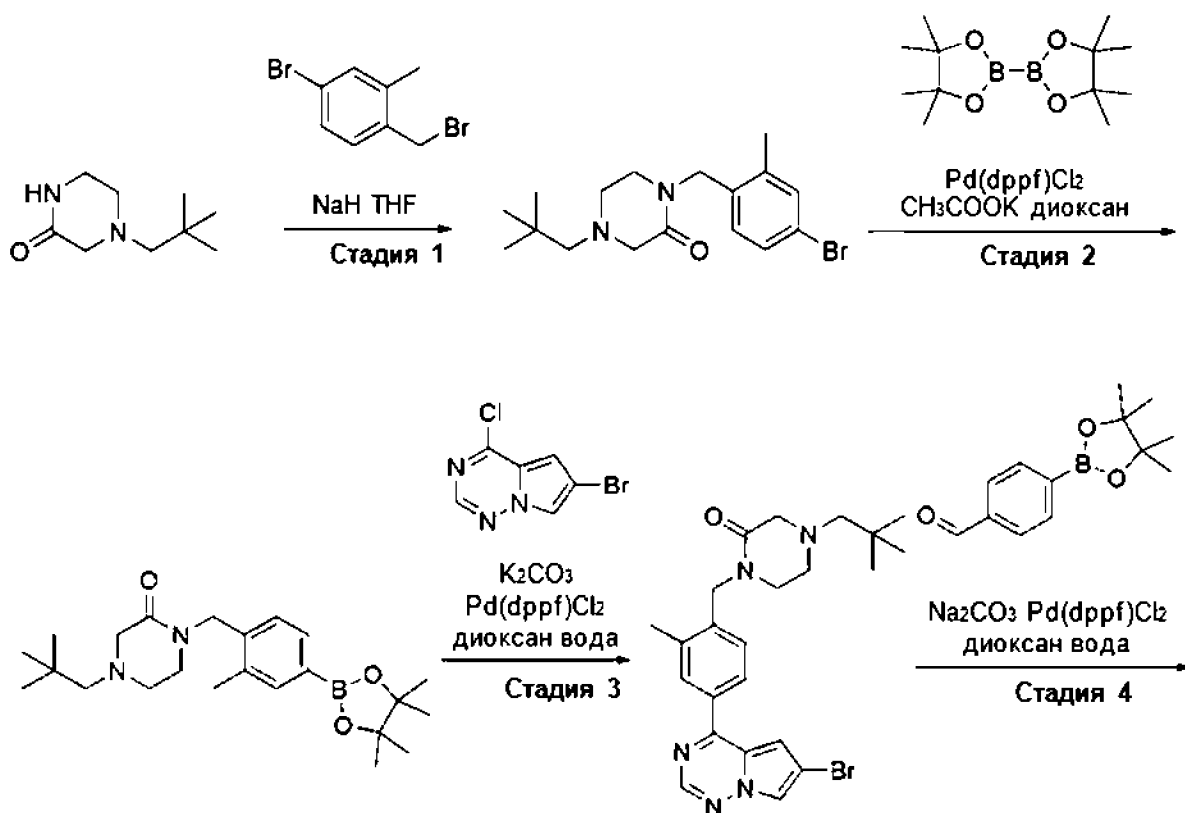
**Пример 102 . Синтез 4-(дифторметил)-N-[[4-[6-[4-[[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]бензамида**

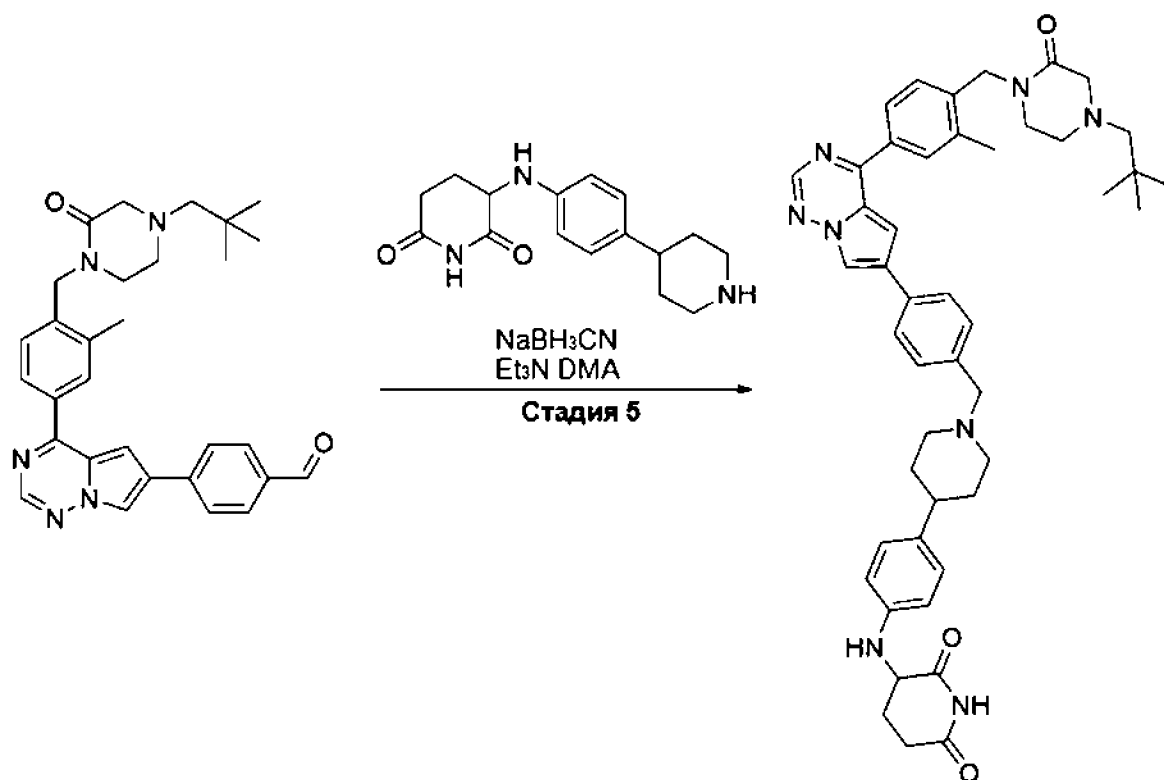


К перемешанному раствору 3-[[6-[1-[[4-[4-[4-(аминометил)-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,1 г, 152,63 мкмоль) и 4-(дифторметил)бензойной кислоты (39,41 мг, 228,95 мкмоль-) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (118,36 мг, 915,80 мкмоль, 159,52 мкл) и перемешивали в течение 5 минут при 0°C. Добавляли N,N,N',N'-тетраметил-1-(3-оксидо-2,3-дигидротриазоло[4,5-b]пиридин-3-ий-1-ил)метандиамина;гексафторфосфат (116,69 мг,

305,27 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и камедобразный неочищенный продукт очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием буфера TFA с получением 4-(дифторметил)-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пипридил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]бензамидной TFA соли (21,5 мг, 23,90 мкмоль, выход 15,66%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,86 (с, 1H), 9,35 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,85 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,11-8,06 (м, 5H), 8,01-7,97 (м, 2H), 7,79 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 7,72 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,65-7,61 (м, 3H), 7,24 (д,  $J = 14,9$  Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,98 (д,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,67 (д,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 4,44 (шир. с, 1H), 4,37 (шир. с, 2H), 3,60-3,49 (м, 2H), 3,21-2,96 (м, 3H), 2,78-2,67 (м, 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,09-2,06 (м, 6H). ЖХМС (ЭИР):  $m/z$  771,12 [M-H] $^-$ .

**Пример 103. Синтез 3-[4-[1-[[4-[4-[4-[(2,2-диметилпропил)-2-оксо-пиперазин-1-ил]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диона**





#### Стадия-1:

К раствору 4-бром-1-(бромметил)-2-метилбензола (744,19 мг, 2,82 ммоль) в THF (12 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 84,57 мг, 3,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. К смеси добавляли 4-(2,2-диметилпропил)пиперазин-2-он (400 мг, 2,35 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана. Остаток разводили водой (60 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 1-[(4-бром-2-метилфенил)метил]-4-(2,2-диметилпропил)пиперазин-2-он (478 мг, 1,35 ммоль, выход 57,59%) получали в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,46 - 7,33 (м, 2H), 7,03 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,19 (с, 2H), 3,11 (т, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,76 - 2,66 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,13 (с, 2H), 0,85 (с, 9H).

#### Стадия-2:

К раствору 1-(4-бром-2-метилбензил)-4-неопентилпиперазин-2-она (450 мг, 1,27 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (388,13 мг, 1,53 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ацетат калия (375,02 мг, 3,82 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27,96 мг, 38,21 мкмоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном

давлении с удалением диоксана. Остаток разводили H<sub>2</sub>O (60 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=50/1 -20/1). Соединение 1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-4-неопентилпиперазин-2-он (448 мг, выход 87,85%) получали в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 401,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К раствору 1-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-4-неопентилпиперазин-2-она (448 мг, 1,12 ммоль), 6-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (260,13 мг, 1,12 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (81,88 мг, 111,90 мкмоль), карбонат калия, безводный (309,30 мг, 2,24 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана, выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3:1), соединение 1-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-4-неопентилпиперазин-2-он (382 мг, 812,07 мкмоль, выход 72,57%) получали в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,52 (с, 1H), 7,91 - 7,86 (м, 3H), 7,33 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 4,88 (шир. д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,42 (шир. с, 2H), 3,23 (шир. с, 2H), 2,81 (шир. с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,23 (шир. д, *J* = 15,4 Гц, 2H), 1,26 (с, 3H), 0,94 (шир. с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 472 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К раствору 1-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-4-неопентилпиперазин-2-она (300 мг, 637,75 мкмоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (162,81 мг, 701,52 мкмоль) в диоксане (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23,33 мг, 31,89 мкмоль), карбонат натрия (67,59 мг, 637,75 мкмоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением диоксана, выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл × 3). Объединенный

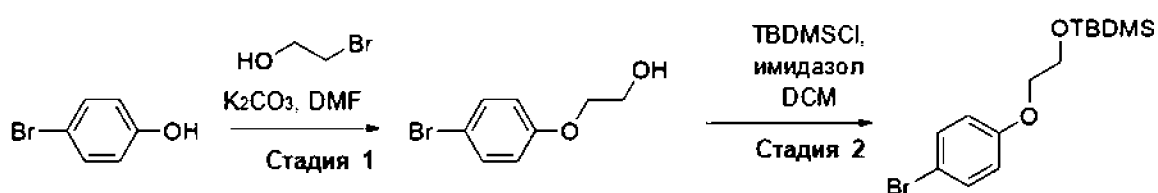


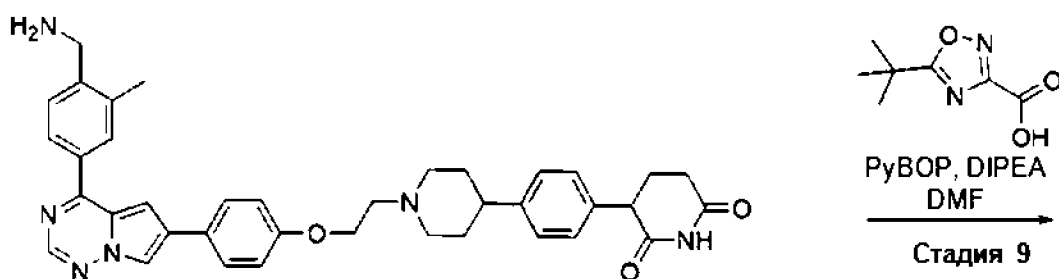
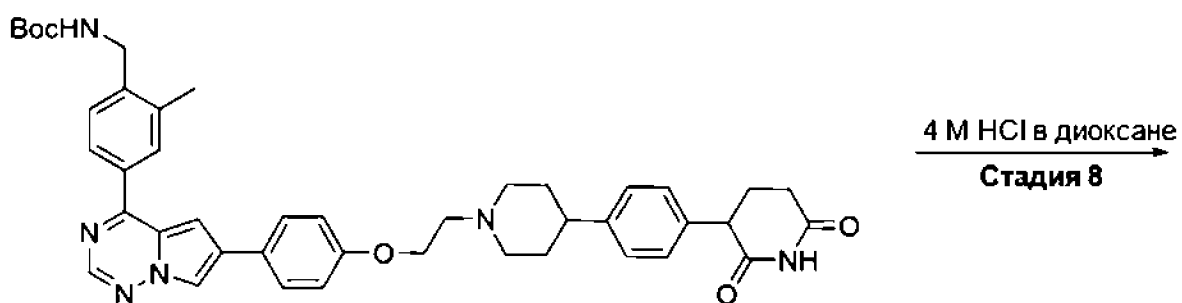
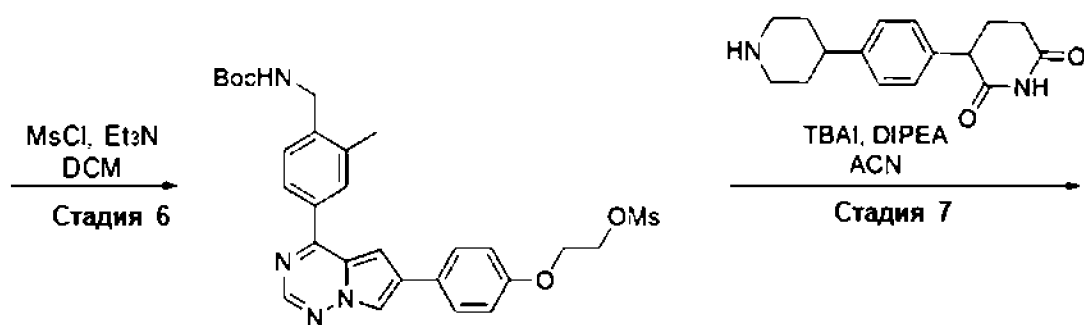
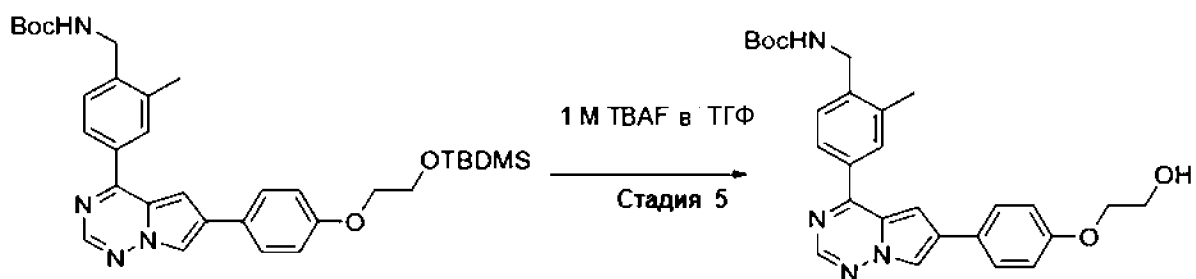
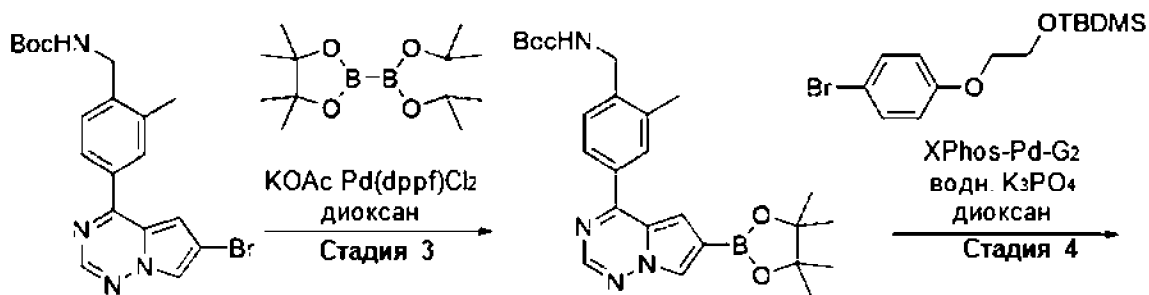
органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=3:1). Соединение 4-(4-(3-метил-4-((4-неопентил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бензальдегид (228 мг, 460,04 мкмоль, выход 72,13%) получали в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10,06 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,27 (д,  $J$  = 1,6 Гц, 1H), 7,96 (д,  $J$  = 7,6 Гц, 3H), 7,88 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 7,39 - 7,34 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,28 - 3,23 (м, 2H), 2,81 (т,  $J$  = 5,3 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,21 - 2,18 (м, 2H), 0,93 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  496,2 [M+H]<sup>+</sup>.

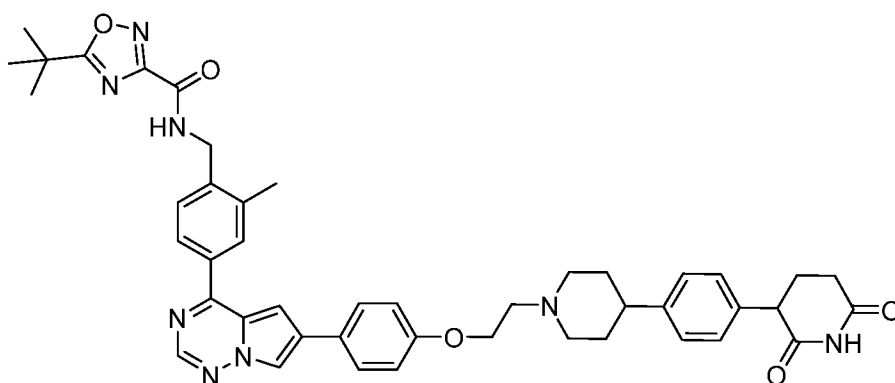
#### Стадия-5:

К раствору 4-(4-(3-метил-4-((4-неопентил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бензальдегида (60 мг, 121,06 мкмоль) добавляли 3-((4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (41,75 мг, 145,27 мкмоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем добавляли цианоборгидрид натрия (76,08 мг, 1,21 ммоль) и нагревали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере  $\text{N}_2$ . За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с обращенной фазой (C18, 0,05% HCl в воде/MeCN). Соединение 3-((4-(1-(4-(4-(3-метил-4-((4-неопентил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионовую 2HCl соль (24,88 мг, 29,38 мкмоль, выход 24,27%) получали в виде зеленой камеди.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 10,81 (с, 1H), 8,83 (д,  $J$  = 1,5 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,08 - 8,00 (м, 4H), 7,77 - 7,66 (м, 3H), 7,58 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 6,98 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 6,69 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 4,72 (шир. д,  $J$  = 9,4 Гц, 2H), 4,37 - 4,26 (м, 3H), 4,04 (шир. с, 2H), 3,74 (шир. дд,  $J$  = 1,7, 3,7 Гц, 2H), 3,42 (шир. д,  $J$  = 11,1 Гц, 4H), 3,15 (шир. с, 2H), 3,09 - 2,96 (м, 2H), 2,78 - 2,62 (м, 2H), 2,60 (шир. с, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,14 - 1,99 (м, 3H), 1,95 - 1,81 (м, 3H), 1,12 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  767,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 104. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этокси]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида**







### Стадия-1:

Карбонат калия, безводный, 99% (23,97 г, 173,40 ммоль), добавляли к раствору 4-бромфенола (15 г, 86,70 ммоль) и 2-бромэтанола (21,67 г, 173,40 ммоль) в DMF (100 мл) при 27°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 48 часов. Реакционную смесь гасили ледяной водой и промывали этилацетатом (100 мл × 2). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(4-бромфенокси)этанола (10 г, 45,96 ммоль, выход 53,00%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  217,29 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору 2-(4-бромфенокси)этанола (9 г, 41,46 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли имидазол (8,47 г, 124,39 ммоль) и трет-бутил-хлордиметилсилан (6,25 г, 41,46 ммоль, 7,72 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(4-бромфенокси)этокси-трет-бутилдиметилсилана (6,5 г, 19,45 ммоль, выход 46,91%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,39-7,36 (м, 2H), 6,85-6,83 (м, 2H), 3,96-3,94 (м, 2H), 3,85-3,83 (м, 2H), 0,80 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (5 г, 11,98 ммоль) в диоксане (50 мл), продутому аргоном, добавляли ацетат калия (3,53 г, 35,95 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (3,65 г, 14,38 ммоль) при

комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 минут, после чего добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (876,72 мг, 1,20 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Остаток гасили водой (60 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-30% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (5,0 г, 8,61 ммоль, выход 71,89%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 465,39 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору 2-(4-бромфенокси)этокси-трет-бутилдиметилсилана (1,5 г, 4,53 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл), продутому аргоном, добавляли трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (2,31 г, 4,98 ммоль) и фосфат калия (961,00 мг, 4,53 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего XPhos-Pd-G2 (785,79 г, 4,53 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Остаток гасили водой (60 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (2,2 г, 3,02 ммоль, выход 66,62%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 589,45 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (2,2 г, 3,74 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли тетрабутиламмония фторид (976,91 мг, 3,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Остаток гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью

этилацетата (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-50% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,2 г, 2,29 ммоль, выход 61,38%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 475,45 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,21 г, 2,55 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (1,03 г, 10,19 ммоль, 1,42 мл) и метансульфонилхлорид (291,82 мг, 2,55 ммоль, 197,18 мкл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Остаток гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш 0-50% этилацетата в гексане) с получением 2-[4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]феноксид]этилметансульфоната (1,2 г, 1,96 ммоль, выход 77,12%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 553,36 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-7:

К перемешанному раствору 2-[4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]феноксид]этилметансульфоната (0,300 г, 542,85 мкмоль) и 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (419,47 мг, 1,09 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли DIPEA (701,58 мг, 5,43 ммоль, 945,52 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением тетрабутиламмония йодида (200,51 мг, 542,85 мкмоль) и реакцию перемешивали при 70°C в течение 12 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь разводили раствором бикарбоната натрия, фильтровали и остаток сушили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 100-200 меш, 15-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением продукта трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этокси]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,350 г, 460,17 мкмоль, выход 84,77%) в виде желтого

твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  729,62 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-8:

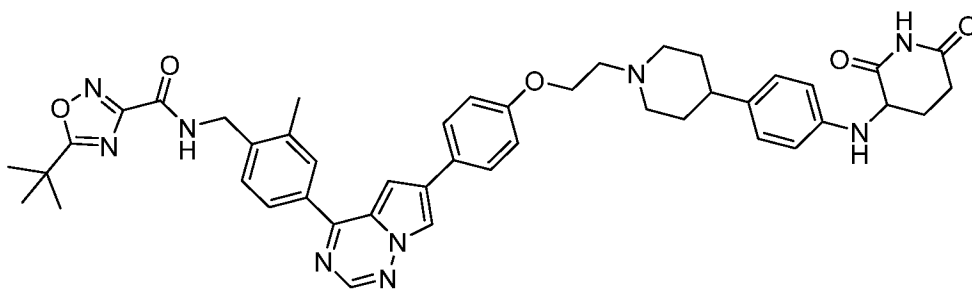
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этокси]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,150 г, 205,80 мкмоль) в DCM (2 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое промывали эфиром с получением конечного продукта 3-(4-(1-(2-(4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)феноксид)этил)пиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-2,6-диола (0,150 г, выход 87,46%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  629,35 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-9:

К перемешанному раствору 3-[4-[1-[2-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]феноксид)этил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,150 г, 225,49 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилитий (99,27 мг, 563,72 мкмоль) и смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (291,43 мг, 2,25 ммоль, 392,76 мкл) и бензотриазол-1-илокси(трипирролидин-1-ил)фосфонийгексафторфосфат (234,69 мг, 450,98 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили раствором бикарбоната натрия с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением конечного продукта 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этокси]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (30 мг, 33,09 мкмоль, выход 14,67%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,83 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,06-8,02 (м, 2H), 7,94 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,21 (с, 4H), 7,10 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 4,57 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,49 (шир. с, 2H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,72-3,49 (м, 4H), 3,20-3,12 (м, 2H), 2,84-2,81 (м, 1H), 2,70-2,64 (м, 1H), 2,61-2,58 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,20-2,16 (м, 1H), 2,00-1,92 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  781,23 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 105

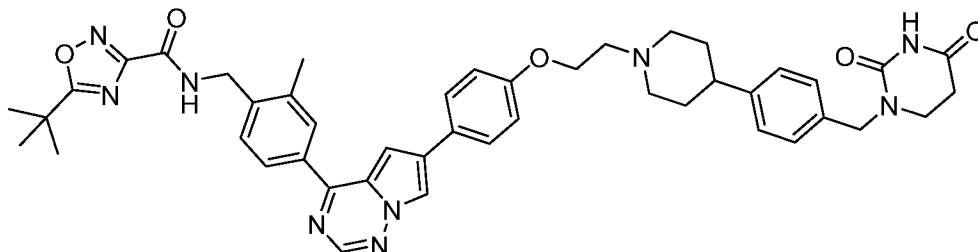
Пример 105 получали на основе синтеза примера 104



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этоксифенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H) 9,42 (шир. с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,05-8,01 (м, 2H), 7,93 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,21-6,95 (м, 4H), 6,65 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,57 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,43 (шир. с, 2H), 4,29-4,26 (м, 1H), 3,58 (шир. с, 4H), 3,19-3,14 (м, 2H), 2,73-2,64 (м, 2H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,40-2,50 (м, 3H), 2,25-1,65 (м, 6H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  796,04  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 106

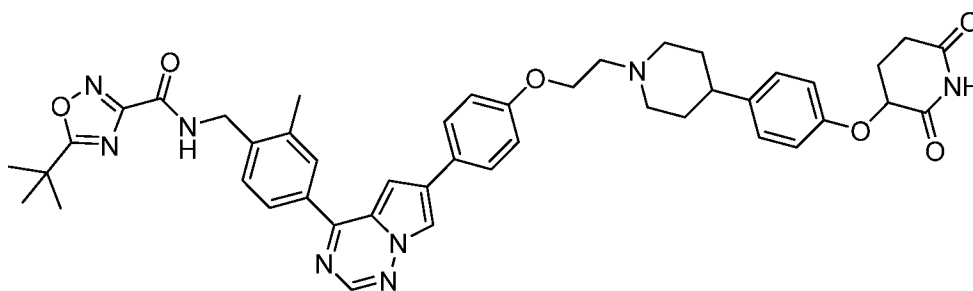
Пример 106 получали на основе синтеза примера 104



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)метил]фенил]-1-пиперидил]этоксифенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,20 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,68 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,06-8,01 (м, 2H), 7,94 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 4H), 7,09-7,08 (м, 2H), 4,57 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,43 (шир. с, 2H), 3,70-3,69 (м, 2H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,29 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 3,25-3,19 (м, 2H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,56-2,54 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,03-1,91 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  796,12  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 107

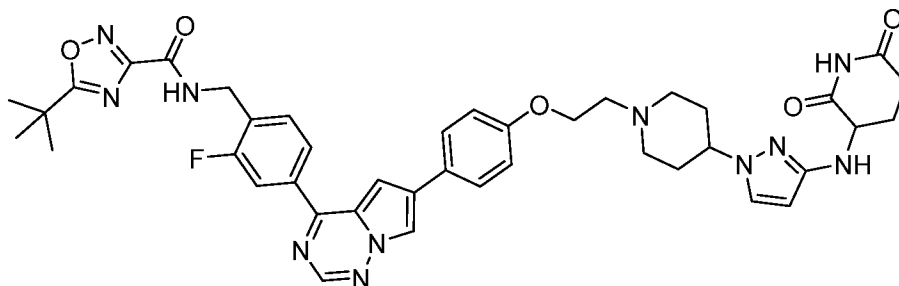
Пример 107 получали на основе синтеза примера 104



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]-1-пиперидил]этоксифенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,92 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 9,42 (шир. с, 1H), 8,69 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,04 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,10 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,99 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 5,17-5,15 (м, 1H), 4,57 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,43 (шир. с, 2H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,58 (шир. с, 2H), 3,24-3,16 (м, 2H), 2,78-2,63 (м, 2H), 2,60-2,51 (м, 4H), 2,19-2,13 (м, 2H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,94-1,88 (м, 2H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  797,13 [M+H] $^+$ .

### Пример 108

Пример 108 получали в основном в соответствии с синтезом примера 104



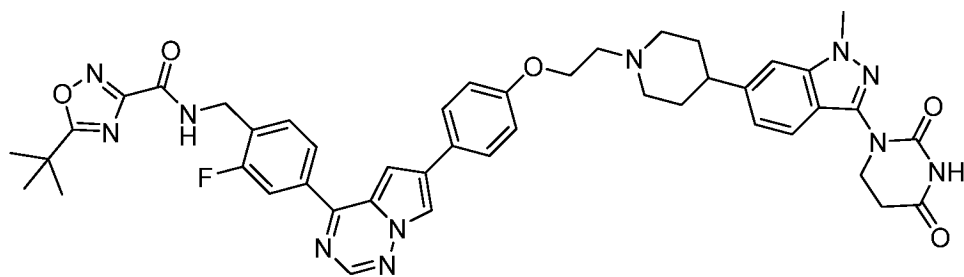
Синтез начинали с трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)карбамата на стадии 3.

5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пирозол-1-ил]-1-пиперидил]этоксифенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,61 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,55 (шир. с, 1H), 8,74 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,09 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,08-7,95 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,61 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J = 8,4$  Гц, 3H), 5,70 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 4,63 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,42 (шир. с, 2H), 4,25-4,10 (м, 2H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 4H), 2,70-2,55 (м, 1H), 2,45-2,40 (м, 1H), 2,35-2,10 (м, 5H), 2,0-1,90 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^-$ ):  $m/z$  788,18 [M-H] $^-$ .

### Пример 109

Пример 109 получали в основном в соответствии с синтезом примера 104

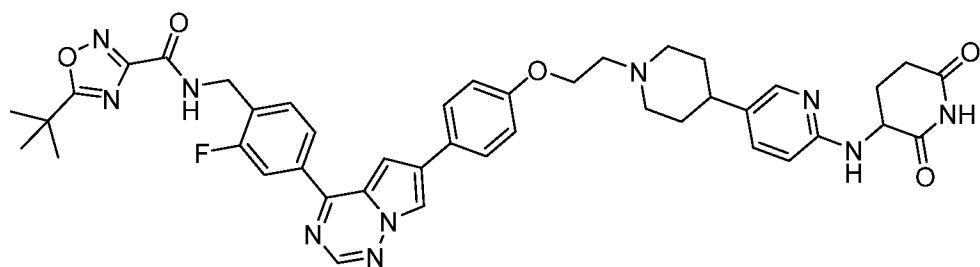




Синтез начинали с трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)карбамата на стадии 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,56 (с, 1H), 9,61 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,49 (шир. с, 1H), 8,74 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,09 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,99-7,95 (м, 3H), 7,70-7,60 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,15-7,05 (м, 3H), 4,63 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,46 (шир. с, 2H), 3,99-3,90 (м, 7H), 3,52-3,48 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 2H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,76 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^-$ ):  $m/z$  838,19 [M-H] $^-$ .

### Пример 110

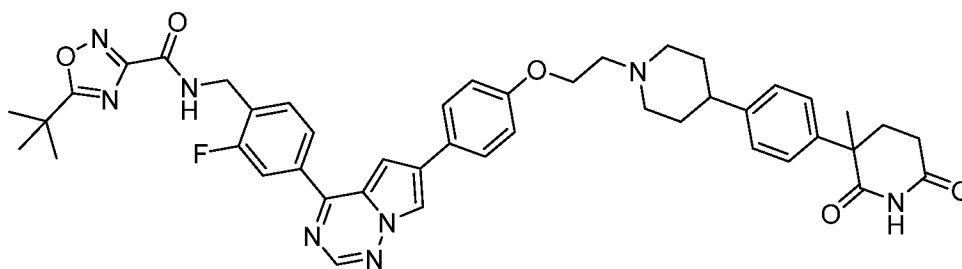
Пример 110 получали в основном в соответствии с синтезом примера 104, за исключением синтеза, что начинали с трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)карбамата на стадии 3.



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[2-[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-пиридил]-1-пиперидил]этокси]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,82 (с, 1H), 9,61 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,46 (ушир. с, 1H), 8,74 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,08 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,99-7,95 (м, 3H), 7,84 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,61 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,40 (ушир. с, 1H), 7,10 (д,  $J = 3,6$  Гц, 2H), 6,68 (ушир. с, 1H), 4,80-4,74 (м, 1H), 4,70 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,43-4,40 (м, 2H), 3,75-3,55 (м, 4H), 3,25-3,15 (м, 3H), 2,80-2,55 (м, 2H), 2,10-1,85 (м, 6H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^-$ ):  $m/z$  799,20 [M-H] $^-$ .

### Пример 111

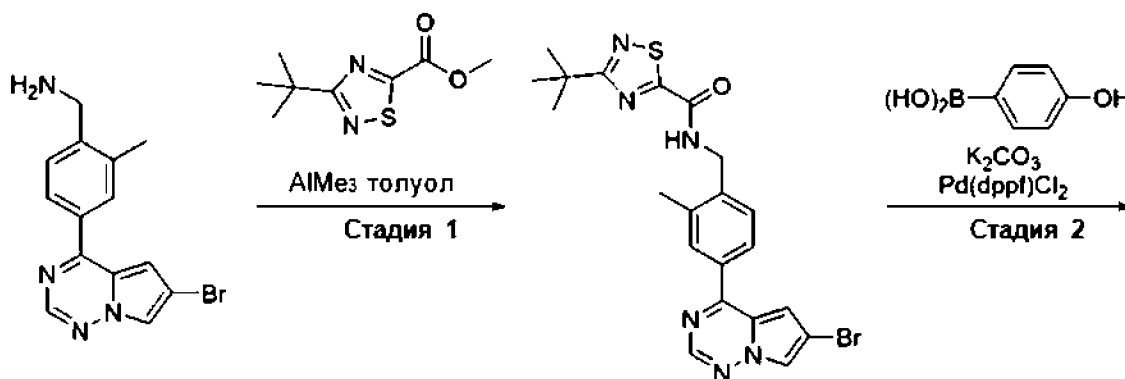
Пример 111 получали в основном в соответствии с синтезом примера 104

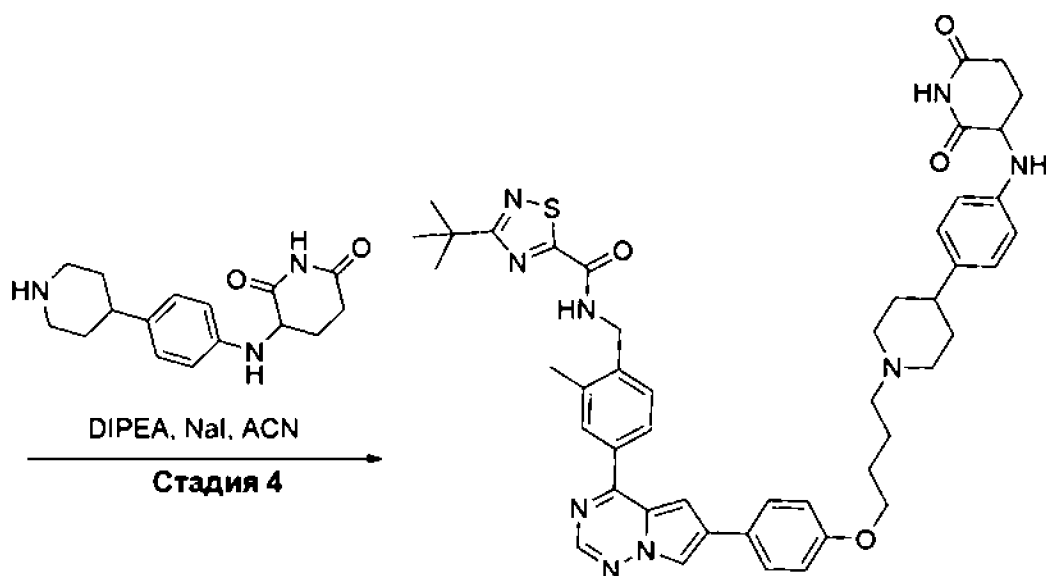
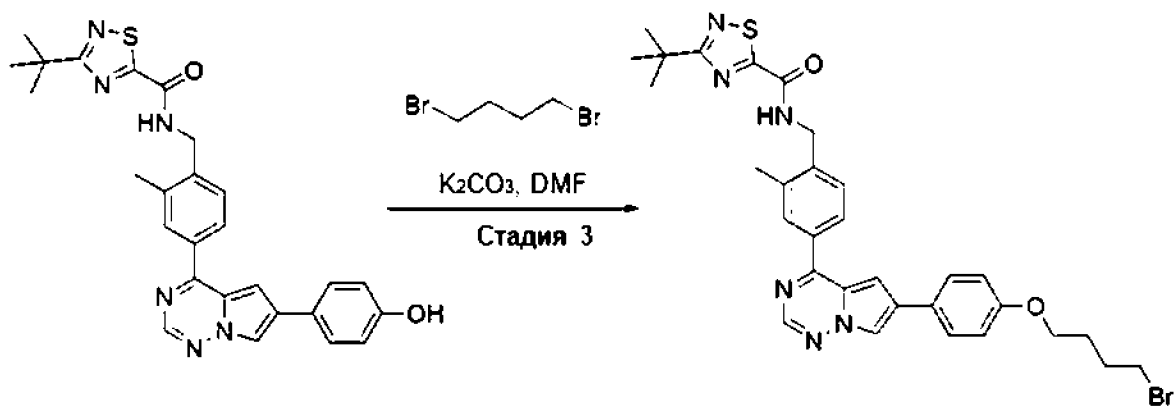


Синтез начинали с трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)карбамата на стадии 3.

5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-[4-[2-[4-[4-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этокси]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,92 (с, 1H), 9,61 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,73 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,08 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,99-7,94 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,61 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,26 (с, 4H), 7,10 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 4,63 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,70 (д,  $J = 12,4$  Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,24-3,16 (м, 2H), 2,83 (т,  $J = 11,8$  Гц, 1H), 2,49-2,32 (м, 2H), 2,13-2,02 (м, 4H), 1,96-1,90 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,42 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  797,15 [M-H] $^-$ .

**Пример 112. Синтез 3-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутокси]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамида**





#### Стадия-1:

Раствор [4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метанамина (1,5 г, 4,73 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли к герметичной пробирке при 0°C при перемешивании. По каплям добавляли триметилалюминий (681,80 мг, 9,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После добавления метил-3-трет-бутил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксилата (1,14 г, 5,67 ммоль) в толуоле реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 2 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакцию гасили водой (400 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (300 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл), солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-[[4-(6-

бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-3-трет-бутил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид (1,5 г, 3,00 ммоль, выход 63,38%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  485,17 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

Раствор N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-3-трет-бутил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид (1 г, 2,06 ммоль) и (4-гидроксифенил)бороновой кислоты (426,23 мг, 3,09 ммоль) в диоксане (8 мл), воде (2 мл) и карбонате калия, гранулированном (854,18 мг, 6,18 ммоль), добавляли к герметичной пробирке с перемешиванием. Реакционную смесь продували в течение 2 минут в атмосфере аргона и добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (150,60 мг, 206,02 мкмоль). Реакционную смесь снова продували газообразным аргоном в течение 5 минут и нагревали при 100°C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду (800 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (700 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл), соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид (0,9 г, 1,46 ммоль, выход 70,97%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  499,84 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

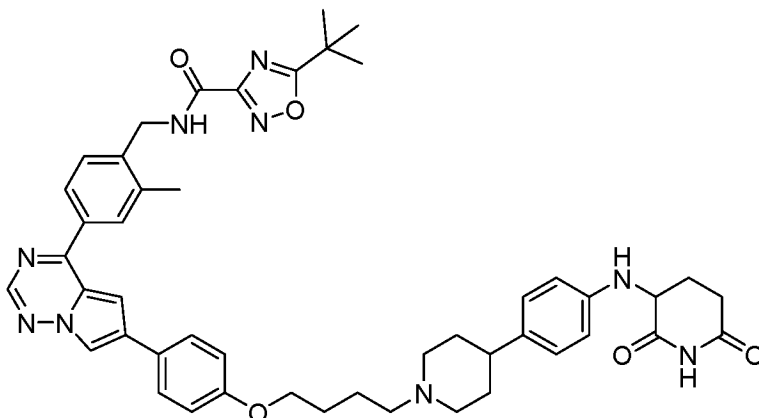
К перемешанному раствору 3-трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид (180 мг, 361,01 мкмоль) и 1,4-дибромбутана (77,95 мг, 361,01 мкмоль, 42,83 мкл) в DMF (5 мл) добавляли гранулированный карбонат калия (49,89 мг, 361,01 мкмоль) и перемешивали при 70°C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагирование проводили с использованием этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-[[4-[6-[4-(4-бромбутоксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-3-трет-бутил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид (60 мг, 91,86 мкмоль, выход 25,44%) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  634,73 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору N-[[4-[6-[4-(4-бромбутоксифенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-3-трет-бутил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид (60 мг, 94,70 мкмоль) в ACN (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (122,39 мг, 946,97 мкмоль, 164,94 мкл). К этому раствору добавляли йодид натрия (7,10 мг, 47,35 мкмоль) и 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовую TFA соль (49,41 мг, 123,11 мкмоль) и перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 3-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутоксифенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамидной TFA соли (31 мг, 31,30 мкмоль, выход 33,05%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 840,44 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 113

Пример 113 получали в основном в соответствии с синтезом примера 112

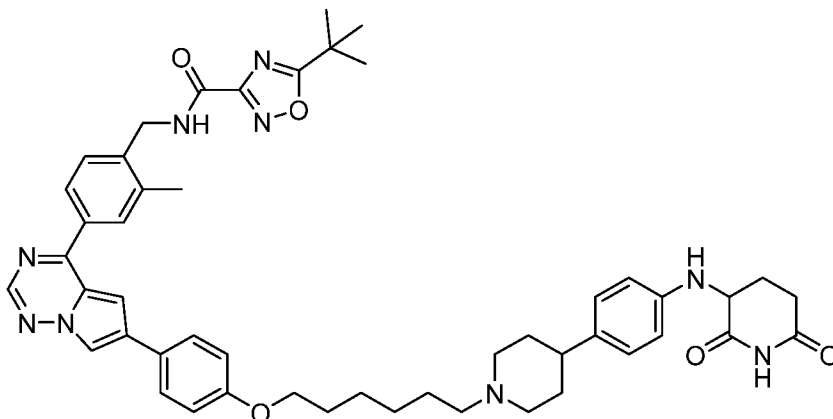


Для стадии-2 N-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид использовали вместо N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-3-трет-бутил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид.

5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутоксифенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,78 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,03 (шир. с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,04-8,01 (м, 2H), 7,89 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (к, *J* = 6,8 Гц, 2H), 6,95 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,64 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,57 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,09-4,08 (м, 2H), 3,57 (шир. с, 2H), 3,17 (шир. с, 2H), 3,07-2,99 (м, 2H), 2,73-2,54 (м, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,97-1,76 (м, 9H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 824,44 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 114

Пример 114 получали в основном в соответствии с синтезом примера 112

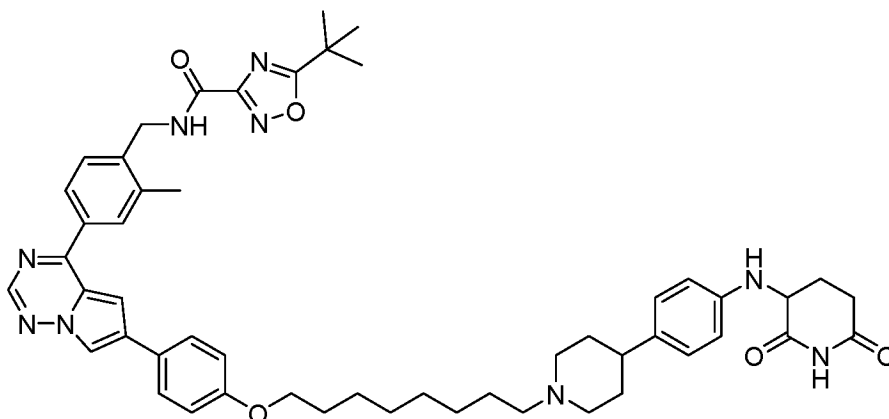


На стадии-2 N-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид использовали вместо N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-3-трет-бутил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамид. На стадии-3 1,6-дибромгексан использовали вместо 1,4-дибромбутана.

5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[6-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]гексокси]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,63 (д,  $J = 13,5$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,04 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,87 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,08-6,93 (м, 4H), 6,64 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4,56 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,05-4,02 (м, 2H), 3,25-3,21 (м, 2H), 3,10-2,99 (м, 4H), 2,75-2,55 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,07-2,06 (м, 1H), 2,01-1,60 (м, 9H), 1,44 (м, 13H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  852,03 [M+H] $^+$ .

### Пример 115

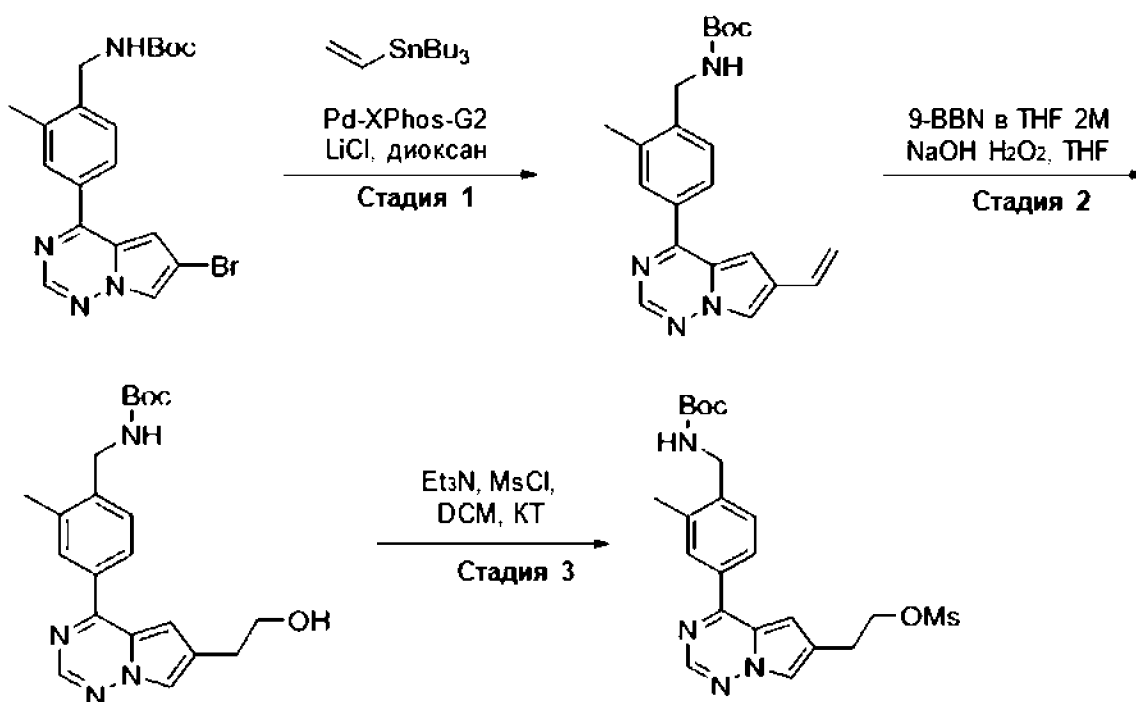
Пример 115 получали в основном в соответствии с синтезом примера 112



На стадии-2 N-(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид использовали вместо N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-3-трет-бутил-1,2,4-тиадиазол-5-карбоксамида. На стадии-3: 1,8-дибромоктан использовали вместо 1,4-дибромбутана.

5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[8-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]октокси]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (401 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 9,01 (шир. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,05-8,01 (м, 2H), 7,86 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,06-6,92 (м, 4H), 6,63 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 4,57 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,29-4,25 (м, 1H), 4,02 (т,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 3,54 (д,  $J = 11,4$  Гц, 2H), 3,05-2,94 (м, 4H), 2,67-2,60 (м, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,95-1,71 (м, 9H), 1,51-1,31 (м, 8H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  880,00 (2,58, [M+H] $^+$ ).

**Синтез 2-[4-[4-((трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]этилметансульфоната**



**Стадия-1:**

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (5,0 г, 11,98 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) и THF (25 мл) добавляли трибутил(винил)станнан (27,80 г, 47,93 ммоль), безводный хлорид лития (1,52 г, 35,95 ммоль) и Pd-XPhos-G2 (941,77 мг, 1,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью

ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь промывали водой, экстрагировали с помощью этилацетата (250 мл × 3) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 230-400 меш, 0-40 % этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]карбамата (4,4 г, 11,86 ммоль, выход 98,95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  365,92 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

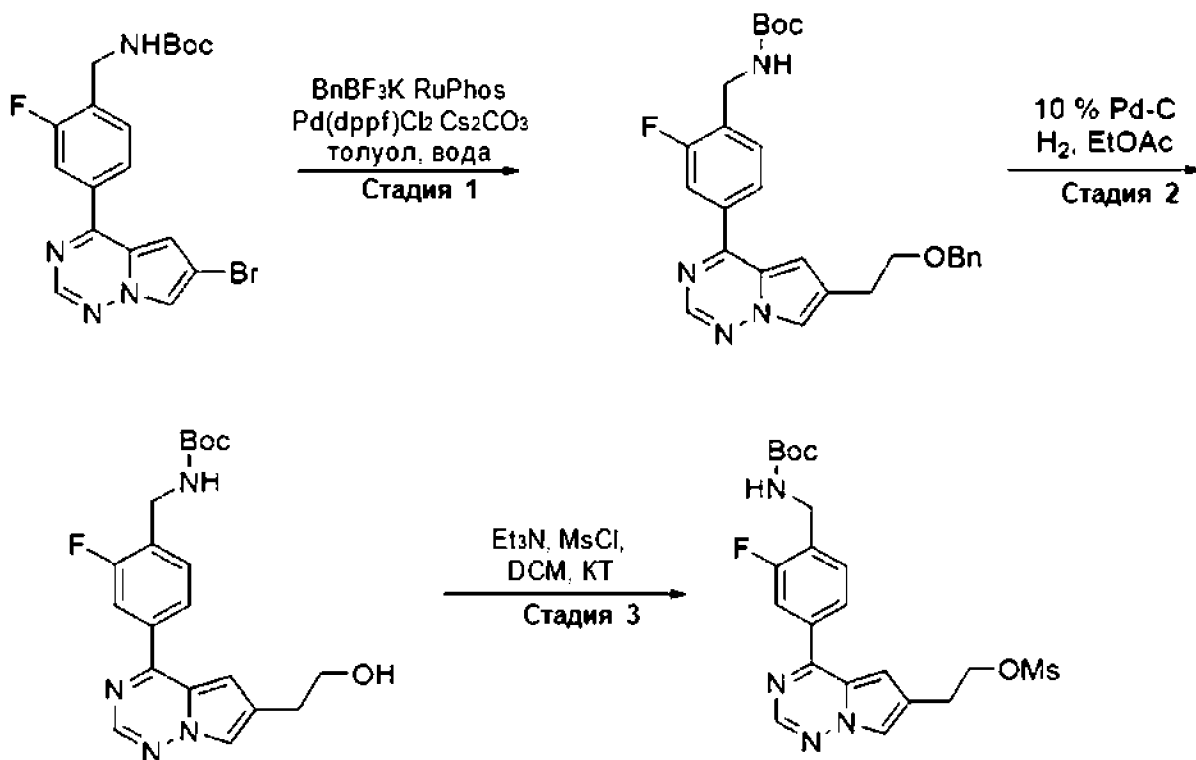
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]карбамата (1 г, 2,74 ммоль) в THF (10 мл) добавляли раствор 9-борабицикло[3.3.1]нонана (0,5 М в THF, 5,49 ммоль) в инертной атмосфере при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции смесь гасили 2 М раствором NaOH (2,74 ммоль), а затем раствором пероксида водорода и перемешивали в течение 5 часов. Полученный раствор затем разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(2-гидроксиэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,7 г, 1,67 ммоль, выход 60,70%) в виде желтой камеди. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  383,24 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(2-гидроксиэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,9 г, 2,35 ммоль) в DCM (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли триэтиламин (595,31 мг, 5,88 ммоль, 819,98 мкл) при 0°C. Добавляли метансульфонилхлорид (404,35 мг, 3,53 ммоль, 273,21 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС и ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разводили холодной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта 2-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]этилметансульфоната (0,85 г, 1,76 ммоль, выход 74,74%) в виде желтого камедообразного твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  461,38 [M+H]<sup>+</sup>.



Синтез 2-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]этилметансульфоната



**Стадия-1:**

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторфенил]метил]карбамата (5 г, 11,87 ммоль) и (2-бензилоксиэтил)трифторбората калия (4,32 г, 17,80 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли карбонат цезия (9,67 г, 29,67 ммоль) в воде (30 мл). Смесь продували газообразным азотом в течение 10 минут, а затем добавляли  $RuPhos$  (1,11 г, 2,37 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (694,77 мг, 949,53 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали (газообразным азотом), а затем нагревали до  $110^\circ C$  в течение 16 часов при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции ее гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(2-бензилоксиэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]карбамата (4 г, 6,55 ммоль, выход 55,16%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  477,51  $[M+H]^+$ .

**Стадия-2:**

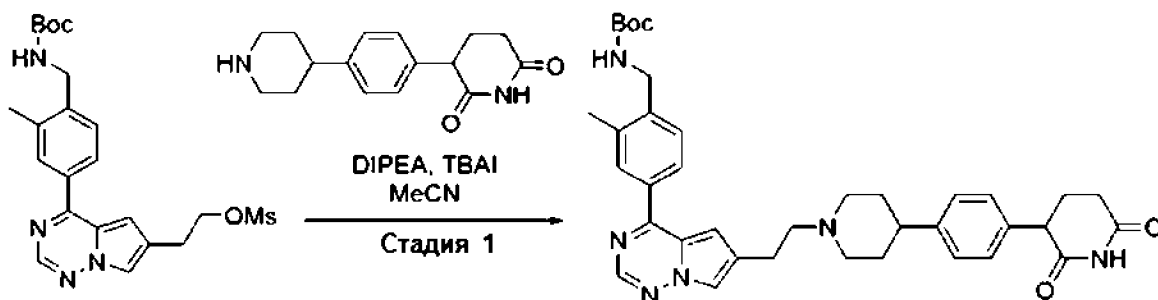
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(2-бензилоксиэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]карбамата (1,8 г, 3,78 ммоль) в инертной атмосфере добавляли 10 вес. % палладий на углеродном носителе, тип 487, сухой (4,02 г,

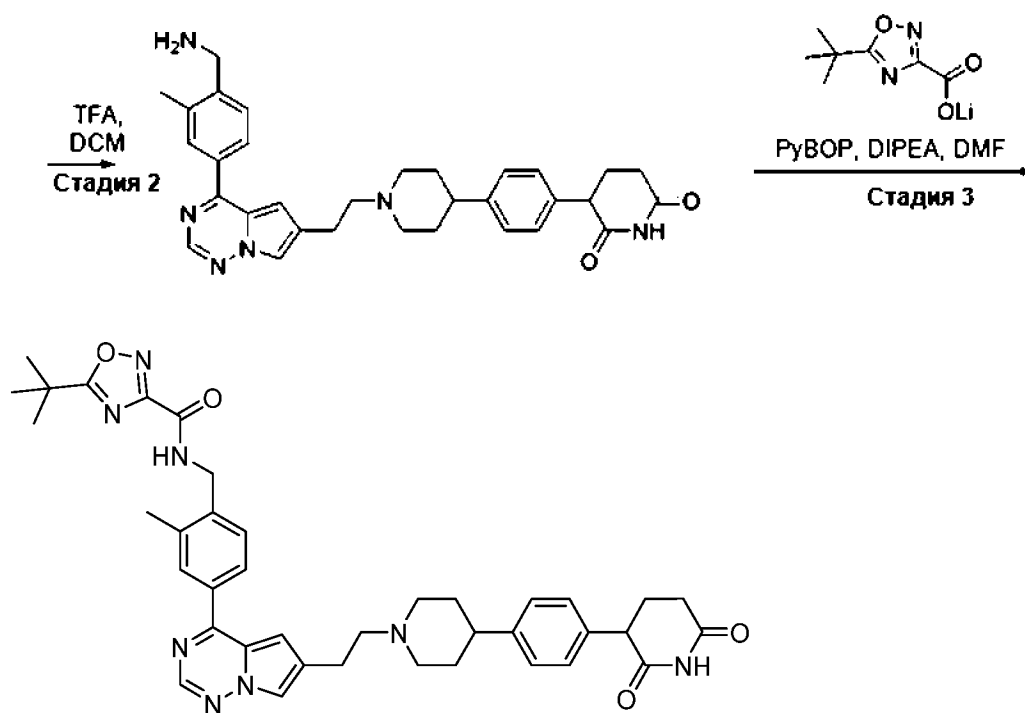
37,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов при комнатной температуре при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(2-гидроксиэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,98 г, 2,28 ммоль, выход 60,43%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 387,44 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(2-гидроксиэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (1,3 г, 3,36 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли триэтиламин (1,02 г, 10,09 ммоль, 1,41 мл), а затем метансульфонилхлорид (462,45 мг, 4,04 ммоль, 312,47 мкл) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при нагревании до комнатной температуры. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь гасили раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 40-63 меш, 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]этилметансульфоната (1,4 г, 2,98 ммоль, выход 88,69%) в виде желтого аморфного твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 466,12 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 116. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**





#### Стадия-1:

К перемешанному раствору 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона (47,31 мг, 173,71 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли тетрабутиламмония йодид (80,20 мг, 217,13 мкмоль), а затем N,N-диизопропилэтиламин (84,19 мг, 651,40 мкмоль, мкл 113,46) в инертной атмосфере. Затем частями добавляли 2-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]этилметансульфонат (0,1 г, 217,13 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции ее гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на Biotage (0-5% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,1 г, 155,47 мкмоль, выход 71,60%) в виде коричневой камедообразной жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  637,25 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,1 г, 157,04 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл) в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 2°C при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции ее концентрировали при пониженном давлении

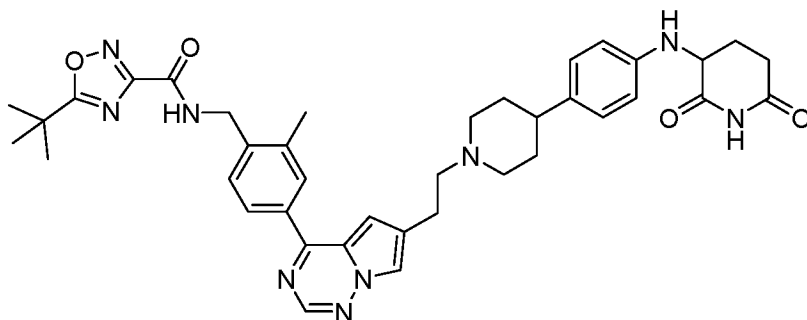
и полученный остаток промывали диэтиловым эфиром с получением 3-[4-[1-[2-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]этил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (0,1 г, 147,54 мкмоль, выход 93,95%) в виде коричневой камедообразной жидкости. Ее использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  537,29 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

К перемешанному раствору 3-[4-[1-[2-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]этил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (0,09 г, 138,31 мкмоль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (24,36 мг, 138,31 мкмоль) в DMF (4 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (53,63 мг, 414,94 мкмоль, 72,28 мкл), а затем RuBOP (107,97 мг, 207,47 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 28°C при наблюдении с помощью анализа ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный продукт очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (17,4 мг, 21,40 мкмоль, выход 15,47%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,83 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,60(с, 1H)), 8,19 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,33-6,97 (м, 4H), 4,55 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 3,82 (к,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 3,66-3,62 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 6H), 2,86-2,83 (м, 1H), 2,69 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,18-2,13 (м, 1H), 2,07-2,00 (м, 3H), 1,92-1,86 (м, 2H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  689,21 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 117

Пример 117 получали на основе синтеза примера 116

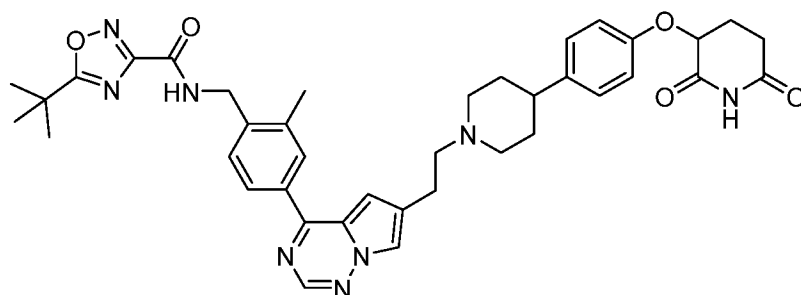


5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц,

1H), 9,25 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,46 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,24-6,94 (м, 3H), 6,64 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,56 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 4H), 3,20-3,05 (м, 4H), 2,73-2,60 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,11-2,10 (м, 1H), 2,08-1,75 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  704,70 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 118

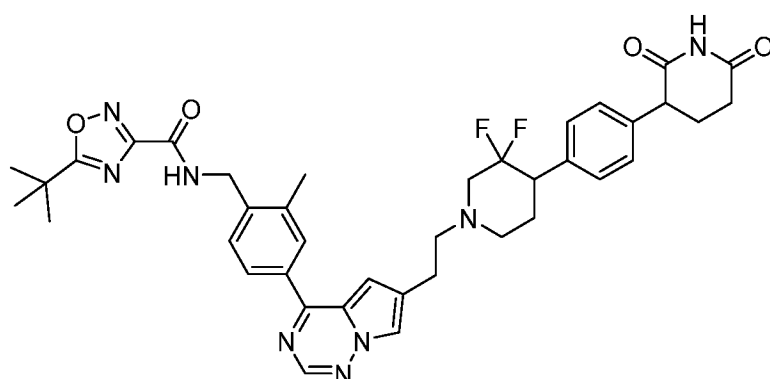
Пример 118 получали на основе синтеза примера 116



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta = 10,91$  (шир. с, 1H), 9,52 (т,  $J=5,8$  Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,97 - 7,90 (м, 2H), 7,45 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,21 - 7,09 (м, 3H), 6,93 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 5,14 (дд,  $J=5,0, 10,5$  Гц, 1H), 4,55 (д,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,06 (шир. д,  $J=11,2$  Гц, 2H), 2,90 (шир. т,  $J=7,4$  Гц, 2H), 2,76 - 2,59 (м, 4H), 2,56 (шир. д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 2,46 (с, 4H), 2,22 - 2,15 (м, 1H), 2,08 (шир. д,  $J=10,4$  Гц, 2H), 1,78 - 1,69 (м, 2H), 1,67 - 1,55 (м, 2H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  705,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 119

Пример 119 получали на основе синтеза примера 116

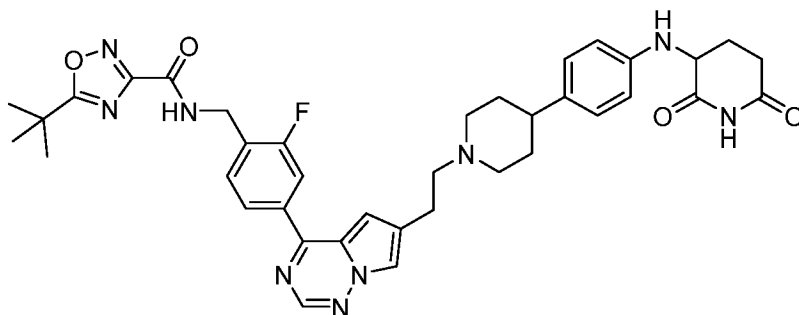


5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta 10,83$  (с, 1H), 9,51 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,45 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,28 (д,

$J = 8,1$  Гц, 2H), 7,20-7,16 (м, 3H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,87-3,83 (м, 1H), 3,07-2,00 (м, 3H), 2,91-2,91 (м, 2H), 2,80-2,78 (м, 2H), 2,67-2,63 (м, 1H), 2,46 (с, 5H), 2,41-2,17 (м, 2H), 2,11-2,03 (м, 2H), 1,83-1,78 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  725,17 [M+H]<sup>+</sup>.

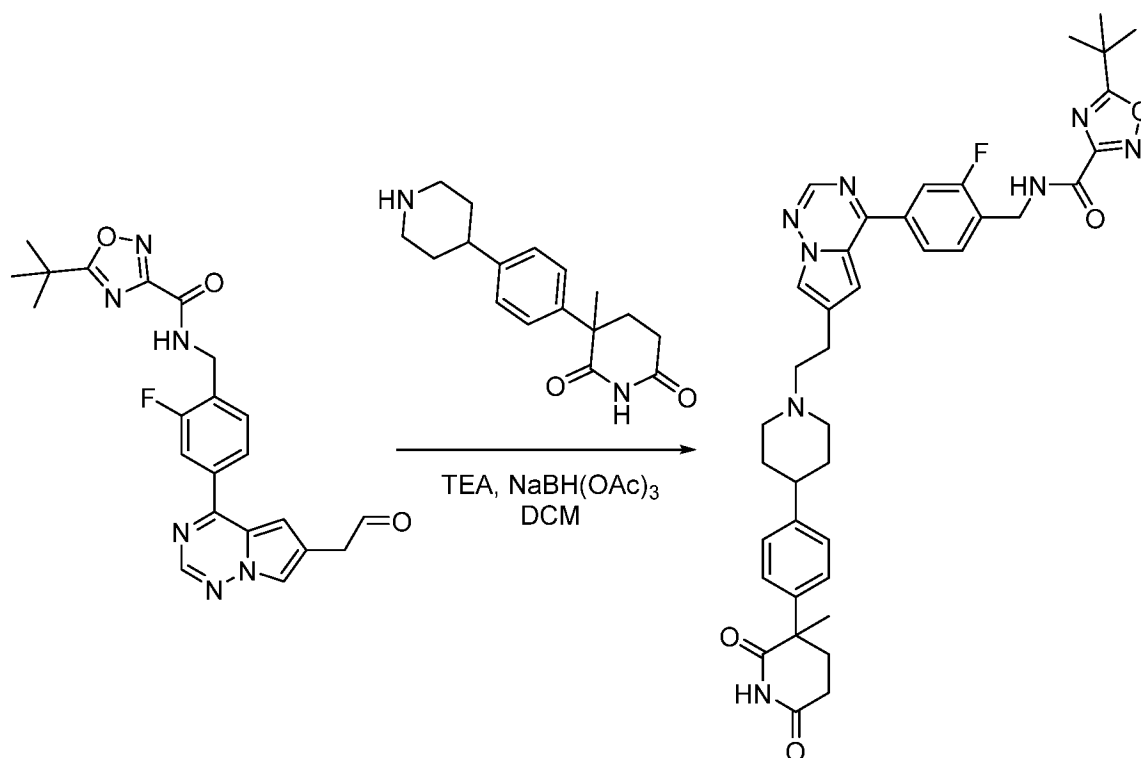
### Пример 120

Пример 120 получали на основе синтеза примера 116



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,61 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,20 (шир. с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,98-7,97 (м, 1H), 7,91-7,87 (м, 1H), 7,61 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 6,64 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 4,62 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,52-3,49 (м, 3H), 3,37-3,06 (м, 4H), 2,74-2,67 (м, 1H), 2,60-2,55 (м, 3H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,99-1,94 (м, 2H), 1,81-1,75 (м, 3H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  708,24 [M+H]<sup>+</sup>.

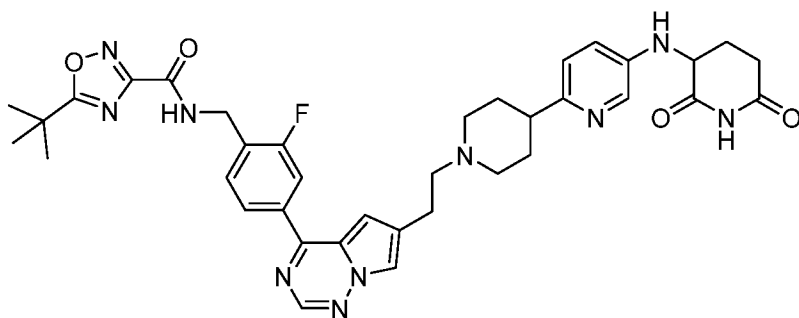
**Пример 121. Синтез 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-[2-[4-[4-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Перемешанный раствор 3-метил-3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (98,42 мг, 304,87 мкмоль) в DCM (5 мл) подщелачивали триэтиламиноом (347,78 мг, 3,44 ммоль, 479,04 мкл) и перемешивали в течение 5 минут перед добавлением 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(2-оксоэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (0,15 г, 343,69 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (217,56 мг, 1,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции растворитель концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием TFA в виде буфера с получением соли 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-[2-[4-[4-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида трифторуксусной кислоты (49,3 мг, 59,26 мкмоль, выход 17,24%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,92 (с, 1H), 9,61 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,98 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91- 7,88 (м, 1H), 7,60 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20-7,26 (м, 5H), 4,62 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,55-3,45 (м, 4H), 3,21-3,08 (м, 4H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,49-2,40 (м, 2H), 2,10-1,89 (м, 4H), 1,86-1,80 (м, 2H), 1,43 (с, 12H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): m/z 705,45 [M-H]<sup>+</sup>.

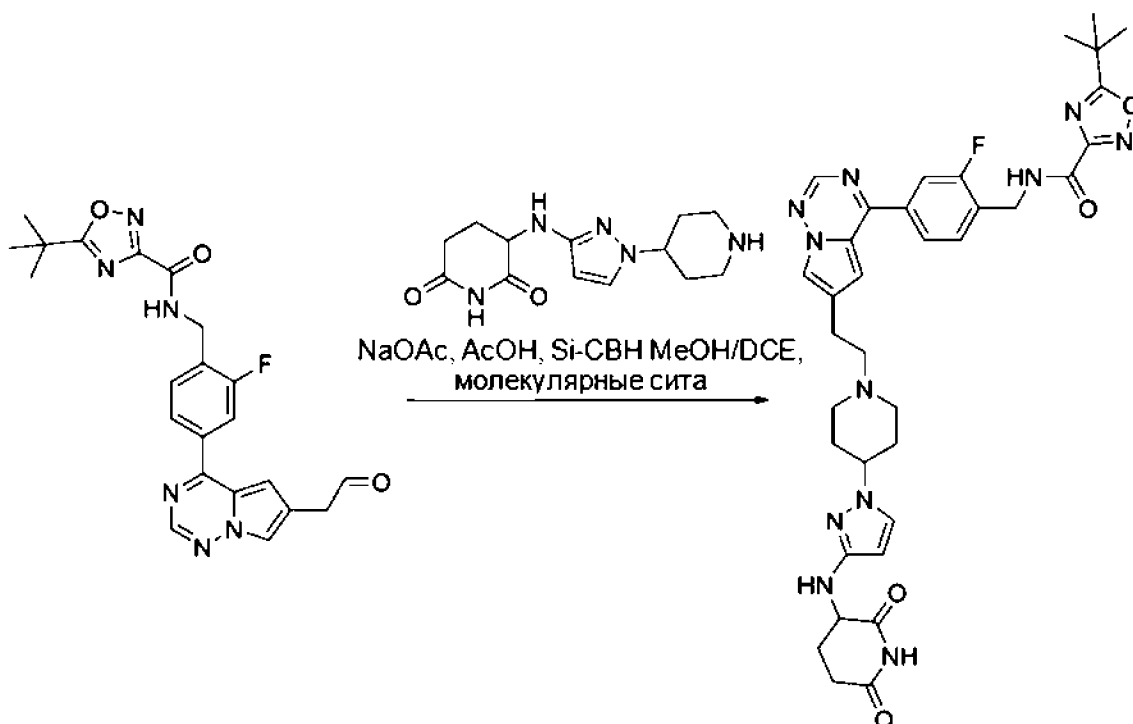
### Пример 122

Пример 122 получали на основе синтеза примера 121



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,58 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,21 (шир. с, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,98-7,87 (м, 2H), 7,89 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,59 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,98 (с, 2H), 4,61 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,34-4,30 (м, 1H), 3,05 (д,  $J = 11,1$  Гц, 2H), 2,91 (т,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 2,80-2,67 (м, 5H), 2,11-2,05 (м, 3H), 1,91-1,88 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  709,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 123. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиррол-1-ил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



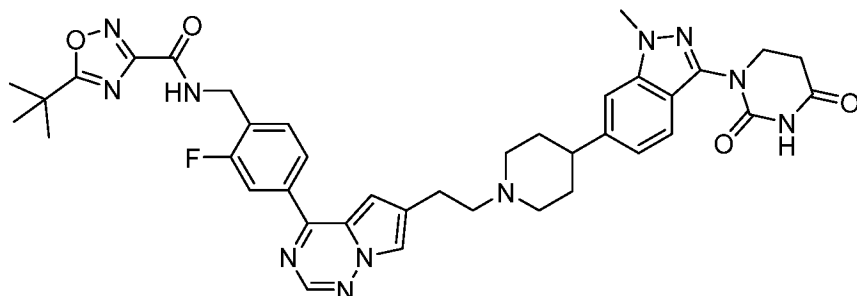
К перемешанному раствору 3-[[1-(4-пиперидил)пиррол-3-ил]амино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (107,60 мг, 274,95 мкмоль) в DCE (3 мл) и метаноле (3 мл) добавляли ацетат натрия, безводный (56,39 мг, 687,38 мкмоль), уксусную кислоту (13,76 мг, 229,13 мкмоль, 13,10 мкл) и молекулярные сита (0,1 г) в инертной атмосфере.



Реакционную смесь перемешивали в течение 10-15 минут перед добавлением 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(2-оксоэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (0,1 г, 229,13 мкмоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 70°C в течение 4 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C, добавляли Si-CВН (66,40 мг, 1,15 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре дополнительно 16 часов при наблюдении с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиразол-1-ил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (32 мг, 39,13 мкмоль, выход 17,08%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,78 (с, 1H), 9,60 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 9,30 (шир. с, 1H), 8,64 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 1H), 7,91-7,88 (м, 1H), 7,61 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,42 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 5,57 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,62 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,24-4,12 (м, 2H), 3,82-3,48 (м, 4H), 3,23-3,11 (м, 4H), 2,67-2,62 (м, 1H), 2,57-2,54 (м, 1H), 2,24-2,07 (м, 4H), 2,01-1,93 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 698,68 [M+H]<sup>+</sup>.

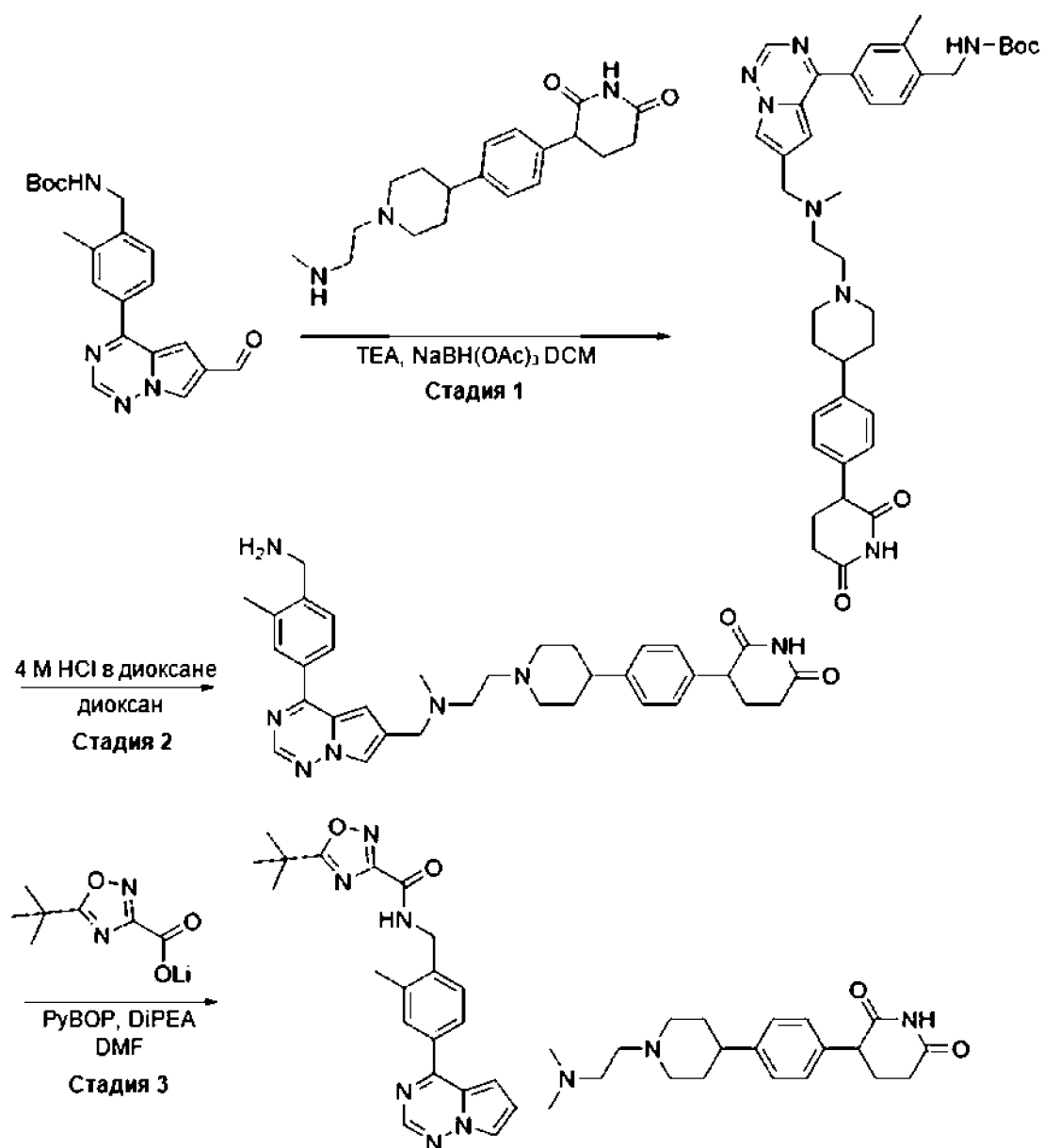
### Пример 124

Пример 124 получали на основе синтеза **примера 123**



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,55 (с, 1H), 9,61 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,00-7,98 (м, 1H), 7,91-7,89 (м, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,05-7,03 (м, 1H), 4,62 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,91 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,58-3,49 (м, 4H), 3,24-3,12 (м, 4H), 3,04-2,98 (м, 1H), 2,76 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,14-2,11 (м, 2H), 2,01-1,92 (м, 2H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 748,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 125. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этилметиламино]метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



**Стадия-1:**

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-(6-формилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (0,500 г, 1,36 ммоль) в ацетонитриле (4,43 мл) и  $\text{DCM}$  (4,43 мл) по каплям добавляли 3-[4-[1-[2-(метиламино)этил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионовую TFA соль (1,09 г, 2,46 ммоль) и триэтиламин (1,38 г, 13,65 ммоль, 1,90 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов. Далее реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и частями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,74 г, 8,19 ммоль). Реакционную смесь

нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 150 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (0,1% муравьиной кислоты в воде/ацетонитриле) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этилметиламино]метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (500 мг, 640,36 мкмоль, выход 46,93%) в виде бледно-желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 680,51 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадия-2:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этилметиламино]метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,200 г, 294,18 мкмоль) в DCM (6 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (150 мл) с получением 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]метил-метиламино]этил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,200 г, 142,81 мкмоль, 48,55% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 580,26 [M+H]<sup>+</sup>.

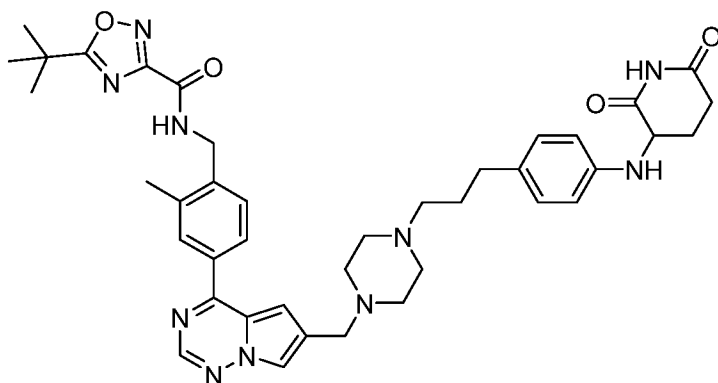
#### Стадия-3:

К перемешанному раствору 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]метил-метиламино]этил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионо гидрохлорида (0,200 г, 324,57 мкмоль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (114,31 мг, 649,15 мкмоль) в DMF (4 мл). Реакционную смесь охлаждали 0°C, затем добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (419,48 мг, 3,25 ммоль, 565,33 мкл) и RuBOP (337,81 мг, 649,15 мкмоль), реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили бикарбонатом натрия, твердое вещество фильтровали и неочищенный образец очищали с помощью метода преп.-ВЭЖХ с получением соли 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этилметиламино]метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидмуравьиной кислоты (39 мг, 49,37 мкмоль, выход 15,21%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,81 (с, 1H), 9,50 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,46 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 5H), 4,54 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,82-3,78 (м, 1H), 3,71 (с,

2H), 3,01-2,97 (м, 2H), 2,68-2,51 (м, 1H), 2,51-2,44 (м, 5H), 2,43 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,18-2,09 (м, 4H), 1,72-1,60 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  730,31 [M-H]<sup>-</sup>.

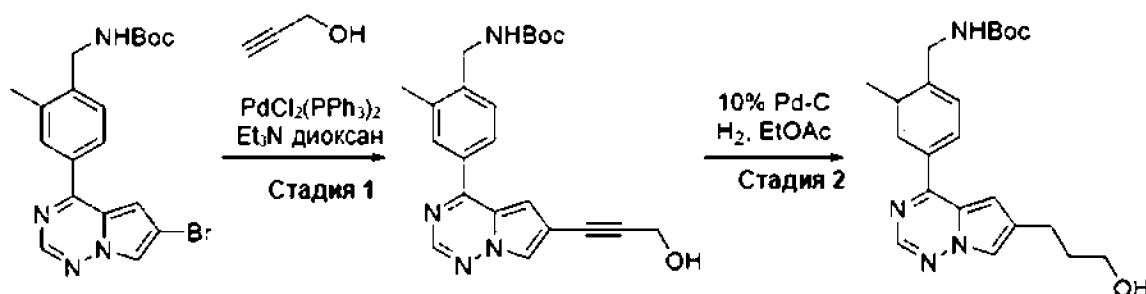
### Пример 126

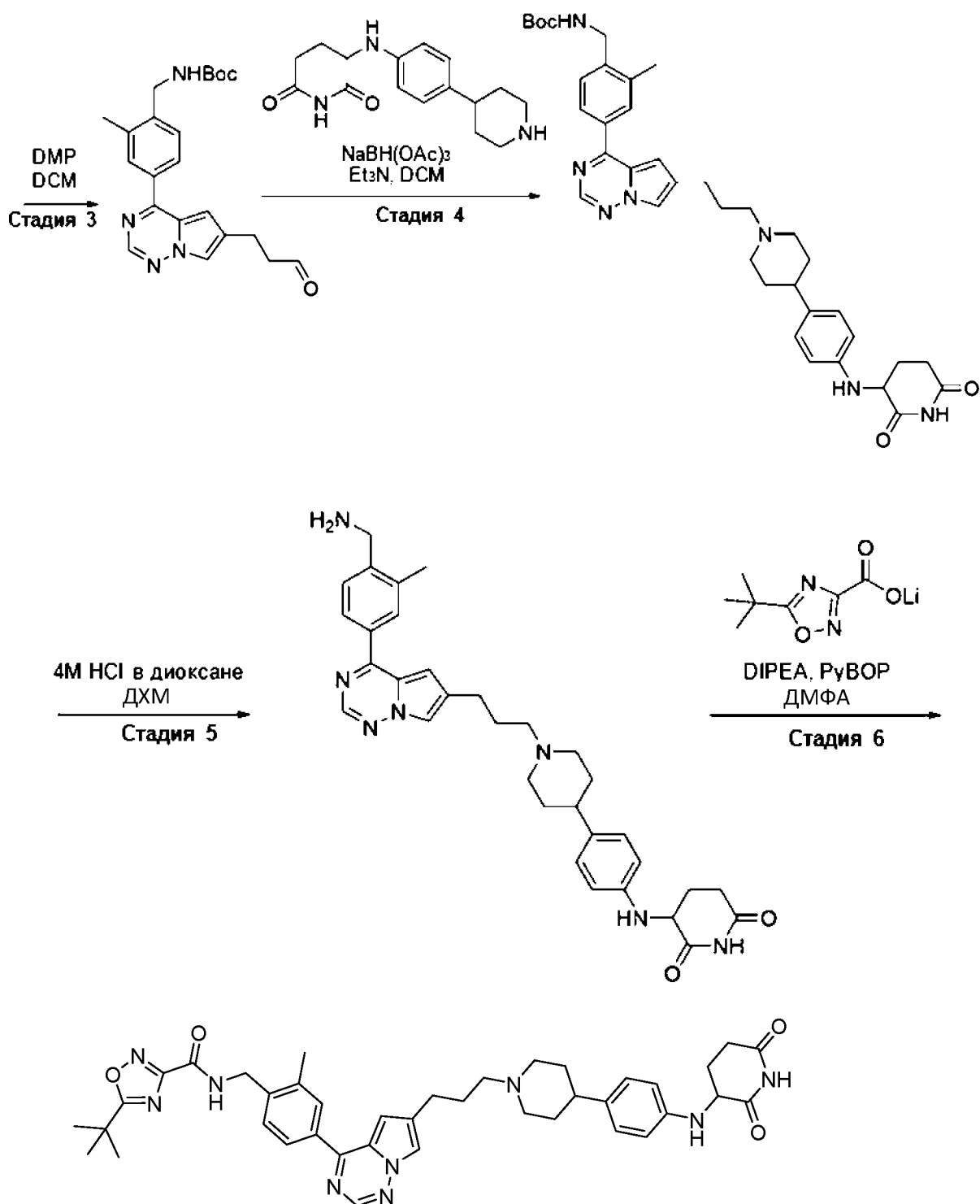
Пример 126 получали на основе синтеза примера 125



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[[4-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропил]пиперазин-1-ил]метил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,46 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,92 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,61 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,53 (шир. с, 1H), 4,55 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,28-4,24 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 6H), 3,11-3,01 (м, 6H), 2,73-2,61 (м, 1H), 2,60-2,59 (м, 1H), 2,46-2,43 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,09-2,08 (м, 1H), 1,86-1,82 (м, 3H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  733,23 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 127. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]пропил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**





#### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (3,0 г, 7,19 ммоль) в диоксане (15 мл) и триэтиламинe (15 мл) добавляли проп-2-ин-1-ол (604,56 мг, 10,78 ммоль, 637,05 мкл), а затем CuI (273,83 мг, 1,44 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 30 минут, добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (504,60 мг, 718,91 мкмоль) и нагревали при 90°C в течение 24 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата.

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(3-гидроксипроп-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,5 г, 2,87 ммоль, выход 39,87%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  393,18 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(3-гидроксипроп-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,5 г, 3,82 ммоль) в этилацетате (15 мл) добавляли 10 вес. % палладия на углеродном носителе, тип 487, сухой (406,75 мг, 3,82 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере водорода (60 фунт/кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Объединенный органический слой концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(3-гидроксипропил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,0 г, 1,89 ммоль, выход 49,49%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  397,28 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(3-гидроксипропил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,0 г, 2,52 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,60 г, 3,78 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Полученное соединение очищали над силикагелем с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(3-оксопропил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,7 г, 1,42 ммоль, выход 56,29%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  395,43 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (1,27 г, 3,17 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триэтиламин (1,28 г, 12,68 ммоль, 1,77 мл) при 0°C. После этого добавляли трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(3-оксопропил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (0,50 г, 1,27 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (805,93 мг, 3,80 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции смесь

концентрировали в вакууме, разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]пропил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,50 г, 638,31 мкмоль, выход 50,36%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  666,49 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

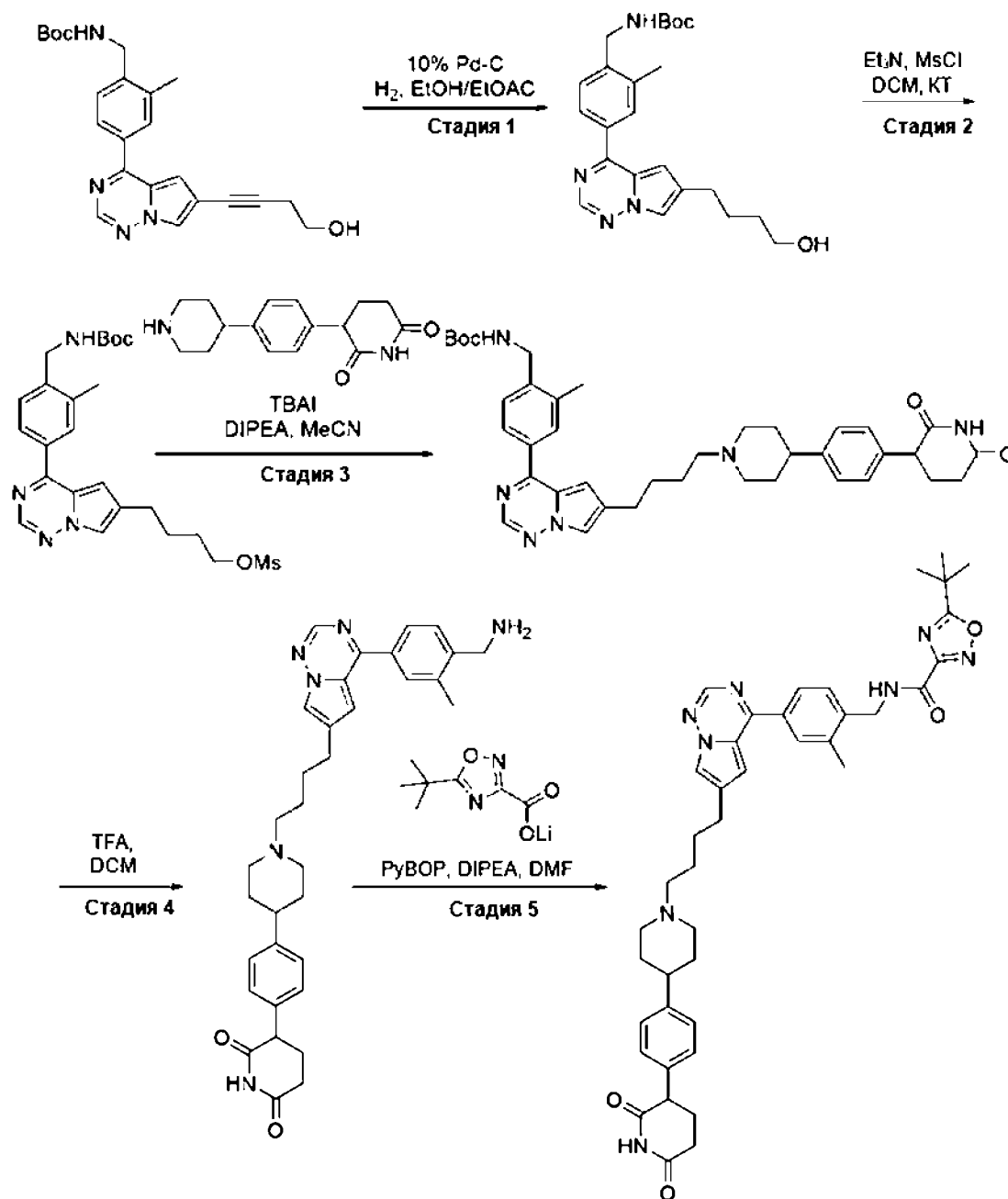
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]пропил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,15 г, 225,29 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (1,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали в вакууме и растирали с диэтиловым эфиром. Полученный неочищенный продукт сушили под высоким вакуумом с получением 3-[4-[1-[3-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пропил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,15 г, 201,77 мкмоль, выход 89,56%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  566,48 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

К перемешанному раствору 3-[4-[1-[3-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пропил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,15 г, 265,15 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилитий (97,07 мг, 530,31 мкмоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (342,69 мг, 2,65 ммоль, 461,84 мкл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем добавляли бензотриазол-1-илокси(трипирролидин-1-ил)фосфоний;гексафторфосфат (275,97 мг, 530,31 мкмоль) и перемешивали в течение 1 часа при этой температуре. После завершения реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]пропил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (29,2 мг, 40,09 мкмоль, выход 15,12%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,53 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,94 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 6,63 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 5,74 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,55 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,30-4,24 (м, 1H), 3,51 (шир. с, 2H), 3,19-2,67 (м, 7H),

2,60-2,55 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,11-2,07 (м, 3H), 1,92-1,72 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  718,24 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 128. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**



**Стадия-1:**

Палладий на углеродном носителе, 10 вес. % (3 г, 28,19 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксипут-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (2,7 г, 6,64 ммоль) в этилацетате (50 мл) при 27°C в атмосфере водорода. Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 16 часов.



Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл × 2). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксibuтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (2,5 г, 5,89 ммоль, выход 88,64%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 411,48 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

В однокорлой круглодонной колбе объемом 25 мл трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксibuтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,9 г, 2,19 ммоль) растворяли в DCM (30 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (221,85 мг, 2,19 ммоль, 305,58 мкл), а затем добавляли метансульфонилхлорид (251,14 мг, 2,19 ммоль, 169,69 мкл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, промывали несколько раз насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением соединения 4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутилметансульфоната (0,90 г, 1,77 ммоль, выход 80,77%) в виде желтоватого полутвердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 489,24 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-дионозой TFA соли (125,41 мг, 324,60 мкмоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли тетрабутиламмония йодид (188,99 мг, 511,67 мкмоль), а затем N,N-диизопропилэтиламин (198,39 мг, 1,54 ммоль, 267,37 мкл) в инертной атмосфере. Затем частями добавляли 4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутилметансульфонат (0,25 г, 511,67 мкмоль) и реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на Biotage с использованием 0-5% MeOH в DCM с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,1

г, 130,86 мкмоль, выход 25,58%) в виде коричневой камедообразной жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  665,27 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

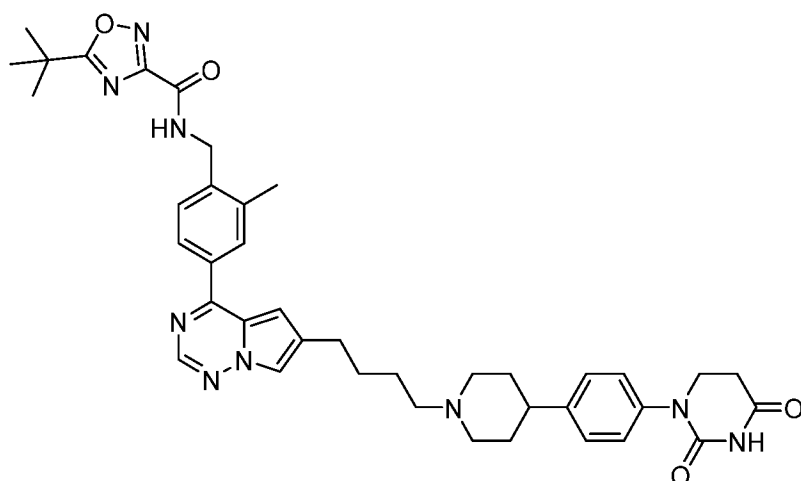
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,06 г, 90,25 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (102,90 мг, 902,48 мкмоль, 69,53 мкл) в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 0°C при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток промывали диэтиловым эфиром с получением 3-[4-[1-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (0,05 г, 63,35 мкмоль, выход 70,20%) в виде коричневой камедообразной жидкости. Продукт переносили на следующую стадию без очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  565,33 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору 3-[4-[1-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (0,09 г, 132,60 мкмоль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (28,02 мг, 159,12 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли RuBOP (103,50 мг, 198,90 мкмоль), а затем N,N-диизопропилэтиламин (68,55 мг, 530,39 мкмоль, 92,38 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 28°C при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соли 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидмуравьиной кислоты (14,6 мг, 18,94 мкмоль, выход 14,29%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,80 (с, 1H), 9,50 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,44 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,19-7,07 (м, 5H), 4,54 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,82-3,78 (м, 1H), 2,97-2,94 (м, 2H), 2,75-2,60 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,17-1,96 (м, 5H), 1,73-1,49 (м, 9H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  717,19 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 129

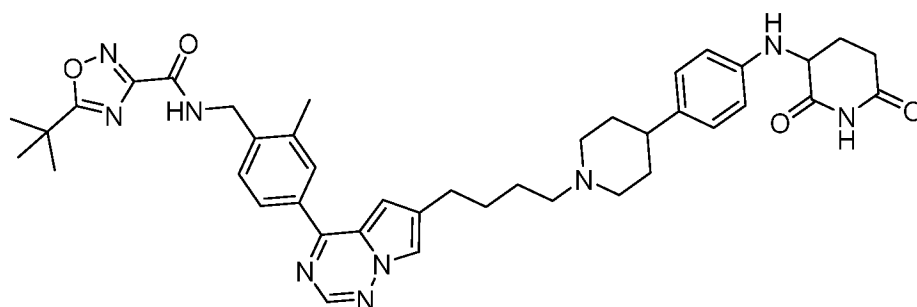
Пример 129 получали на основе синтеза примера 128



5-трет-бутил-N-[[[4-[6-[4-[4-[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,36 (с, 1H), 9,54 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,99 (шир. с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95-7,94 (м, 2H), 7,45 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,35-7,22 (м, 3H), 7,11 (с, 1H), 4,55 (д,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 3,76 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,11-2,98 (м, 4H), 2,79-2,68 (м, 5H), 2,49-2,46 (м, 3H), 2,02-1,71 (м, 8H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  718,20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 130

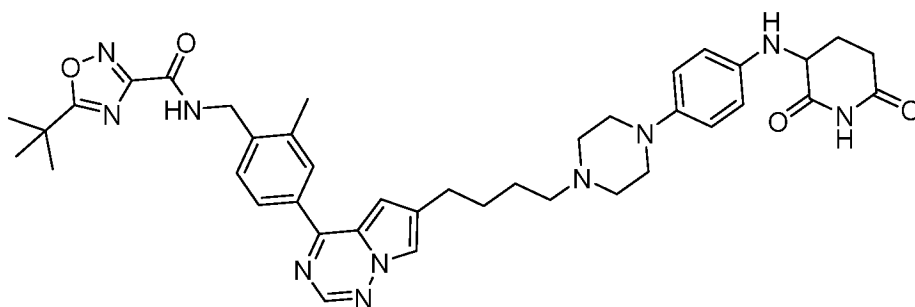
Пример 130 получали на основе синтеза примера 128



5-трет-бутил-N-[[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,51 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,45 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,94 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 5,63 (д,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 4,55 (д,  $J = 4,8$  Гц, 2H), 4,25 (шир. с, 1H), 2,92 (д,  $J = 9,6$  Гц, 2H), 2,80-2,55 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,30 (шир. с, 3H), 2,20-1,9 (м, 4H), 1,70-1,50 (м, 8H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  730,22  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 131

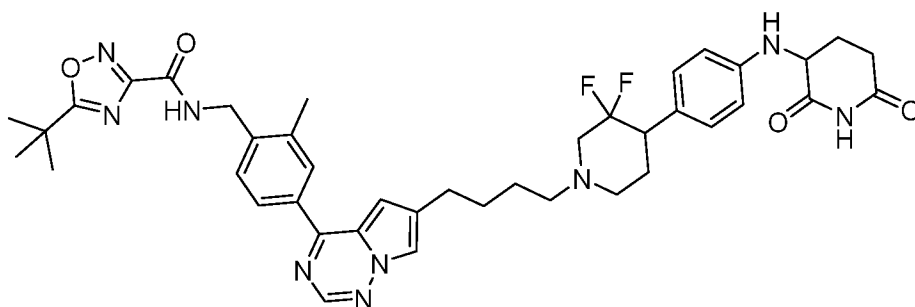
Пример 131 получали на основе синтеза примера 128



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пиперазин-1-ил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,53 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,45 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,80 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 6,65 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 4,55 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,24-4,20 (м, 1H), 3,54-3,51 (м, 4H), 3,16-3,10 (м, 4H), 2,83-2,72 (м, 5H), 2,60-2,59 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,90-1,70 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  733,19 [M+H] $^+$ .

### Пример 132

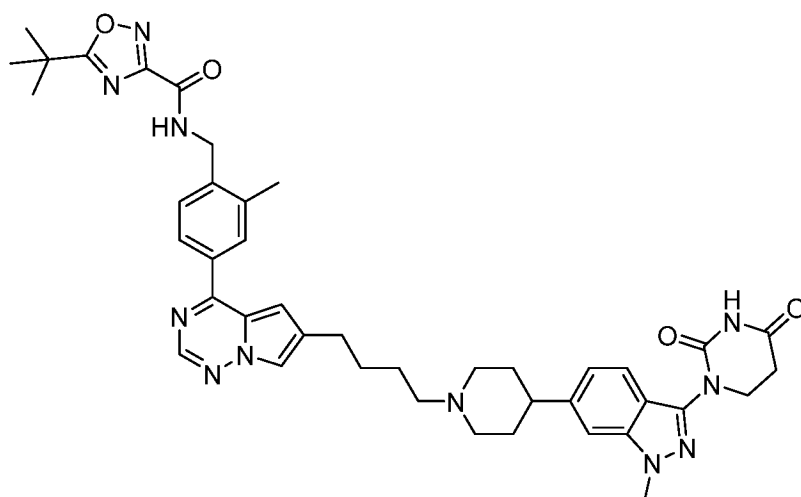
Пример 132 получали на основе синтеза примера 128



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (с, 1H), 10,12 (шир. с, 1H), 9,53 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 7,45 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,10 (д,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 6,98 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,66 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,42-3,39 (м, 2H), 3,33-3,00 (м, 4H), 2,78-2,70 (м, 3H), 2,67-2,15 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,18-2,07 (м, 3H), 1,93-1,84 (м, 1H), 1,71 (шир. с, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  768,47 [M+H] $^+$ .

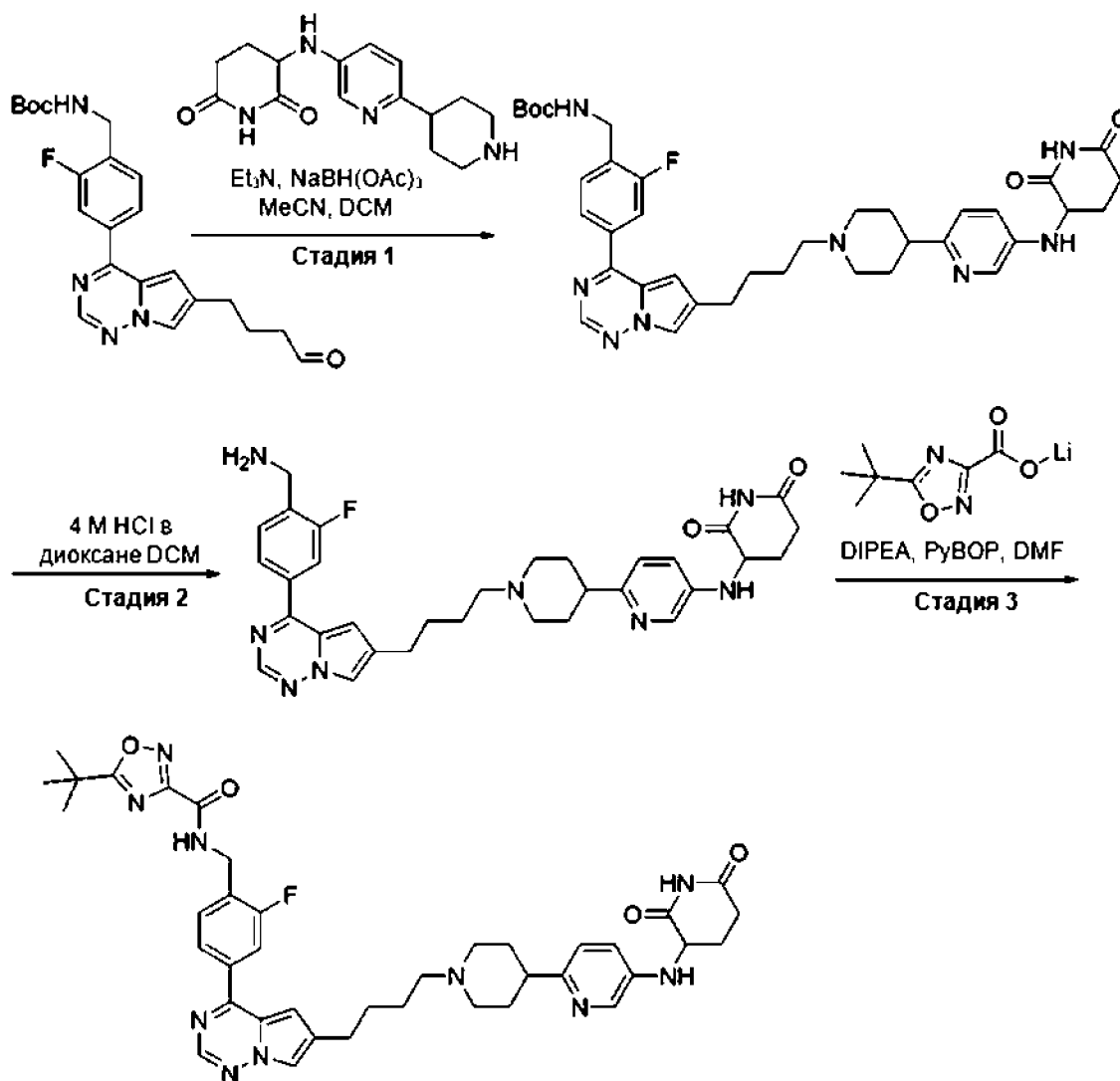
### Пример 133

Пример 133 получали на основе синтеза примера 128



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,53 (с, 1H), 9,50 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,22 (шир. с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,54 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,02 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,54 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,91-3,88 (м, 2H), 3,00-2,98 (м, 2H), 2,74-2,64 (м, 5H), 2,46 (с, 3H), 2,38-2,32 (м, 2H), 2,07-1,90 (м, 2H), 1,80-1,50 (м, 9H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  772,83  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 134. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



#### Стадия-1:

К перемешанному раствору 3-[[6-(4-пиперидил)-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (236,25 мг, 727,35 мкмоль) в DCM (5 мл) и ацетонитриле (2 мл) добавляли триэтиламин (368,00 мг, 3,64 ммоль, 506,89 мкл) при  $0^\circ\text{C}$ , а затем трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(4-оксобутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (0,15 г, 363,67 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксборгидрид натрия (231,23 мг, 1,09 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь развели водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]карбамата (0,15 г, 170,85 мкмоль, выход 46,98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  683,39 [M-H]<sup>-</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]карбамата (0,15 г, 219,04 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (1,5 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого продукта. Твердый продукт сушили под высоким вакуумом с получением 3-[[6-[1-[4-[4-[4-(аминометил)-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутил]-4-пиперидил]-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,12 г, 162,28 мкмоль, выход 74,09%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  583,39 [M-H]<sup>-</sup>.

### Стадия-3:

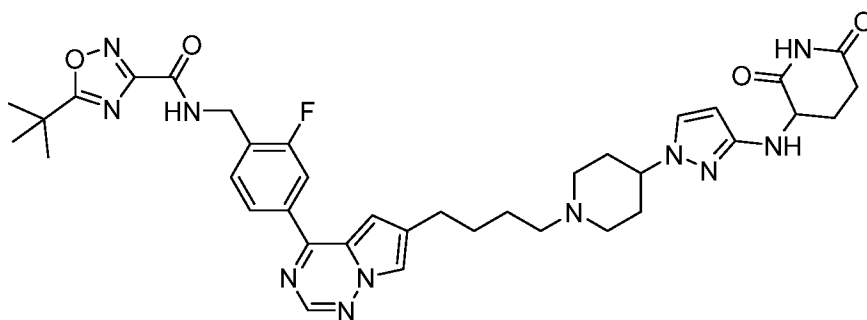
К перемешанному раствору 3-[[6-[1-[4-[4-[4-(аминометил)-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутил]-4-пиперидил]-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,1 г, 160,99 мкмоль) в DMF (0,5 мл) добавляли (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилитий (58,94 мг, 321,99 мкмоль), а затем DIPEA (208,07 мг, 1,61 ммоль, 280,42 мкл) при 28°C. Затем добавляли RuBOP (167,56 мг, 321,99 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь разводили водой и полученный осадок фильтровали через спеченную воронку, промывали водой и сушили под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью преп.- ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (55 мг, 63,40 мкмоль, выход 39,38%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,89 (с, 1H), 9,60 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,08 (шир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,03-7,99 (м, 2H), 7,98-7,97 (м, 1H), 7,59 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,48-7,34 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 4,61 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,47 (м, 1H), 3,59-3,57 (м, 2H), 3,11-2,97 (м, 5H), 2,79-2,63 (м, 4H), 2,09-1,96 (м, 6H), 1,72 (с, 3H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  737,60 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 135

Пример 135 получали на основе синтеза примера 134



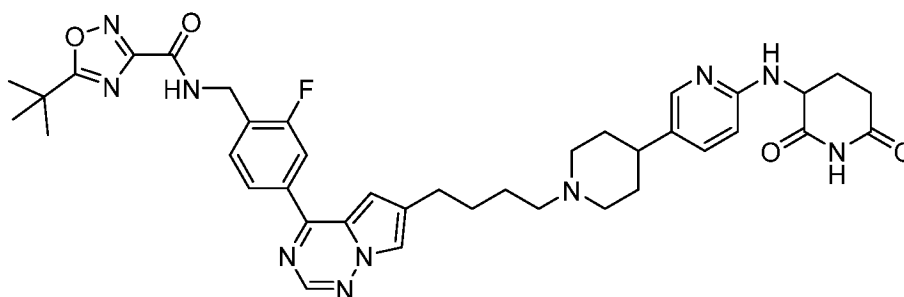




5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пирозол-1-ил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,60 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,10 (шир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,98 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,60 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,61 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,20-4,14 (м, 2H), 3,40-3,60 (м, 6H), 2,78 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,30-2,00 (м, 6H), 1,85-1,60 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  726,77 [M+H] $^+$ .

### Пример 138

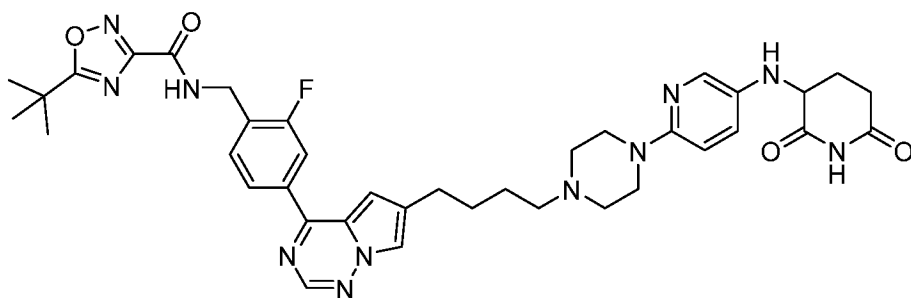
Пример 138 получали на основе синтеза примера 134



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-пиридил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,92 (с, 1H), 9,60 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,03 (шир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (т,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,16 (с, 2H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,61 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,55-3,50 (м, 2H), 3,30-3,28 (м, 1H), 3,15-2,95 (м, 4H), 2,80-2,60 (м, 4H), 2,15-1,90 (м, 4H), 1,80-1,65 (м, 6H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  737,26 [M+H] $^+$ .

### Пример 139

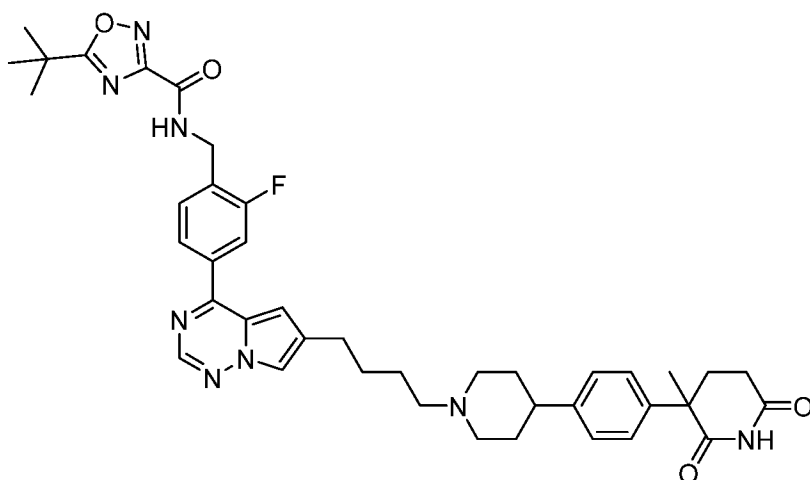
Пример 139 получали в процессе синтеза примера 134



5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]пиперазин-1-ил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,60 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,29 (шир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,15 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,99 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,69 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,59 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,16 (с, 2H), 6,85 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,61 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,30-4,20 (м, 1H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,54 (д,  $J = 11,2$  Гц, 2H), 3,20-2,90 (м, 6H), 2,80-2,55 (м, 4H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  738,24 [M+H] $^+$ .

#### Пример 140

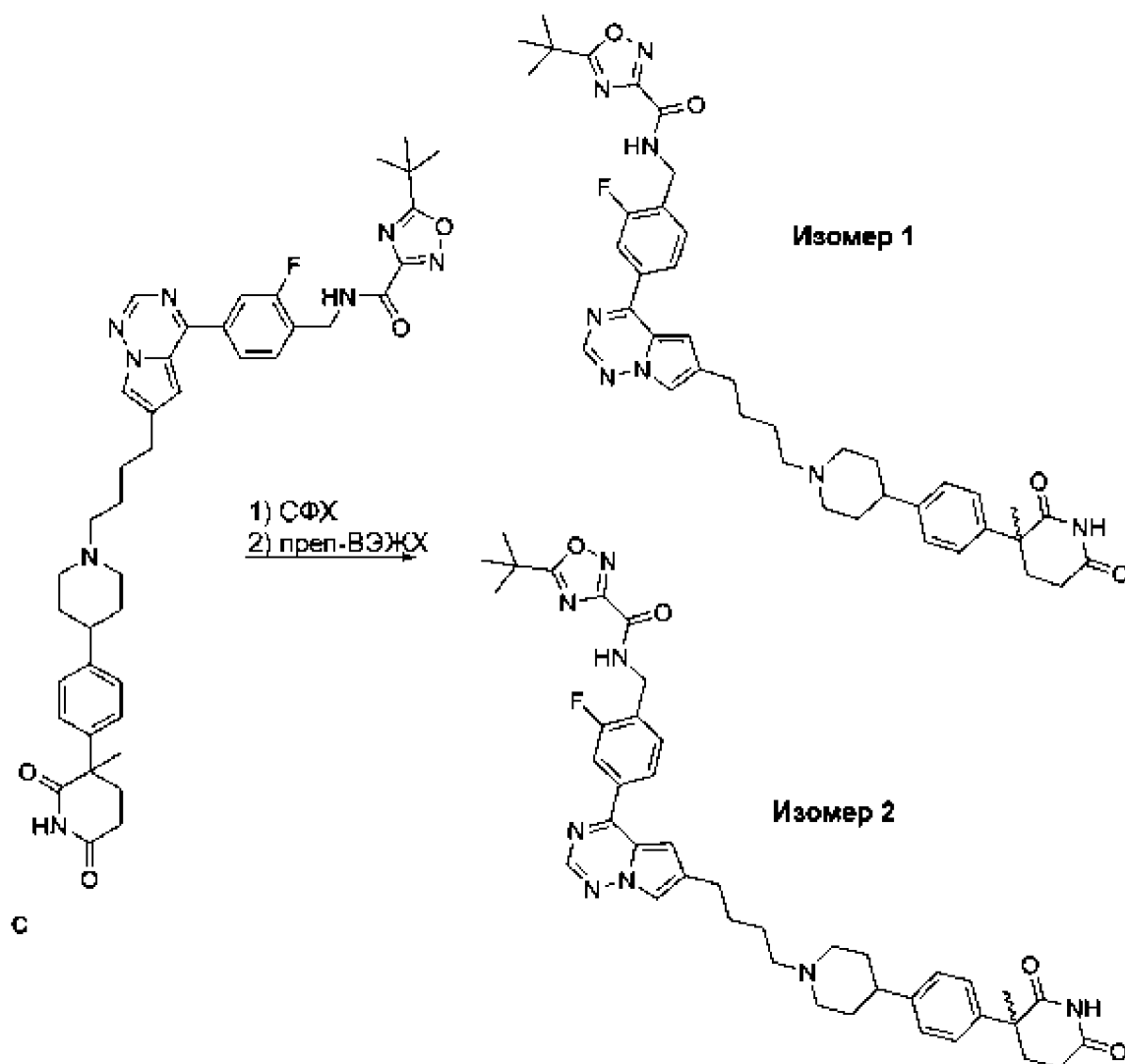
Пример 140 получали на основе синтеза примера 134



5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-[4-[4-[4-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,91 (с, 1H), 9,60 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,99 (шир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 7,59 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,30-7,15 (м, 4H), 4,61 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,56 (д,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 3,15-2,95 (м, 4H), 2,85-2,75 (м, 3H), 2,45-2,35 (м, 2H), 2,15-1,95 (м, 4H), 1,85-1,65 (м, 6H), 1,43 (с, 9H), 1,42 (с, 3H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  735,32 [M+H] $^+$ .

**Пример 141 и пример 142. Синтез 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-[4-[4-[4-(3-**

метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид, изомер 1 (пример 141), и 5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-[4-[4-[4-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид, изомер 2 (пример 142)



0,15 г соединения примера 140 отделяли с помощью хиральной СЖХ с получением энантиомеров.

При разделении методом СЖХ фракцию изомера 1 (пример 141) и изомера 2 (пример 142) собирали в буфере TFA, чтобы избежать размыкания кольца **пиперидин-2,6-диона**, поскольку метод разделения СЖХ предполагает использование этой добавки. Таким образом, полученные фракции изомера 1 и изомера 2 повторно направляли на очистку с помощью преп.-ВЭЖХ с удалением избытка соли.

**Условия препаративной СЖХ:**

Подробная информация о приборе: Марка/модель: СЖХ-150-II

Колонка/размеры: CHIRALPAK AS-3 (4,6 x150) мм, 3 мк

% CO<sub>2</sub>: 50%

% соразтворителя: 50% (0,2% метанольный аммиак в ACN:МЕОН(1:1))

Общий поток: 110 г/мин

Обратное давление: 100 бар

Температура: 30 С

УФ: 215 нм

Растворимость: ACN

№ вводов пробы: 15

Общее время очистки: 2:00 часа

Время хроматографирования: 3,5 минуты

**Условие преп.- ВЭЖХ для изомера 1:**

Подвижная фаза (А): 0,03% TFA в H<sub>2</sub>O

Подвижная фаза (В): 100% ацетонитрила

Скорость потока: 16 мл/мин

Колонка: SUNFIRE C18, 5 мкм (19x150 мм)

Время градиента %В: 0/10, 5/10,10/50,13/50,13,10/100,17/100,17,10/10,19/10

Растворимость: THF+ACN+ВОДА

**Условие преп.- ВЭЖХ для изомера 2:**

Подвижная фаза (А): 0,03% TFA в H<sub>2</sub>O

Подвижная фаза (В): 100% ацетонитрила

Скорость потока: 16 мл/мин

Колонка: SUNFIRE C18, 5 мкм (19x150 мм)

Время градиента %В: 0/10, 5/10,10/50,13/50,13,10/100,17/100,17,10/10,19/10

Растворимость: THF+ACN+ВОДА

**Примечание:** Абсолютные конфигурации обоих изомеров не были определены, абсолютная стереохимия была обозначена произвольно, первый элюированный пик при разделении СЖХ был обозначен как изомер 1, а второй элюированный пик был обозначен как изомер 2.

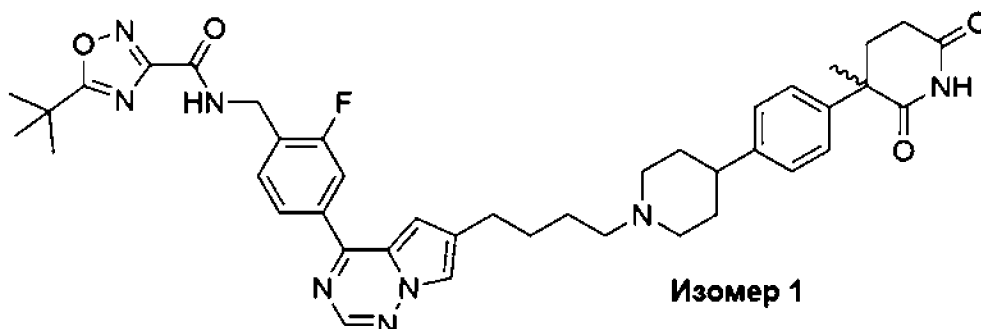
**Изомер 1 = +21,6600**

**Изомер 2 = -27,3800**

**Изомер 1: 3,37 мин**

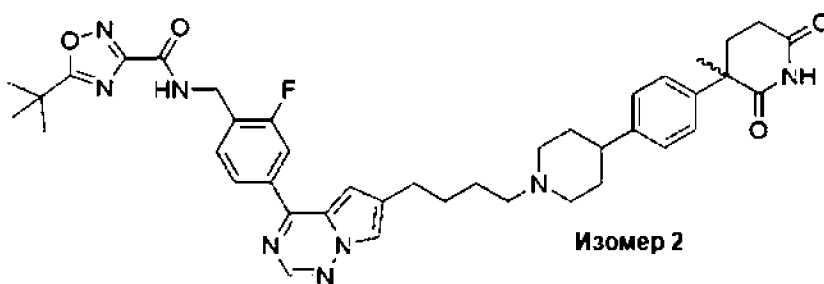
**Изомер 2: 6,40 мин**

**Пример 141, изомер 1**



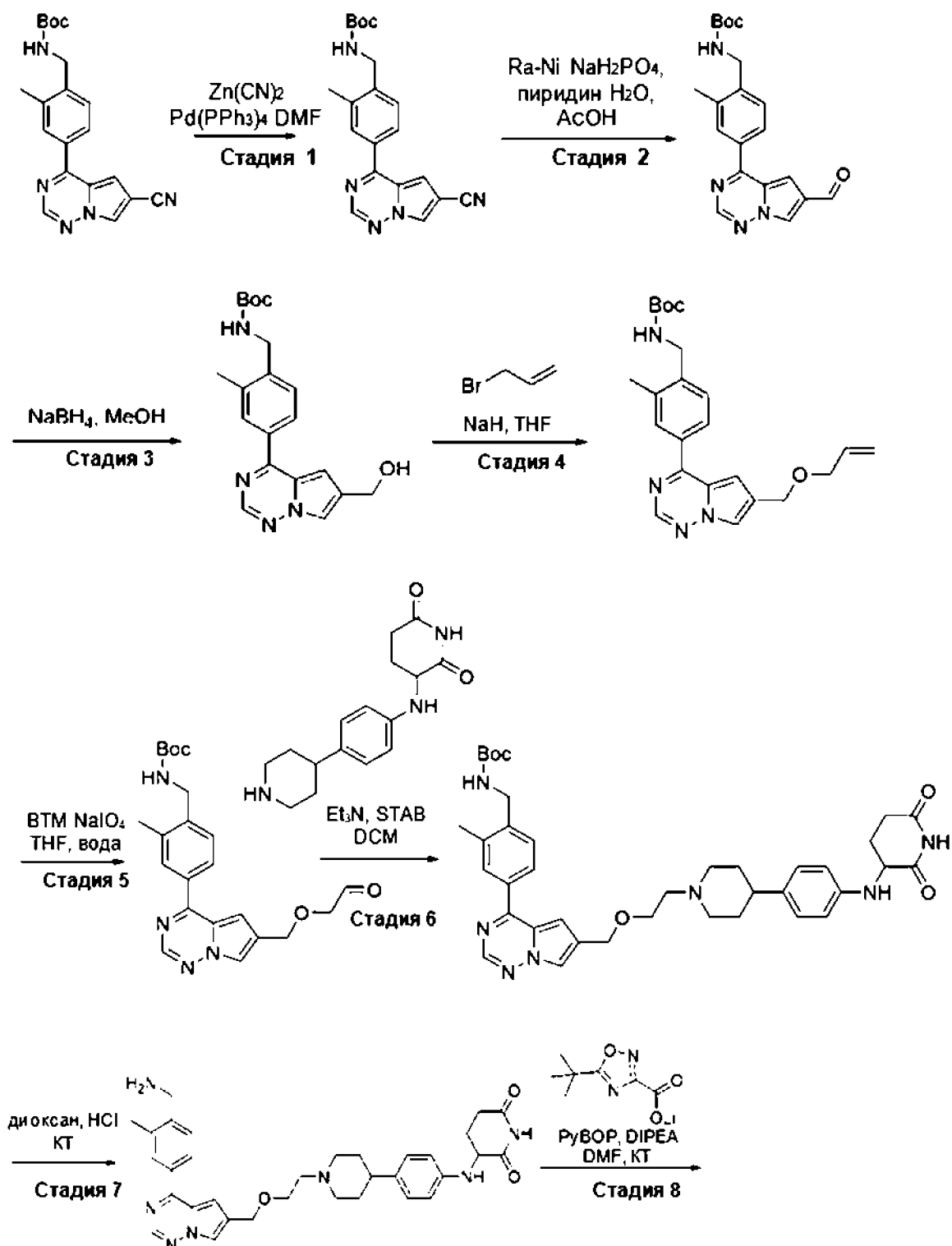
5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-[4-[4-[4-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид, изомер 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,91 (с, 1H), 9,60 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,59 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,27-7,08 (м, 5H), 4,61 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,56 (д,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 3,10-2,99 (м, 4H), 2,79-2,77 (м, 3H), 2,49-2,44 (м, 2H), 2,09-1,97 (м, 4H), 1,81-1,71 (м, 6H), 1,43 (с, 3H), 1,42 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  733,19 [M-H] $^-$ .

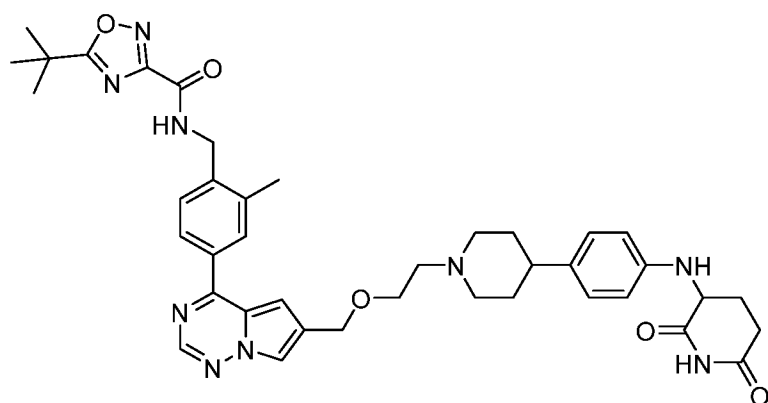
**Пример 142, изомер 2**



5-трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-[4-[4-[4-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид, изомер 2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,91 (с, 1H), 9,60 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,97 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,59 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,27-7,08 (м, 5H), 4,61 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 3,56 (д,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 3,10-2,99 (м, 4H), 2,79-2,77 (м, 3H), 2,49-2,44 (м, 2H), 2,09-1,97 (м, 4H), 1,81-1,71 (м, 6H), 1,43 (с, 3H), 1,42 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  733,19 [M-H] $^-$ .

Пример 143. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этоксиметил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид





#### Стадия-1:

К раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (5 г, 11,98 ммоль) и цианида цинка (2,81 г, 23,96 ммоль) в DMF (50 мл) при комнатной температуре добавляли палладий-тетраakis(трифенилфосфин) (1,38 г, 1,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 40 минут. После завершения реакции насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> добавляли к реакционной смеси и ее экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-(6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (3,8 г, 10,20 ммоль, выход 85,13%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 364,42 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-(6-цианопирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (3,4 г, 9,36 ммоль) в воде (8 мл), пиридине (16 мл) и АсОН (8 мл) при 0°C добавляли мононатрийфосфат (8,27 г, 79,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Частями добавляли никель Ренея (3,4 г, 57,93 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита с удалением катализатора, а затем промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до остатка, который гасили водой (60 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель меш 230-400, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-(6-формилпирроло[2,1-

f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (1,2 г, 3,05 ммоль, выход 32,56%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  367,24 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-(6-формилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (0,4 г, 1,09 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли боргидрид натрия (49,56 мг, 1,31 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,30 г, 724,70 мкмоль, выход 66,38%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  369,20 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору гидроксида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 46,80 мг, 2,04 ммоль) в THF (3 мл) добавляли трет-бутил-N-[[4-[6-(гидроксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,30 г, 814,27 мкмоль), а затем 3-бромпроп-1-ен (118,21 мг, 977,12 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 12 часов. После завершения реакции реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель меш 100-200) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(аллилоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,10 г, 239,91 мкмоль, выход 29,46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  409,31 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(аллилоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,15 г, 367,20 мкмоль) в воде (1 мл) и THF (1 мл) добавляли 2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (3,84 мг, 18,36 мкмоль), а затем перйодат натрия (392,71 мг, 1,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(2-оксоэтоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,15 г, 105,98



мкмоль, выход 28,86%) в виде черного вязкого масла. Полученный неочищенный продукт использовали в таком виде без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  411,44 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

К перемешанному раствору 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (176,02 мг, 438,53 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли триэтиламин (369,79 мг, 3,65 ммоль, 509,35 мкл) при 0°C, а затем трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(2-оксоэтоксиметил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (0,15 г, 365,44 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем триацетоксиборгидрид натрия (232,35 мг, 1,10 ммоль) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель меш 100-200) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этоксиметил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,06 г, 79,20 мкмоль, выход 21,67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  682,62 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-7:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этоксиметил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,06 г, 88,00 мкмоль) в DCM (1 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,6 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром с получением 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]метокси]этил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,06 г, 80,56 мкмоль, выход 91,55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  582,22 [M+H]<sup>+</sup>.

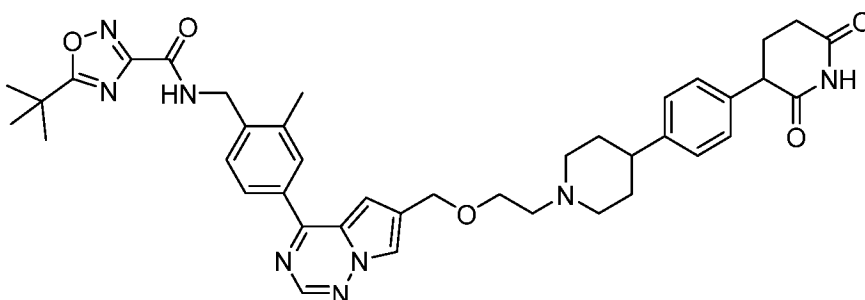
#### Стадия-8:

К перемешанному раствору 3-[4-[1-[2-[[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]метокси]этил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,06 г, 97,06 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилитий (35,53 мг, 194,12 мкмоль), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (125,44 мг, 970,61 мкмоль, 169,06

мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут перед добавлением бензотриазол-1-илокси(трипирролидин-1-ил)фосфония;гексафторфосфата (101,02 мг, 194,12 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного часа при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этоксиметил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (6,6 мг, 8,31 мкмоль, выход 8,57%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,52 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 2H), 7,46 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,93 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 6,62 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 5,71 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,55 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,30-4,26 (м, 1H), 3,73 (шир. с, 2H), 3,31-3,01 (шир. м, 5H), 2,74-2,67 (м, 1H), 2,60-2,57 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,09-2,07 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 734,16 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 144

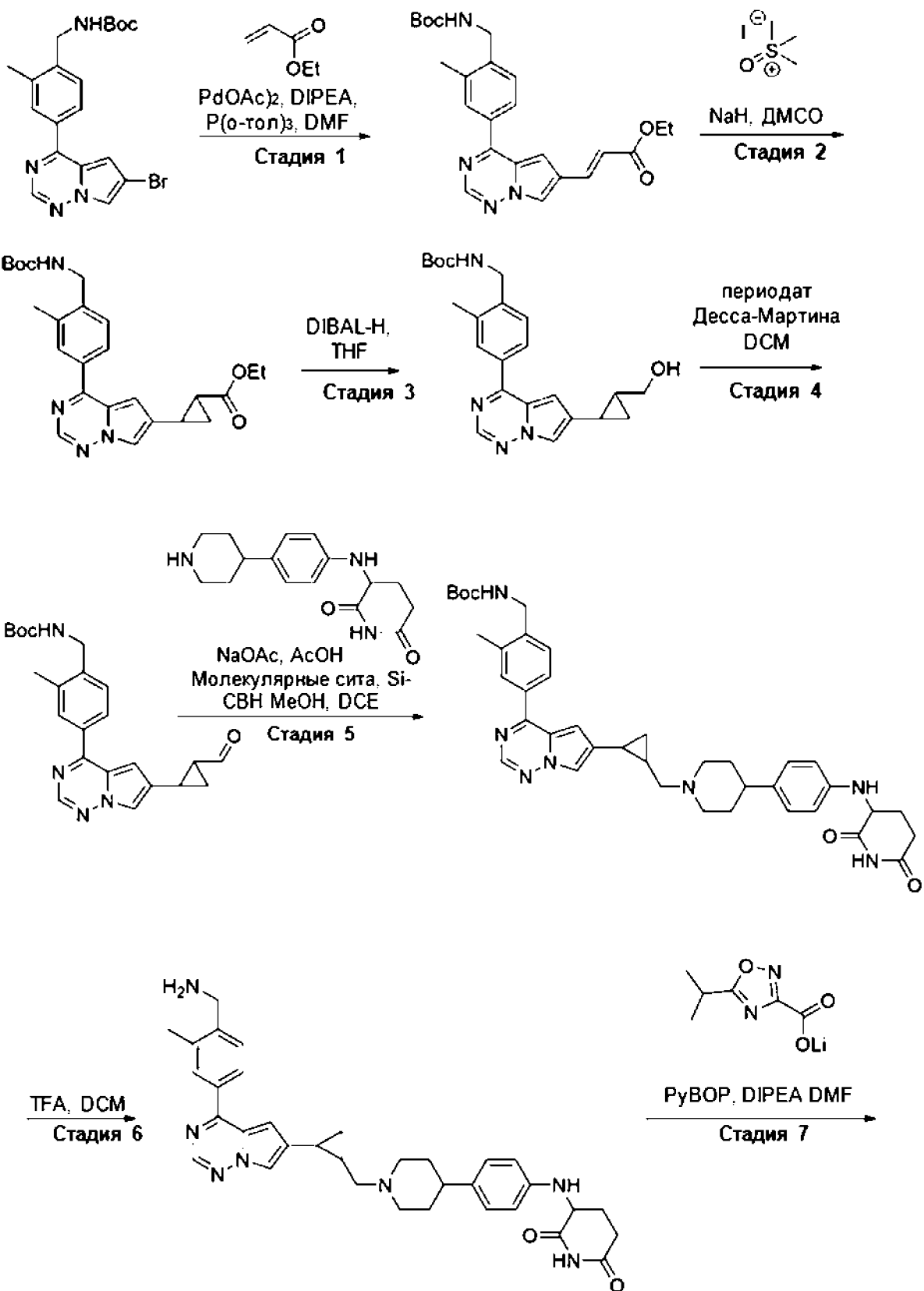
Пример 144 получали на основе синтеза примера 143

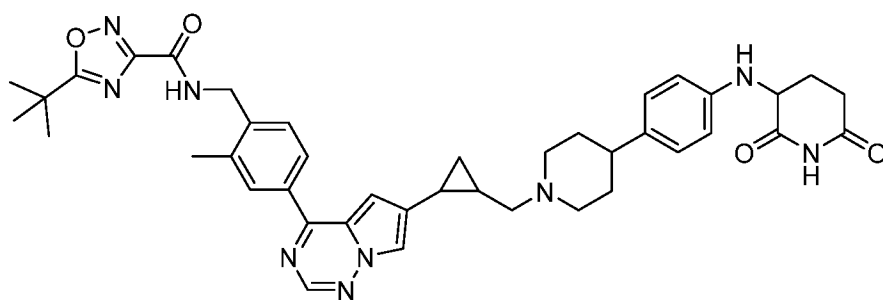


5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]этоксиметил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,76 (с, 1H), 9,62 (т, *J* = 6,1 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,96-7,92 (м, 2H), 7,49-7,39 (м, 1H), 7,31-7,11 (м, 5H), 4,60 (с, 2H), 4,56 (д, *J* = 6,1 Гц, 2H), 3,82-3,71 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 2H), 2,98-2,94 (м, 2H), 2,67-2,65 (м, 2H), 2,54-2,51 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,40-2,37 (м, 1H), 2,22-2,03 (м, 4H), 1,71-1,59,03 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 719,45 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 145. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]циклопропил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**





### Стадия-1:

Раствор трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (7 г, 16,77 ммоль), этилпроп-2-еноата (5,04 г, 50,32 ммоль, 5,45 мл) и DIPEA (21,68 г, 167,75 ммоль, 29,22 мл) в DMF (70 мл) продували газообразным аргоном в течение 15 минут. После этого добавляли ацетат палладия (37,66 мг, 167,75 мкмоль) и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (100 мл × 3). Фильтрат промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением этил(E)-3-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]проп-2-еноата (4,6 г, 10,18 ммоль, выход 60,67%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 437,29 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

Раствор триметилсульфония йодида (4,54 г, 20,61 ммоль) в THF (20 мл) продували газообразным аргоном. Гидрид натрия (60% дисперсия в масле) (412,16 мг, 17,18 ммоль) добавляли к раствору при 20°C и полученную смесь перемешивали при 27°C в течение 40 минут. После этого по каплям добавляли этил(E)-3-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]проп-2-еноат (3 г, 6,87 ммоль) в ДМСО (50 мл) и THF (20 мл) и реакцию смесь далее перемешивали при 27°C в течение 16 часов. После завершения реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 2). Фильтрат промывали ледяной водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Затем органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением этил-2-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]циклопропанкарбоксилата (1,8 г, 3,84 ммоль, выход 55,91%) в виде желтого твердого

вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  451,28 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

DIBAL-H (25% в толуоле) (1,66 г, 11,66 ммоль) добавляли к раствору этил-2-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]циклопропанкарбоксилата (1,5 г, 3,33 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 2). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[2-(гидроксиметил)циклопропил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1 г, 2,25 ммоль, выход 67,69%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  409,26 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

Периодинан Десса-Мартина (3,64 г, 8,58 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[2-(гидроксиметил)циклопропил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1 г, 2,45 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и гасили 1:1 раствором бикарбоната и сульфата натрия. Смесь затем экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 2) и промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(2-формилциклопропил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,9 г, 1,76 ммоль, выход 71,85%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  407,27 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (276,49 мг, 688,85 мкмоль) в метаноле (5 мл) и 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) добавляли ацетат натрия (84,76 мг, 1,03 ммоль), уксусную кислоту (62,05 мг, 1,03 ммоль, 59,10 мкл) и молекулярные сита (0,15 г, 344,42 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут перед добавлением трет-бутил-N-[[4-[6-(2-формилциклопропил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,14 г, 344,42 мкмоль) и реакцию смесь нагревали при 70°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли Si-CBH (0,15 г, 2,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4

часов, при этом за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-10% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]циклопропил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,1 г, 141,61 мкмоль, выход 41,12%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  678,42 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

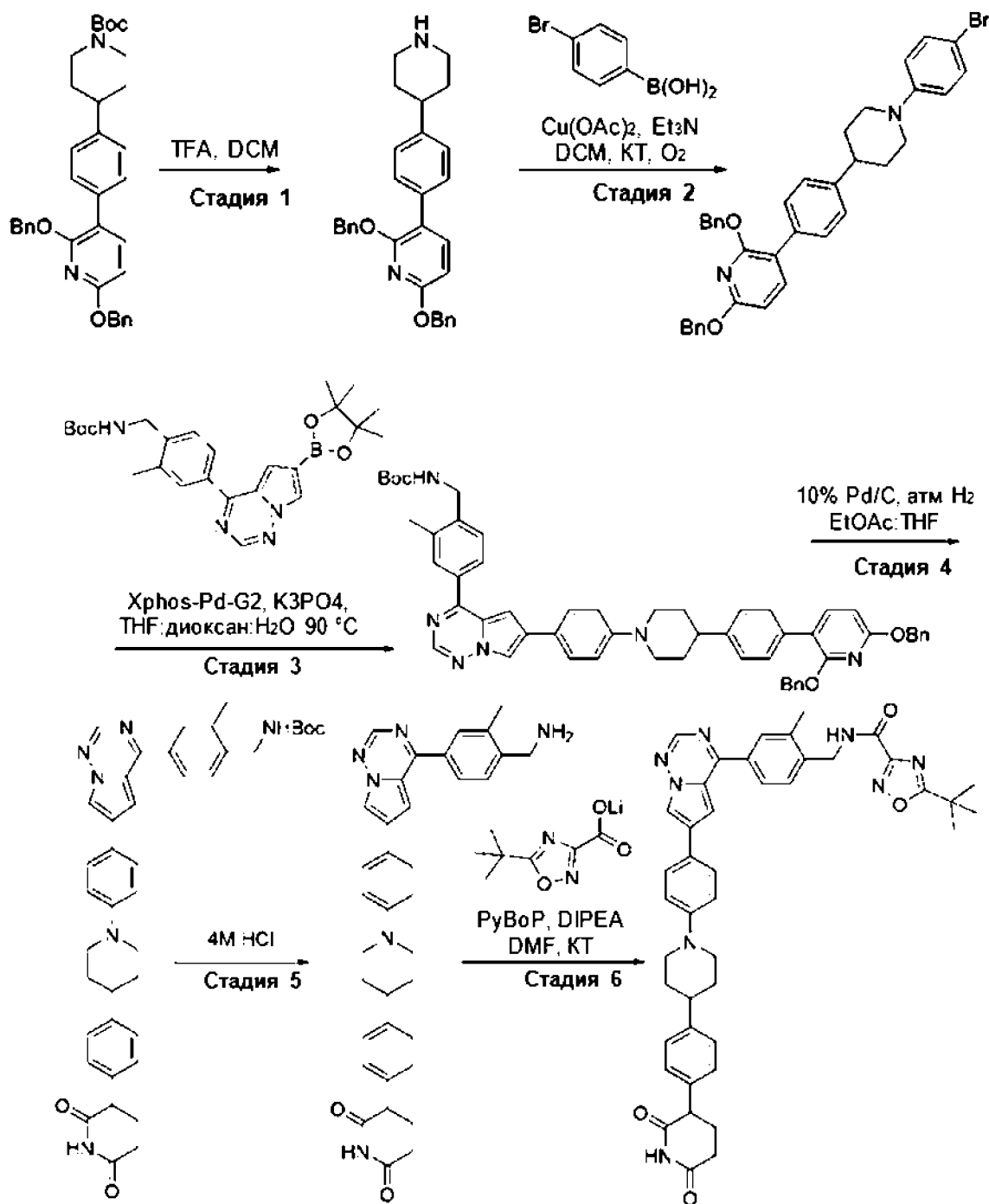
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]циклопропил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,1 г, 147,53 мкмоль) в DCM (5 мл) по каплям добавляли 4 M HCl в диоксане (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при 27°C в течение 3 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением твердой 3-[4-[1-[[2-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]циклопропил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,090 г, 142,54 мкмоль, выход 96,62%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  578,23 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-7:

К раствору 3-[4-[1-[[2-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]циклопропил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионо (0,09 г, 146,54 мкмоль, HCl соль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (51,91 мг, 293,08 мкмоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (113,64 мг, 879,24 мкмоль, 153,15 мкл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. После этого добавляли RuBOP (152,52 мг, 293,08 мкмоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакции неочищенный продукт очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соли 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]циклопропил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидмуравьиной кислоты (25 мг, 31,50 мкмоль, выход 21,50%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,76 (с, 1H), 9,51 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,44 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,97-6,93 (м, 3H), 6,60 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,64 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 2H), 2,80-2,55 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,40-2,15 (м, 3H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,90-1,80 (м,

2H), 1,75-1,55 (м, 5H), 1,44 (с, 9H), 1,06-1,04 (м, 1H), 0,93-0,90 (м, 1H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  730,21 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 146. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**



**Стадия-1:**

К перемешанному раствору трет-бутил-4-[4-(2,6-добензилокси-3-

пиридил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 1,82 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (7,40 г, 64,90 ммоль, 5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении; остаток растирали с эфиром с получением 2,6-дibenзилокси-3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиридина (1 г, выход 95,9%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  451,26 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадия-2:

Перемешанный раствор трет-бутил-4-[4-(2,6-дibenзилокси-3-пиридил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 1,82 ммоль) и триэтиламина (1,84 г, 18,16 ммоль, 2,53 мл) в DCM (20 мл) при комнатной температуре продували кислородом. Добавляли (4-бромфенил)бороновую кислоту (729,36 мг, 3,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли диацетат меди (659,66 мг, 3,63 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду и экстрагирование проводили с использованием EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,6-дibenзилокси-3-[4-[1-(4-бромфенил)-4-пиперидил]фенил]пиридина (1 г, выход 68,3%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  607,05 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадия-3:

Перемешанный раствор 2,6-дibenзилокси-3-[4-[1-(4-бромфенил)-4-пиперидил]фенил]пиридина (0,450, 743,11 мкмоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) при комнатной температуре продували аргоном в течение 10 мин. Добавляли трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (690,15 мг, 1,49 ммоль) и трикалийфосфат (473,21 мг, 2,23 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. XPhos Pd G2 (58,47 мг, 74,31 мкмоль) добавляли и реакцию перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Остаток гасили водой (60 мл) и экстрагирование проводили с использованием EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-(2,6-дibenзилокси-3-пиридил)фенил]-1-пиперидил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,3 г, 278,08 мкмоль, выход 37,42%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$



863,46 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,61 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (ушир. с, 1H), 7,80 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,73 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,52-7,21 (м, 18H), 7,05 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,55 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,23 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,90-3,93 (м, 1H), 2,86-2,67 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,92-1,78 (м, 2H), 1,43 (с, 13H).

#### Стадия-4

К перемешанному трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-добензилокси-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамату (0,280 г, 324,43 мкмоль) в этилацетате (5 мл) и THF (5 мл) при комнатной температуре добавляли палладий на углеродном носителе (0,280 г, 2,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (60 мг, выход 14,5%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 685,22 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

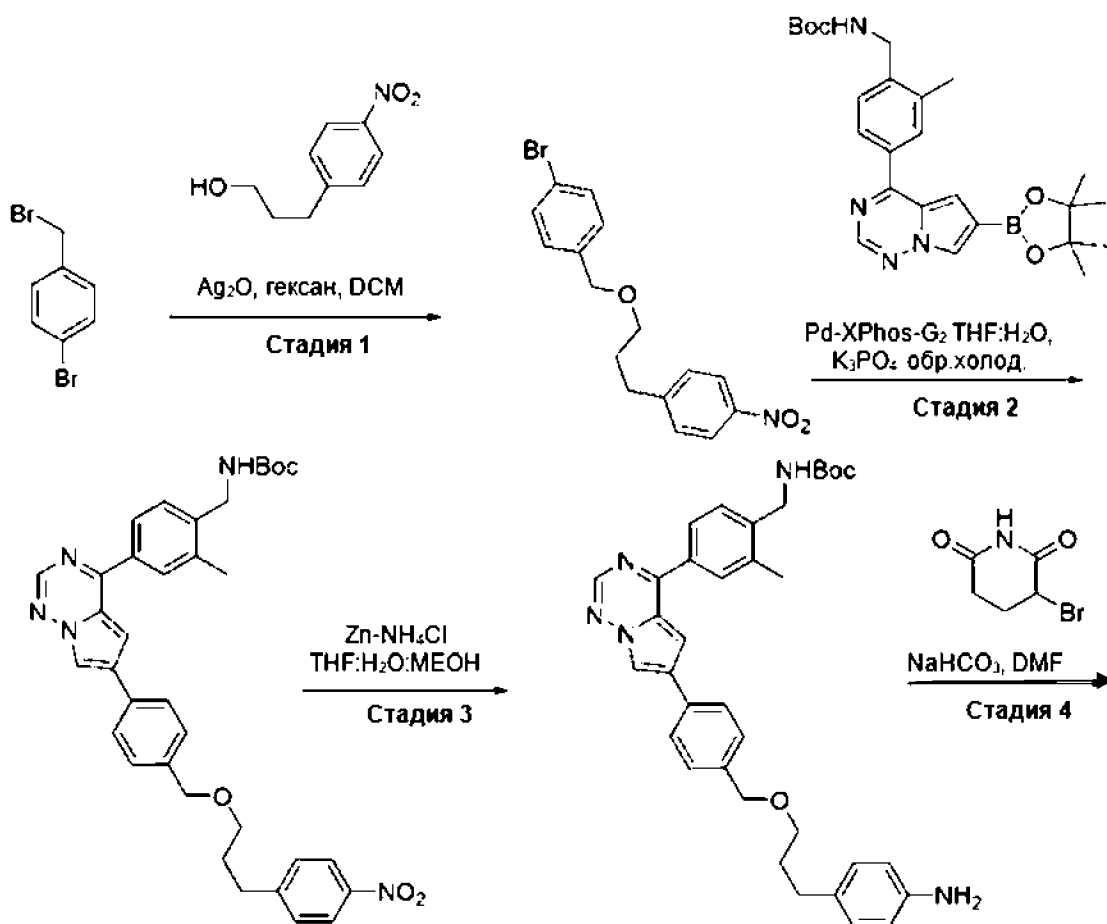
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,06 г, 87,61 мкмоль) в DCM (2 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. При выпаривании и последующем растирании с эфиром получали 3-[4-[1-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (50 мг, выход 53,5%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 585,41 [M+H]<sup>+</sup>.

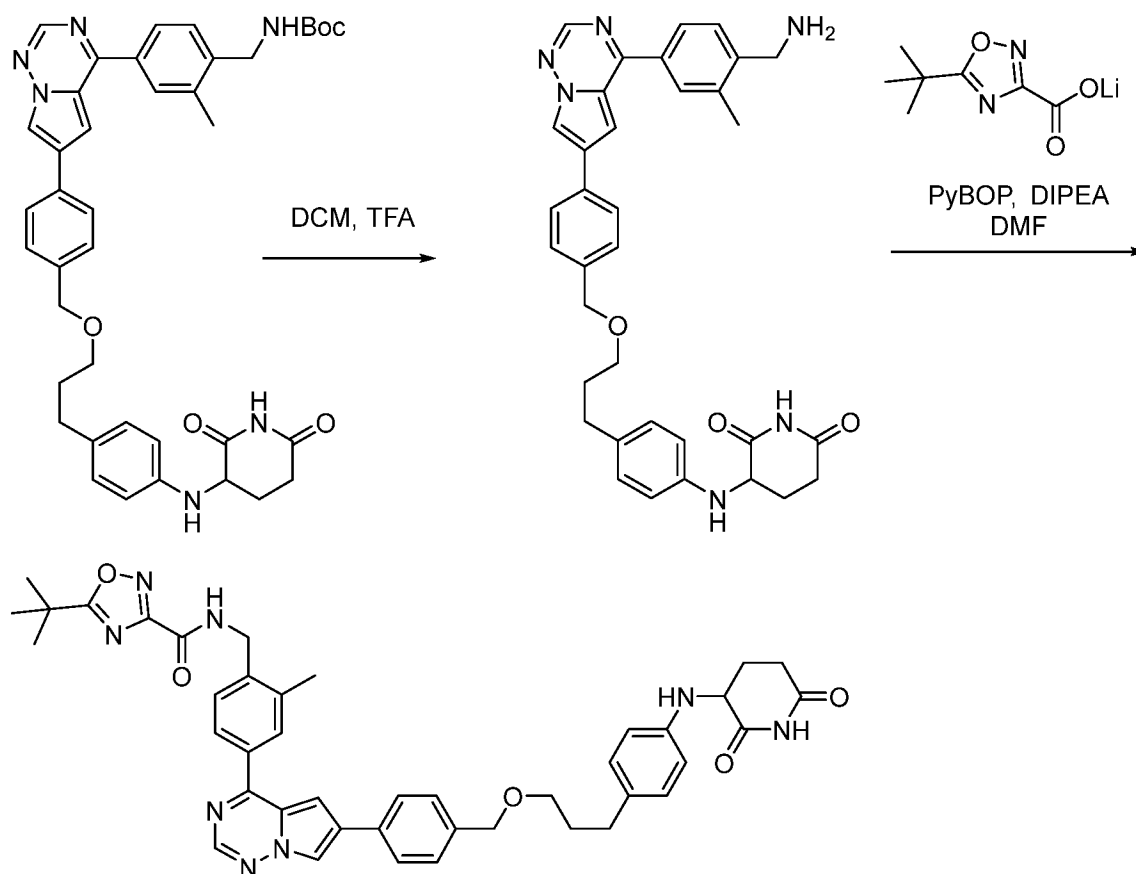
#### Стадия-6:

К перемешанному раствору 3-[4-[1-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-диона (0,06 г, 102,62 мкмоль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (36,14 мг, 205,23 мкмоль) в DMF (2 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (132,62 мг, 1,03 ммоль, 178,74 мкл). К реакционной смеси добавляли бензотриазол-1-илокси(трипирролидин-1-ил)фосфоний;гексафторфосфат (106,80 мг, 205,23 мкмоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали с помощью преп.- ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-

N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (20,5 мг, выход 24%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,82 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,04 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,85 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,27-7,16 (м, 6H), 4,57 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 3,91-3,81 (м, 4H), 2,97 (шир. с, 2H), 2,76-2,62 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,20-2,16 (м, 1H), 2,06-2,01 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  737,14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 147. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропоксиметил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**





#### Стадия-1:

В сосуд объемом 30 мл, содержащий 3-(4-нитрофенил)пропан-1-ол (1 г, 5,52 ммоль) и 1-бром-4-(бромметил)бензол (2,07 г, 8,28 ммоль) в DCM (5 мл) и гексане (5 мл), добавляли оксид серебра (2,05 г, 16,56 ммоль) в инертной атмосфере. Добавляли молекулярные сита (1 г, 5,52 ммоль) и дегазировали, а затем сосуд нагревали при 60°C в течение 16 часов в темноте. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали DCM и полученный фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш) с получением 1-[3-[(4-бромфенил)метокси]пропил]-4-нитробензола (1,1 г, 2,80 ммоль, выход 50,65%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 350,32 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

В круглодонную колбу объемом 10 мл, содержащую раствор трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,2 г, 430,70 мкмоль) и 1-[3-[(4-бромфенил)метокси]пропил]-4-нитробензола (181,00 мг, 516,84 мкмоль) в диоксане (2,50 мл), добавляли трехосновный безводный фосфат калия (228,56 мг, 1,08 ммоль) в воде (2,50 мл) и продували аргоном в течение 10 минут. Затем добавляли Xphos Pd G2 (36,46 мг, 46,33 мкмоль) и дегазировали. Реакционную смесь затем нагревали до 90°C и поддерживали эту температуру в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь гасили водой и экстрагировали с помощью

этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[4-[3-(4-нитрофенил)пропоксиметил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,2 г, 302,78 мкмоль, выход 70,30%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 608,22 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[4-[3-(4-нитрофенил)пропоксиметил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,250 г, 411,39 мкмоль) в воде (2 мл) добавляли хлорид аммония (176,04 мг, 3,29 ммоль, 115,06 мкл) и цинковую пыль (3,29 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали DCM. Фильтрат концентрировали и неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 15% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[3-(4-аминофенил)пропоксиметил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,12 г, 145,40 мкмоль, выход 35,34%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 578,50 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[3-(4-аминофенил)пропоксиметил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (150 мг, 259,64 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли бикарбонат натрия (174,49 мг, 2,08 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. К реакционной смеси добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (199,42 мг, 1,04 ммоль) и нагревали при 80 °С в герметичной пробирке в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-70% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропоксиметил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,1 г, 139,37 мкмоль, выход 53,68%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 689,42 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

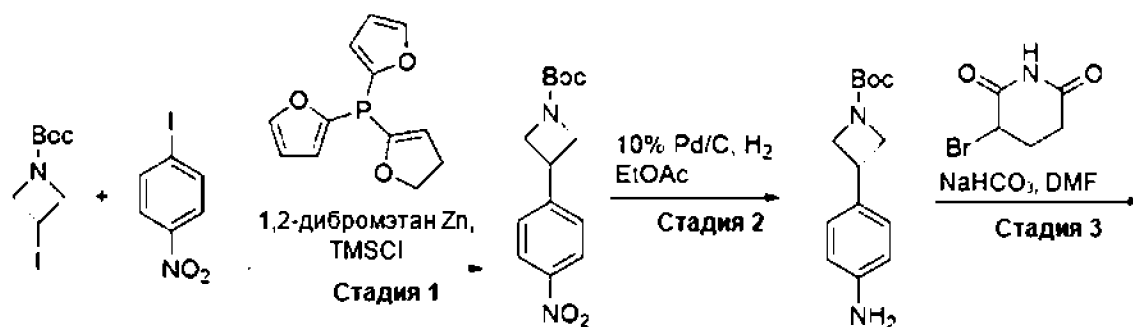
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропоксиметил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,075 г, 108,88 мкмоль) в DCM (2 мл) добавляли

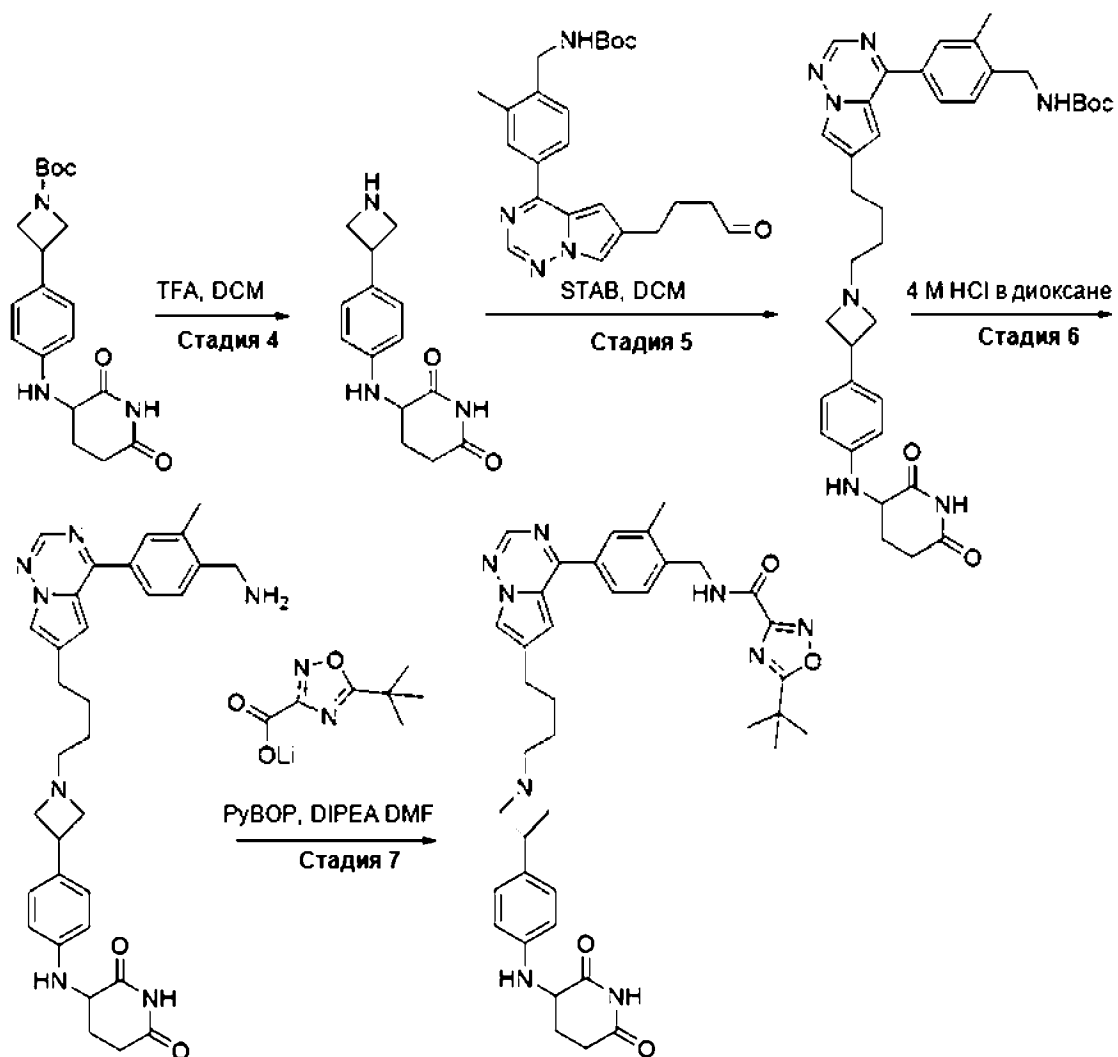
трифторуксусную кислоту (248,30 мг, 2,18 ммоль, 167,77 мкл) в инертной атмосфере. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением соли 3-[4-[3-[[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]метокси]пропил]анилино]пиперидин-2,6-дион трифторуксусной кислоты (0,070 г, 93,64 мкмоль, выход 86,00%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 589,41 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

К перемешанному раствору (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (24,43 мг, 138,75 мкмоль) в DMF (4 мл) добавляли DIPEA (71,73 мг, 554,99 мкмоль, 96,67 мкл), а затем руВОР (96,27 мг, 185,00 мкмоль), затем добавляли 3-[4-[3-[[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]метокси]пропил]анилино]пиперидин-2,6-дион (0,065 г, 92,50 мкмоль, TFA соль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов. После завершения ее концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соли 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пропоксиметил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид трифторуксусной кислоты (17,6 мг, 19,88 мкмоль, выход 21,49%) в виде зеленовато-желтого полутвердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,76 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,07-8,02 (м, 2H), 7,93 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,90 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,59 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 5,62 (шир. с, 1H), 4,57 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,26-4,22 (м, 1H), 3,44-3,41 (м, 2H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,50 (с, 5H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,86-1,70 (м, 3H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 741,13 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 148 . Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]азетидин-1-ил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**





#### Стадия-1:

1,2-дибромэтан (318,28 мг, 1,69 ммоль, 0,146 мл) добавляли к энергично перемешанной суспензии цинковой пыли в THF (3,5 мл) в атмосфере азота и полученную суспензию нагревали при 55°C в течение 10 минут. Хлор(триметил)силан (172,91 мг, 1,59 ммоль, 0,202 мл) в THF (1,75 мл) добавляли при комнатной температуре, и после перемешивания в течение 4 минут по каплям добавляли раствор трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилата (3 г, 10,60 ммоль) в THF (3,5 мл) в течение 15 минут. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она;палладий (0,155 г, 169,27 мкмоль) и трис(2-фурил)фосфан (0,143 г, 615,92 мкмоль), а затем 1-йод-4-нитробензола (2,9 г, 11,65 ммоль) в THF (18 мл). Полученную смесь нагревали при 55°C в течение 16 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагирование проводили с использованием этилацетата (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 10% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-3-(4-нитрофенил)азетидин-1-карбоксилата (1,8 г, 5,81 ммоль, выход 49,88%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  264,11 [M+H]<sup>+</sup>

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-3-(4-нитрофенил)азетидин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,80 ммоль) в этилацетате (5 мл) при комнатной температуре добавляли палладий (0,3 г, 2,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь затем фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(4-аминофенил)азетидин-1-карбоксилата (0,45 г, выход 79,5%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  249,26 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-3-(4-аминофенил)азетидин-1-карбоксилата (450 мг, 1,81 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диола (1,04 г, 5,44 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли гидрокарбонат натрия (913,41 мг, 10,87 ммоль, 422,87 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в 100 мл холодной воды и образовывался твердый осадок, который фильтровали. Этот осадок сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]азетидин-1-карбоксилата (520 мг, 1,27 ммоль, выход 70,26%) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  358,25 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору трет-бутил-3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]азетидин-1-карбоксилата (520 мг, 1,45 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (222,00 мг, 1,95 ммоль, 0,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный материал растирали с Et<sub>2</sub>O с получением соли 3-[4-(азетидин-3-ил)анилино]пиперидин-2,6-дионтрифторуксусной кислоты (500 мг, 1,30 ммоль, выход 90,03%) в виде черно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  260,48 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору соли 3-[4-(азетидин-3-ил)анилино]пиперидин-2,6-дионтрифторуксусной кислоты (0,15 г, 401,79 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли триэтиламин (40,66 мг, 401,79 мкмоль, 56,00 мкл) и реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4-оксобутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (164,13 мг, 401,79 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (85,16 мг, 401,79 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали DCM. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]азетидин-1-ил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,3 г, выход 90,8%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  650,49 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-6:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]азетидин-1-ил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,150 г, 230,13 мкмоль) в DCM (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли 4,0 М хлороводород в диоксане (800,00 мг, 21,94 ммоль, 1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и промывали эфиром с получением 3-[4-[1-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутил]азетидин-3-ил]анилино]пиперидин-2,6-диона (0,1 г, выход 70,7%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  550,55 [M-H]<sup>-</sup>.

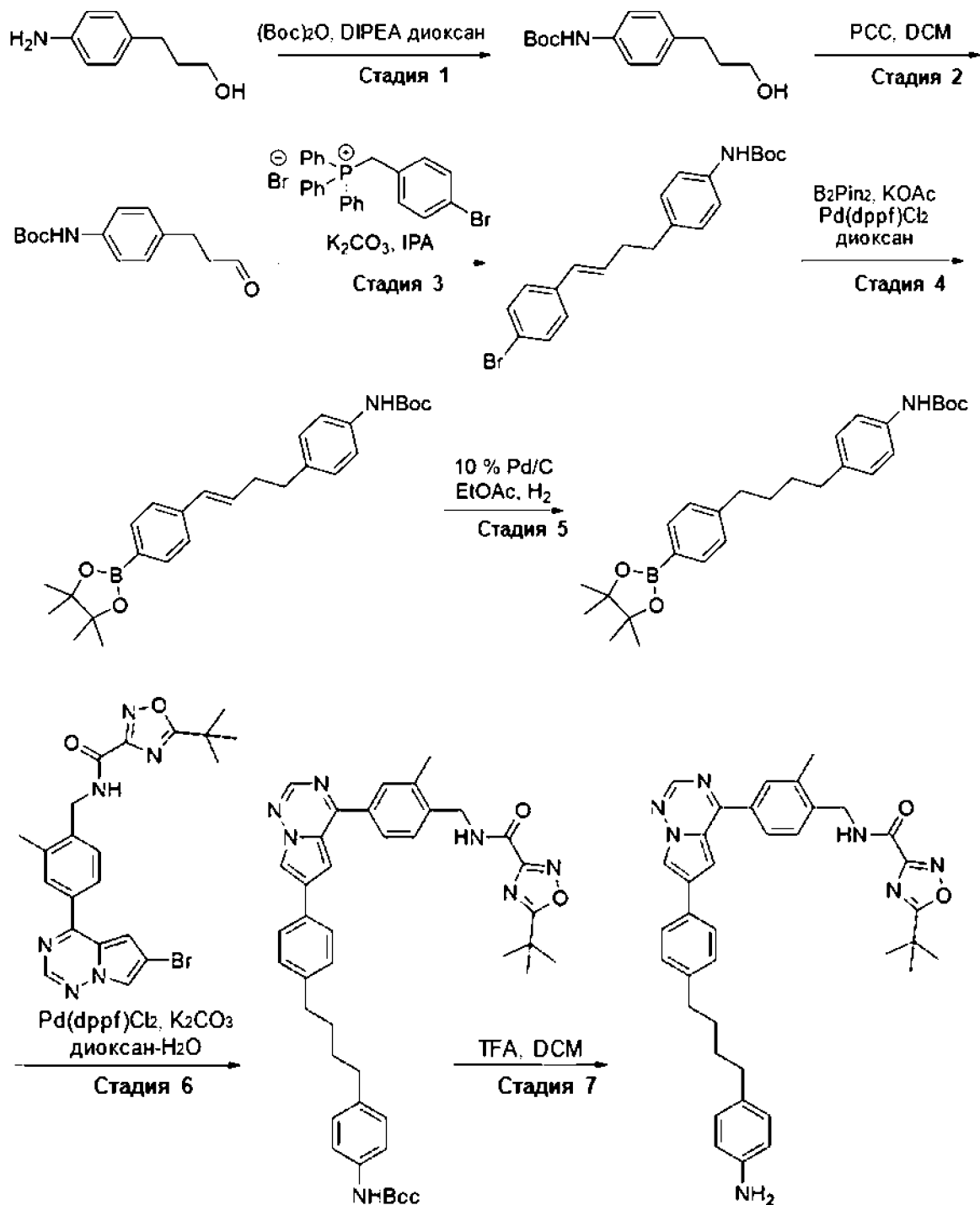
#### Стадия-7:

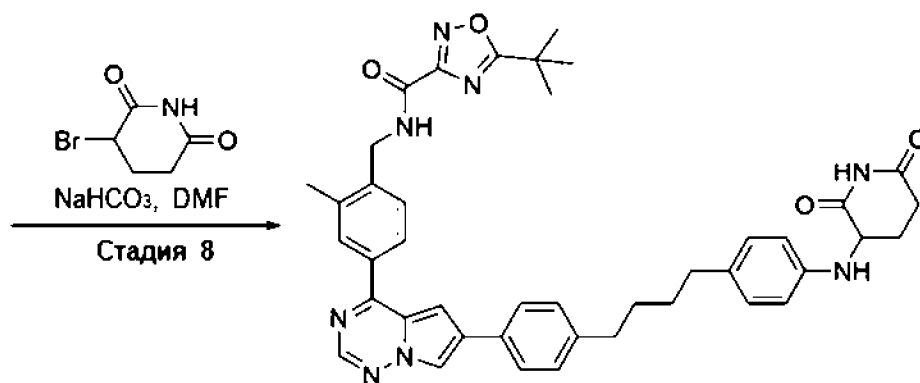
К перемешанному раствору 3-[4-[1-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутил]азетидин-3-ил]анилино]пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (0,150 г, 255,04 мкмоль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (95,76 мг, 543,79 мкмоль) в DMF (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (35,14 мг, 271,90 мкмоль, 47,36 мкл) и бензотриазол-1-илокси(трипирролидин-1-ил)фосфонийгексафторфосфат (141,49 мг, 271,90 мкмоль) к реакционной смеси при той же температуре, а затем перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный материал очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]азетидин-1-ил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,022 г, 30,44 мкмоль, выход 11,20%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,78 (с, 1H), 9,65 (шир. с, 1H), 9,52 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,45 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,09 (шир. с, 1H), 6,70-6,66 (м,



2H), 4,55 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,34-4,32 (м, 2H), 4,24-4,12 (м, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 2H), 2,76-2,60 (м, 5H), 2,46 (с, 3H), 2,32-2,26 (м, 1H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 2H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  702,34 [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 149. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]бутил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**





### Стадия-1:

К перемешанному раствору 3-(4-аминофенил)пропан-1-ола (1,2 г, 7,94 ммоль) в 1-4 диоксане (15 мл) добавляли DIPEA (6,15 г, 47,62 ммоль, 8,29 мл), трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (2,60 г, 11,90 ммоль, 2,73 мл) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, при этом за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь разводили холодной водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[4-(3-гидроксипропил)фенил]карбамата (1,8 г, 6,45 ммоль, выход 81,22%) в виде жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,19 (с, 1H), 7,33 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,05 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,42 (т, *J* = 5,2 Гц, 1Гц), 3,40-3,31 (м, 2H), 2,53-2,49 (м, 2H), 1,69-1,62 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[4-(3-гидроксипропил)фенил]карбамата (1,2 г, 4,77 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли целит (1,2 г, 4,77 ммоль), а затем пиридиний хлорхромат, 98% (2,06 г, 9,55 ммоль), в атмосфере азота при 0°C. Затем реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа, при этом за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали DCM (200 мл). Фильтрат выпаривали досуха с получением трет-бутил-N-[4-(3-оксопропил)фенил]карбамата (0,6 г, 2,05 ммоль, выход 42,84%) в виде камедообразного соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,69 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 7,33 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,08 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 2,78-2,71 (м, 4H), 1,46 (с, 9H).

### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[4-(3-оксопропил)фенил]карбамата (0,9 г, 3,61 ммоль) в изопропиловом спирте (10 мл) добавляли карбонат калия, безводный, 99%

(1,50 г, 10,83 ммоль), а затем (4-бромбензил)трифенилфосфоний бромид (1,85 г, 3,61 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 16 часов и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь выпаривали досуха и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-5% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[4-[(E)-4-(4-бромфенил)бут-3-енил]фенил]карбамата (0,9 г, 1,90 ммоль, выход 52,67%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 346,29 [M-56+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[4-[(E)-4-(4-бромфенил)бут-3-енил]фенил]карбамата (0,25 г, 621,39 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (236,69 мг, 932,08 мкмоль), ацетат калия (182,95 мг, 1,86 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 минут. Затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (45,47 мг, 62,14 мкмоль) и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником при 100°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции смесь разводили этилацетатом и фильтровали через слой целита. Затем фильтрат промывали солевым раствором и органический слой концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали на Biotage® Isolera (0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[4-[(E)-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]бут-3-енил]фенил]карбамата (0,25 г, 534,06 мкмоль, выход 85,95%). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 448,58 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[4-[(E)-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]бут-3-енил]фенил]карбамата (0,250 г, 556,31 мкмоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 10 вес.% палладий на углеродном носителе, тип 487, сухой (59,20 мг, 556,31 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 часов при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали на Biotage® Isolera с получением трет-бутил-N-[4-[4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]бутил]фенил]карбамата (0,2 г, 332,30 мкмоль, выход 59,73%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 352,51 [M-100+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

К перемешанному раствору N-[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-

метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,05 г, 106,53 мкмоль) и трет-бутил-N-[4-[4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]бутил]фенил]карбамата (72,13 мг, 159,80 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли карбонат калия, безводный, 99% (29,45 мг, 213,07 мкмоль) в воде (2 мл). После этого добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,80 мг, 10,65 мкмоль) и смесь продували аргоном в течение 10-15 минут. Затем ее нагревали при 80°C в течение 8 часов при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции ее концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[4-[4-[4-[4-[(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]бутил]фенил]карбамата (0,05 г, 39,22 мкмоль, выход 36,82%). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 712,14 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-7:

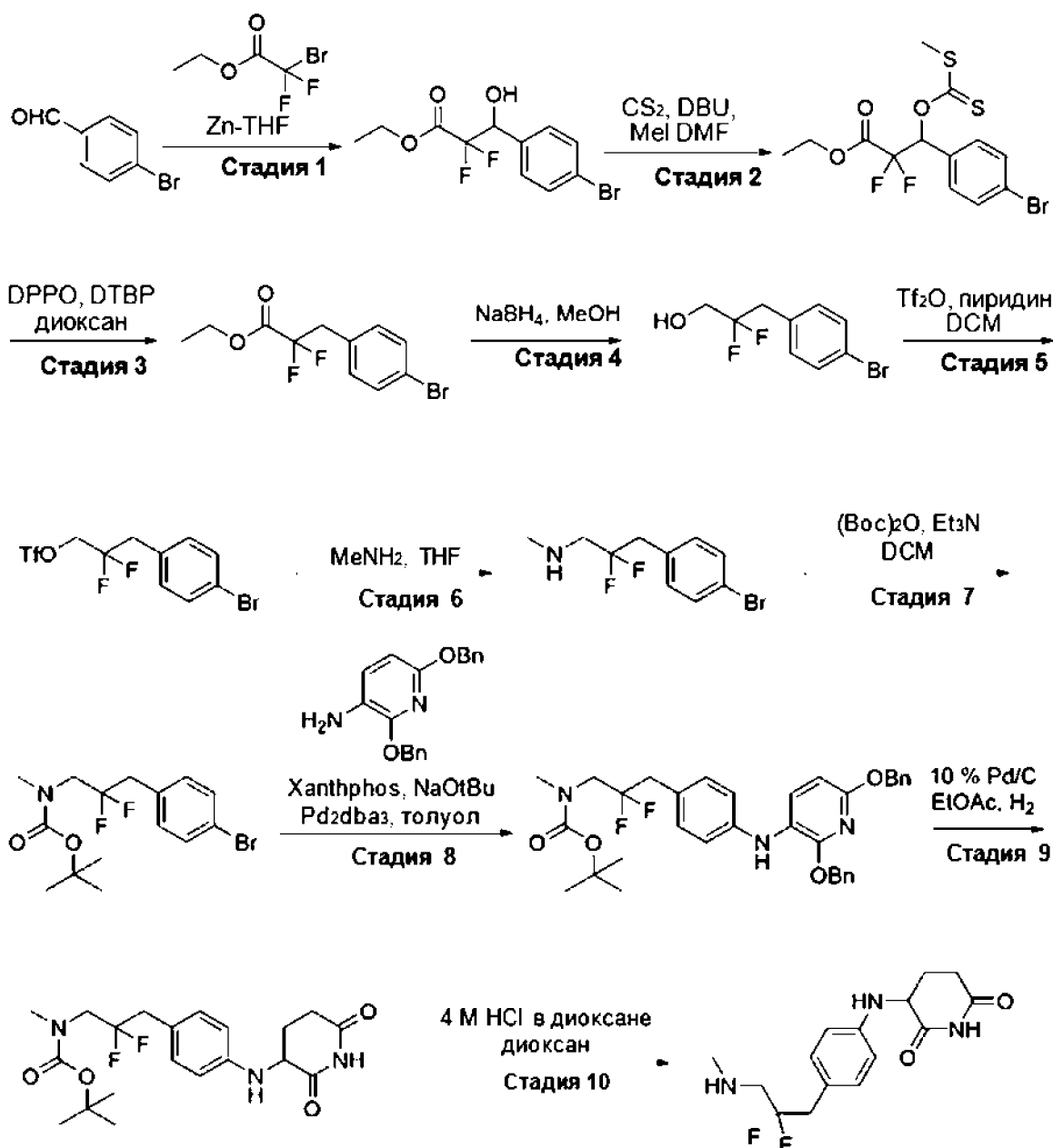
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[4-[4-[4-[4-[(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]фенил]бутил]фенил]карбамата (0,300 г, 420,25 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (479,18 мг, 4,20 ммоль, 323,77 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при 40°C. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растирали с толуолом и диэтиловым эфиром с получением N-[[4-[6-[4-[4-(4-аминофенил)бутил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (0,27 г, 293,09 мкмоль, выход 69,74%) в виде коричневой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 614,73 [M+H]<sup>+</sup>.

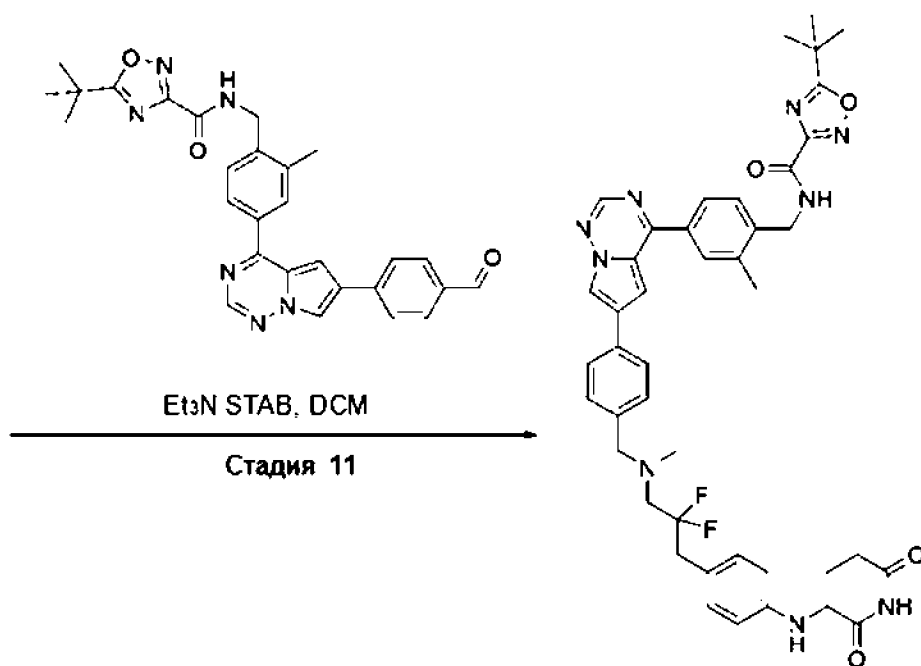
#### Стадия-8:

В круглодонной колбе объемом 25 мл к раствору N-[[4-[6-[4-[4-(4-аминофенил)бутил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (0,150 г, 206,11 мкмоль) в DMF (4 мл) добавляли бикарбонат натрия (138,52 мг, 1,65 ммоль). Смесь продували газообразным азотом в течение 10 минут перед добавлением 3-бромпиперидин-2,6-диона (118,72 мг, 618,32 мкмоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат промывали солевым раствором и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соли 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]бутил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-

метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидмуравьиной кислоты (12 мг, 15,40 мкмоль, выход 7,47%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,06-8,01(м, 2H), 7,83 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 6,89 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,58 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,61 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,24 (с, 1H), 2,73-2,52 (м, 4H), 2,50 (с, 5H), 2,08-2,07 (м, 1H), 1,85-1,82 (м, 1H), 1,59-1,54 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  725,21 [M+H] $^+$ .

**Пример 150. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-2,2-дифторпропил]-метиламино]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**





#### Стадия-1:

К перемешанному раствору цинка (21,21 г, 324,29 ммоль) в THF (300 мл) по каплям добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (59,24 г, 291,86 ммоль, 37,50 мл) при 0°C и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Затем по каплям добавляли 4-бромбензальдегид (30,0 г, 162,15 ммоль) в THF (30 мл) при комнатной температуре и реакцию смесь нагревали при 55°C в течение 3 часов, при этом за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции раствор охлаждали до 25°C, разводили этилацетатом (50 мл), промывали 1 М раствором KHSO<sub>4</sub> (2 × 50 мл) и соевым раствором (50 мл). Затем его сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 100-200 меш, 35% этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-3-(4-бромфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (20,0 г, 58,23 ммоль, выход 35,91%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,26-7,19 (м, 2H), 5,11-5,06 (м, 1H), 4,27-4,22 (м, 2H), 2,75-2,69 (м, 1H), 1,26-1,22 (м, 3H).

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору этил-3-(4-бромфенил)-2,2-дифтор-3-гидроксипропаноата (10 г, 32,35 ммоль) в DMF (100 мл) последовательно добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (29,55 г, 194,11 ммоль, 28,97 мл) и метандитион (24,63 г, 323,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре перед добавлением йодметана (41,33 г, 291,16 ммоль, 18,13 мл) и смесь перемешивали еще 1,5 часа при этой температуре. Затем реакцию смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали соевым

раствором и сушили над безводным сульфатом натрия с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния 100-200 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-3-(4-бромфенил)-2,2-дифтор-3-метилсульфанилкарботиоилоксипропаноата (9 г, 15,78 ммоль, выход 48,77%) в виде желтой жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,53 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,32-7,29 (м, 2H), 6,94-6,88 (м, 1H), 4,37-4,30 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,31 (т,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

#### Стадия-3:

Раствор этил-3-(4-бромфенил)-2,2-дифтор-3-метилсульфанилкарботиоилоксипропаноата (2 г, 5,01 ммоль), фенилфосфоноилбензола (2,53 г, 12,52 ммоль) и 2-трет-бутилперокси-2-метилпропана (732,47 мг, 5,01 ммоль) в 1,4 диоксане (20 мл) перемешивали в течение 16 часов при 100°C, при этом за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли холодную воду и ее экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Затем ее фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш) с получением этил-3-(4-бромфенил)-2,2-дифторпропаноата (1,2 г, 4,09 ммоль, выход 81,73%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  265,31 [ $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

Раствор этил-3-(4-бромфенил)-2,2-дифторпропаноата (1,5 г, 5,12 ммоль), боргидрида натрия (1,94 г, 51,18 ммоль) в метаноле (15 мл) перемешивали в течение 16 часов при 45°C. ТСХ использовали для наблюдения за ходом реакции. После завершения реакции ее концентрировали *в вакууме*, разводили холодной водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш) с получением 3-(4-бромфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола (1,050 г, 4,18 ммоль, выход 81,72%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  251,00 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору 3-(4-бромфенил)-2,2-дифторпропан-1-ола (0,37 г, 1,47 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли пиридин (582,85 мг, 7,37 ммоль, 595,96 мкл) и трифторметансульфоновый ангидрид (1,04 г, 3,68 ммоль, 618,73 мкл) при 0°C. Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь затем гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и

разделяли между водой и DCM. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш, 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением [3-(4-бромфенил)-2,2-дифторпропил]трифторметансульфоната (0,32 г, 810,17 мкмоль, выход 54,98%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,51-7,49 (м, 2H), 7,15 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,41 (т,  $J=11,2$  Гц, 2H), 3,25 (т,  $J=16,0$  Гц, 2H).

#### Стадия-6:

Раствор [3-(4-бромфенил)-2,2-дифторпропил]трифторметансульфоната (0,450 г, 1,17 ммоль), метиламина (291,82 мг, 9,40 ммоль, 324,61 мкл) в THF (10 мл) перемешивали в течение 5 часов при 45°C. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь затем разводили холодной водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 3-(4-бромфенил)-2,2-дифтор-N-метилпропан-1-амина (0,300 г, 1,02 ммоль, выход 87,04%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  264,08  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия-7:

Раствор 3-(4-бромфенил)-2,2-дифтор-N-метилпропан-1-амина (0,200 г, 757,26 мкмоль), триэтиламина (153,25 мг, 1,51 ммоль, 211,09 мкл) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбоната (198,32 мг, 908,71 мкмоль, 208,54 мкл) в DCM (4 мл) перемешивали в течение 12 часов при 0-25 °C. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь затем разводили холодной водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш) с получением трет-бутил-N-[3-(4-бромфенил)-2,2-дифторпропил]-N-метилкарбамата (0,270 г, 726,47 мкмоль, выход 95,93%). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  264,12  $[\text{M}-100+\text{H}]^+$ .

#### Стадия-8:

Раствор трет-бутил-N-[3-(4-бромфенил)-2,2-дифторпропил]-N-метилкарбамата (0,250 г, 686,39 мкмоль), трет-бутил-N-[3-(4-бромфенил)-2,2-дифторпропил]-N-метилкарбамата (0,250 г, 686,39 мкмоль), 2-метилпропан-2-олята натрия (197,89 мг, 2,06 ммоль), Xantphos (79,43 мг, 137,28 мкмоль) и (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она;палладия (62,85 мг, 68,64 мкмоль) в толуоле (5 мл) продували газообразным аргоном в



течение 10 минут. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 16 часов при 100 °С, при этом за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции смесь разводили холодной водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения трет-бутил-N-[3-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]фенил]-2,2-дифторпропил]-N-метилкарбамата (0,325 г, 424,39 мкмоль, выход 61,83%). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  588,45 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-9:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[3-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]фенил]-2,2-дифторпропил]-N-метилкарбамата (0,100 г, 169,59 мкмоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 10 вес. % палладий на углеродном носителе (тип 487, 50 мг). Реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере водорода (давление 1 атм.) при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, который промывали метанолом. Органические вещества концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта трет-бутил-N-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-2,2-дифторпропил]-N-метилкарбамата (0,050 г, 76,56 мкмоль, выход 45,15%). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  410,40 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-10:

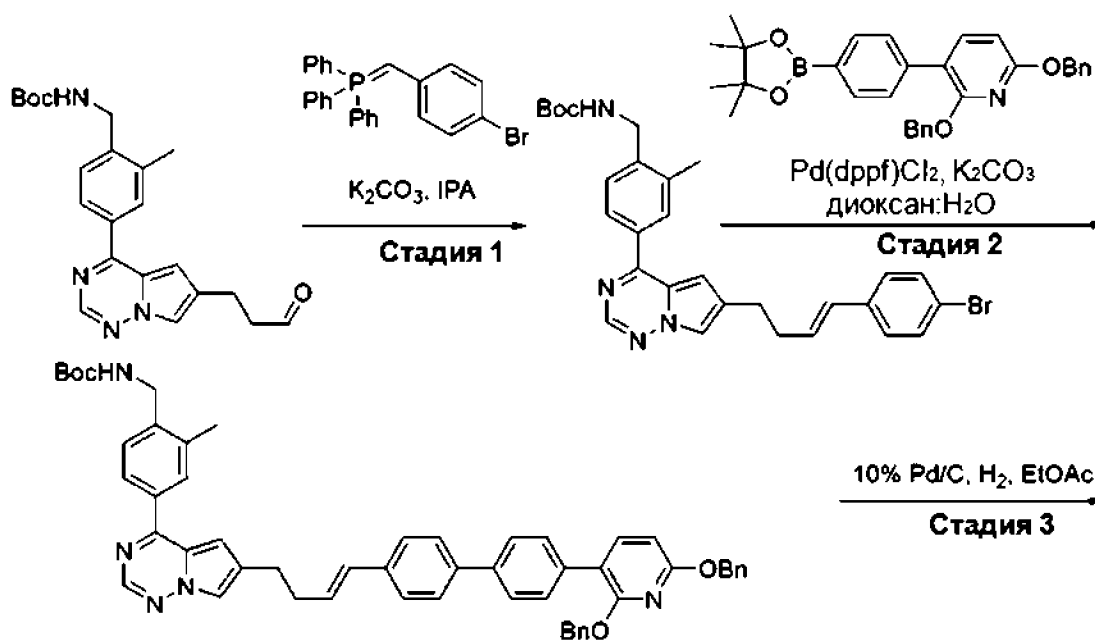
Перемешанный раствор трет-бутил-N-[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-2,2-дифторпропил]-N-метилкарбамата (0,200 г, 486,10 мкмоль) в 4 М растворе хлороводорода в диоксане (4 мл) перемешивали в течение 2 часов при 0-25 °С. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную массу концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое промывали диэтиловым эфиром с получением 3-[4-[2,2-дифтор-3-(метиламино)пропил]анилино]пиперидин-2,6-диола (0,150 г, 404,72 мкмоль, выход 83,26%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  312,42 [M+H]<sup>+</sup>.

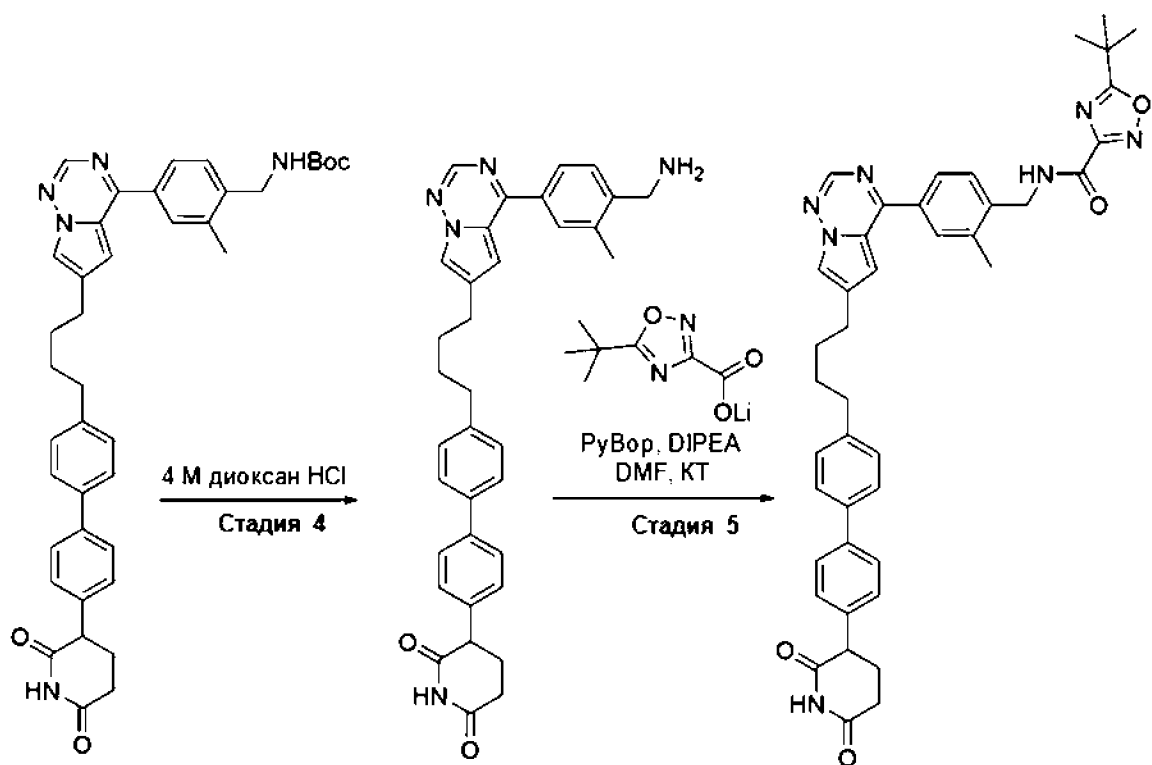
#### Стадия-11:

К перемешанному раствору 3-[4-[2,2-дифтор-3-(метиламино)пропил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,06 г, 172,52 мкмоль) в DCE (6 мл) и метаноле (2 мл) добавляли ацетат натрия (113,22 мг, 1,38 ммоль), уксусную кислоту (82,88 мг, 1,38 ммоль, 78,93 мкл) и молекулярное сито (80 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут перед добавлением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-

3-карбоксамид (93,85 мг, 189,77 мкмоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, а затем добавляли Si-CВН (50,00 мг, 862,60 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно 12 часов, при этом за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом и DCE. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 5-*tert*-бутил-N-[[4-[6-[4-[[[3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-2,2-дифторпропил]-метиламино]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (27,9 мг, 29,72 мкмоль, выход 17,23%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,75 (шир. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,07-7,99 (м, 4H), 7,66 (шир. с, 1H), 7,48 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,45 (шир. с, 1H), 6,97 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,62 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,57 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,99-3,82 (м, 2H), 3,42-3,10 (м, 5H), 2,75-2,68 (м, 3H), 2,61-2,55 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,88-1,75 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 790,16 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 151. Синтез 5-*tert*-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]фенил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**





#### Стадия-1:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(3-оксопропил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,60 г, 1,52 ммоль) в пропан-2-оле (6 мл) добавляли карбонат калия (420,43 мг, 3,04 ммоль), а затем (4-бромбензилиден)трифенил- $\lambda^5$ -фосфан (656,03 мг, 1,52 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов. После завершения реакцию смесь охлаждали, разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[(E)-4-(4-бромфенил)бут-3-енил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,50 г, 849,34 мкмоль, выход 55,84%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  547,18 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[(E)-4-(4-бромфенил)бут-3-енил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,40 г, 730,61 мкмоль) в дioxане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли 2,6-дibenзилокси-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиридин (432,58 мг, 876,74 мкмоль), а затем карбонат натрия (154,87 мг, 1,46 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут перед добавлением Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (53,46 мг, 73,06 мкмоль) и

реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Органический слой концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[(E)-4-[4-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]фенил]бут-3-енил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,30 г, 323,74 мкмоль, выход 44,31%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 834,65 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[(E)-4-[4-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]фенил]бут-3-енил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,30 г, 359,71 мкмоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 10 вес.% палладий на углеродном носителе, тип 487, сухой (306,24 мг, 2,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Органический слой концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]фенил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,15 г, 212,07 мкмоль, выход 58,96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 656,56 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]фенил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,05 г, 76,01 мкмоль) в DCM (1 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (0,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением 3-[4-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутил]фенил]фенил]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,05 г, 75,74 мкмоль, выход 99,64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 556,53 [M-H]<sup>-</sup>.

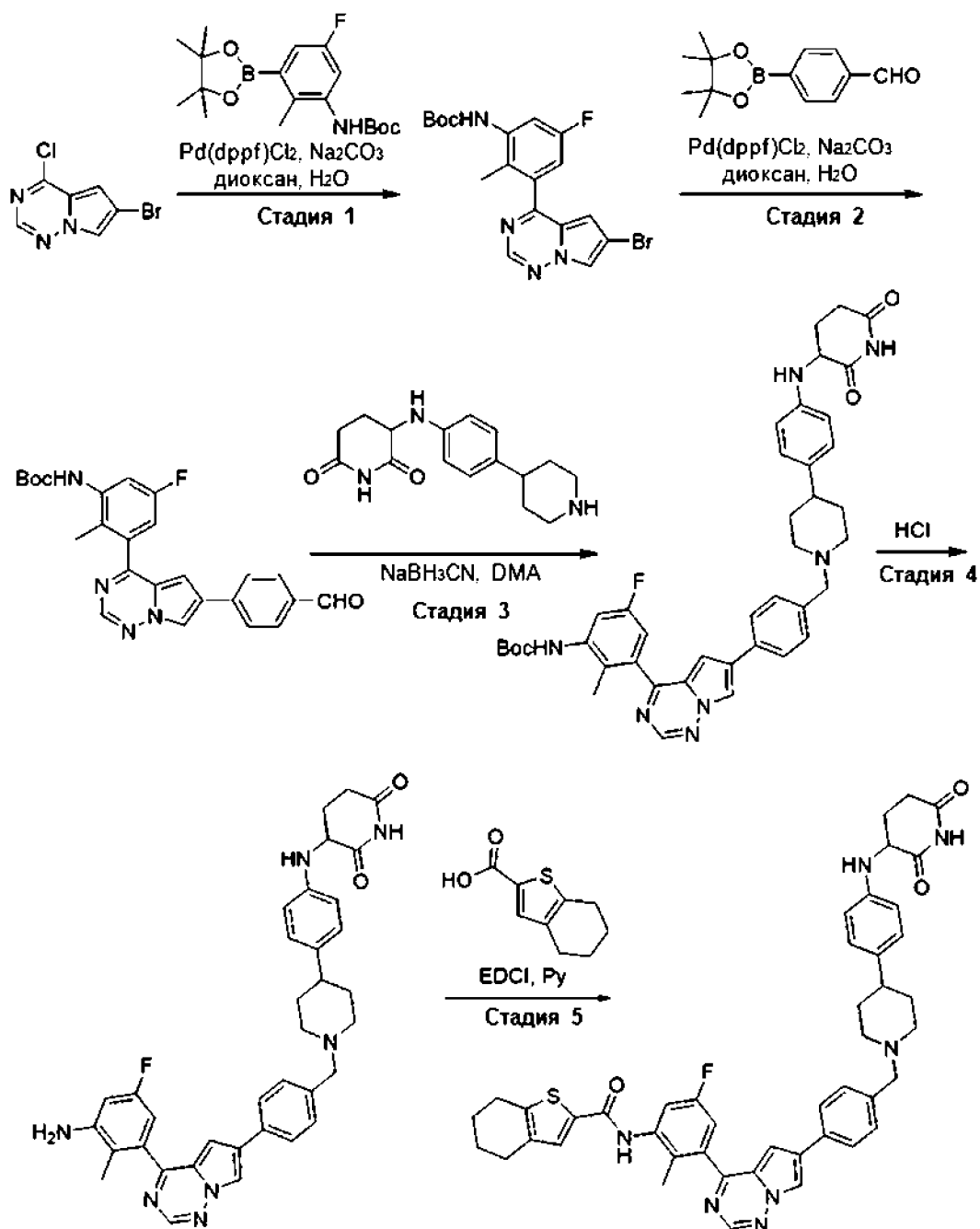
#### Стадия-5:

К перемешанному раствору 3-[4-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бутил]фенил]фенил]пиперидин-2,6-

дионовой HCl соли (0,10 г, 168,31 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилитий (61,61 мг, 349,89 мкмоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (217,53 мг, 1,68 ммоль, 293,16 мкл) при 30°C. Затем добавляли бензотриазол-1-илокси(трипирролидин-1-ил)фосфония;гексафторфосфат (175,17 мг, 336,62 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

После завершения реакции реакционную смесь разводили ледяной водой и полученное твердое вещество фильтровали с использованием спеченной воронки, промывали водой и сушили под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]фенил]бутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (24 мг, 33,22 мкмоль, выход 19,73%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,85 (с, 1H), 9,50 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,60-7,54 (м, 4H), 7,44 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,30-7,27 (м, 4H), 7,08 (с, 1H), 4,54 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,92-3,88 (м, 1H), 2,78-2,61 (м, 6H), 2,46 (с, 3H), 2,29-2,18 (м, 1H), 2,09-2,05 (м, 1H), 1,72-1,66 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 710,22 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 152. Синтез** **N-(3-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамида**



### Стадия-1:

Смесь 6-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (600 мг, 2,58 ммоль), трет-бутил(5-фтор-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамата (WO2016079669) (906,51 мг, 2,58 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (210,78 мг, 258,10 мкмоль) и карбоната калия (1,07 г, 7,74 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (4 мл) дегазировали и трижды продували газообразным азотом, а затем смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл × 3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении

с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=100/1 - 5/1) с получением трет-бутил(3-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)карбамата (670 мг, 1,41 ммоль, выход 54,47%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 421,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

Смесь трет-бутил(3-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)карбамата (670 мг, 1,59 ммоль), (4-формилфенил)бороновой кислоты (310,01 мг, 2,07 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана;дихлорметана;дихлорпалладия;железа (129,88 мг, 159,05 мкмоль) и карбоната калия (659,43 мг, 4,77 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и трижды продували газообразным азотом, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=100/1 - 3/1) с получением трет-бутил(5-фтор-3-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил)карбамата (603 мг, 1,26 ммоль, выход 79,48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 447,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К раствору трет-бутил(5-фтор-3-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил)карбамата (315 мг, 705,53 мкмоль) и 3-((4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-диона (608,22 мг, 2,12 ммоль) в DMA (3 мл) добавляли DIPEA (455,92 мг, 3,53 ммоль, 614,45 мкл) и цианоборгидрид натрия (443,37 мг, 7,06 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=100/1 - 1/2) с получением трет-бутил(3-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)карбамата (456 мг, 517,09 мкмоль, выход 73,29%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 718,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К раствору трет-бутил(3-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-фтор-

2-метилфенил)карбамата (615 мг, 856,75 мкмоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (16 эквив.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 610 мг неочищенного продукта, 500 мг которого очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: 3\_Phenomenex Luna C18 75\*30 мм\*3 мкм, подвижная фаза: [вода (0,05% HCl об./об.)-ACN]; В%: 21%-41%, 6,5 мин) с получением 3-((4-(1-(4-(4-(3-амино-5-фтор-2-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (310 мг, 462,03 мкмоль, выход 53,93%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 618,2 [M+H]<sup>+</sup>.

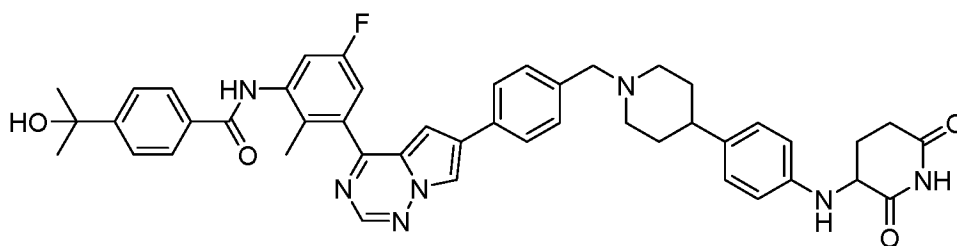
#### Стадия-5:

К раствору 3-((4-(1-(4-(4-(3-амино-5-фтор-2-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бензил)пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионо (60 мг, 97,13 мкмоль) и 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (17,70 мг, 97,13 мкмоль) в пиридине (1 мл) добавляли 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин гидрохлорид (37,24 мг, 194,26 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разводили водой (1 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (1 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Раствор неочищенного продукта в DMF (2 мл) очищали с помощью преп.-ВЭЖХ. (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×25 мм×10 мкм, подвижная фаза: [вода (0,225% муравьиной кислоты)-ACN]; В%: 23%-53%, 10 мин)] с получением N-(3-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамидной соли трифторуксусной кислоты (22,61 мг, 26,30 мкмоль, выход 27,07%) в виде зеленого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м. д. 1,56 - 1,71 (м, 4 H) 1,71 - 1,87 (м, 6 H) 2,02 (шир. т, *J*=10,4 Гц, 2 H) 2,14 (с, 3 H) 2,58 - 2,65 (м, 5 H) 2,74 - 2,81 (м, 3 H) 2,90 (шир. д, *J*=11.2 Гц, 3 H) 4,21 - 4,33 (м, 1 H) 5,63 (шир. д, *J*=7,2 Гц, 1 H) 6,60 (д, *J*=8,8 Гц, 2 H) 6,95 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H) 7,09 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H) 7,35 (шир. д, *J*=8,0 Гц, 3 H) 7,47 - 7,55 (м, 1 H) 7,71 (с, 1 H) 7,82 (с, 2 H) 8,34 (с, 1 H) 8,66 (с, 1 H) 8,76 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H) 9,93 (с, 1 H) 10,76 (с, 1 H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 782,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 153

Пример 153 получали на основе синтеза примера 152.



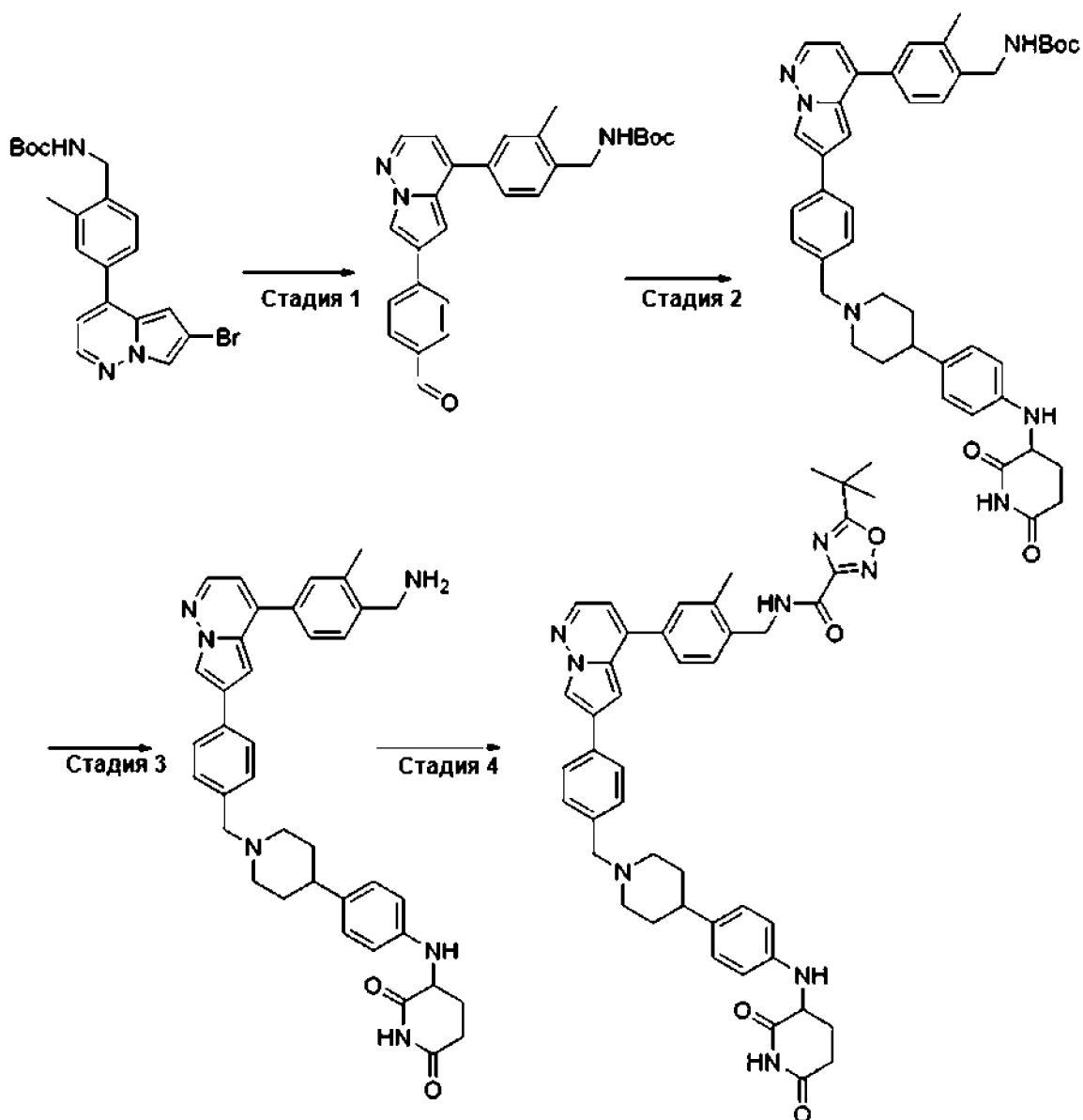


N-[3-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-5-фтор-2-метилфенил]-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)бензамид.

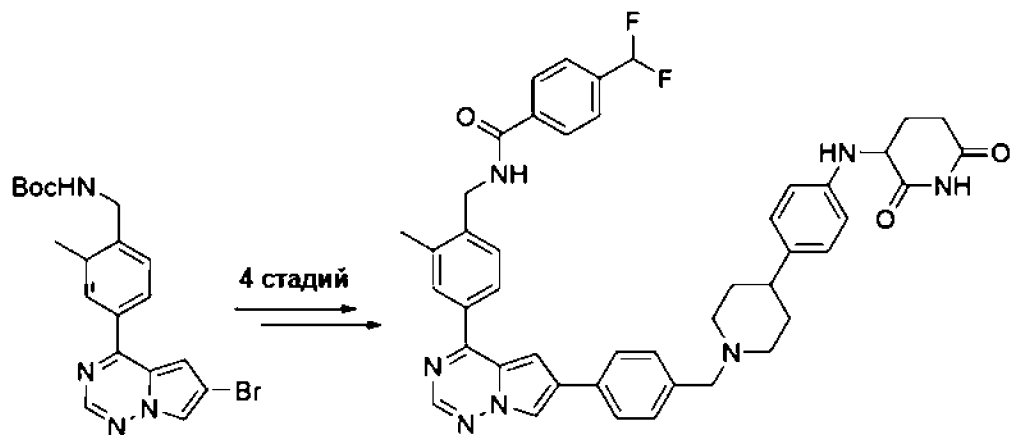
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,76 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,62 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,57 (дд, J = 2,4, 9,6 Гц, 1H), 7,44 - 7,30 (м, 3H), 7,10 (с, 1H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,60 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,63 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,31 - 4,19 (м, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,77 - 2,57 (м, 2H), 2,33 (шир. с, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,02 (шир. с, 4H), 1,91 - 1,52 (м, 6H), 1,46 (с, 6H).

ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  780,32 [M+H] $^+$ .

**Пример 154. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Стадии реакции и условия идентичны (с использованием различных строительных блоков) иллюстративному соединению примера 61, показанному ниже.



Стадия-1:

трет-бутил-N-[[4-[6-(4-формилфенил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,15 г, 224,06 мкмоль, выход 38,87%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 442,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-2:**

трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,12 г, 162,14 мкмоль, выход 59,66%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 713,6 [M+H]<sup>+</sup>.

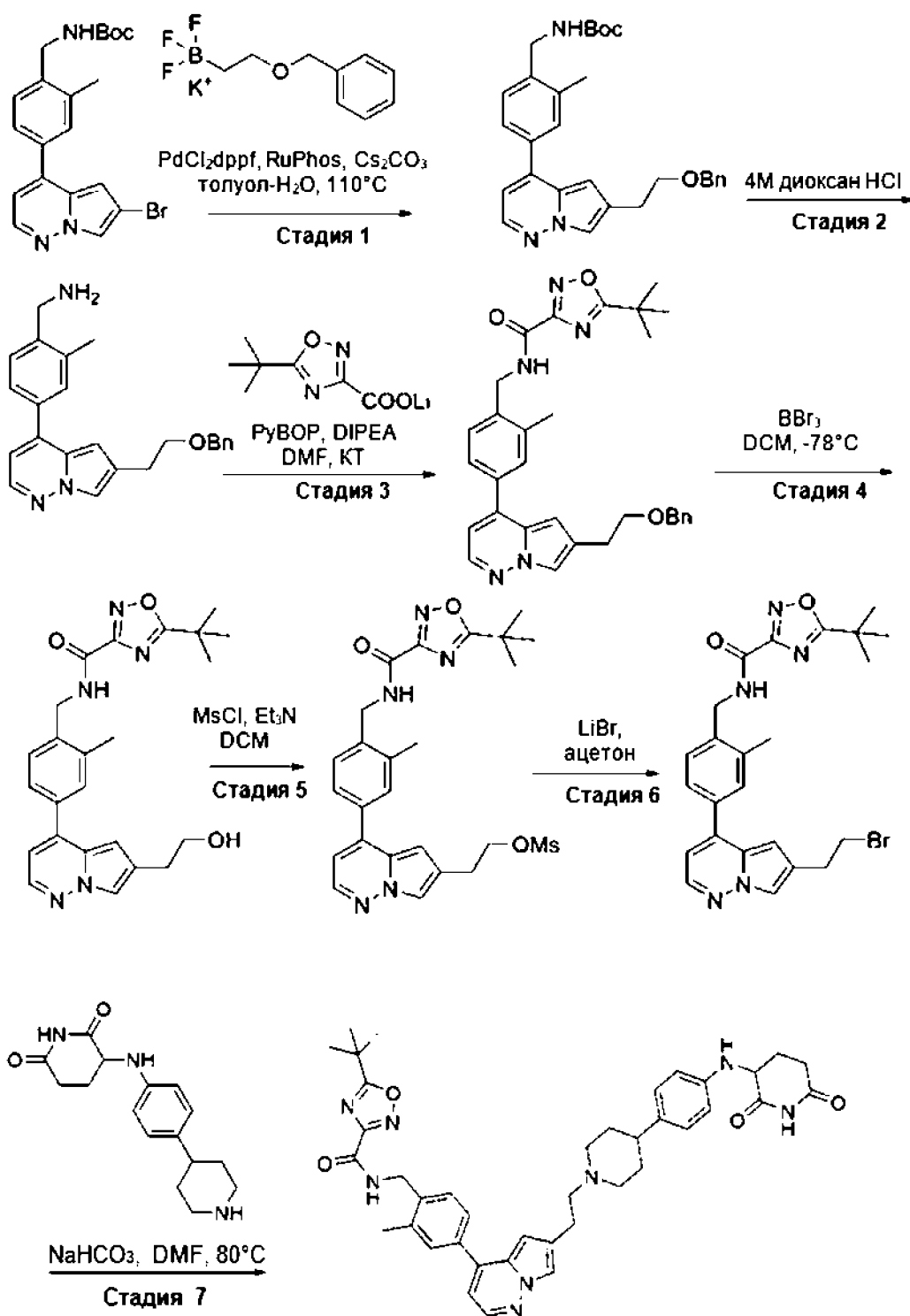
**Стадия-3:**

3-[4-[1-[[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[1,2-b]пиридазин-6-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дион (0,1 г, 139,54 мкмоль, выход 82,89%). ЖХМС (ИЭР<sup>-</sup>): *m/z* 611,3 [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия-4:**

5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная ТФА соль (37,6 мг, 40,91 мкмоль, выход 26,56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,52 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,55 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,25 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,97 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,68-7,53 (м, 4H), 7,44 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,95-6,92 (м, 2H), 6,78 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,63 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,54 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,34-4,24 (м, 3H), 3,45-3,30 (м, 2H), 3,07-3,04 (м, 2H), 2,72-2,54 (м, 3H), 2,49-2,45 (м, 3H), 2,09-1,76 (м, 6H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 765,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 155. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этил]пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



### Стадия-1:

В колбе объемом 25 мл, что содержит раствор трет-бутил-N-[[4-(6-бромпиirroло[1,2-b]пиридазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (1 г, 2,40 ммоль) и (2-бензилоксиэтил)трифторбората калия (872,30 мг, 3,60 ммоль) в толуоле (20 мл), добавляли карбонат цезия (1,96 г, 6,01 ммоль) в воде (10 мл) и продували аргоном в течение 10 минут. Затем к смеси последовательно добавляли  $\text{RuPhos}$  (112,08 мг, 240,21 мкмоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (131,82 мг, 180,15 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до  $110^\circ\text{C}$  в

течение 16 часов при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на Biotage® Isolera (0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(2-бензилоксиэтил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,8 г, 1,58 ммоль, выход 65,68%) в виде бледно-зеленой камедообразной жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  472,29 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(2-бензилоксиэтил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,7 г, 1,48 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 4 М диоксан HCl (4 М, 3 мл) и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение 30 минут в инертной атмосфере. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром с получением [4-[6-(2-бензилоксиэтил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метанаминовой HCl соли (0,61 г, 1,42 ммоль, выход 95,70%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  372,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (420,89 мг, 2,39 ммоль) в DMF (10 мл) в инертной атмосфере добавляли DIPEA (1,24 г, 9,56 ммоль, 1,67 мл), а затем PyBOP (1,24 г, 2,39 ммоль). Затем добавляли [4-[6-(2-бензилоксиэтил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метанаминовую HCl соль (0,65 г, 1,59 ммоль) в DMF и реакцию смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-[[4-[6-(2-бензилоксиэтил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,45 г, 782,05 мкмоль, выход 49,08%) в виде желтой камедообразной жидкости. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  524,7 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору N-[[4-[6-(2-бензилоксиэтил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,45 г, 859,40

мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли трибромид бора (861,19 мг, 3,44 ммоль) в инертной атмосфере при  $-78^{\circ}\text{C}$  и поддерживали в течение 1 часа при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь гасили 10% раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью DCM, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (0-70% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(2-гидроксиэтил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,15 г, 301,04 мкмоль, выход 35,03%) в виде бледно-коричневой камедообразной жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  434,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия-5:

В однокорольной круглодонной колбе объемом 25 мл 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-гидроксиэтил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,13 г, 299,88 мкмоль) растворяли в DCM (5 мл) и охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ . Добавляли триэтиламин (91,04 мг, 899,65 мкмоль, 125,39 мкл), а затем метансульфонилхлорид (41,22 мг, 359,86 мкмоль, 27,85 мкл) и реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, промывали несколько раз насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата. Отделением органического слоя и концентрированием при пониженном давлении получали неочищенную массу, из которой при растирании с диэтиловым эфиром получали соединение 2-(4-(4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пирроло[1,2-b]пиридазин-6-ил)этилметансульфонат (0,1 г, 146,60 мкмоль, выход 48,89%) в виде желтоватого полутвердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  512,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

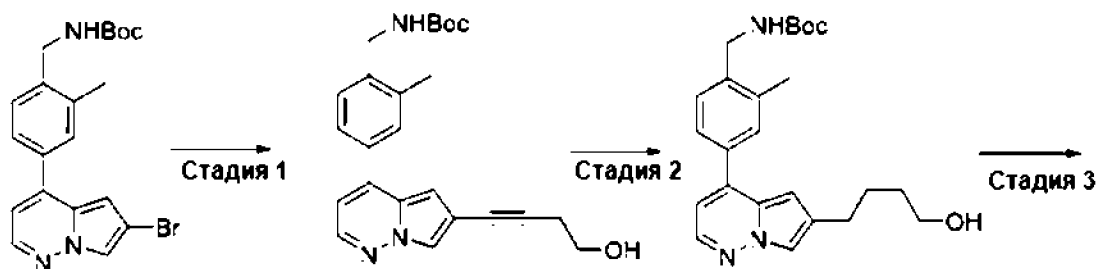
#### Стадия-6:

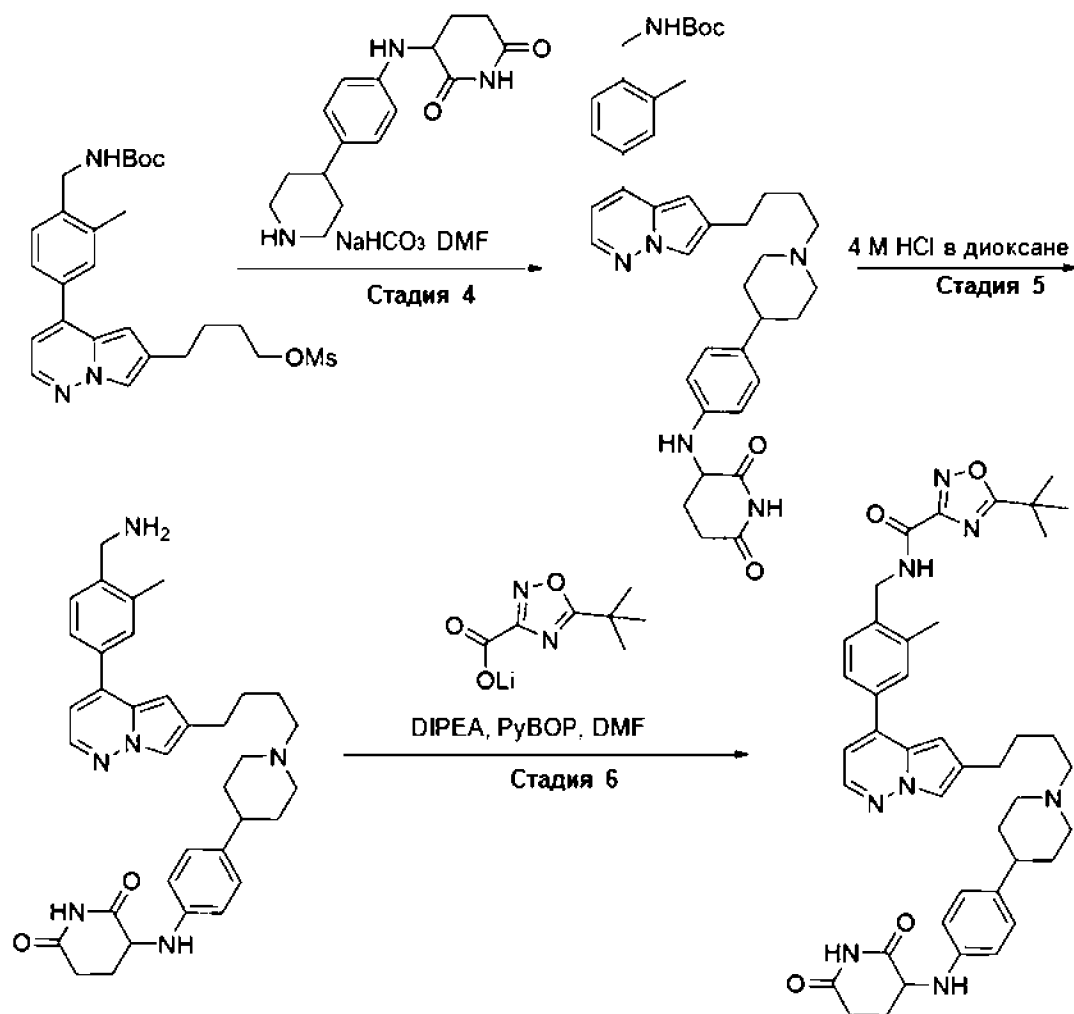
К перемешанному раствору 2-[4-[4-[[5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[1,2-b]пиридазин-6-ил]этилметансульфоната (0,150 г, 293,20 мкмоль) в ацетоне (5 мл) добавляли бромид лития (38,19 мг, 439,80 мкмоль) единоразово в инертной атмосфере. Затем реакцию смесь нагревали до  $65^{\circ}\text{C}$  в течение 4 часов, при этом наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь охлаждали и фильтровали через слой целита, а полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  496,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия-7:

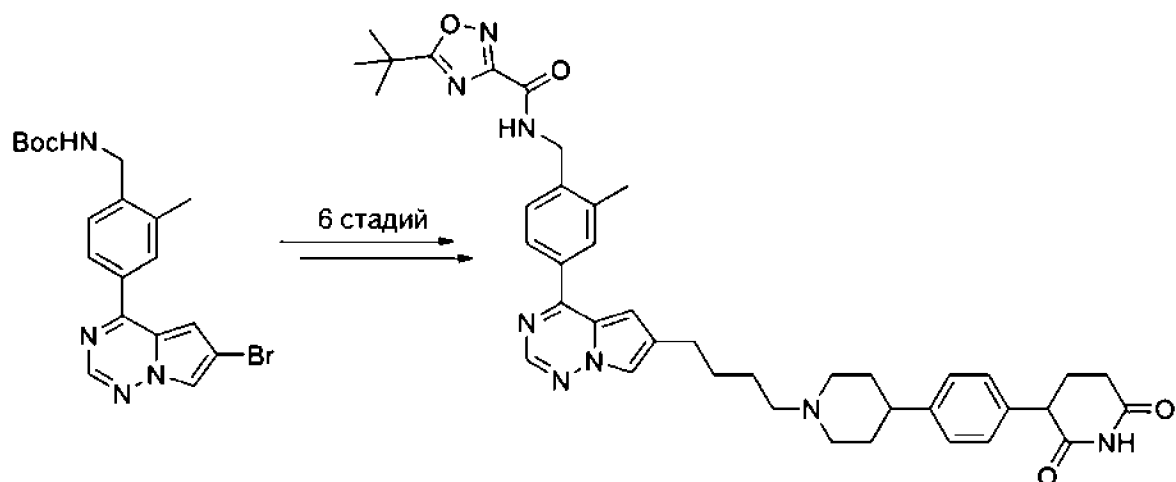
К перемешанному раствору 3-((4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (38,21 мг, 95,19 мкмоль) в DMF (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (81,23 мг, 966,97 мкмоль) в инертной атмосфере. Затем добавляли N-[[4-[6-(2-бромэтил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (60,00 мг, 120,87 мкмоль) в DMF и нагревали до 80°C в течение 16 часов при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию гасили водой, твердое вещество фильтровали и промывали ледяной водой. Полученное твердое вещество очищали с помощью преп.- ВЭЖХ (вода, 0,1% TFA и ACN) с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]этил]пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (20,7 мг, 24,88 мкмоль, выход 20,59%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,51 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,21 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,59 (шир. с, 2H), 7,42 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,74 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,64 (д,  $J = 8,0$  Гц, 3H), 4,53 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,28-4,25 (м, 1H), 3,51-3,50 (м, 4H), 3,08-3,00 (м, 4H), 2,73-2,60 (м, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,96-1,94 (м, 6H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  703,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 156. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**





Если не указано иное, стадии реакции и условия идентичны (с использованием различных строительных блоков) иллюстративному соединению, приведенному ниже.



#### Стадия-1:

трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксибут-1-инил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (1,5 г, 3,13 ммоль, выход 65,07%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  406,2



[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-2:**

трет-бутил-N-[[4-[6-(4-гидроксибутил)пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,35 г, 790,56 мкмоль, выход 45,79%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 410,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-3:**

4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[1,2-b]пиридазин-6-ил]бутилметансульфонат (0,015 г, 26,11 мкмоль, выход 53,46%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 488,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-4:**

К перемешанному раствору 4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[1,2-b]пиридазин-6-ил]бутилметансульфоната (0,35 г, 717,79 мкмоль) в DMF (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (361,81 мг, 4,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 16 часов реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 15% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,2 г, 233,16 мкмоль, выход 32,48%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 679,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-5:**

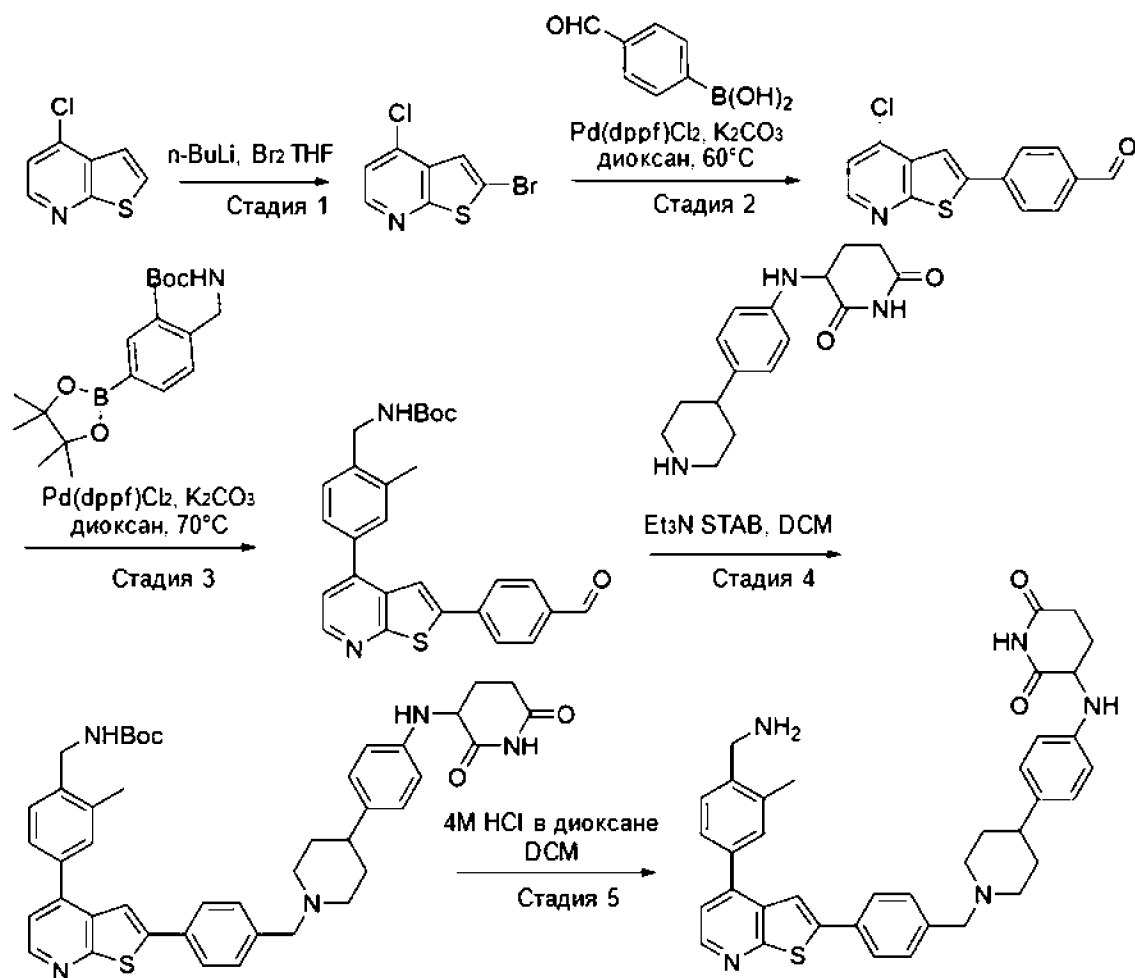
К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,2 г, 294,61 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли раствор хлороводорода, 4,0 М в диоксане (53,71 мг, 1,47 ммоль, 2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаточную массу растирали с диэтиловым эфиром (2х 30 мл), а твердое вещество экстрагировали с помощью DCM: метанола (9: 1) и воды. Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[4-[1-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[1,2-b]пиридазин-6-ил]бутил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,2 г, 292,45 мкмоль, выход 99,27%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 577,4 [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия-6:**

5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-

пиперидил]бутил]пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (34,3 мг, 40,27 мкмоль, выход 12,39%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,50 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,16 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,41 (д,  $J = 8,4$  Гц, 3H), 6,72-6,55 (м, 4H), 4,52 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,27 (к,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 3,16-2,96 (м, 5H), 2,72-2,52 (м, 6H), 2,50 (с, 3H), 2,09-2,07 (м, 1H), 1,93-1,64 (м, 9H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  731,22  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 157. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]тиено[2,3-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**





очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением соединения 4-(4-хлортиено[2,3-b]пиридин-2-ил)бензальдегида (0,8 г, 1,96 ммоль, выход 48,66%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 274,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

В двухгорлой круглодонной колбе объемом 25 мл 4-(4-хлортиено[2,3-b]пиридин-2-ил)бензальдегид (0,3 г, 1,10 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл) и смесь продували газообразным азотом в течение 5 минут. Добавляли одноосновный фосфат калия (149,15 мг, 1,10 ммоль), а затем трет-бутил-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамат (456,69 мг, 1,32 ммоль), и реакционную смесь продували дополнительно 10 минут при комнатной температуре. Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (862,29 мг, 1,10 ммоль) добавляли к реакционной смеси и смесь продували в течение 5 минут, а затем нагревали при 80-90°C всю ночь. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь оставляли охлаждаться при комнатной температуре и фильтровали через слой целита, сушили над сульфатом натрия. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[[4-[2-(4-формилфенил)тиено[2,3-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,19 г, 368,75 мкмоль, выход 33,65%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 459,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

В одногорлой круглодонной колбе объемом 25 мл 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовую TFA соль (315,10 мг, 785,05 мкмоль) растворяли в DCM (15 мл) и подщелачивали триэтиламино (39,72 мг, 392,52 мкмоль, 54,71 мкл) и образованную реакционную смесь оставляли перемешиваться при охлаждении при 0°C под струей азота. Через 5 минут добавляли трет-бутил-N-[[4-[2-(4-формилфенил)тиено[2,3-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,18 г, 392,52 мкмоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комн. темп. в течение 2 часов. Триацетоксиборгидрид натрия (748,73 мг, 3,53 ммоль) добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции растворитель концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученный остаток фильтровали и несколько раз промывали диэтиловым эфиром с получением трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]тиено[2,3-b]пиридин-

4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,23 г, 274,14 мкмоль, выход 69,84%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  730,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

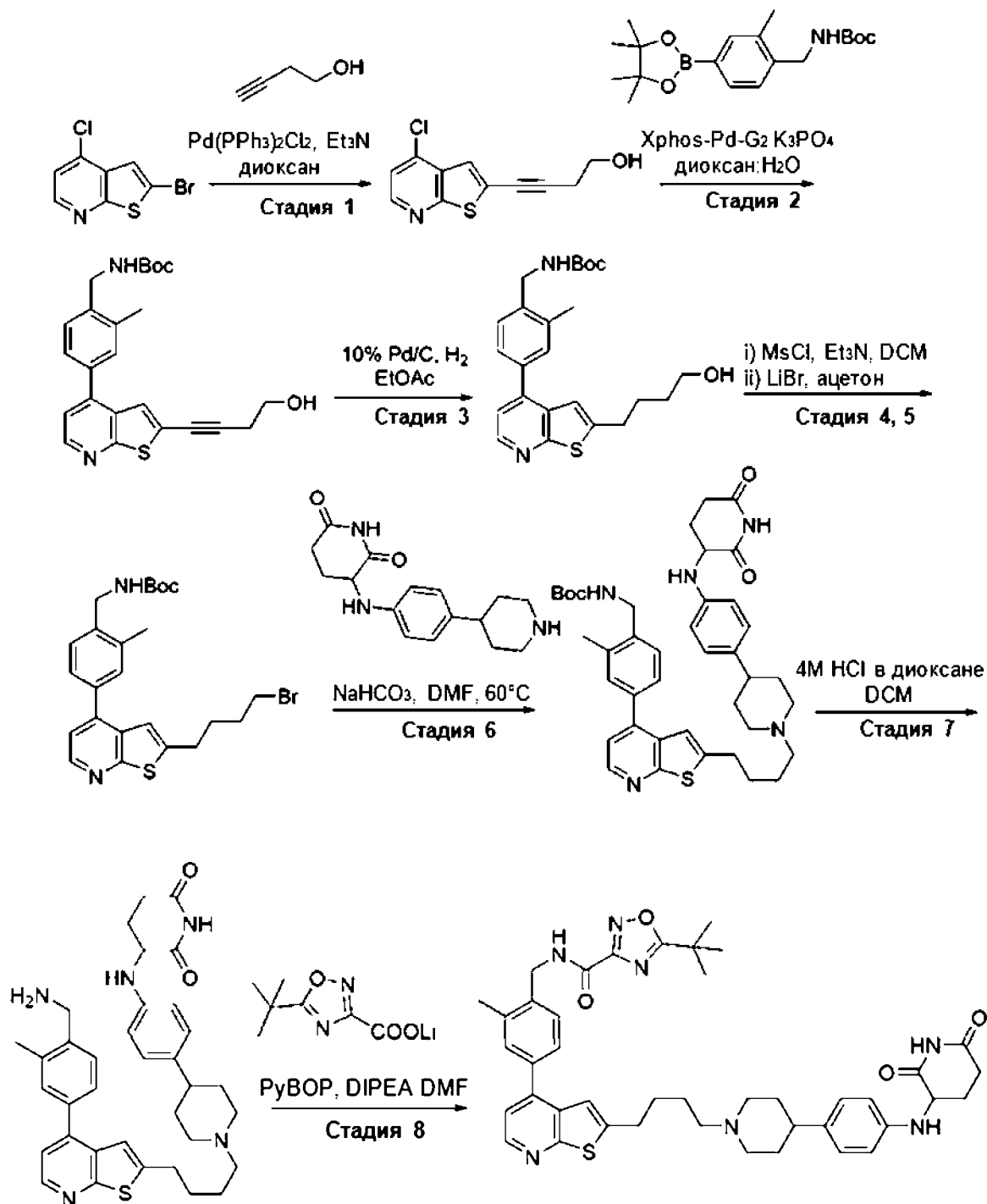
В одnogорлой круглодонной колбе объемом 25 мл трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]тиено[2,3-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,15 г, 205,50 мкмоль) суспендировали в DCM (5 мл) и перемешивали при 0°C в течение 15 минут под струей азота. По каплям добавляли 4 М HCl в диоксане (1,5 мл) в течение 5 минут и образованную реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0-15°C в течение 1 часа. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученную твердую массу несколько раз растирали с диэтиловым эфиром с получением соединения 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]тиено[2,3-b]пиридин-2-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовой HCl соли (0,15 г, 191,90 мкмоль, выход 93,38%) в виде зеленоватого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>-</sup>):  $m/z$  628,3 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-6:

В одnogорлой круглодонной колбе объемом 50 мл 3-[4-[1-[[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]тиено[2,3-b]пиридин-2-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовую HCl соль (0,15 г, 225,13 мкмоль) растворяли в DMF (4 мл) и подщелачивали N,N-диизопропилэтиламино (290,97 мг, 2,25 ммоль, 392,14 мкл), а затем добавляли (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилитий (79,29 мг, 450,27 мкмоль). Образованную реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли бензотриазол-1-илокси(трипирролидин-1-ил)фосфония,гексафторфосфат (234,32 мг, 450,27 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученное неочищенное соединение очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (вода, 0,05% TFA и ACN) с получением соединения 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]тиено[2,3-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидной TFA соли (59 мг, 64,33 мкмоль, выход 28,57%) в виде серого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,52 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 9,38 (шир. с, 1H), 8,61 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,58-7,56 (м, 2H), 7,47-7,44 (м, 2H), 6,94 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,63 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 4,55 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,39 (шир. с, 2H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,48-3,45 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 2H), 2,73-2,59 (м, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,96-1,75 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС

(ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 782,13 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 158. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]тиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**



**Стадия-1:**

К раствору 2-бром-4-хлортиено[2,3-*b*]пиридина (2 г, 8,05 ммоль) и бут-3-ин-1-ола

(564,04 мг, 8,05 ммоль, 608,46 мкл) в диоксане (20 мл) добавляли триэтиламин (4,89 г, 48,28 ммоль, 6,73 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали азотом. Затем последовательно добавляли CuI (306,53 мг, 1,61 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (564,84 мг, 804,74 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои концентрировали *в вакууме* и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (30-40% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(4-хлортиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)бут-3-ин-1-ола (1,6 г, 5,72 ммоль, выход 71,10%) в виде коричневой жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 238,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К раствору 4-(4-хлортиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)бут-3-ин-1-ола (1,4 г, 5,89 ммоль) и трет-бутил-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (2,66 г, 7,66 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) добавляли трехосновный безводный фосфат калия (3,75 г, 17,67 ммоль) и полученную смесь продували газообразным азотом в течение 20 минут. Затем XPhos Pd G2 (926,80 мг, 1,18 ммоль) добавляли и полученную смесь нагревали до 95°C в течение 16 часов. После завершения реакции полученную смесь разводили водой (150 мл) и экстрагировали DCM (100 мл × 3). Объединенный органический слой сушили под высоким вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с прямой фазой (35% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[2-(4-гидроксибут-1-инил)тиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,3 г, 2,74 ммоль, выход 46,52%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 423,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[2-(4-гидроксибут-1-инил)тиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,4 г, 3,31 ммоль) в этилацетате (140 мл) добавляли 10 вес.% палладий на углеродном носителе во влажном состоянии (1,4 г, 13,16 ммоль) и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем полученную смесь фильтровали через целит и полученный фильтрат концентрировали под высоким вакуумом с получением трет-бутил-N-[[4-[2-(4-гидроксибутил)тиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,3 г, 2,68 ммоль, выход 80,80%) в виде коричневого вязкого материала. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 449,2 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[2-(4-гидроксибутил)тиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-2-

метилфенил]метил]карбамата (1,3 г, 3,05 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли триэтиламин (308,38 мг, 3,05 ммоль, 424,77 мкл), а затем добавляли метансульфонилхлорид (349,10 мг, 3,05 ммоль, 235,88 мкл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. После завершения реакции полученную неочищенную смесь разводили раствором бикарбоната (150 мл) и экстрагировали DCM (100 мл × 3). Объединенный органический слой концентрировали под высоким вакуумом с получением 4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]тиено[2,3-b]пиридин-2-ил]бутилметансульфоната (1,3 г, 2,30 ммоль, выход 75,36%) в виде коричневого вязкого материала. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 505,8 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К раствору 4-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]тиено[2,3-b]пиридин-2-ил]бутилметансульфоната (0,3 г, 594,46 мкмоль) в ацетоне (16 мл) добавляли бромид лития (51,63 мг, 594,46 мкмоль) и полученную смесь нагревали до 60°C в течение 6 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил-N-[[4-[2-(4-бромбутил)тиено[2,3-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,3 г, 414,02 мкмоль, выход 69,65%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 489,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

К раствору смеси трет-бутил-N-[[4-[2-(4-бромбутил)тиено[2,3-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,3 г, 612,91 мкмоль) в DMF (16 мл) добавляли 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовую TFA соль (615,02 мг, 1,53 ммоль), а затем добавляли бикарбонат натрия (51,49 мг, 612,91 мкмоль) и полученную смесь нагревали до температуры образования флегмы при 70°C в течение 12 часов. После завершения реакции полученное неочищенное вещество разводили водой и экстрагировали с использованием DCM. Органический слой объединяли и сушили под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]тиено[2,3-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,18 г, 107,55 мкмоль, выход 17,55%) в виде грязно-белого твердого материала. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 694,2 [M-H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-7:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]тиено[2,3-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,200 г, 287,39 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли 4 М

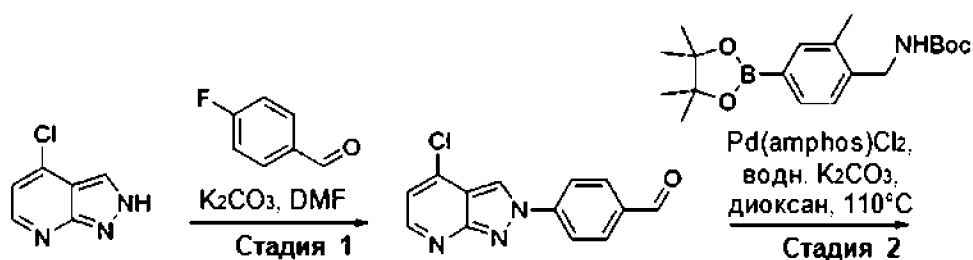


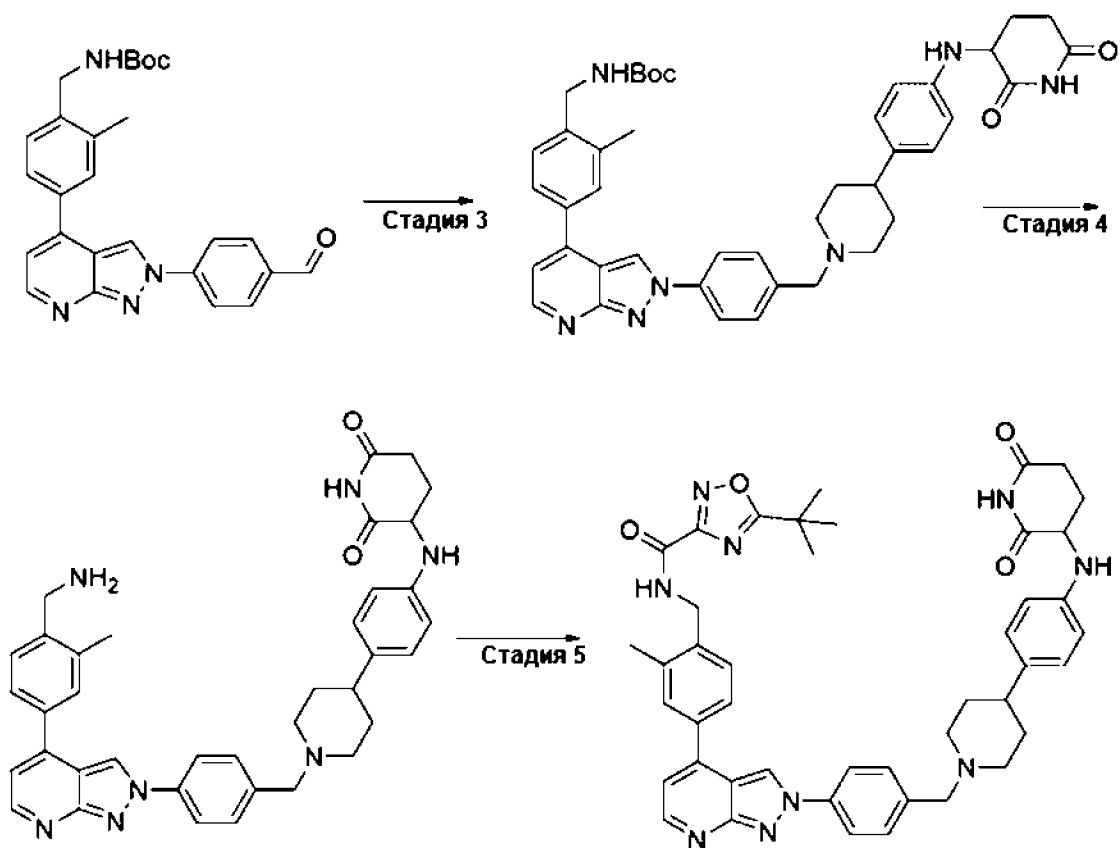
хлороводород в 1,4-диоксане, 99% (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром с получением 3-[4-[1-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил]бутил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионона (200 мг, 171,42 мкмоль, выход 59,65%). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 594,4 [M-H].

#### Стадия-8:

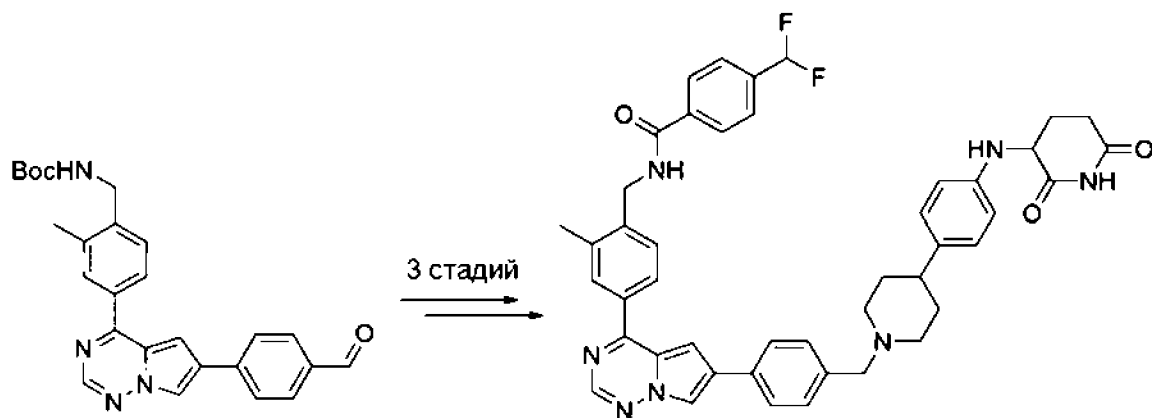
К перемешанному раствору 3-[4-[1-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил]бутил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диононовой HCl соли (0,250 г, 395,41 мкмоль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (139,26 мг, 790,82 мкмоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (511,03 мг, 3,95 ммоль, 688,72 мкл) и RuBOP (411,53 мг, 790,82 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученное неочищенное соединение очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (вода, 0,1% TFA и ACN) с получением соединения 5-трет-бутил-*N*-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]тиено[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (23 мг, 29,92 мкмоль, выход 7,57%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,76 (с, 1H), 9,48 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,51 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,45-7,36 (м, 4H), 7,20 (с, 1H), 6,93 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,59 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,63 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,53 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,29-4,23 (м, 1H), 3,01-2,92 (м, 4H), 2,73-2,60 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,33-2,30 (м, 3H), 2,09-2,05 (м, 1H), 1,95-1,89 (м, 3H), 1,73-1,49 (м, 8H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 748,47 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 159. Синтез 5-трет-бутил-*N*-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**





Стадии реакции и условия от стадии 3 до стадии 5 идентичны (с использованием различных строительных блоков) иллюстративному соединению примера 61, показанному ниже.



#### Стадия-1:

К раствору 4-хлор-2H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1,5 г, 9,77 ммоль) и 4-фторбензальдегида (1,45 г, 11,72 ммоль, 1,25 мл) в DMF (20 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (4,05 г, 29,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь разводили водой (30 мл) и фильтровали. Собранный твердый остаток промывали ацетонитрилом (2 × 50 мл)

и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 4-(4-хлорпиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)бензальдегида (1,2 г, 3,40 ммоль, выход 34,81%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 258,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К раствору 4-(4-хлорпиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)бензальдегида (2,2 г, 8,54 ммоль) и трет-бутил-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (3,56 г, 10,25 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл) добавляли трикалийфосфат (5,44 г, 25,61 ммоль). Затем реакционную смесь дегазировали под давлением N<sub>2</sub> и XPhos-Pd-G2 (671,76 мг, 853,79 мкмоль) добавляли при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный образец очищали с помощью колоночной хроматографии (20-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[2-(4-формилфенил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (700 мг, 873,20 мкмоль, выход 10,23%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 443,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,700 г, 637,38 мкмоль, выход 56,41%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 712,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

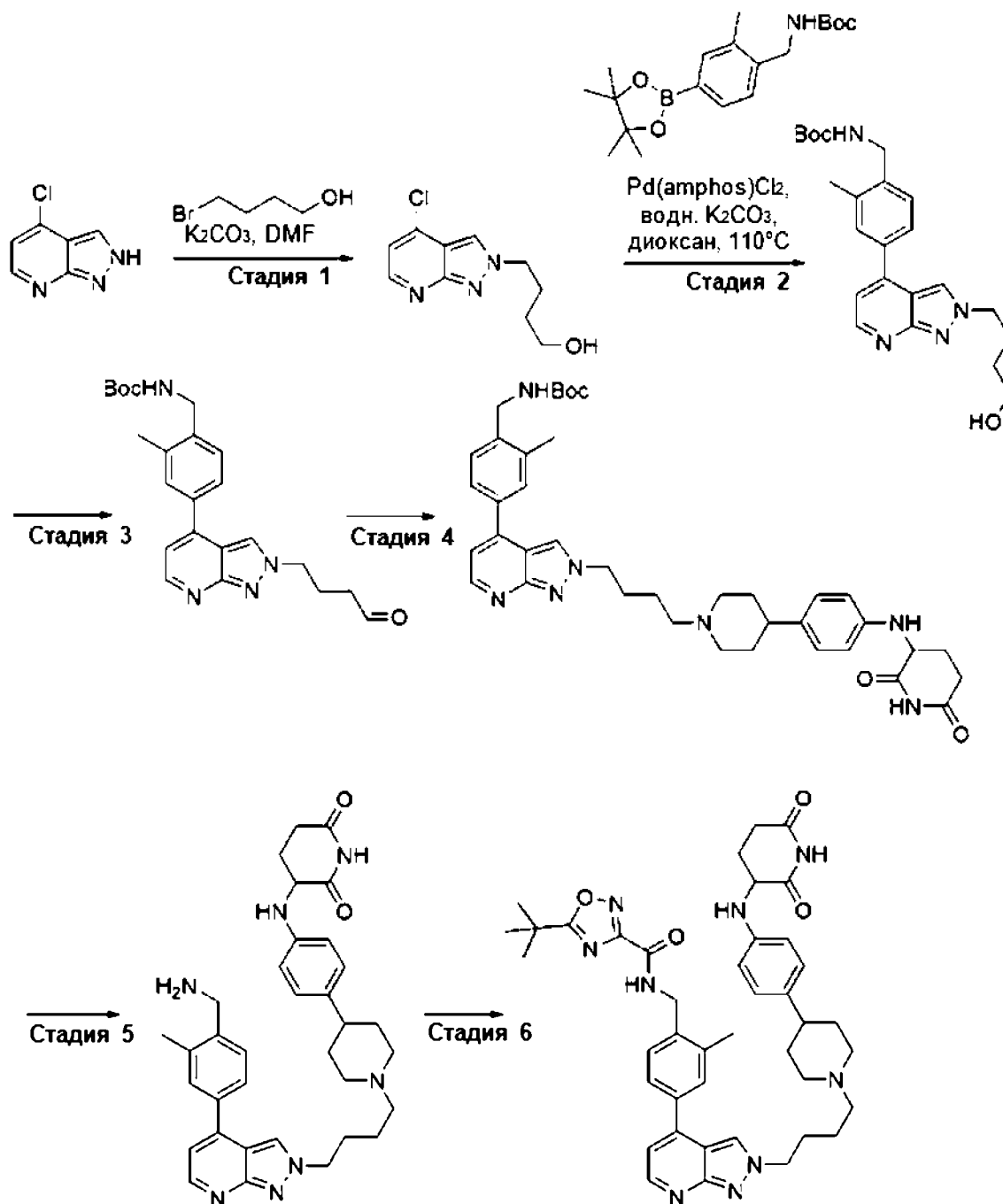
3-[4-[1-[[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовая HCl соль (0,400 г, 375,26 мкмоль, выход 66,97%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 614,7 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

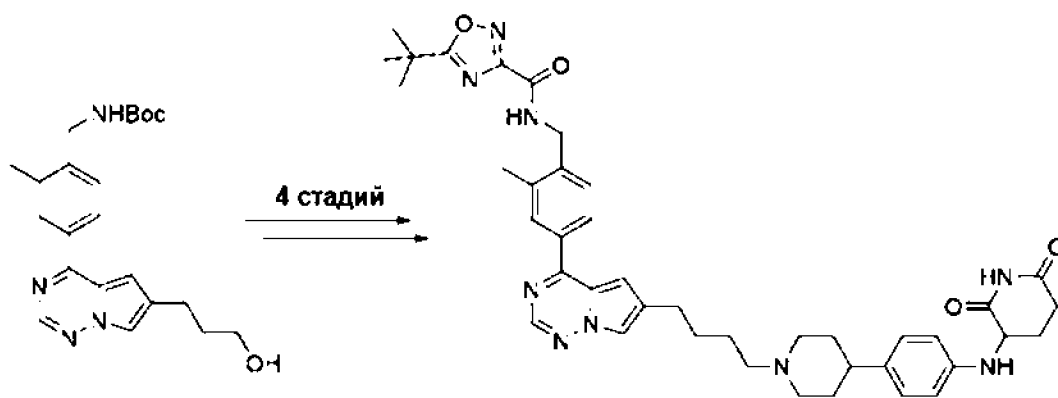
5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (59,4 мг, 66,05 мкмоль, выход 10,74%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,53 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 9,45 (шир. с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,75 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,36 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,78-7,76 (м, 4H), 7,46 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,94 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,63 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,78 (шир. с, 1H), 4,55 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,44 (д, *J* = 4,1 Гц, 2H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 2H), 3,10-3,07 (м, 2H), 2,73-2,54 (м, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,98-1,77 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС

(ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  766,17 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 160. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида**



Стадии реакции и условия от стадии 3 до стадии 6 идентичны иллюстративному соединению примера 127, показанному ниже.



### Стадия-1:

К раствору 4-хлор-2Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (5,0 г, 32,56 ммоль) и 4-бромбутан-1-ола (4,98 г, 32,56 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли карбонат калия (4,50 г, 32,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения неочищенную смесь непосредственно концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью очистки с обращенной фазой с использованием 0,1% муравьиной кислоты в H<sub>2</sub>O/ACN с получением 4-(4-хлорпиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)бутан-1-ола (0,7 г, 3,00 ммоль, выход 9,23%) в виде жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 226,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К раствору 4-(4-хлорпиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)бутан-1-ола (0,9 г, 3,99 ммоль) и трет-бутил-*N*-[[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (1,66 г, 4,79 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли карбонат калия (1,69 г, 12,25 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 минут и добавляли 4-дитрет-бутилфосфанил-*N,N*-диметиланилин;палладия (II); дихлорид (271,13 мг, 398,80 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном дополнительно 5 минут и ее перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Далее реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния Devisil, 2% метанола в DCM) с получением трет-бутил-*N*-[[4-[2-(4-гидоксибутил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,3 г, 629,73 мкмоль, выход 15,79%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 411,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

трет-бутил-*N*-[[2-метил-4-[2-(4-оксобутил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил]фенил]метил]карбамат (0,25 г, 358,64 мкмоль, выход 58,89%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 409,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,2 г, 162,59 мкмоль, выход 22,14%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  680,3 [M+H]<sup>+</sup>.

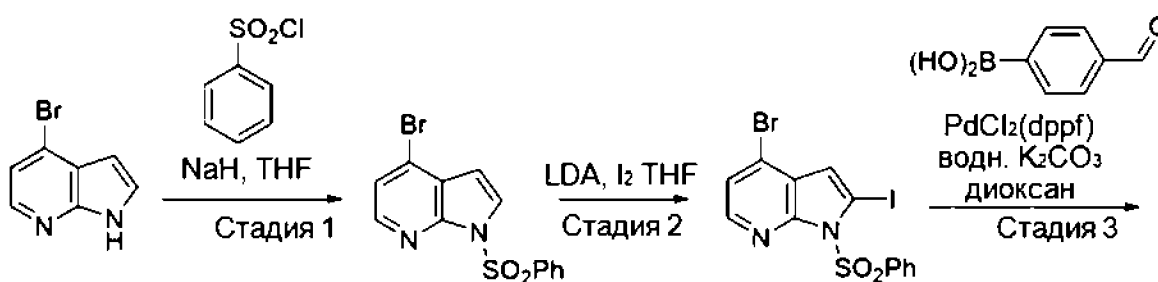
#### Стадия-5:

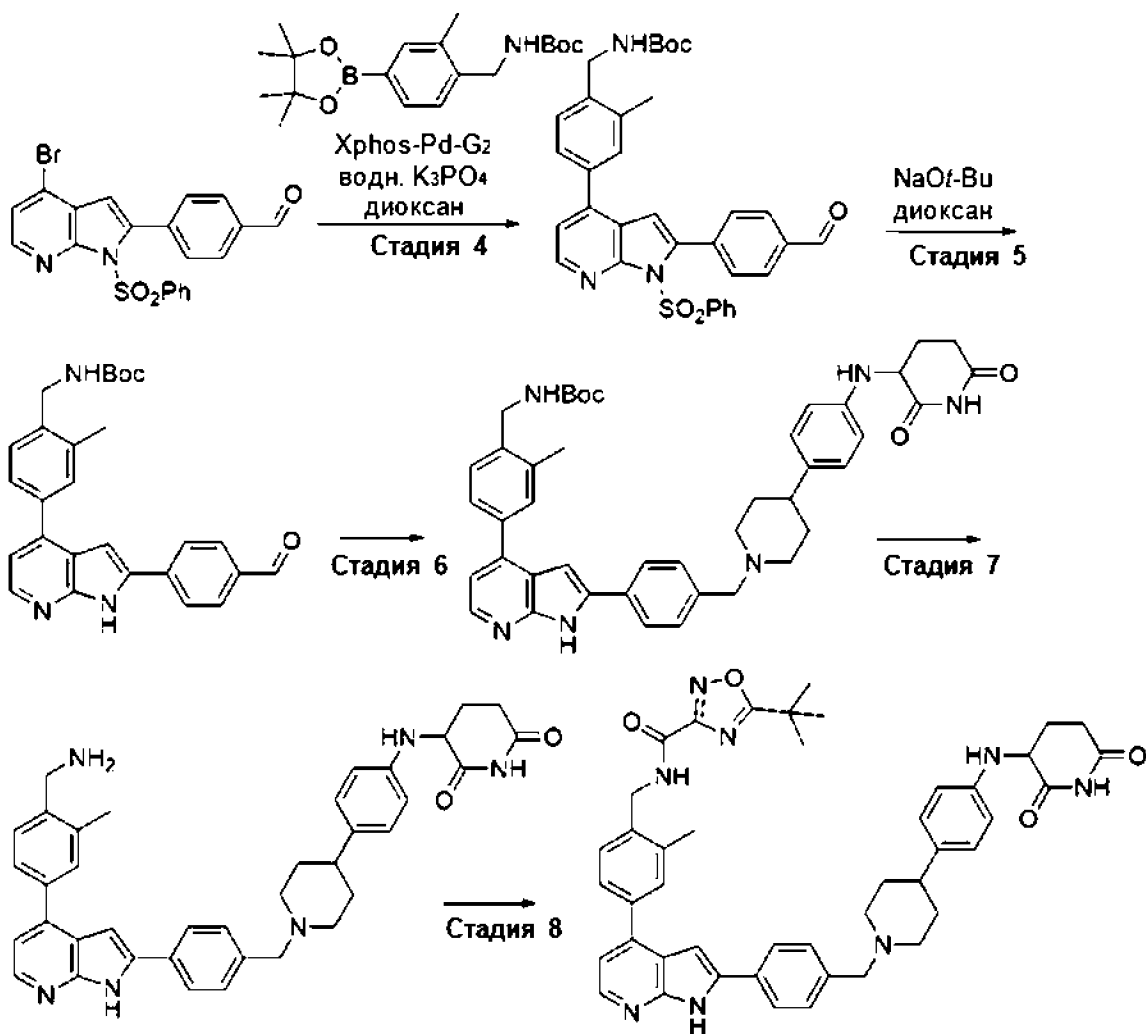
3-[4-[1-[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил]бутил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовая HCl соль (0,23 г, 170,09 мкмоль, выход 50,28%). ЖХМС (ИЭР<sup>-</sup>):  $m/z$  578,3 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-6:

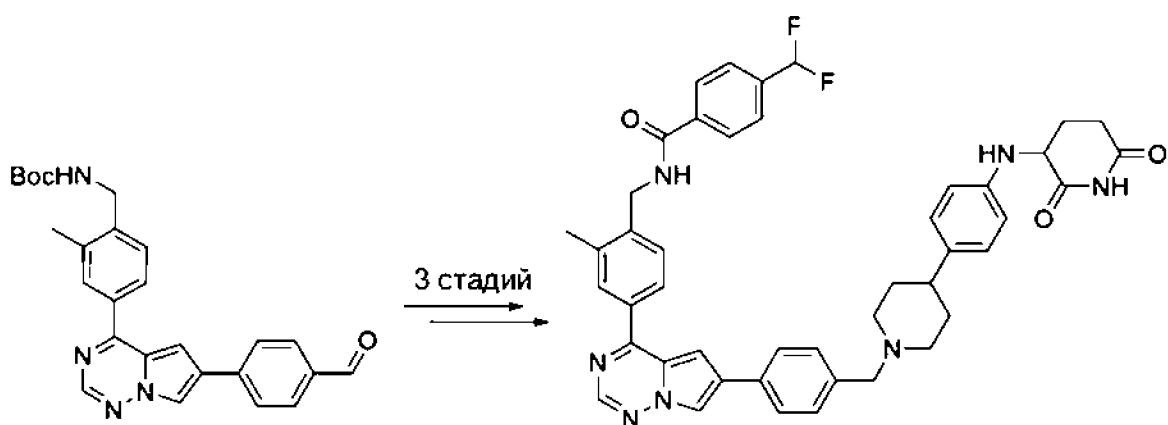
5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (36,3 мг, 38,85 мкмоль, выход 10,41%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,77 (с, 1H), (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,64 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7,67 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 7,43 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 6,92 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,62 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,74 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,55-4,49 (м, 4H), 4,29-4,23 (м, 1H), 3,54-3,48 (м, 2H), 3,17-2,90 (м, 4H), 2,77-2,59 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,10-1,92 (м, 3H), 1,90-1,80 (м, 3H), 1,74-1,56 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  723,23 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 161. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**





Стадии реакции и условия от стадии 6 до стадии 8 идентичны (с использованием различных строительных блоков) иллюстративному соединению примера 61, показанному ниже.



#### Стадия-1:

К раствору 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (15 г, 76,13 ммоль) в THF (150 мл) добавляли гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (2,10 г, 91,36 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при этой же

температуре, затем добавляли бензолсульфонилхлорид (16,14 г, 91,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции смесь разводили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью этилацетата (200 × 2). Органический слой сушили при пониженном давлении с получением 1-(бензолсульфонил)-4-бромпирроло[2,3-b]пиридина (20 г, 55,16 ммоль, выход 72,46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 337,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

Раствор 1-(бензолсульфонил)-4-бромпирроло[2,3-b]пиридина (5 г, 14,83 ммоль) в сухом THF (80 мл) при -78°C обрабатывали по каплям свежеприготовленным раствором (диизопропиламино)лития (3,18 г, 29,66 ммоль) в течение 10 минут. Полученный оранжевый раствор перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Затем частями добавляли молекулярный йод (4,89 г, 19,28 ммоль) при -78°C и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили водным раствором тиосульфата натрия, разводили DCM (100 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 5% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(бензолсульфонил)-4-бром-2-йодпирроло[2,3-b]пиридина (3 г, 5,83 ммоль, выход 39,32%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 462,9 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

Газообразный аргон продували через раствор 1-(бензолсульфонил)-4-бром-2-йодпирроло[2,3-b]пиридина (8 г, 17,28 ммоль), (4-формилфенил)бороновой кислоты (2,07 г, 13,82 ммоль) и карбоната калия, безводного, 99% (7,16 г, 51,83 ммоль) в 1,4-диоксане (64 мл) и воде (16 мл) в течение 15 минут, а затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид (1,26 г, 1,73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (100 мл × 3). Фильтрат промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), а объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-[1-(бензолсульфонил)-4-бромпирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]бензальдегида (2,8 г, 4,65 ммоль, выход 26,93%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 441,2 [M+H]<sup>+</sup>.



#### Стадия-4:

Газообразный аргон продували через раствор 4-[1-(бензолсульфонил)-4-бромпирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил]бензальдегида (2,8 г, 6,34 ммоль), трет-бутил-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (2,20 г, 6,34 ммоль) и карбоната калия, безводного, 99% (2,63 г, 19,03 ммоль), в 1,4-диоксане (32 мл) и воде (8 мл) в течение 15 минут, а затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид (464,26 мг, 634,49 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (100 мл × 3). Фильтрат промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[1-(бензолсульфонил)-2-(4-формилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (2,8 г, 4,04 ммоль, выход 63,69%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  582,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

Раствор трет-бутил-N-[[4-[1-(бензолсульфонил)-2-(4-формилфенил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (3,1 г, 5,33 ммоль) в диоксане (50 мл) продували аргоном в течение 5 минут перед добавлением трет-бутоксид натрия (768,26 мг, 7,99 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 6 часов при 80°C. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь затем гасили водой (100 мл) и промывали этилацетатом (100 мл × 2). Фильтрат промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[2-(4-формилфенил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,1 г, 2,37 ммоль, выход 44,41%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  442,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,22 г, 163,28 мкмоль, выход 72,09%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  713,5 [M+H]<sup>+</sup>.

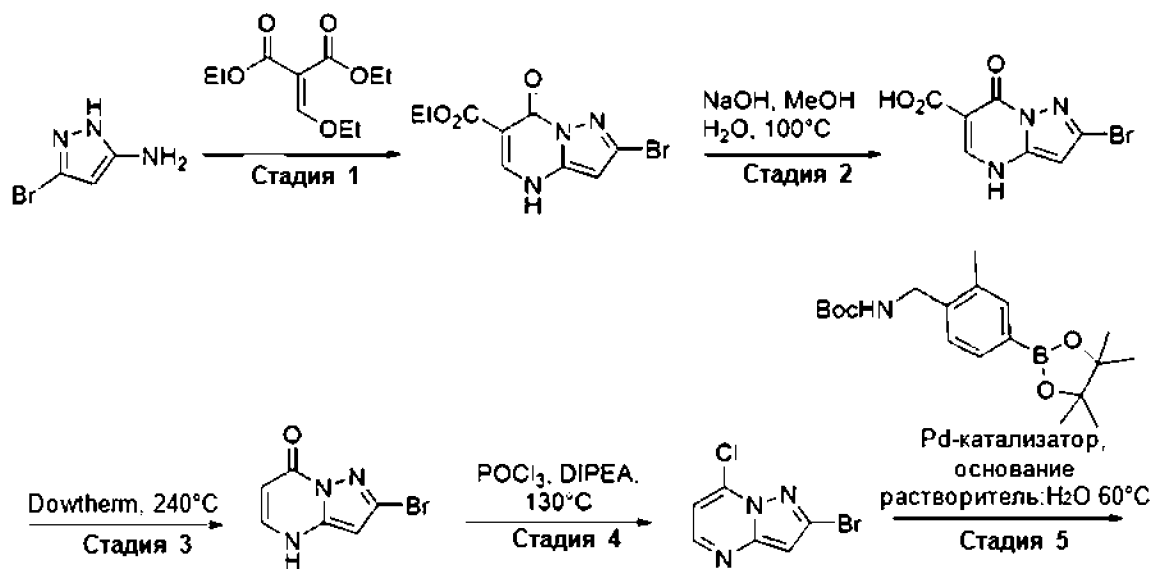
#### Стадия-7:

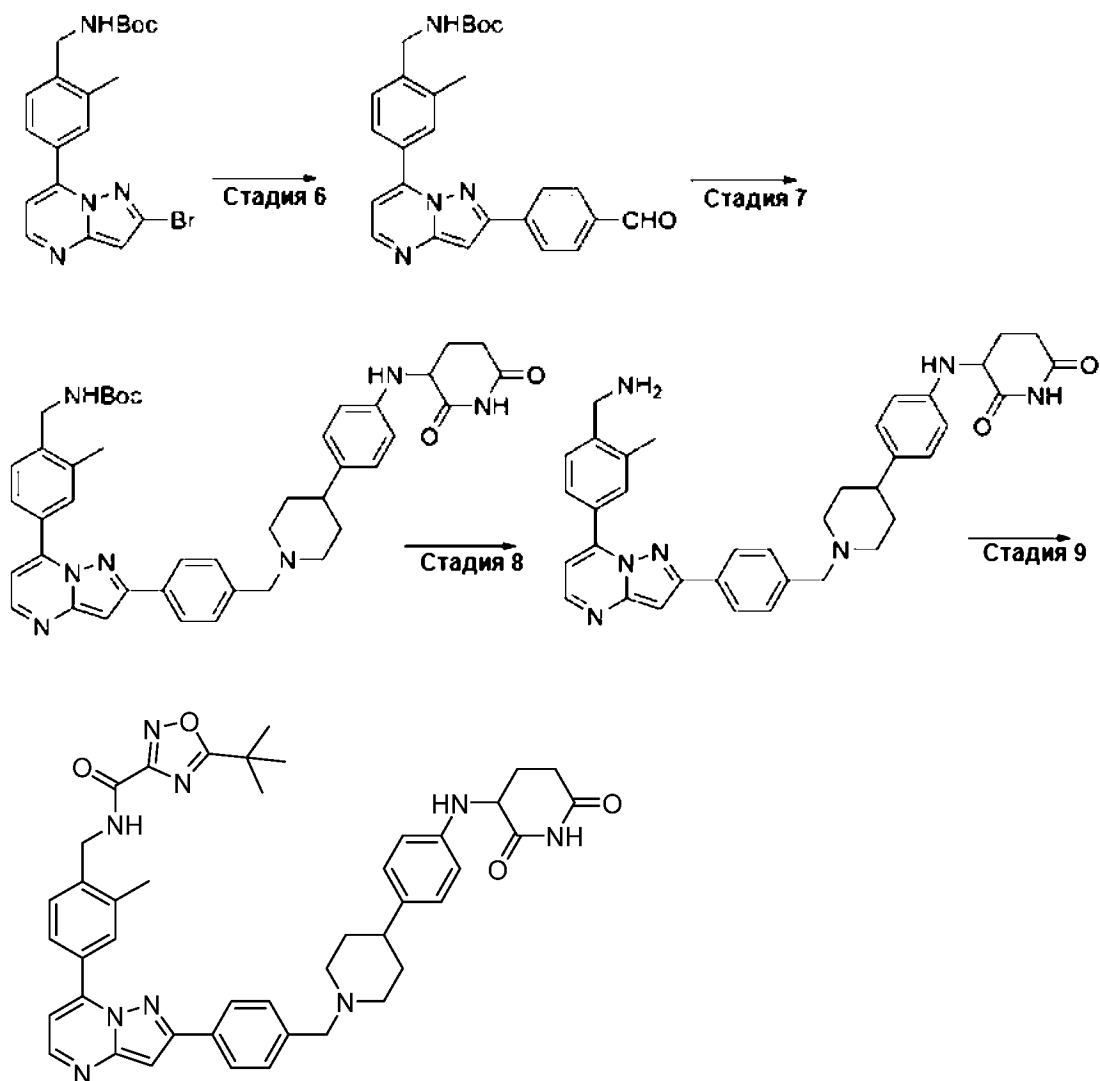
3-[4-[1-[[4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовая HCl соль (0,182 г, 133,02 мкмоль, выход 47,41%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 613,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-8:

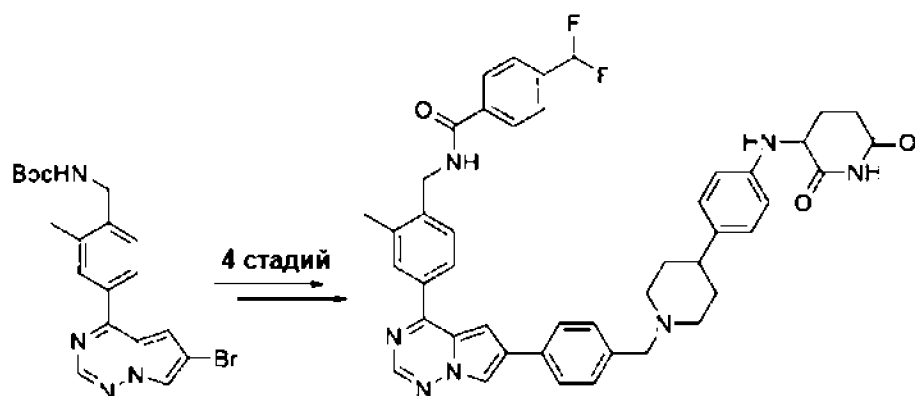
5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (29 мг, 31,95 мкмоль, выход 11,52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,38 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 9,56 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H) 9,45 (шир. с, 1H), 8,30 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,66-7,60 (м, 4H), 7,43 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,20 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H), 6,94 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 6,63 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,54 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,37-4,25 (м, 3H), 3,60-3,40 (м, 3H), 3,11-3,05 (м, 2H), 2,73-2,51 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,97-1,77 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 765,46 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 162. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**





Стадии реакции и условия от стадии 6 до стадии 9 идентичны (с использованием различных строительных блоков) иллюстративному соединению примера 61, показанному ниже.



#### Стадия-1:

К раствору 3-бром-1H-пиразол-5-амина (23 г, 141,99 ммоль) в уксусной кислоте (860 мл) добавляли диэтил-2-(этоксиметил)пропандиоат (33,77 г, 156,18 ммоль, 31,27 мл) при

комнатной температуре. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры и уксусную кислоту удаляли в вакууме. Неочищенное твердое вещество суспендировали в холодном этаноле, затем фильтровали и промывали холодным этанолом с получением этил-2-бром-7-оксо-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата (32 г, 106,26 ммоль, выход 74,84%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  286,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору этил-2-бром-7-оксо-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата (32 г, 111,86 ммоль) в этаноле (270 мл) добавляли 2,5 н раствор NaOH. Затем реакцию смесь нагревали до температуры образования флегмы и перемешивали в течение 12 часов при 100°C. Затем реакцию смесь охлаждали до 0°C, добавляли насыщенный раствор лимонной кислоты с регулированием pH и смесь перемешивали в течение 45 минут. Смесь фильтровали и влажное твердое вещество азеотропировали толуолом (3 × 200 мл) с получением 2-бром-7-оксо-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (28 г, 103,09 ммоль, выход 92,16%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  258,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

Раствор 2-бром-7-оксо-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2 г, 7,75 ммоль) в масле Dowtherm (33 мл) нагревали при 240°C и перемешивали в течение 3 часов. Затем реакцию охлаждали до комнатной температуры и разводили гексаном (50 мл). Осадок фильтровали и повторно суспендировали и перемешивали в гексанах (150 мл) с получением 2-бром-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-она (1,70 г, 7,55 ммоль, выход 97,35%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,85 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 5,70 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H).

#### Стадия-4:

К 2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-ону (1 г, 4,67 ммоль) добавляли POCl<sub>3</sub> (35,82 г, 233,62 ммоль) и DIPEA (1,33 г, 10,28 ммоль, 1,79 мл) при 0°C. После этого реакцию смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали в вакууме, остаточную массу растворяли в этилацетате (50 мл), а затем гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором сушили над безводным сульфатом натрия с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 15-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-бром-7-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (0,6 г, 2,58 ммоль, выход 55,15%) в

виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  232,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К раствору 2-бром-7-хлор-пиразоло[1,5-а]пиримидина (1,7 г, 7,31 ммоль) и трет-бутил-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (2,03 г, 5,85 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли карбонат калия - гранулированный (2,02 г, 14,63 ммоль) в воде (8 мл) и смесь продували газообразным азотом в течение 15 минут. Затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (267,55 мг, 365,65 мкмоль) и реакционную смесь продували газообразным азотом еще 5 минут. Затем реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 часов при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с прямой фазой (диоксид кремния Devisil, 20% этилацетата/петролейного эфира) с использованием Biotage® с получением трет-бутил-N-[[4-(2-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (1,4 г, 3,10 ммоль, выход 42,34%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  417,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

трет-бутил-N-[[4-[2-(4-формилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,225 г, 401,69 мкмоль, выход 55,87%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  443,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-7:

трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,14 г, 166,70 мкмоль, выход 36,88%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  714,6 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-8:

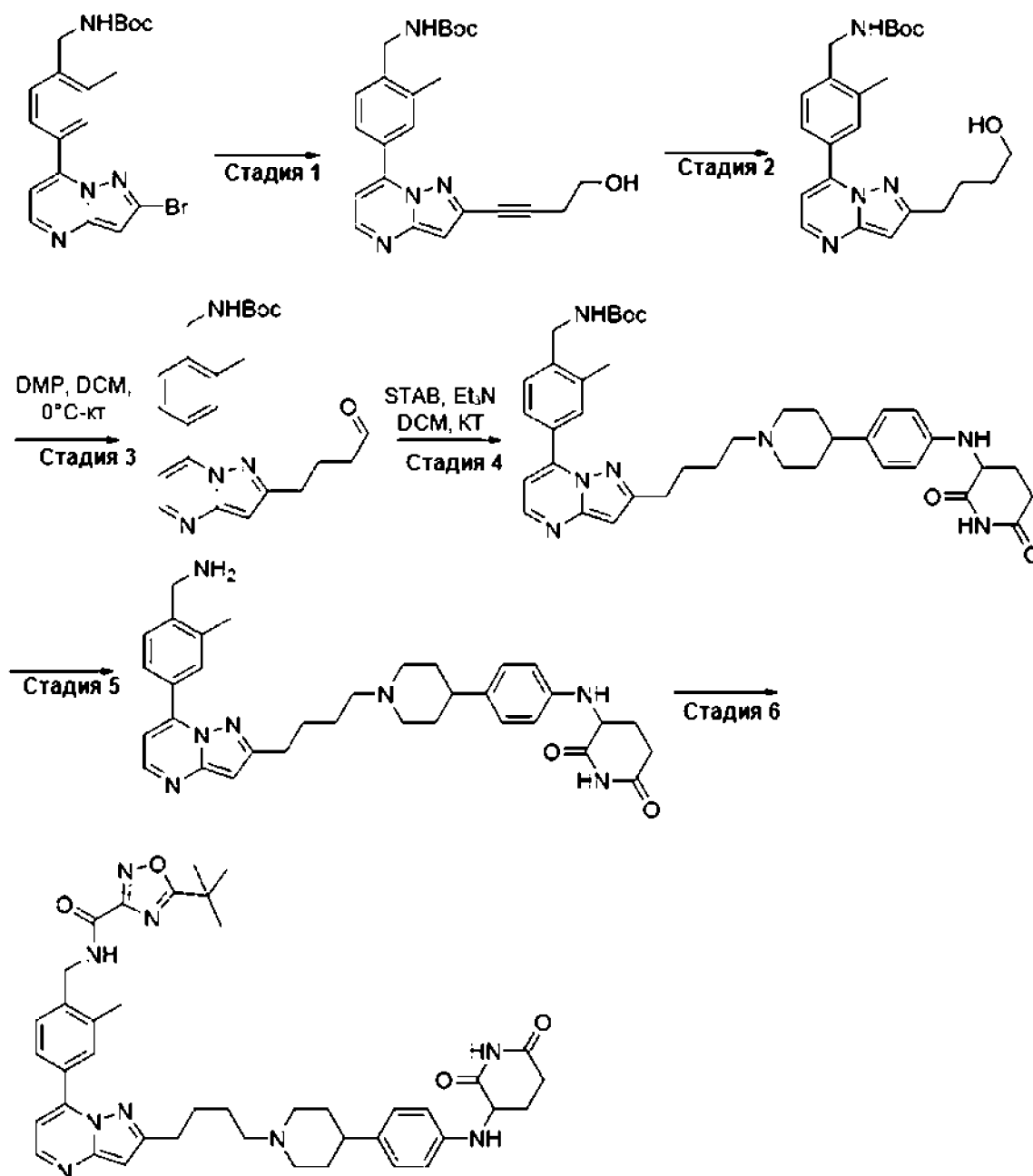
3-[4-[1-[[4-[7-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовая HCl соль (0,12 г, 129,19 мкмоль, выход 61,48%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  614,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-9:

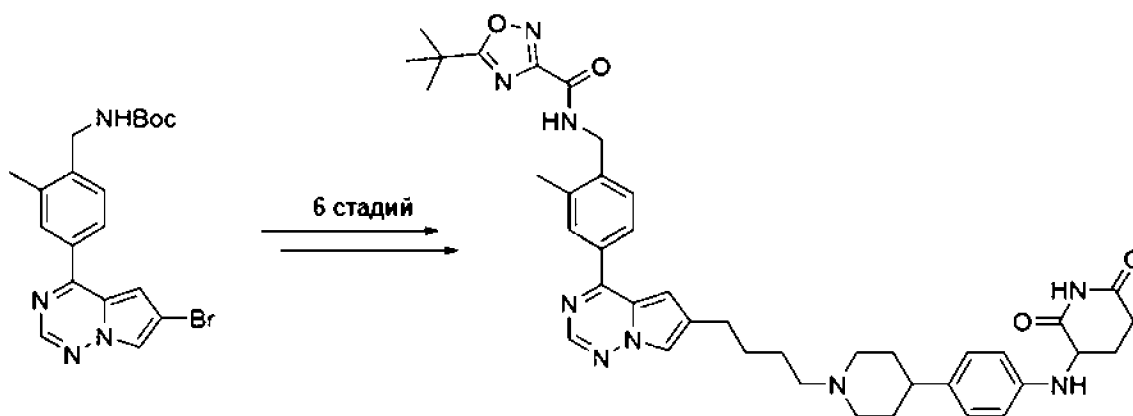
5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (26 мг, 28,58 мкмоль, выход 16,02%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,55 (шир. с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,14-8,02 (м, 4H), 7,65 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,26-6,92 (м, 3H), 6,63 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 4,57 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,39 (шир. с, 2H), 4,27-4,25 (м, 1H), 3,30-3,45 (м, 2H), 3,08-3,05 (м, 2H), 2,72-2,59 (м, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,95-1,78 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  764,36

[M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 163. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Если не указано иное, стадии реакции и условия идентичны иллюстративному соединению примера 130, показанному ниже.



#### Стадия-1:

трет-бутил-N-[[4-[2-(4-гидроксIBUT-1-инил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,5 г, 1,06 ммоль, выход 44,14%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  407,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

трет-бутил-N-[[4-[2-(4-гидроксИбутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,285 г, 624,84 мкмоль, выход 36,28%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  411,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[2-(4-гидроксИбутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,466 г, 1,14 ммоль), растворенного в DCM (5 мл), добавляли (1,1,1-триацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодиоксол-3(1H)-он (481,48 мг, 1,14 ммоль) и гидрокарбонат натрия (95,36 мг, 1,14 ммоль) при 0°C, а затем перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения смесь разделяли между водой и DCM. Органический слой отделяли и далее промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия и водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой промывали солевым раствором сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> с получением неочищенного продукта. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием диоксида кремния (размер меш 100-200) и 0-100% EtOAc/петролейного эфира в качестве элюента с получением продукта трет-бутил-N-[[2-метил-4-[2-(4-оксИбутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]фенил]метил]карбамата (0,170 г, 249,70 мкмоль, выход 22,00%) в виде светло-желтого вязкого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  409,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К раствору 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (483,43 мг, 1,20 ммоль), растворенной в DCM (4 мл), добавляли триэтиламин (487,50 мг, 4,82 ммоль, 671,49 мкл) и перемешивали в течение 30 минут. Реагент трет-бутил-N-[[2-метил-4-[2-(4-

оксобутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]фенил]метил]карбамат (0,164 г, 401,48 мкмоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (510,54 мг, 2,41 ммоль), а затем перемешивали еще в течение 14 часов при комнатной температуре. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и разводили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Реакционную смесь фильтровали через бумажный фильтр с получением продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием диоксида кремния (размер 100-200 меш) и 0-10% MeOH/DCM в качестве элюента с получением продукта *трет*-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,05 г, 58,84 мкмоль, выход 14,66%) в виде светло-голубого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 680,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-5:**

3-[4-[1-[4-[7-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]бутил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовая HCl соль (0,038 г, 39,47 мкмоль, выход 58,33%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 580,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-6:**

5-*трет*-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (8,9 мг, 9,77 мкмоль, выход 17,20%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,53 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,91 (ушир. с, 1H), 8,54 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,43 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 6,95-6,92 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 6,63 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,74 (ушир. с, 1H), 4,54 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,28-4,26 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 2H), 3,11 (ушир. с, 2H), 2,98-2,95 (м, 2H), 2,85-2,83 (м, 2H), 2,62-2,59 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 3H), 1,77-1,67 (м, 6H), 1,43 (с, 9H).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 732,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Подвижная фаза-A: 10 mM ацетата аммония в воде

Подвижная фаза-B: ACN

Колонка: X Bridge BEH C18 2,5 мкм, 2,1X50 мм

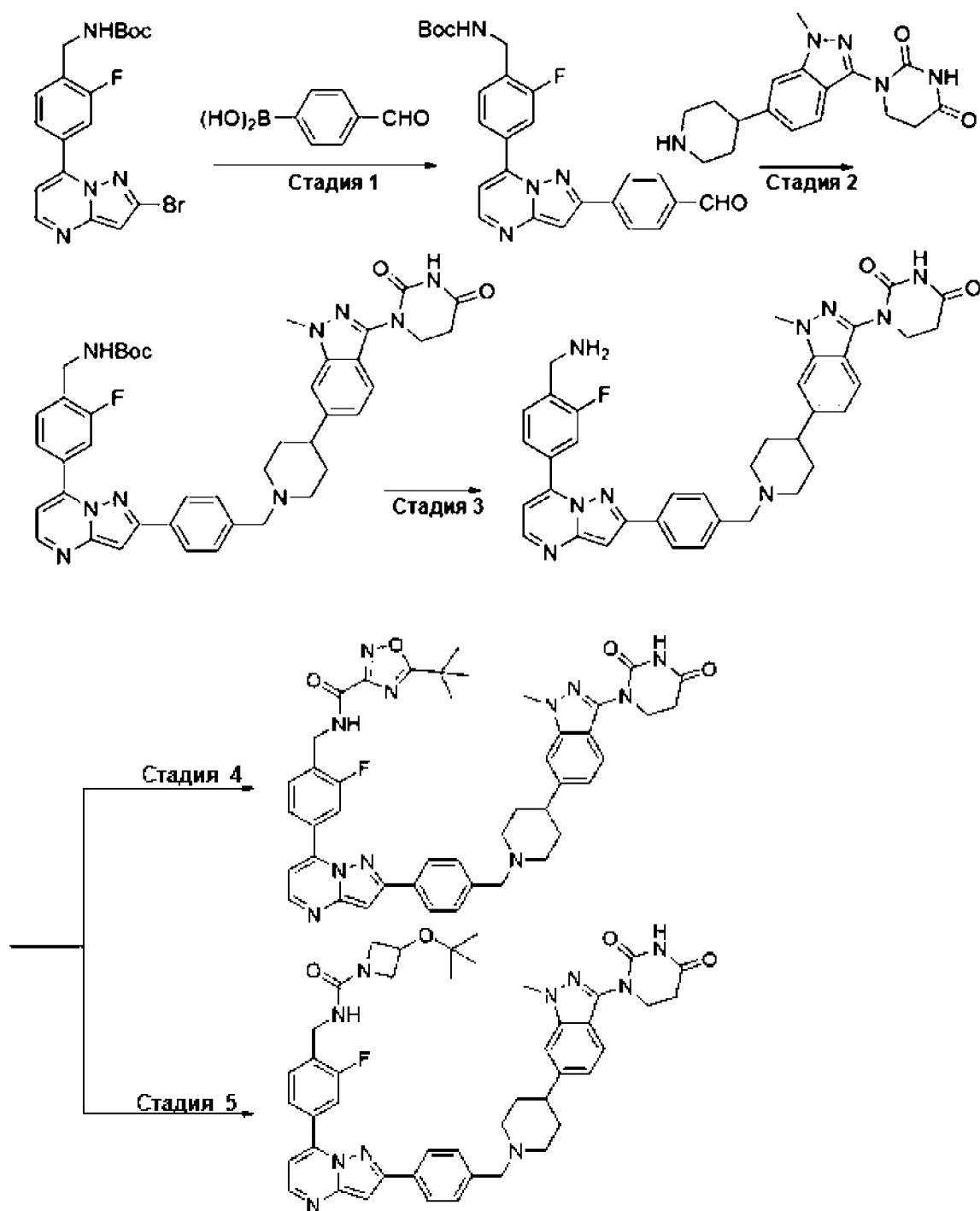
Поток: 0,5 мл/мин

Темп.: 40°C

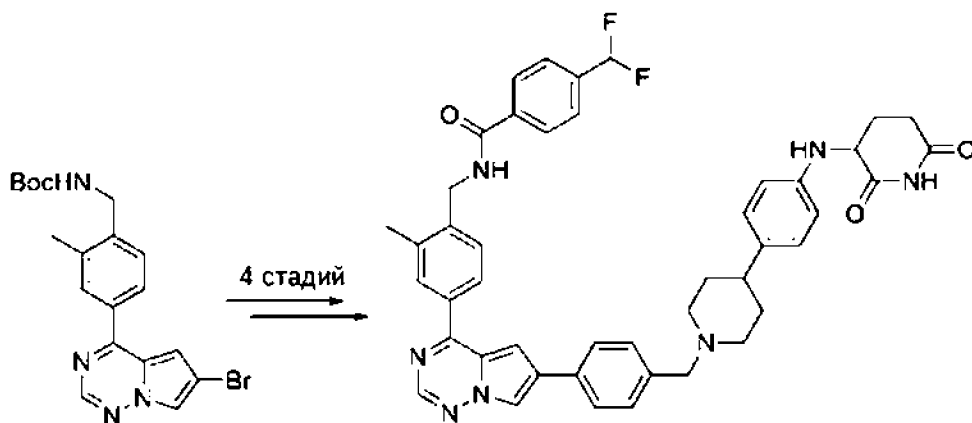
Время (мин) и %B: 0-10; 0,5-10; 6,0-90; 8,6-90; 9,0-10; 10,50-10



Пример 164 и пример 165. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (пример 164) и 3-трет-бутокси-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-фторфенил]метил]азетидин-1-карбоксамида (пример 165)



Стадии реакции и условия идентичны (с использованием различных строительных блоков) иллюстративному соединению примера 61, показанному ниже.



#### Стадия-1:

трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[2-(4-формилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]фенил]метил]карбамат (0,45 г, 952,06 мкмоль, выход 61,70%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  447,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-фторфенил]метил]карбамат (0,35 г, 420,27 мкмоль, выход 41,70%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  758,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

1-[6-[1-[[4-[7-[4-(аминометил)-3-фторфенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионовая HCl соль (0,3 г, 384,96 мкмоль, выход 83,36%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  658,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (52 мг, 56,23 мкмоль, выход 32,53%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,55 (с, 1H), 9,61 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,58 (ушир. с, 1H), 8,65 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,18-8,15 (м, 3H), 8,08-8,06 (м, 1H), 7,71-7,60 (м, 4H), 7,44 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,33 (д, J = 4,4 Гц, 1H) 7,02 (д, J = 8,8, 1H), 4,63 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,44 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,90 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,20-2,95 (м, 5H), 2,75 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,32-1,95 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  810,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Подвижная фаза-A: 0,1% FA в H<sub>2</sub>O

Подвижная фаза-B: ACN

Колонка: X Bridge ВЕН С18 2,5 мкм, 2,1Х50 мм

Поток: 0,6 мл/мин

Темп.: 40°C

Время (мин) и %В: 0-5; 0,3-5; 2,5-95; 3,7-95; 4-5; 4,8-5

#### Стадия-5:

3-трет-бутоксид-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-фторфенил]метил]азетидин-1-карбоксамида ТФА соль (54 мг, 57,50 мкмоль, выход 33,26%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,55 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,65 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,18-8,04 (м, 4H), 7,74 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,69-7,55 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,39 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,08-7,00 (м, 2H), 4,45-4,36 (м, 5H), 4,07-4,01 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,91 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,64-3,54 (м, 4H), 3,18-3,15 (м, 2H), 3,02-3,96 (м, 1H), 2,79 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,11-1,92 (м, 4H), 1,13 (с, 9H).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 811,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Подвижная фаза-A: 0,1% FA в H<sub>2</sub>O

Подвижная фаза-B: ACN

Колонка: X Bridge ВЕН С18 2,5 мкм, 2,1Х50 мм

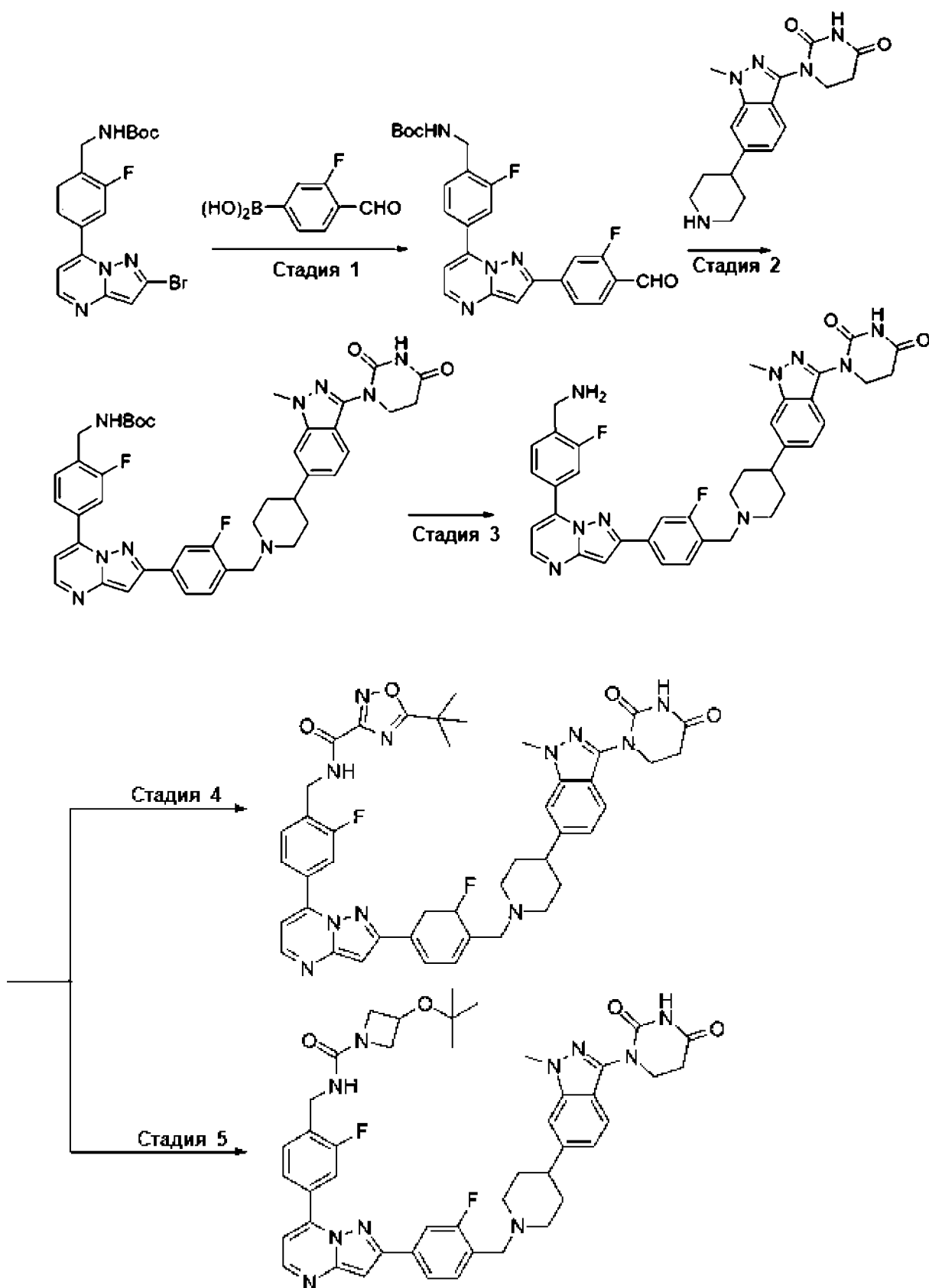
Поток: 0,6 мл/мин

Темп.: 40°C

Время (мин) и %В: 0-5; 0,3-5; 2,5-95; 3,7-95; 4-5; 4,8-5

#### Пример 166 и пример 167

**Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]-3-фторфенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (пример 166) и 3-трет-бутоксид-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]-3-фторфенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-фторфенил]метил]азетидин-1-карбоксамида (пример 167)**



#### Стадия-1:

трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[2-(3-фтор-4-формилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]фенил]метил]карбамат (0,65 г, 1,34 ммоль, выход 70,36%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  465,6

[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-2:**

трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]-3-фторфенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-фторфенил]метил]карбамат (0,32 г, 317,59 мкмоль, выход 36,88%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 776,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-3:**

1-[6-[1-[[4-[7-[4-(аминометил)-3-фторфенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-2-фторфенил]метил]-4-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дионовая HCl соль (0,32 г, 359,45 мкмоль, выход 87,15%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 676,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-4:**

5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]-3-фторфенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (45,2 мг, 47,07 мкмоль, выход 33,52%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,54 (с, 1H), 9,61 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,65 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,17-7,23 (м, 10H), 7,04 (ушир. с, 1H), 4,64 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,90 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,63-3,41 (м, 3H), 3,27-3,11 (м, 2H), 2,98 (ушир. с, 2H), 2,75 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,54-2,51 (м, 1H), 2,97-1,91 (м, 3H), 1,81 (ушир. с, 2H), 2,07 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 1,44 (с, 9H).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 826,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Подвижная фаза-А: 0,1% FA в H<sub>2</sub>O

Подвижная фаза-В: ACN

Колонка: AQUITY UPLC BEH C18 1,7 мкм, 2,1X50 мм

Поток: 0,6 мл/мин

Темп.: 40°C

Время (мин) и %В: 0-5; 0,3-5; 2,5-95; 3,7-95; 4-5; 4,8-5

**Стадия-5:**

соль 3-трет-бутокси-N-[[4-[2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]-3-фторфенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-2-фторфенил]метил]азетидин-1-карбоксамидмуравьиной кислоты (28,4 мг, 31,61 мкмоль, выход 22,51%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,53 (с, 1H), 8,63 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,11-8,06 (м, 2H), 7,89-7,82 (м, 2H), 7,60-7,53 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,33 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,05-6,99 (м, 2H), 4,52-4,46 (м, 1H), 4,35 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,05 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,90 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,64-3,61 (м, 4H), 3,01-2,99 (м, 2H), 2,74 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,67-

2,61 (м, 1Н), 2,17-2,16 (м, 2Н), 1,89-1,79 (м, 4Н), 1,12 (с, 9Н).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  831,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Подвижная фаза-А: 0,1% FA в H<sub>2</sub>O

Подвижная фаза-В: ACN

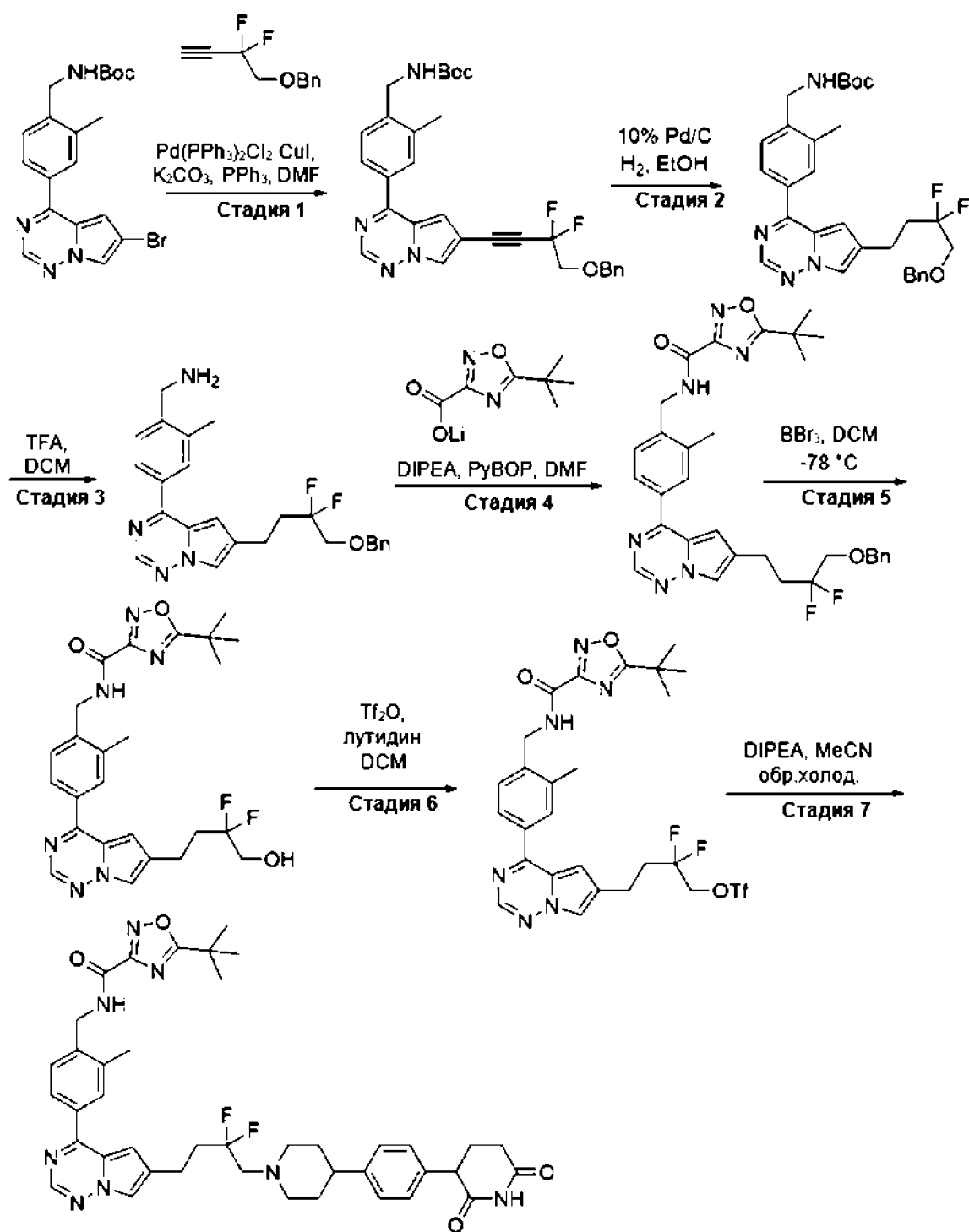
Колонка: X Bridge ВЕН C18 2,5 мкм, 2,1X50 мм

Поток: 0,6 мл/мин

Темп.: 40°C

Время (мин) и %В: 0-5; 0,3-5; 2,5-95; 3,7-95; 4-5; 4,8-5

**Пример 168. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-3,3-дифторбутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



### Стадия-1:

К раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпиirroло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (1,5 г, 3,59 ммоль) в  $\text{DMF}$  (10 мл) добавляли карбонат калия, безводный, 99% (993,60 мг, 7,19 ммоль), йодид меди (I) (68,46 мг, 359,45 мкмоль) и трифенилфосфан (141,42 мг, 539,18 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 20 минут, добавляли 2,2-дифторбут-3-иноксиметилбензол (3,53 г, 17,97 ммоль) и смесь дегазировали азотом в течение дополнительных 5 минут и перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часа в микроволновом

реакторе. После завершения реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата, сушили над сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбут-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,5 г, 874,42 мкмоль, выход 24,33%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  533,6 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбут-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,400 г, 751,06 мкмоль) в этаноле (20 мл) добавляли палладий (200,00 мг, 1,88 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 16 часов. Далее ее фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,400 г, 636,14 мкмоль, выход 84,70%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  537,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,4 г, 745,42 мкмоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в диоксане (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (20 мл) с получением [4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метанаминовой HCl соли (0,35 г, 648,04 мкмоль, выход 86,94%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  437,8 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К раствору [4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метанамина (0,3 г, 687,29 мкмоль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (251,60 мг, 1,37 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли RuVO<sub>3</sub> (1,07 г, 2,06 ммоль), а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (444,13 мг, 3,44 ммоль, 598,56 мкл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Далее реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш) с получением N-[[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-



оксадиазол-3-карбоксамид (0,17 г, 230,03 мкмоль, выход 33,47%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  589,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

Перемешанный раствор N-[[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,16 г, 271,81 мкмоль) в DCM (8 мл) добавляли ВВг<sub>3</sub> (408,57 мг, 1,63 ммоль) при -78°C в атмосфере азота, затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -78°C. После завершения реакции смесь разводили ледяной водой при -78°C и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенный органический слой концентрировали с получением неочищенного 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(3,3-дифтор-4-гидроксibuтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,12 г, 215,97 мкмоль, выход 79,45%) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  499,5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

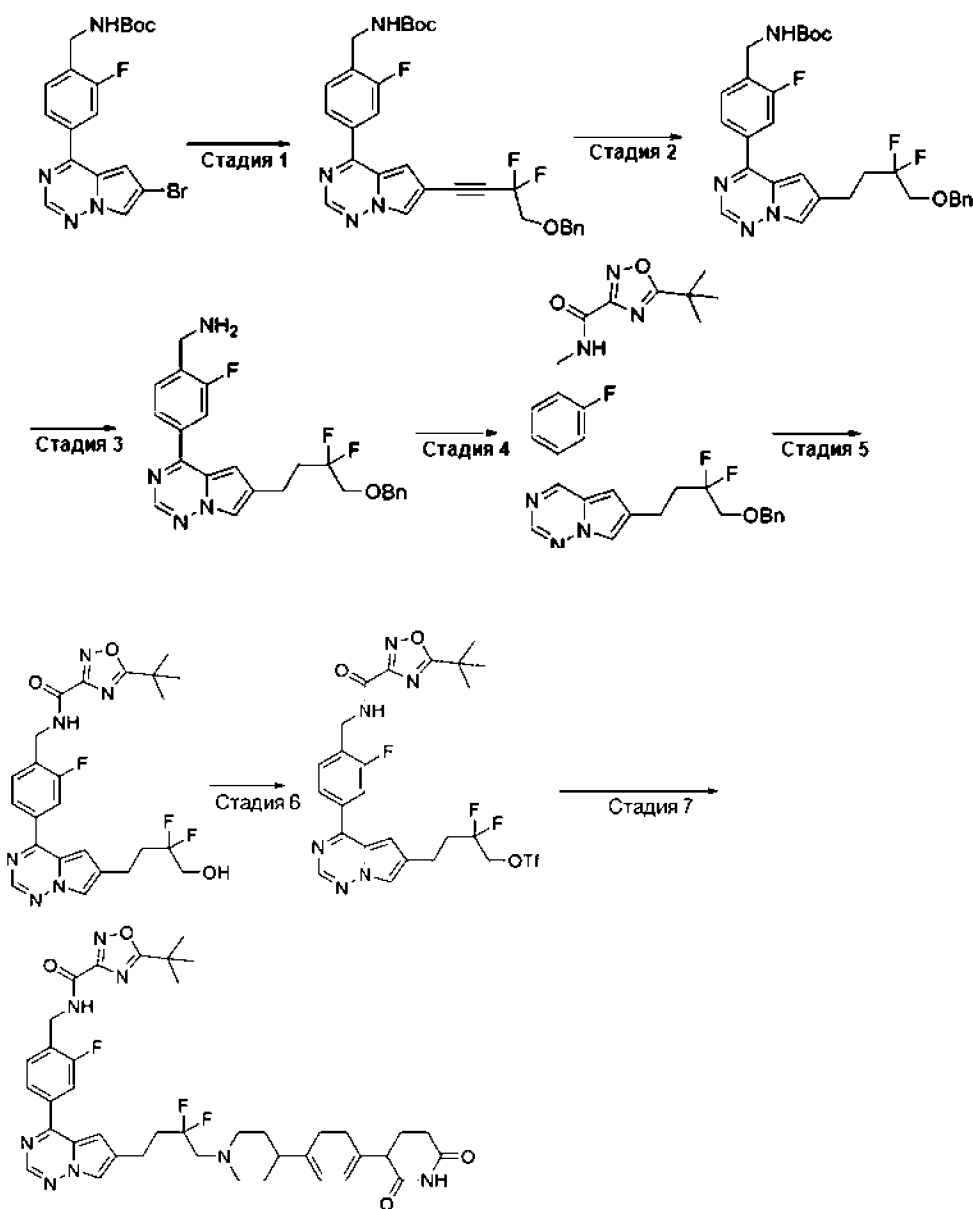
К раствору 5-трет-бутил-N-[[4-[6-(3,3-дифтор-4-гидроксibuтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,16 г, 320,95 мкмоль) в DCM (8 мл) добавляли триэтиламин (324,77 мг, 3,21 ммоль, 447,34 мкл) при комнатной температуре и реакционную смесь охлаждали до -10°C. По каплям добавляли трифторметилсульфоновый ангидрид (181,10 мг, 641,90 мкмоль, 107,80 мкл) и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили DCM (30 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта [4-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2,2-дифторбутил]трифторметансульфоната (0,18 г, 128,48 мкмоль, выход 40,03%), который использовали на следующей стадии без любой очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  631,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-7:

К раствору 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (91,91 мг, 237,87 мкмоль) в ACN (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (204,95 мг, 1,59 ммоль, 276,22 мкл) и [4-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2,2-дифторбутил]трифторметансульфонат (0,1 г, 158,58 мкмоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь сушили в вакууме и неочищенную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-

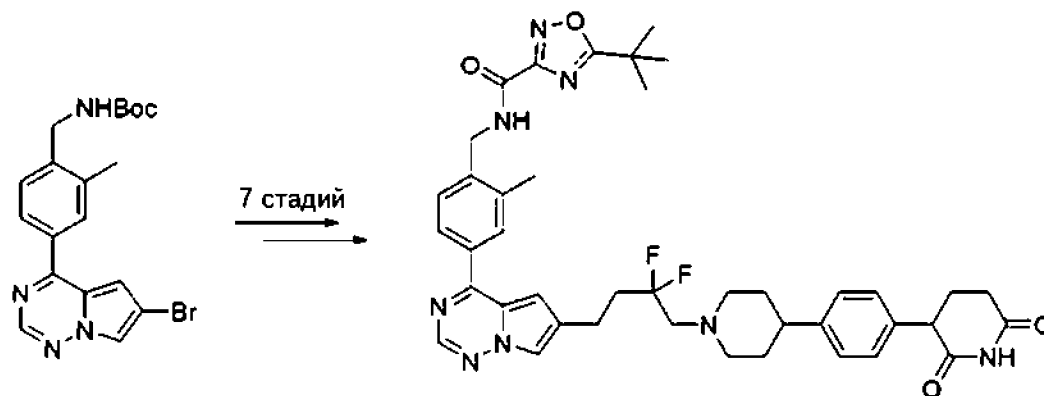
пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-3,3-дифторбутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,03 г, 38,26 мкмоль, выход 24,13%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,80 (с, 1H), 9,51 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 2H), 7,45 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 5H), 4,55 (д,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 3,82-3,78 (м, 1H), 2,99-2,67 (м, 8H), 2,45 (с, 3H), 2,41-2,27 (м, 5H), 2,20-1,98 (м, 2H), 1,72-1,63 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  753,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 169. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-3,3-дифторбутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Стадии реакции и условия идентичны (с использованием различных строительных

блоков) иллюстративному соединению примера 168, показанному ниже.



**Стадия-1:**

трет-бутил-N-[[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбут-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]карбамат (1 г, 1,79 ммоль, выход 50,37%).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  537,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-2:**

трет-бутил-N-[[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]карбамат (0,495 г, 822,84 мкмоль, выход 88,30%).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  541,7 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-3:**

[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метанаминовая TFA соль (0,520 г, 863,91 мкмоль, выход 77,83%).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  441,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-4:**

N-[[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,150 г, 253,12 мкмоль, выход 49,55%). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  591,4 [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия-5:**

5-трет-бутил-N-[[4-[6-(3,3-дифтор-4-гидоксибутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,125 г, 194,68 мкмоль, выход 76,91%).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  503,4 [M+H]<sup>+</sup>.

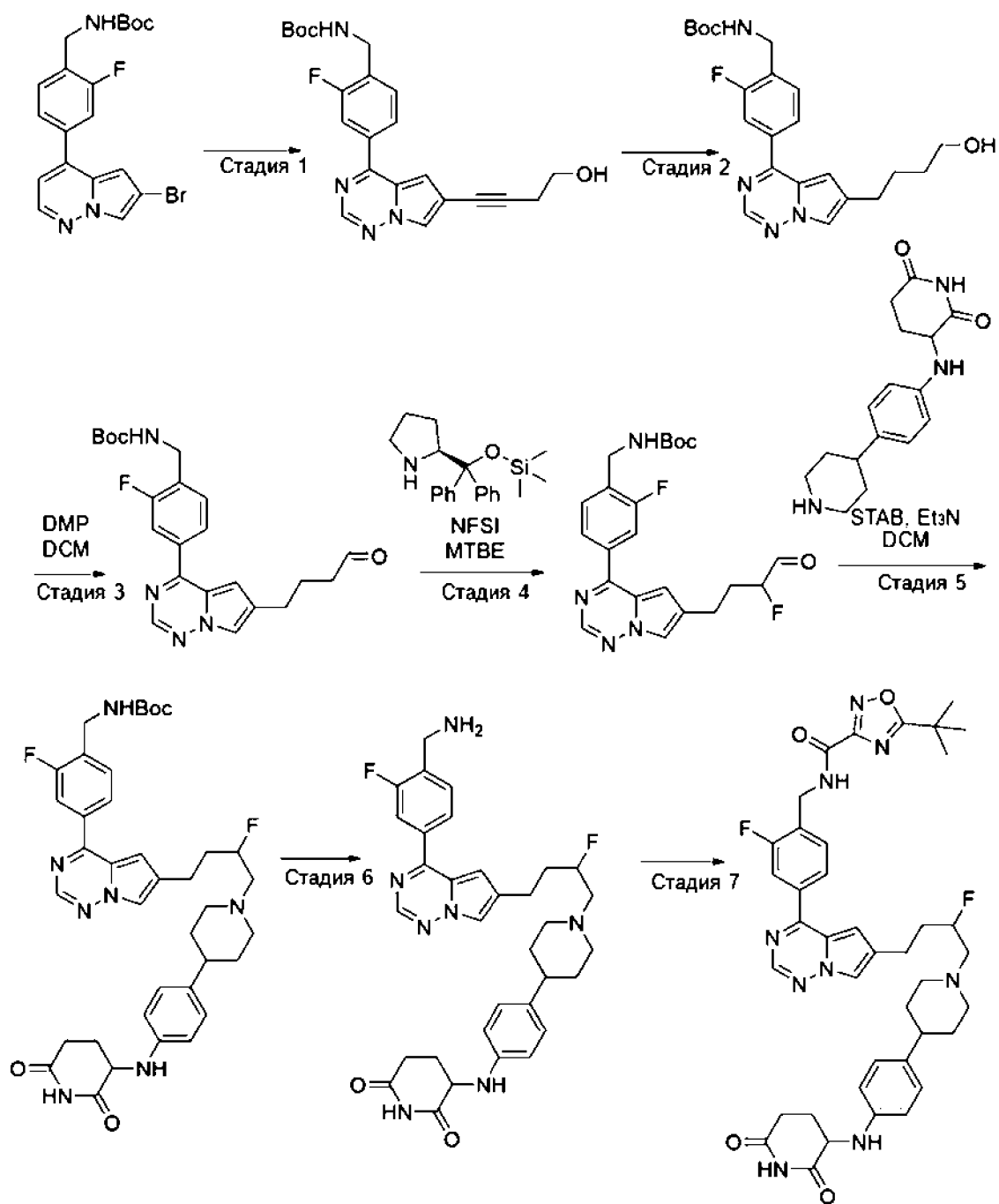
**Стадия-6:**

[4-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2,2-дифторбутил]трифторметансульфонат (0,09 г, 9,45 мкмоль, выход 41,28%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  635,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-7:**

5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-3,3-дифторбутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (0,0335 г, 37,14 мкмоль, выход 26,18%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,81 (с, 1H), 9,59 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,00 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,59 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,24-7,08 (м, 5H), 4,61 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,92-3,64 (м, 3H), 3,01-2,61 (м, 7H), 2,45-2,01 (м, 8H), 1,71-1,61 (м, 2H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 757,39 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 170. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-3-фторбутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Если не указано иное, стадии реакции и условия для стадии 1, стадии 2, стадии 6 и стадии 7 идентичны (с использованием различных строительных блоков) иллюстративному соединению примера 128, показанному ниже.



температуре с получением продукта трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(3-фтор-4-оксобутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (выход 36,41%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 431,44 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

В одногорлой круглодонной колбе объемом 25 мл 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дион (400,55 мг, 1,39 ммоль) растворяли в DCM (21 мл) и ацетонитриле (9 мл), затем добавляли триэтиламин (705,24 мг, 6,97 ммоль, 971,41 мкл). Через 5 минут трет-бутил-N-[[2-фтор-4-[6-(3-фтор-4-оксобутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (0,3 г, 696,95 мкмоль) добавляли к реакционной смеси и оставляли перемешиваться в течение 2 часов при комнатной температуре. Далее добавляли триацетоксиборгидрид натрия, 95% (886,27 мг, 4,18 ммоль), при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции растворитель концентрировали при пониженном давлении и неочищенную массу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученный остаток фильтровали и несколько раз промывали диэтиловым эфиром. Твердую неочищенную смесь далее очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием буфера ацетата аммония с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-3-фторбутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]карбамата (0,035 г, 45,61 мкмоль, выход 6,54%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 702,8 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

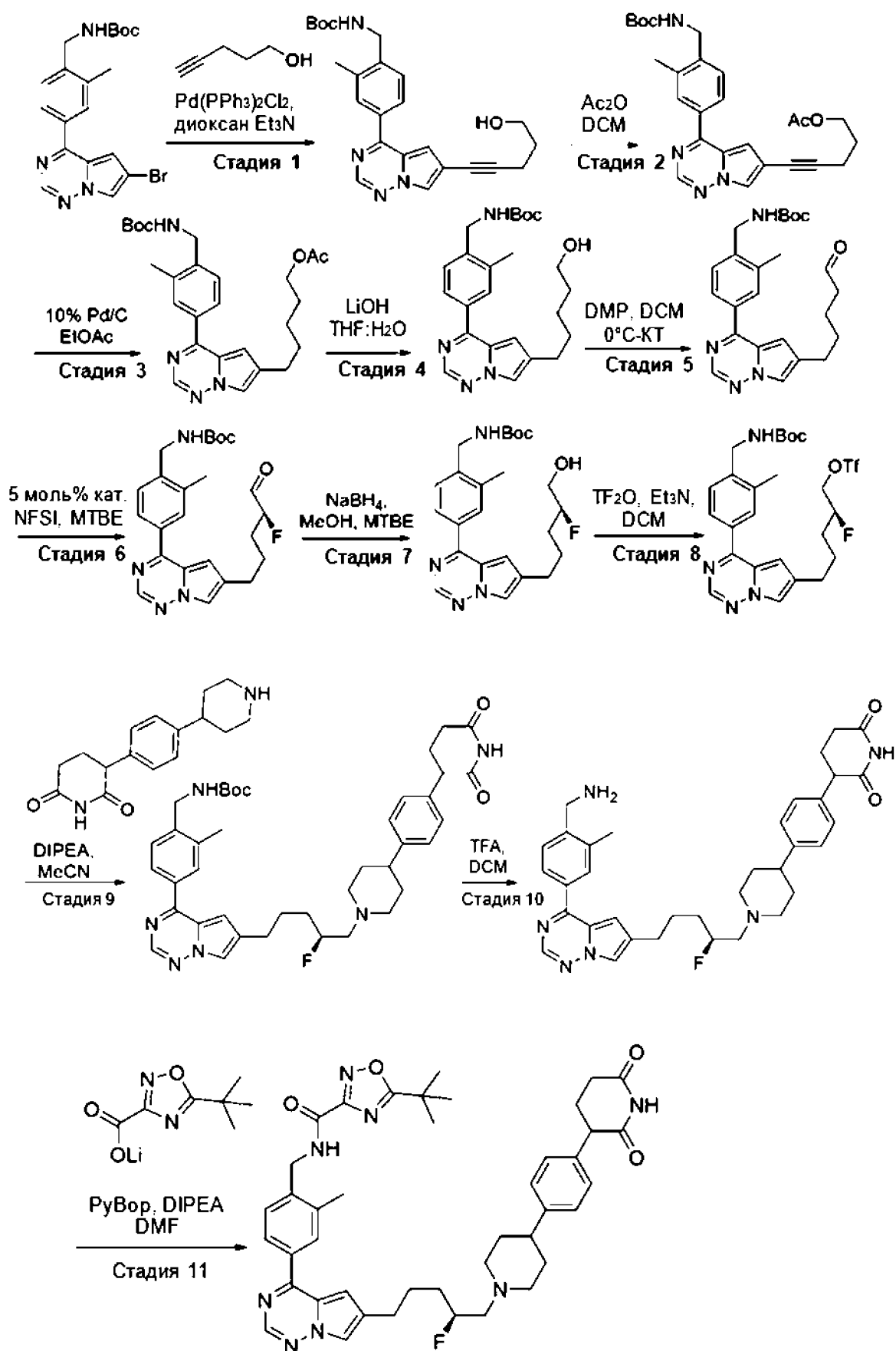
3-[4-[1-[4-[4-[4-(аминометил)-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2-фторбутил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дион (0,031 г, 44,53 мкмоль, выход 89,30%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 602,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-7:

5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-3-фторбутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (43 мг, 48,00 мкмоль, выход 98,81%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,60 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,42 (шир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,91-7,88 (м, 1H), 7,60 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H), 6,94 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,63 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,20-5,10 (м, 1H), 4,61 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,40-3,30 (м, 2H), 3,20-2,85 (м, 5H), 2,80-2,55 (м, 3H), 2,15-1,80 (м, 9H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 752,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 171. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-диоксо-3-**

пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-4-фторпентил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид





### Стадия-1:

К раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (5 г, 11,98 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) последовательно добавляли пент-4-ин-1-ол (5,04 г, 59,91 ммоль), триэтиламин (12,12 г, 119,82 ммоль, 16,70 мл) и CuI (456,39 мг, 2,40 ммоль). Затем смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут. Затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (1,68 г, 2,40 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали, разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали над силикагелем с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(5-гидроксипент-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (3,5 г, 7,66 ммоль, выход 63,91%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 421,5 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(5-гидроксипент-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (3,5 г, 8,32 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли триэтиламин (842,24 мг, 8,32 ммоль, 1,16 мл), а затем добавляли ацетилацетат (849,72 мг, 8,32 ммоль, 786,78 мкл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 28°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали над силикагелем с получением 5-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пент-4-инилацетата (3 г, 6,23 ммоль, выход 74,81%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 463,5 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

К раствору 5-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пент-4-инилацетата (3 г, 6,49 ммоль) в этилацетате (30 мл) добавляли палладий, 10 вес.% на углеродном носителе, тип 487, сухой (2,76 г, 25,94 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Объединенный органический слой концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 30% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-[4-[4-[(трет-

бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пентилацетата (3 г, 6,24 ммоль, выход 96,16%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  468,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К раствору 5-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пентилацетата (3,5 г, 7,50 ммоль) в THF (30 мл) и воде (6 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития, 98% (1,57 г, 37,51 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 4 часов. После расходования исходного материала реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, с использованием 0-10% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(5-гидроксипентил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (2,5 г, 5,83 ммоль, выход 77,72%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  426,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-(5-гидроксипентил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,8 г, 1,88 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DMP (4,00 г, 9,42 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали над силикагелем с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(5-оксопентил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,6 г, 1,32 ммоль, выход 70,08%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  423,6 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-6:

К раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(5-оксопентил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,6 г, 1,42 ммоль) в MTBE (6 мл) добавляли (*S*)- $\alpha,\alpha$ -бис[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-пирролидинметанолтриметилсилильный эфир (42,42 мг, 71,00 мкмоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при той же температуре в течение 30 минут. Затем добавляли N-(бензолсульфонил)-N-фторбензолсульфонамид (447,80 мг, 1,42 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться от 0°C до комнатной температуры в течение 24 часов. После завершения реакционную смесь гасили ледяным насыщенным раствором

бикарбоната натрия при  $-40^{\circ}\text{C}$ . Затем органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[(4S)-4-фтор-5-оксопентил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,6 г, 340,51 мкмоль, выход 23,98%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  441,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-7:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[(4S)-4-фтор-5-оксопентил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (600,00 мг, 1,36 ммоль) в МТВЕ (4 мл) добавляли раствор боргидрида натрия (51,53 мг, 1,36 ммоль) в метаноле (2 мл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой же температуре в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[(4S)-4-фтор-5-гидроксипентил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,15 г, 291,51 мкмоль, выход 21,40%) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  443,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-8:

К раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[(4S)-4-фтор-5-гидроксипентил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (120,00 мг, 271,17 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли 2,6-диметилпиридин (72,64 мг, 677,93 мкмоль, 78,70 мкл) и Tf<sub>2</sub>O (114,76 мг, 406,76 мкмоль, 68,43 мкл) при  $-10^{\circ}\text{C}$  и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением [(2S)-5-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2-фторпентил]трифторметансульфоната (0,14 г, 155,94 мкмоль, выход 57,51%) в виде красного масла. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  575,8 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-9:

К раствору 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-дионової TFA соли (112,97 мг, 292,38 мкмоль) в ACN (5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (314,90 мг, 2,44 ммоль, 424,40 мкл), [(2S)-5-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2-фторпентил]трифторметансульфонат (140,00 мг, 243,65 мкмоль) и реакцию смесь нагревали при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь охлаждали, разводили водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и

концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 8% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-4-фторпентил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,16 г, 220,42 мкмоль, выход 90,46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 695,2 [M-H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-10:

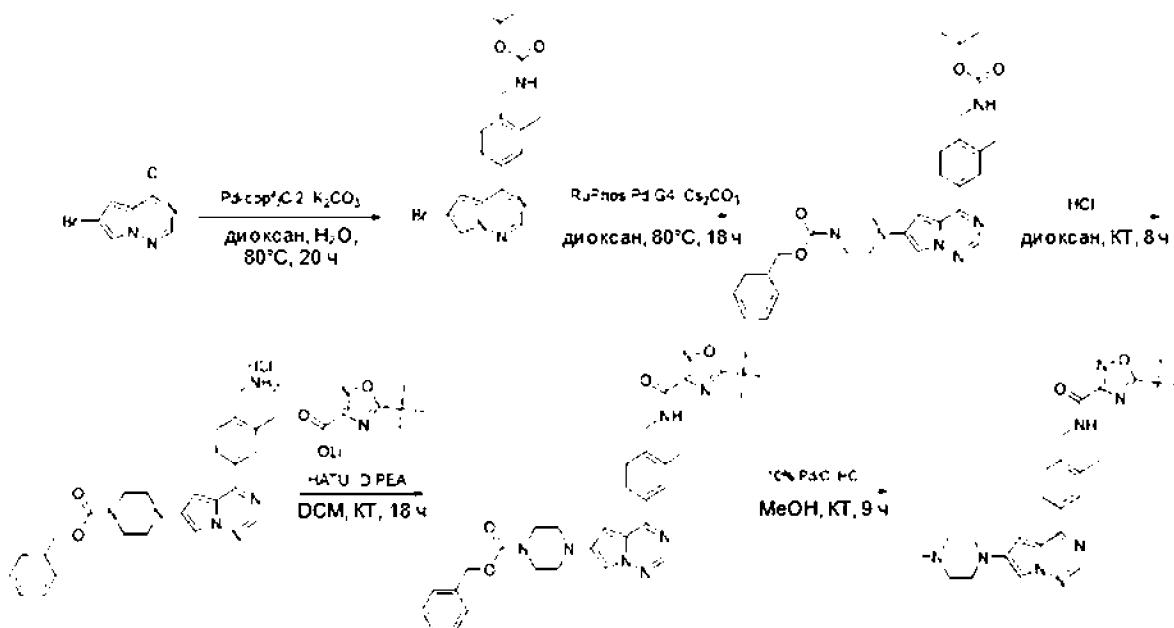
К раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-4-фторпентил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,13 г, 186,55 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (212,71 мг, 1,87 ммоль, 143,73 мкл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество сушили под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт 3-[4-[1-[(2S)-5-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2-фторпентил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дион (0,11 г, 1156,51 мкмоль, выход 62,45%) использовали в таком виде на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 595,4 [M-H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-11:

К раствору 3-[4-[1-[(2S)-5-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2-фторпентил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионовой TFA соли (0,15 г, 211,04 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли 3-[4-[1-[(2S)-5-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2-фторпентил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-дионовую TFA соль (0,15 г, 211,04 мкмоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (272,76 мг, 2,11 ммоль, 367,60 мкл) при 0°C. Затем добавляли бензотриазол-1-илокси(трипирролидин-1-ил)фосфоний;гексафторфосфат (219,65 мг, 422,08 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакционную смесь разводили ледяной водой с получением твердого вещества. Полученный твердый продукт фильтровали и сушили с получением неочищенного продукта. Полученную неочищенную смесь очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соли 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[(4S)-5-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-4-фторпентил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидмуравьиной кислоты (29,4 мг, 36,84 мкмоль, выход 17,46%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$

10,81 (с, 1H), 9,50 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,45 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,19-7,09 (м, 5H), 4,73 (д,  $J = 49,9$  Гц, 1H), 4,54 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 3,82-3,78 (м, 1H), 2,95 (т,  $J = 10,1$  Гц, 2H), 2,77 (т,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 2,70-2,51 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,43-2,38 (м, 2H), 2,18-2,01 (м, 4H), 1,83-1,58 (м, 8H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  749,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Общая процедура (пиперазины)



### трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)карбамат:

Раствор трет-бутил-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (41,3 г, 118,93 ммоль), 6-бром-4-хлорпирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (27,65 г, 118,93 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49,31 г, 356,80 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,86 г, 5,95 ммоль) в 1,4-диоксане (450 мл) и H<sub>2</sub>O (90 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч в инертной атмосфере. После охлаждения до к. т. смесь разводили в воде (400 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (250 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Companion combiflash; 720 г SiO<sub>2</sub>; петролейный эфир/EtOAc) с получением трет-бутил(4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)карбамата (30,1 г, 68,52 ммоль, выход 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8,49 (с, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,42 (ушир. д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,92 (ушир. с, 1H), 4,40 (ушир. с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).

**бензил-4-(4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат:**

трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамат (29 г, 69,49 ммоль), бензилпиперазин-1-карбоксилат (45,92 г, 208,48 ммоль, 40,21 мл), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (67,93 г, 208,48 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (350 мл). Раствор дегазировали при пониженном давлении, а затем добавляли RuPhos Pd G4 (3,54 г, 4,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере аргона всю ночь. После охлаждения до к. т. смесь разводили H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (250 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Companion combiflash; 720 г SiO<sub>2</sub>; петролейный эфир/EtOAc) с получением бензил-4-(4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (22,1 г, 38,83 ммоль, выход 56%) в виде желтого масла. ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z = 557,4$  [M+H]<sup>+</sup>.

**бензил-4-(4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат HCl:**

К раствору бензил-4-[4-[4-[(2,2-диметилпропаноиламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (10,6 г, 19,61 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли 24,51 мл HCl в диоксане (4 M в диоксане, 24,51 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 7 ч. Реакционную смесь выпаривали *in vacuo*, растирали с МТВЕ (50 мл) и фильтровали с получением бензил-4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (8,95 г, 16,52 ммоль, выход 84%, гидрохлорид) в виде красного твердого вещества. ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z = 457,0$  [M+H]<sup>+</sup>.

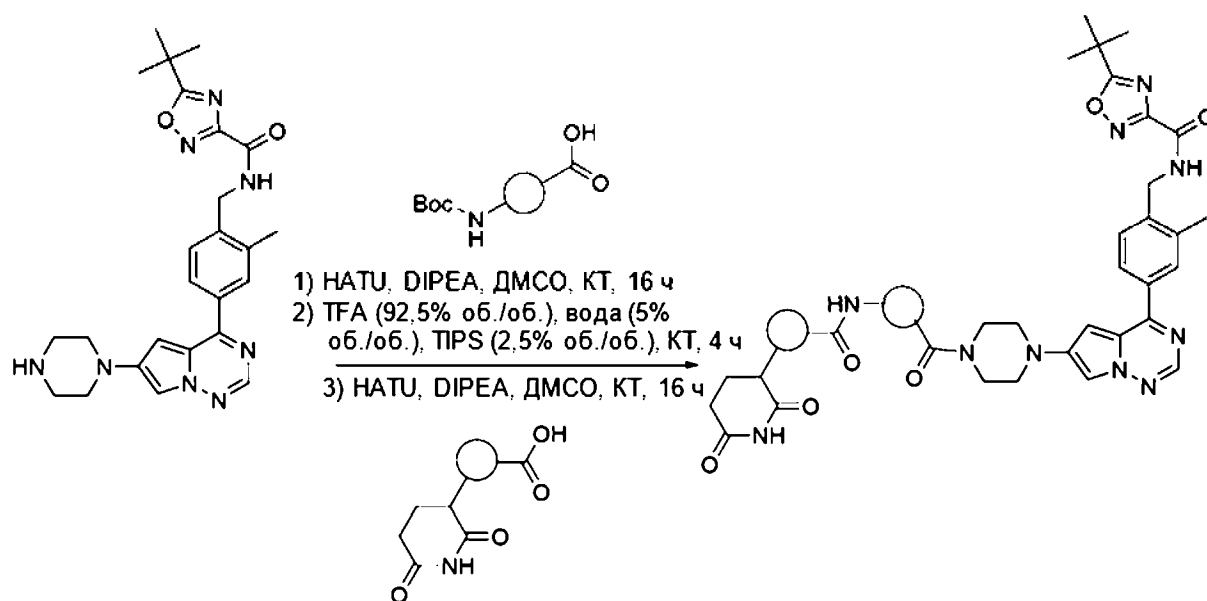
**бензил-4-(4-(4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат:**

К раствору бензил-4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (19,05 г, 38,64 ммоль, гидрохлорид) в DCM (500 мл) и DMF (50 мл) добавляли 5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (10,21 г, 57,96 ммоль, литий), HATU (22,10 г, 57,96 ммоль) и DIPEA (14,98 г, 115,92 ммоль, 20,19 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение ночи. Смесь выливали в воду (250 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 150 мл), сушили и концентрировали. Остаток очищали

с помощью колоночной хроматографии (Companion combiflash; 240 г SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/МТВЕ с МТВЕ с 0~100%, скорость потока = 80 мл/мин. Об. реактора=50-130) с получением бензил-4-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (7,2 г, 11,24 ммоль, выход 29%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС(ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z = 609,2 [M+H]^+$ .

**5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид:**

Раствор бензил-4-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,05 г, 3,37 ммоль) и 10 вес.% палладия на углеродном носителе (358,41 мг, 336,79 мкмоль) в метаноле (120 мл) и HCl в воде (1 М, 16,84 мл) перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм). Раствор фильтровали и концентрировали в вакууме. 1 М карбонат калия (1 М в воде) добавляли для нейтрализации, раствор экстрагировали с помощью DCM (25 мл x 3) и выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии (Companion combiflash; 40 г SiO<sub>2</sub>, хлороформ/метанол +TEA (2%) с метанолом+TEA (2%) 5~8%, скорость потока = 40 мл/мин, об. реактора = 5-12 об. колонки) с получением 5-трет-бутил-N-[[2-метил-4-(6-(пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,75 г, 1,45 ммоль, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z = 475,2 [M+H]^+$ .

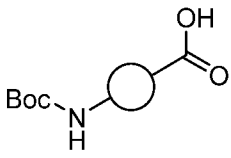
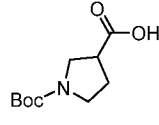


**Общая процедура:** Все реакции проводили в масштабе 30-50 мг.

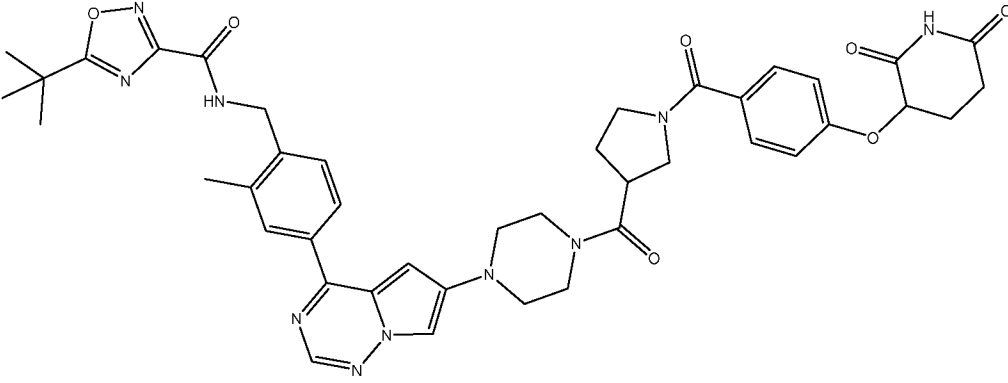
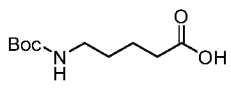
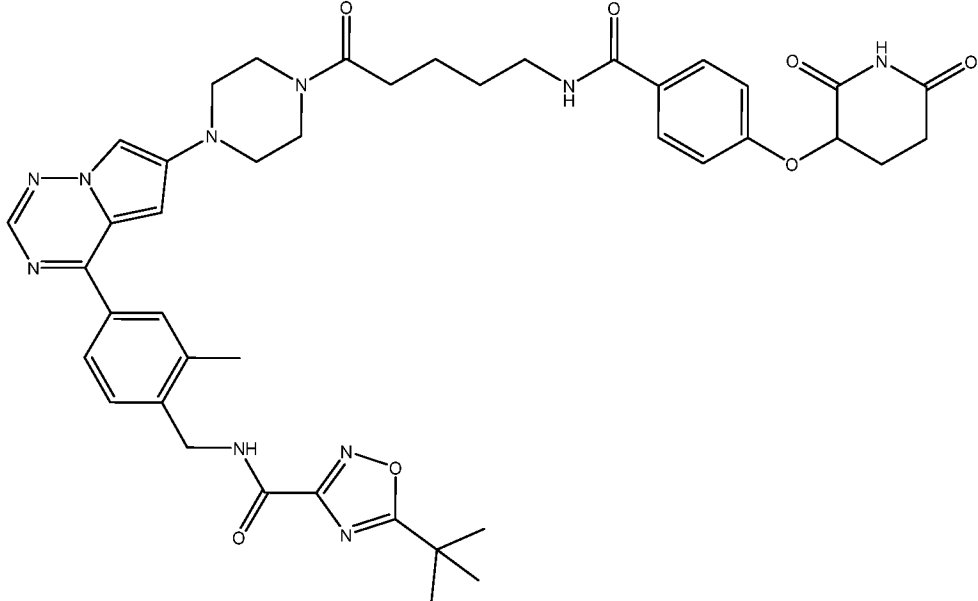
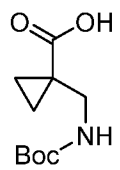
Раствор 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-

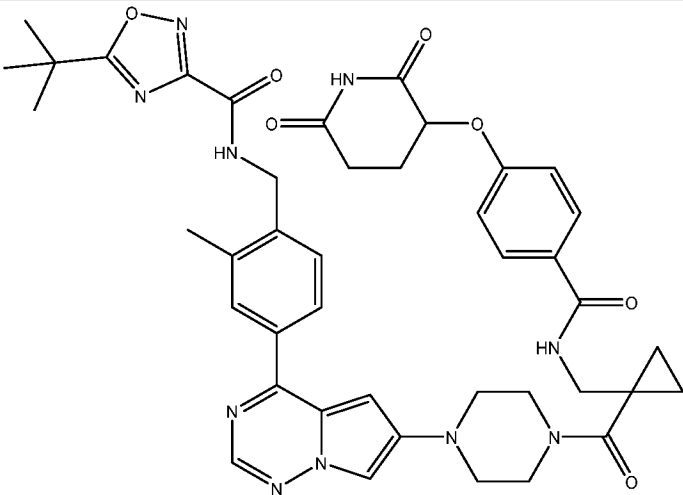
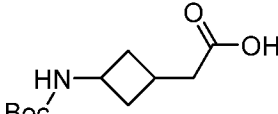
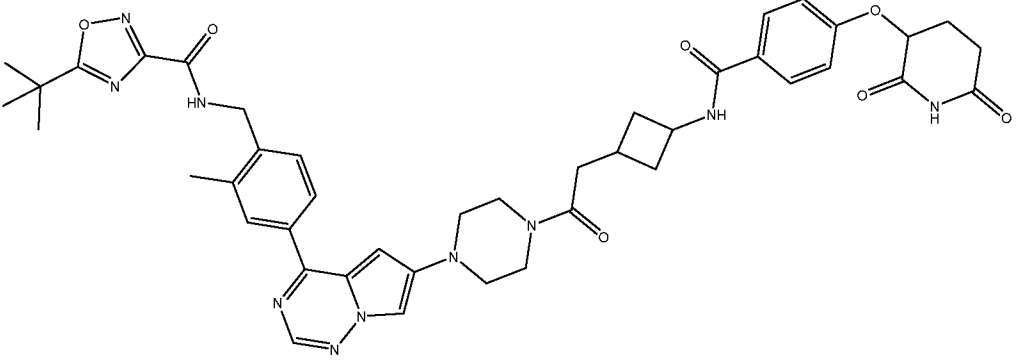
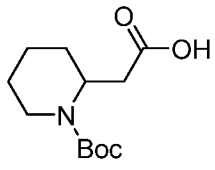
л[1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (1 эквив.), строительного блока соответствующей кислоты (1,1 эквив.), см. **таблицу 1**, НАТУ (1,1 эквив.) и DIPEA (2,5 эквив.) в сухом ДМСО (0,7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь промывали водой (3 мл) и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Затем добавляли раствор TFA (92,5% объем/объем), воду (5% объем/объем) и TIPS (2,5% объем/объем) одной порцией и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в сухом ДМСО (0,7 мл), а затем добавляли 4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензойную кислоту или 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)уксусную кислоту (1,1 эквив.), DIPEA (5,2 эквив.) и НАТУ (1,1 эквив.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в ДМСО (1 мл). Раствор фильтровали, анализировали с помощью ЖХМС, а затем подвергали преп.-ВЭЖХ (колонок Waters SunFire C18 19\*100 5 мкм; смесь градиента H<sub>2</sub>O-MeCN-0,1% TFA в качестве подвижной фазы) с получением соответствующих продуктов.

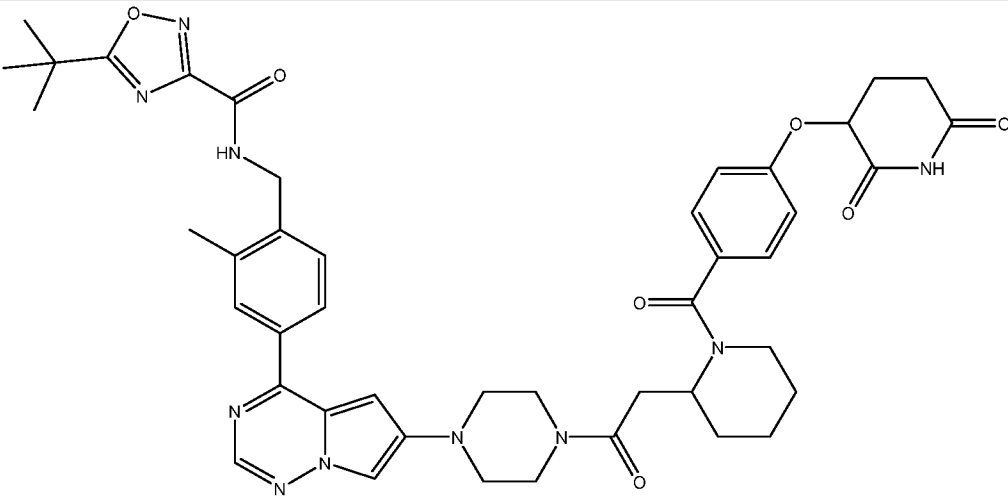
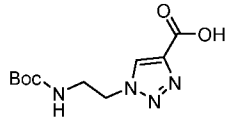
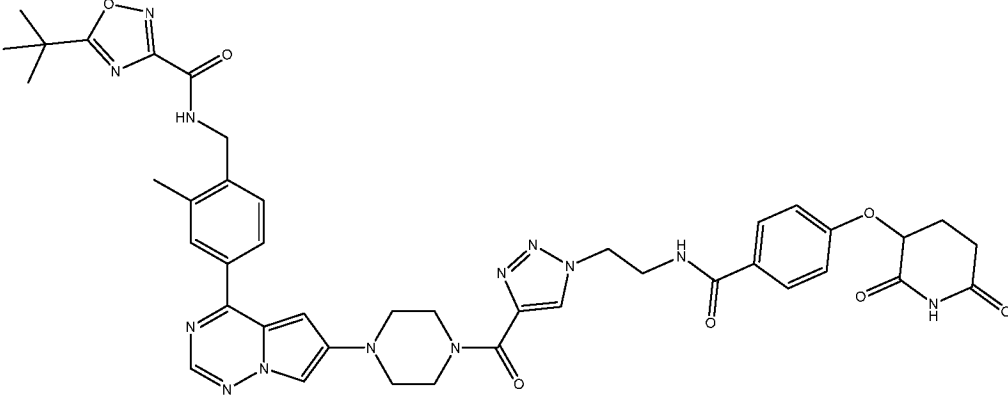
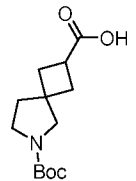
**Таблица 1**

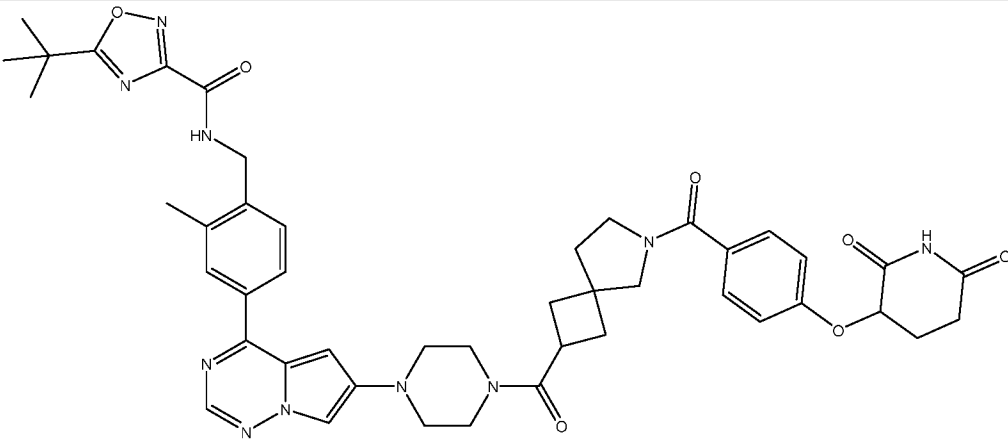
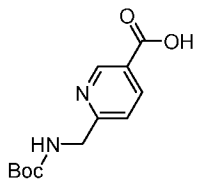
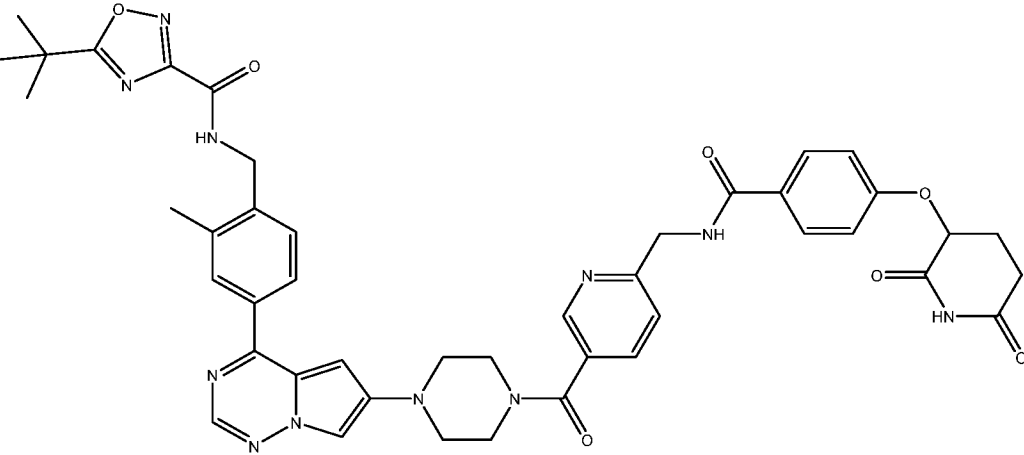
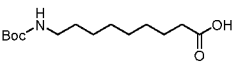
<b>Пример</b>	Название ИЮПАК		 «строительный блок соответствующей кислоты»
<b>172</b>	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензоил)пирролидин-3-карбонил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид	ЖХМС: m/z=803,2 [M+H] <sup>+</sup>	

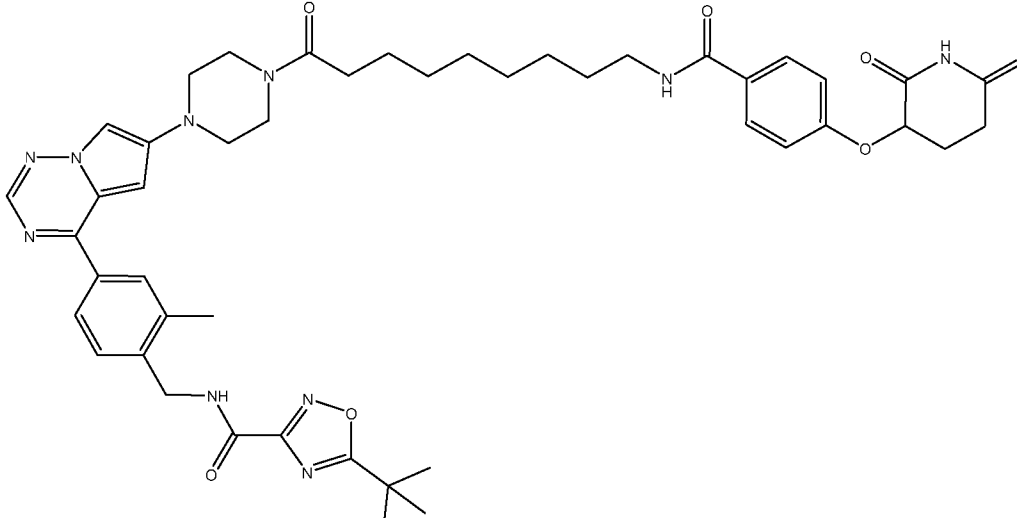
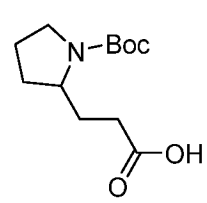
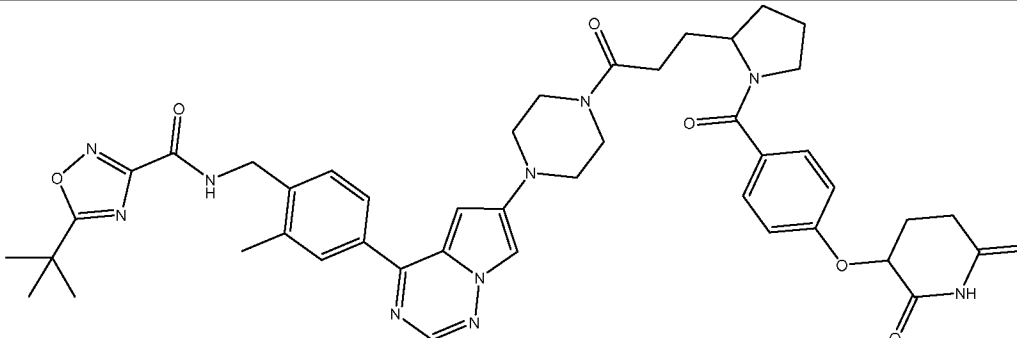
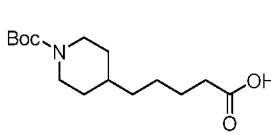


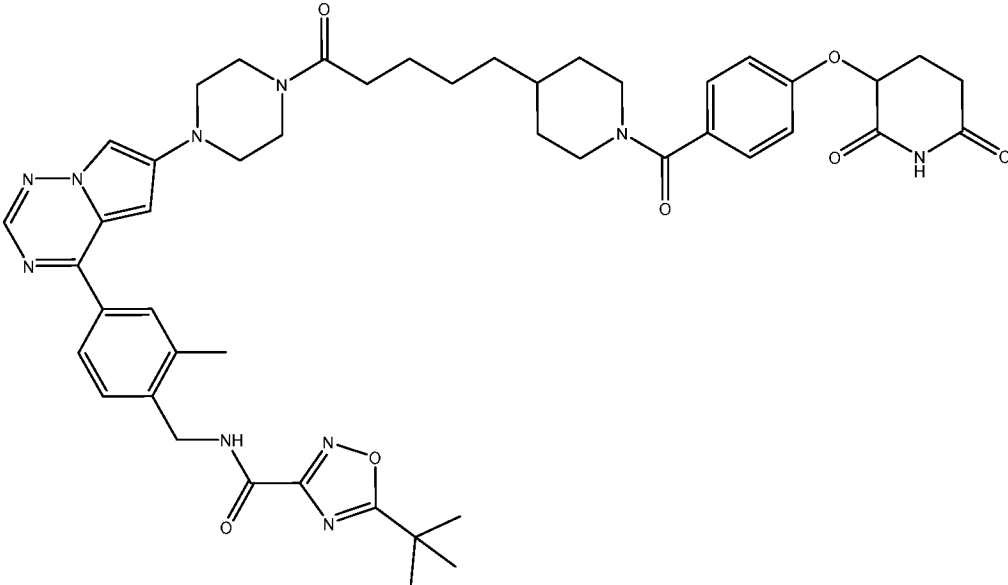
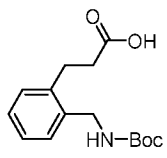
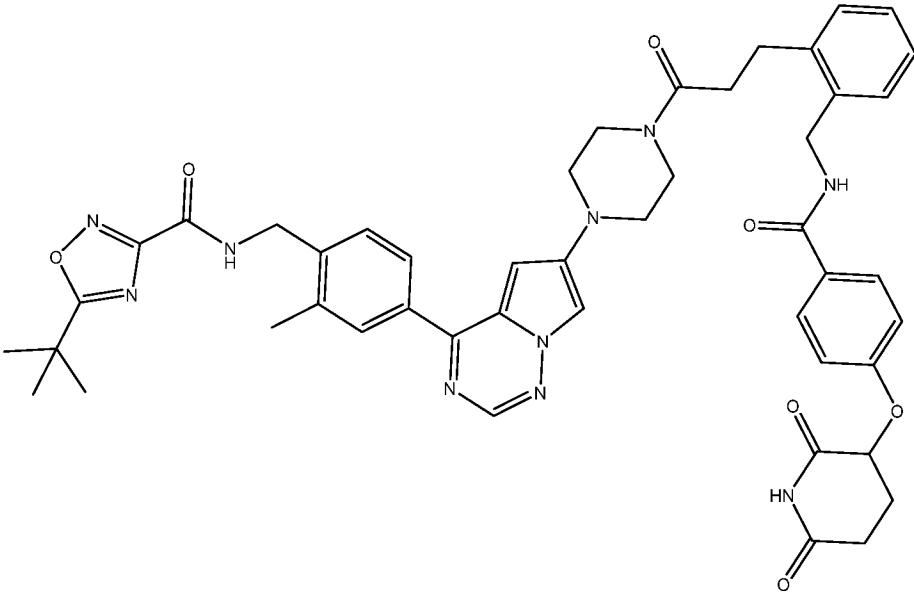
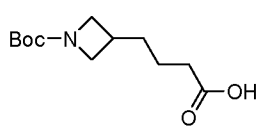
			
	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(5-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)пентаноил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=805,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
<p>173</p>			
<p>174</p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-((4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)метил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=803,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	

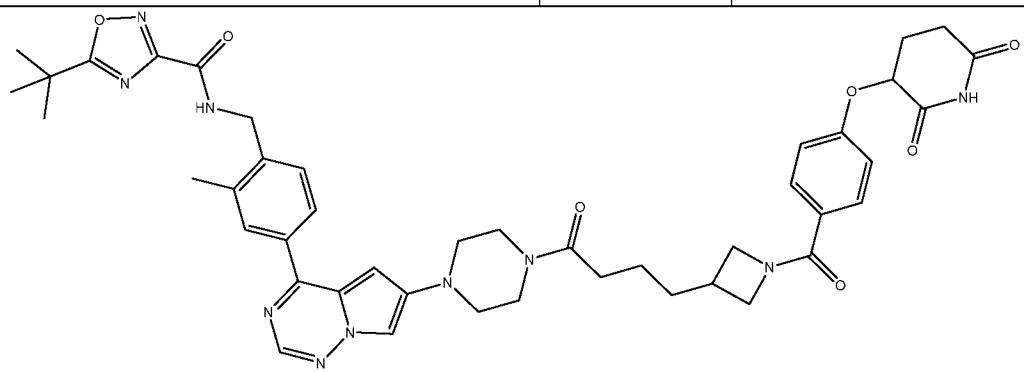
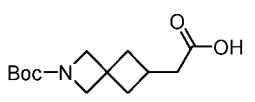
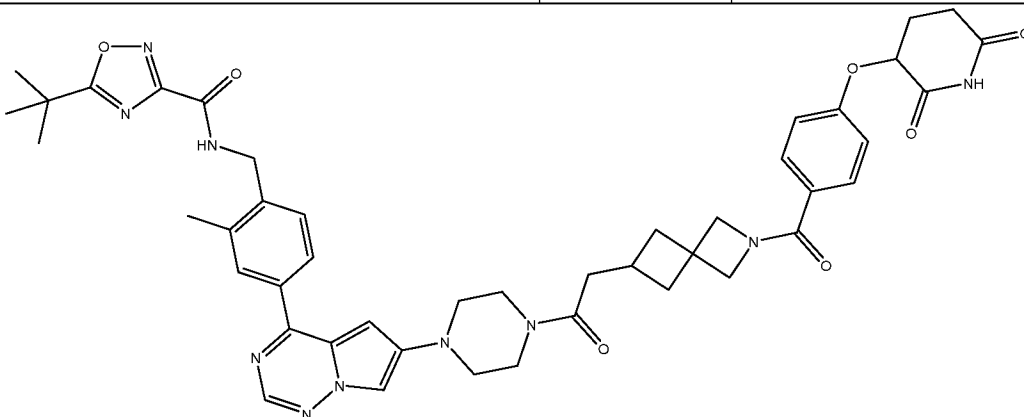
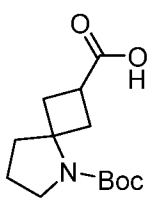
			
<p><b>175</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(2-(3-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)циклобутил)ацетил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=817,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
<p><b>176</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензоил)пиперидин-2-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=831,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	

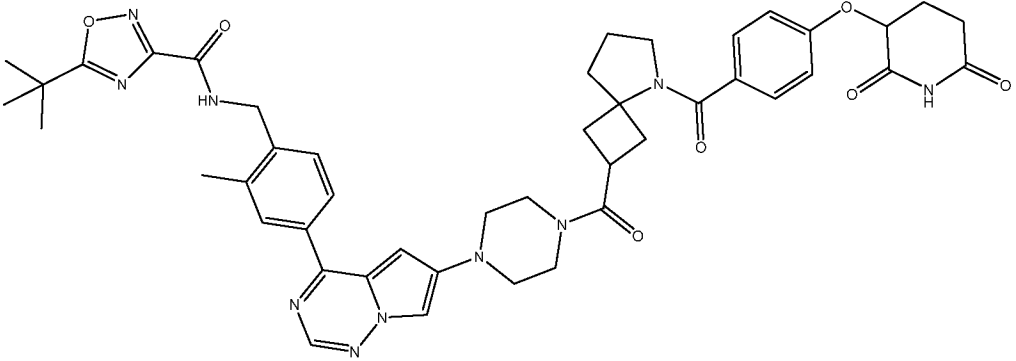
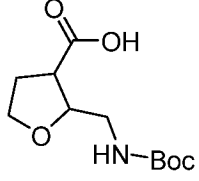
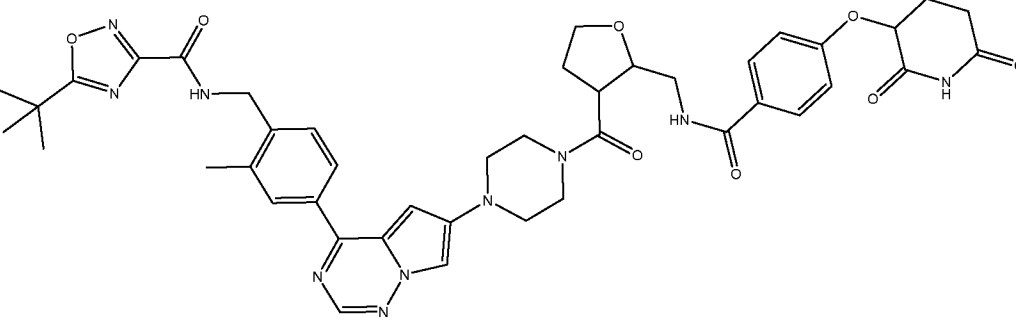
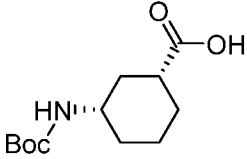
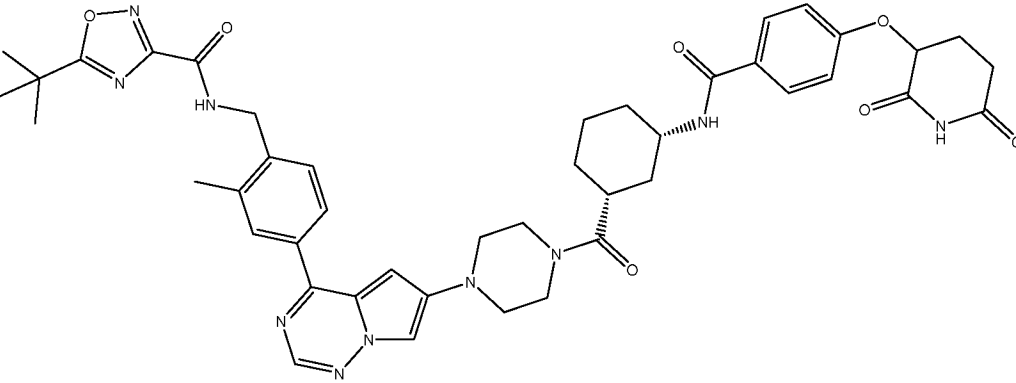
			
177	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(1-(2-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=844,2 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
178	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(6-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензоил)-6-азаспиро[3.4]октан-2-карбонил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=843,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	

			
	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(6-((4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)метил)никотинойл)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=840,2 [M+H]<sup>+</sup></p>	
<p>179</p>			
<p>180</p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(9-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)нонаноил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=861,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	

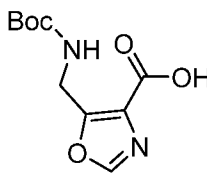
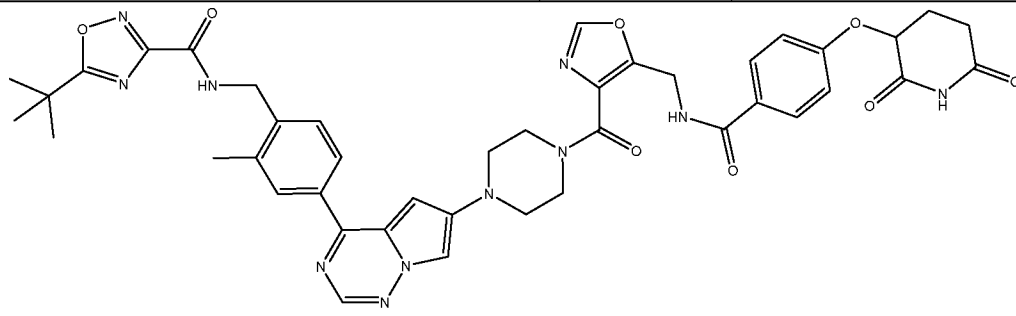
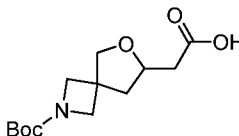
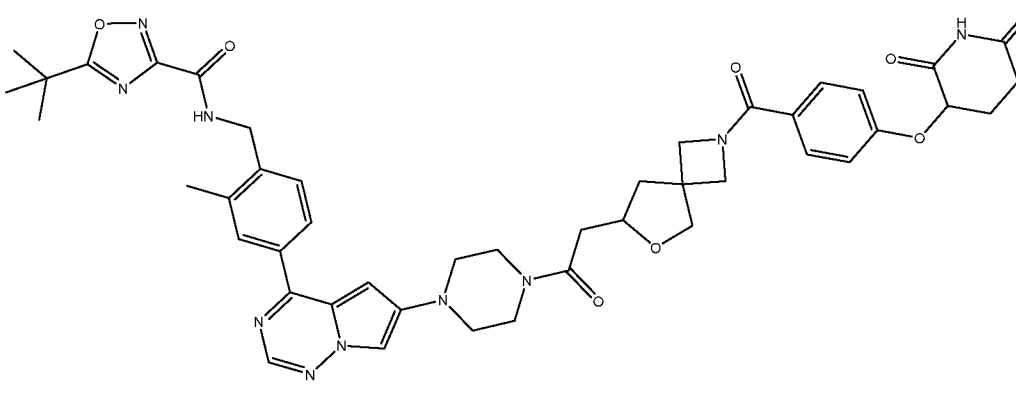
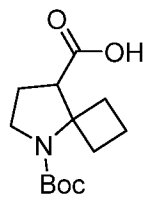
			
<b>181</b>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(3-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензоил)пирролидин-2-ил)пропаноил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=831,6 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
<b>182</b>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(5-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензоил)пиперидин-4-ил)пентаноил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=873,6 [M+H]<sup>+</sup></p>	

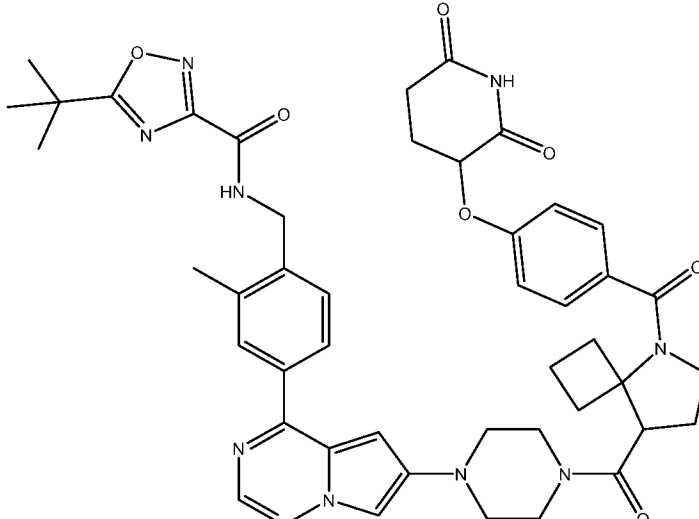
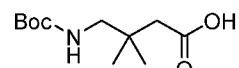
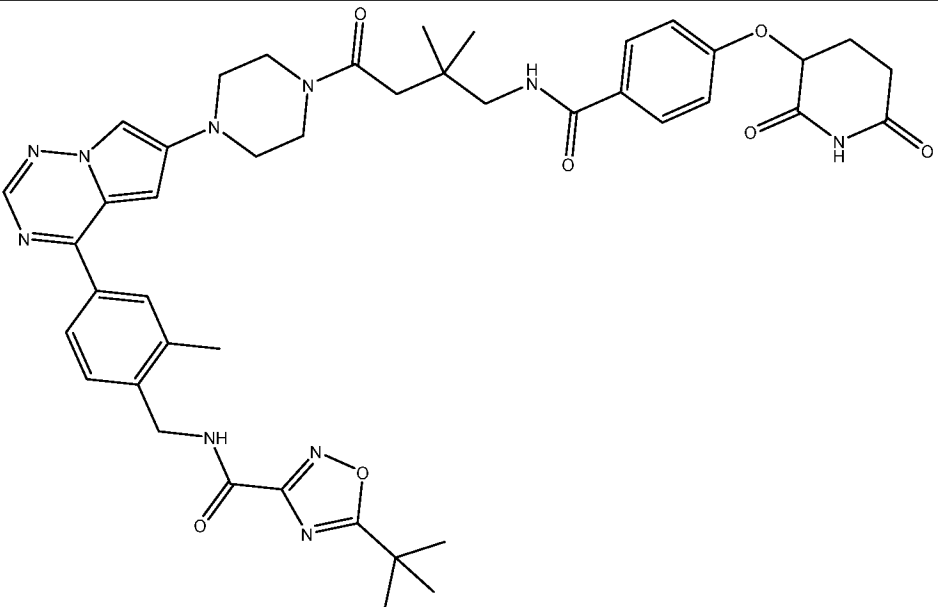
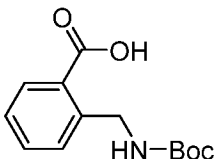
			
	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(3-(2-((4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)метил)фенил)пропаноил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=867,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
<p>183</p>			
<p>184</p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензоил)азетидин-3-ил)бутаноил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-</p>	<p>ЖХМС: m/z=831,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	

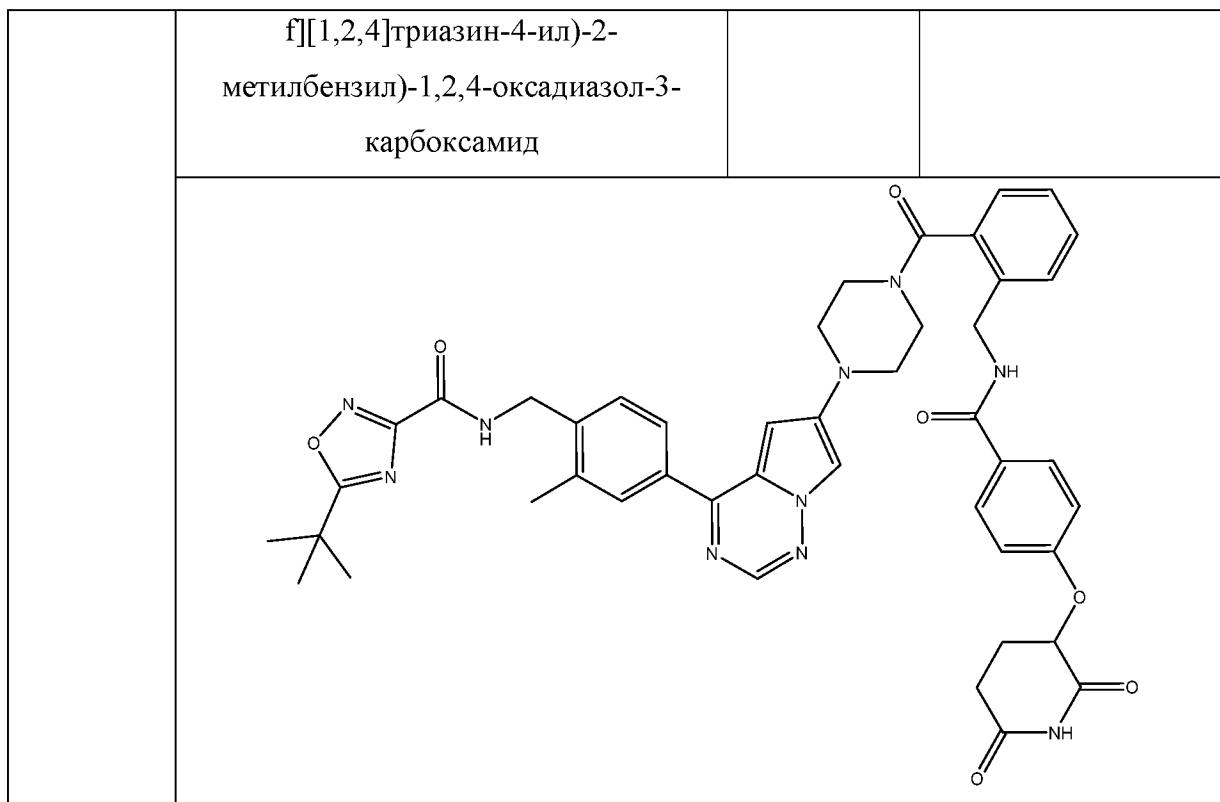
	ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		
			
<b>185</b>	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(2-(2-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид	ЖХМС: m/z=844,4 [M+H] <sup>+</sup>	
			
<b>186</b>	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(5-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензоил)-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбонил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид	ЖХМС: m/z=843,4 [M+H] <sup>+</sup>	

			
187	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(2-((4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)метил)тетрагидрофуран-3-карбонил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=833,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
188	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((1R,3S)-3-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)циклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=831,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			



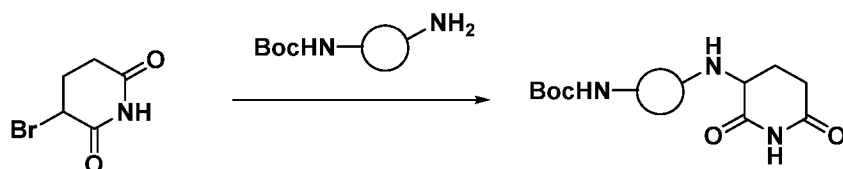
<p><b>189</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(5-((4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)метил)оксазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=830,0 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
<p><b>190</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(2-(2-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензоил)-6-окса-2-азаспиро[3.4]октан-7-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=859,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
<p><b>191</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(5-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензоил)-5-азаспиро[3.4]октан-8-карбонил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-</p>	<p>ЖХМС: m/z=843,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	

	ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		
			
	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)-3,3-диметилбутаноил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид	ЖХМС: m/z=819,4 [M+H] <sup>+</sup>	
192			
193	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(2-((4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензамидо)метил)бензоил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-	ЖХМС: m/z=839,2 [M+H] <sup>+</sup>	

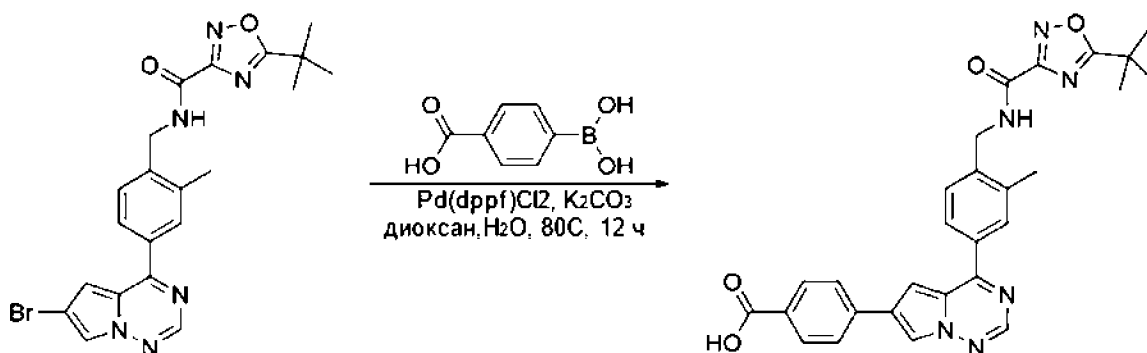


### Общие процедуры (бензамиды)

Синтез промежуточного соединения

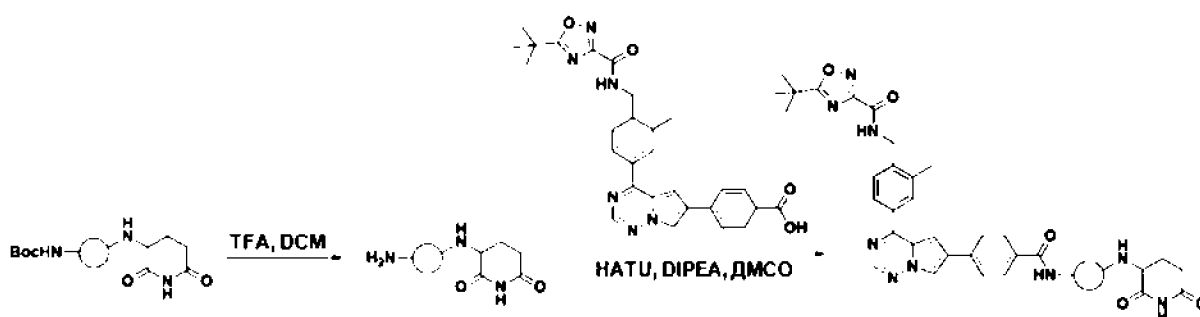


Раствор 3-бромпиперидин-2,6-диона (1 эквив.), строительного блока соответствующего амина (1 эквив.) и DIPEA (3 эквив.) в 1,4-диоксане перемешивали при 100°C в течение 24 ч в инертной атмосфере. Добавляли вторую порцию 3-бромпиперидин-2,6-диона (1 эквив.) и реакцию смесь перемешивали еще 24 ч при 100°C. Реакционную смесь выпаривали и остаток подвергали преп.-ВЭЖХ. ((Колонка Waters SunFire C18 19\*100 5 мкм; смесь градиента H<sub>2</sub>O-MeCN в качестве подвижной фазы)) с получением нужных промежуточных соединений.



**4-(4-(4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бензойная кислота:**

Раствор N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (4,01 г, 8,54 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойной кислоты (2,33 г, 9,40 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (697,74 мг, 854,40 мкмоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,54 г, 25,63 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч в инертной атмосфере. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали, затем разводили в воде (250 мл) и фильтровали. Фильтраты подкисляли 1 М NaHSO<sub>4</sub> (pH 3-4) и фильтровали. Твердое вещество сушили, нагревали с обратным холодильником в CH<sub>3</sub>CN (40 мл) и фильтровали. Осадок промывали CH<sub>3</sub>CN (20 мл) и сушили с получением 4-[4-[4-[[5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]бензойной кислоты (3,7 г, 6,59 ммоль, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z = 511,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

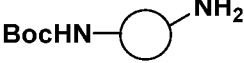
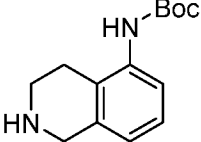
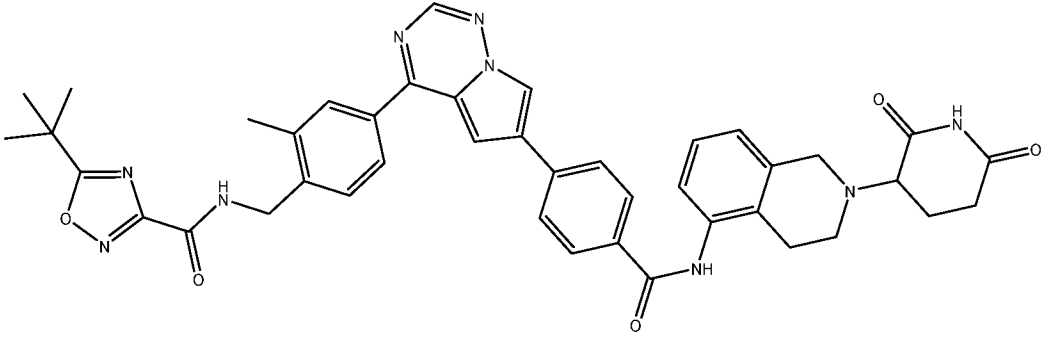
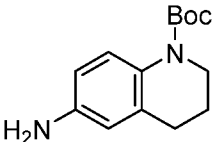


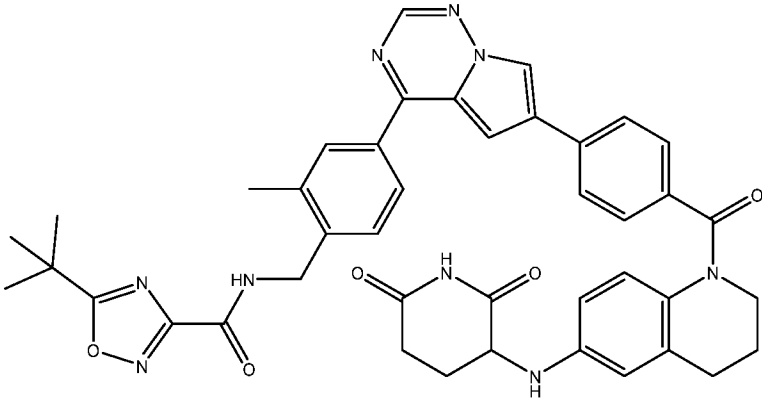
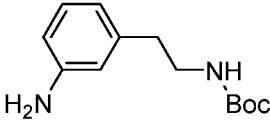
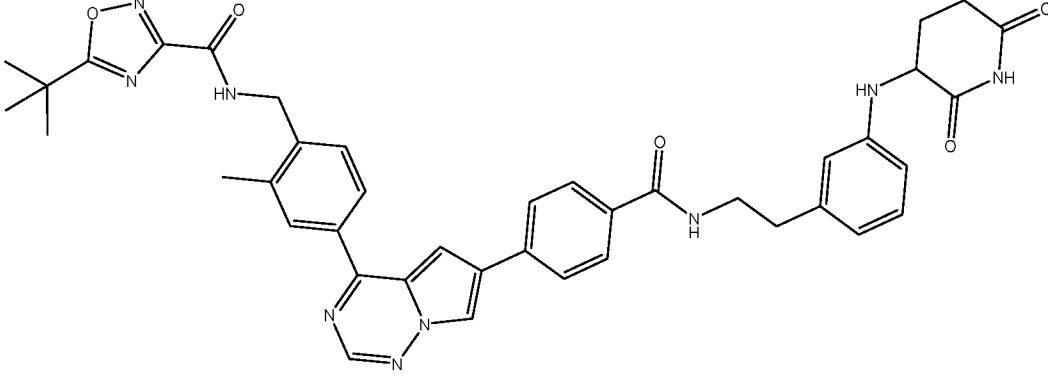
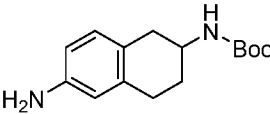
Все синтезы проводили в масштабе ~40 мг.

Строительный блок соответствующего промежуточного соединения (1,0 эквив.), см. таблицу 2, перемешивали в сухом DCM (0,5 мл) и TFA (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 4 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в сухом ДМСО (0,3 мл), а затем добавляли 4-(4-(4-((5-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-

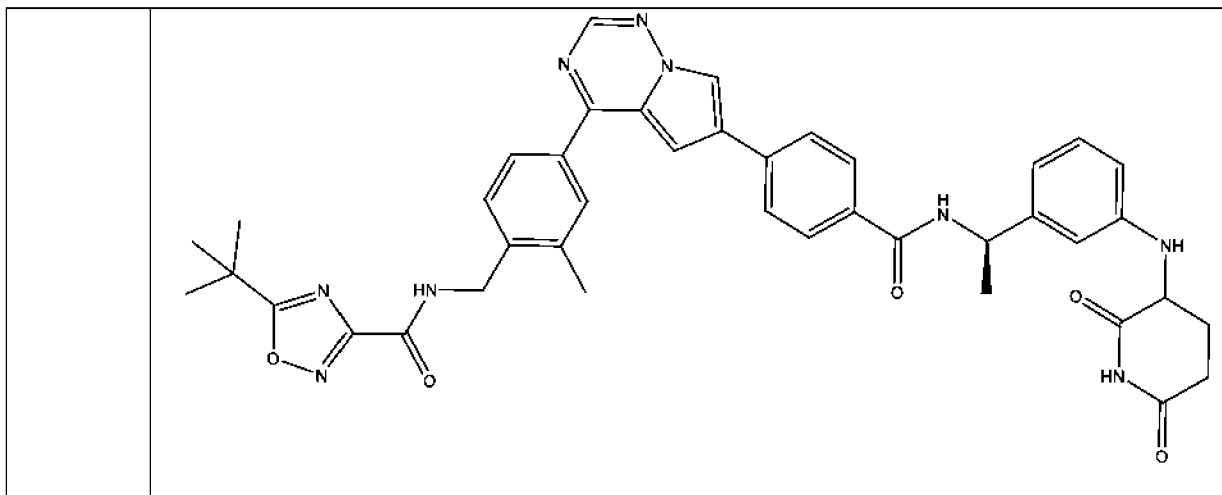
карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бензойную кислоту (1,0 эквив.), DIPEA (6,0 эквив.) и HATU (1,1 эквив.) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в ДМСО (0,15 мл). Раствор фильтровали, анализировали с помощью ЖХМС, а затем подвергали преп.-ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18 19\*100 5 мкм; смесь градиента H<sub>2</sub>O-MeCN-0,1% TFA в качестве подвижной фазы) с получением соответствующих продуктов.

Таблица 2

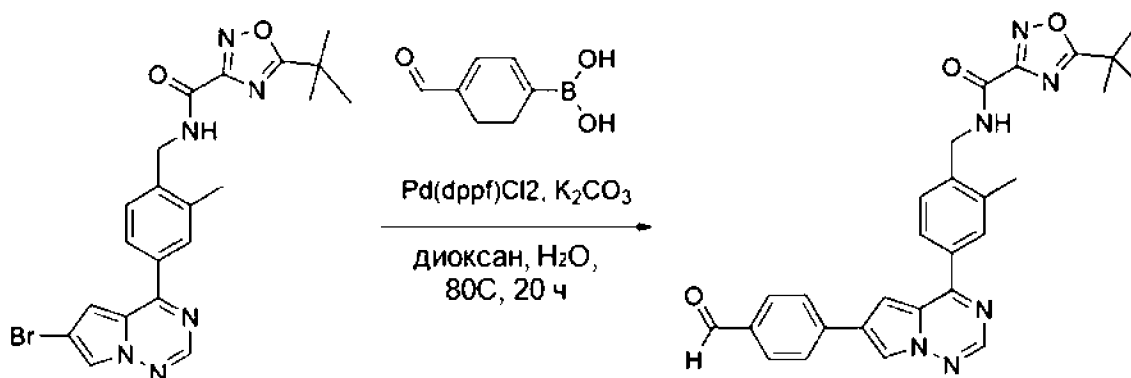
Пример	Название ИЮПАК		 Предшественник «строительного блока соответствующего промежуточного соединения»
194	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)карбамоил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид	ЖХМС: m/z=752,4 [M+H] <sup>+</sup>	
			
195	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(6-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбонил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-	ЖХМС: m/z=752,2 [M+H] <sup>+</sup>	

	1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид		
			
	5-(трет-бутил)-N-(4-(2-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид	ЖХМС: m/z=740,3 [M+H] <sup>+</sup>	
196			
197	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((6-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамоил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид	ЖХМС: m/z=766,4 [M+H] <sup>+</sup>	

<p><b>198</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенэтил)карбамоил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=740,2 [M+H]<sup>+</sup></p>	
<p><b>199</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(((1R)-1-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)этил)карбамоил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=738,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	



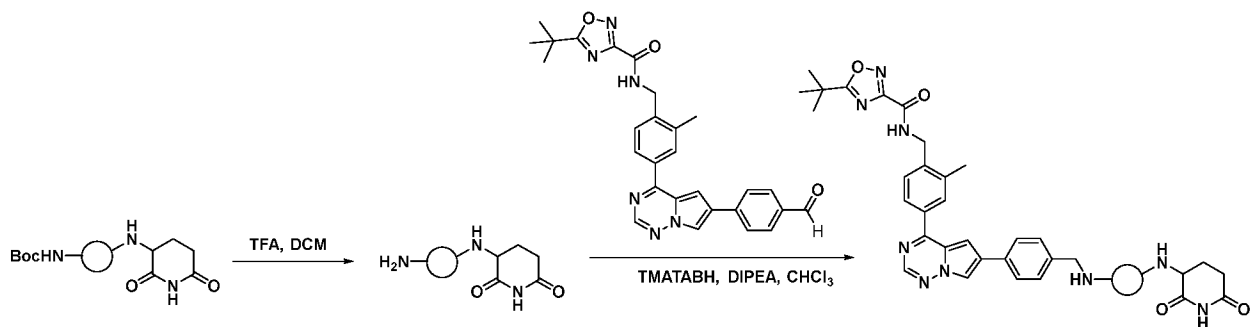
### Общая процедура (бензильные линкеры)



### 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид:

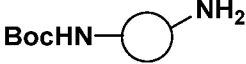
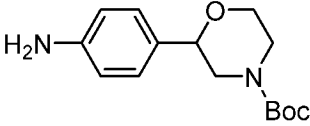
К раствору трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (3,65 г, 8,75 ммоль) в 1,4-диоксане (75 мл) и H<sub>2</sub>O (7,5 мл) добавляли (4-формилфенил)бороновую кислоту (1,44 г, 9,62 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,63 г, 26,24 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (357,15 мг, 437,34 мкмоль) в инертной атмосфере. Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до к. т. смесь разводили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Companion combiflash; 120 г SiO<sub>2</sub>; петролейный эфир/EtOAc, скорость потока=75 мл/мин, об. реактора=40-80 об. колонки) с получением трет-бутил-N-[[4-[6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (1,72 г, 3,69 ммоль, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* = 495,1 [M+H]<sup>+</sup>.

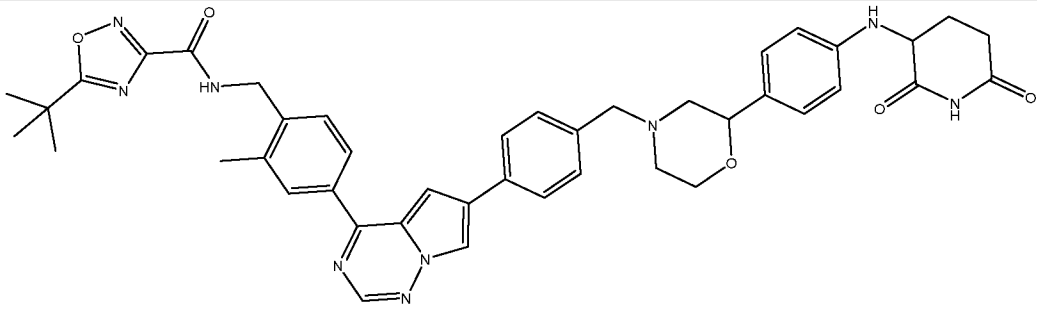
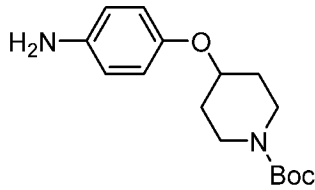
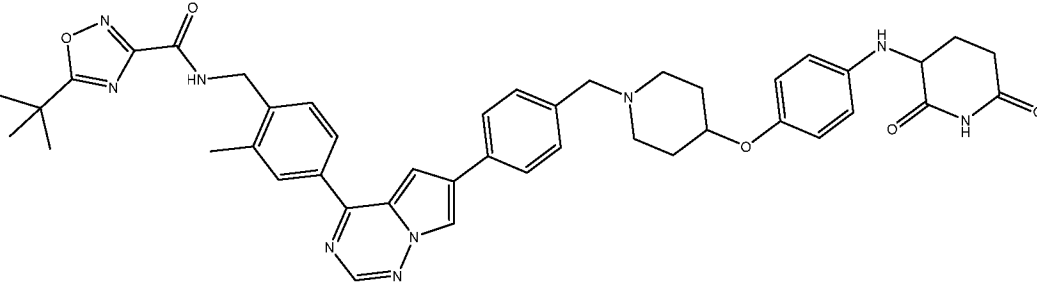
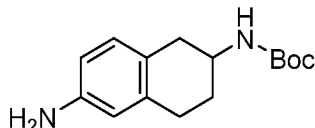
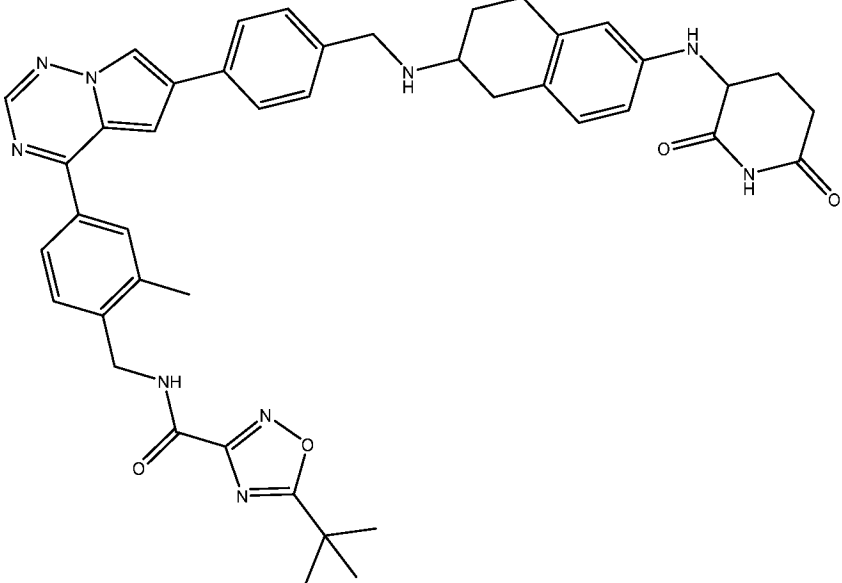


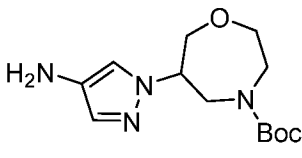
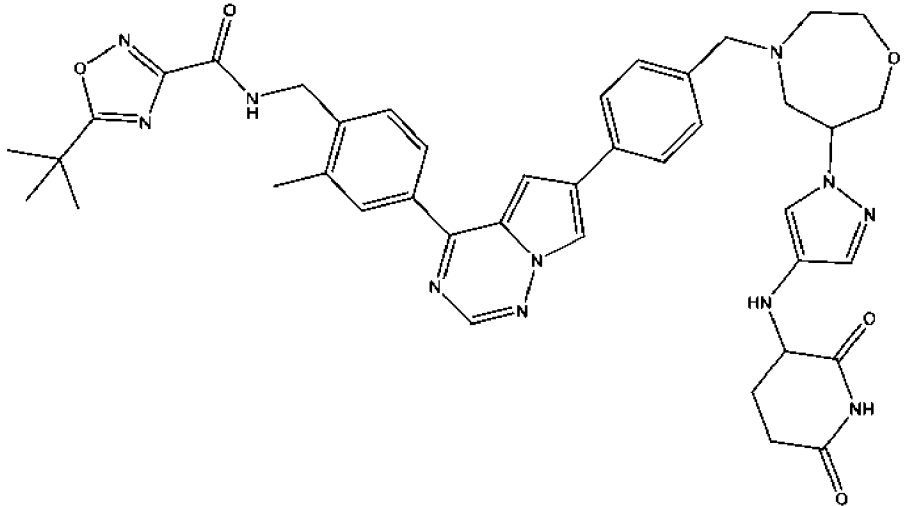


Строительный блок соответствующего промежуточного соединения (1,0 эквив.), см. **таблицу 3**, перемешивали в сухом DCM (0,5 мл) и TFA (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 4 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили в сухом хлороформе (0,5 мл), а затем добавляли 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-формилфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (1 эквив.), DIPEA (7 эквив.) и тетраметиламмония триацетоксиборгидрида (TMATABH) (4,0 эквив.). Раствор перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток смешивали с аммиачным раствором метанола (0,5 мл 5% раствора) и концентрировали. Остаток растворяли в ДМСО (0,15 мл), нейтрализовали уксусной кислотой, фильтровали, анализировали с помощью ЖХМС, а затем подвергали преп. ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18 19\*100 5 мкм; градиент смеси H<sub>2</sub>O-MeCN-0,1% TFA в качестве подвижной фазы) с получением нужных продуктов.

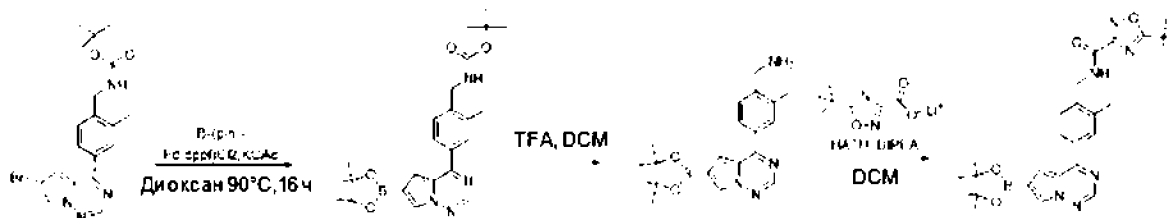
**Таблица 3**

Пример	Название ИЮПАК		 Предшественник «строительного блока соответствующего промежуточного соединения»
200	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((2-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)морфолино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид	ЖХМС: m/z=768,4 [M+H] <sup>+</sup>	

			
201	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенокси)пиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=782,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
202	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(((6-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=752,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
202			

	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((6-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-1H-пирролол-1-ил)-1,4-оксазепан-4-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=772,4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
<p>203</p>			

### Общая процедура (бензильные линкеры)



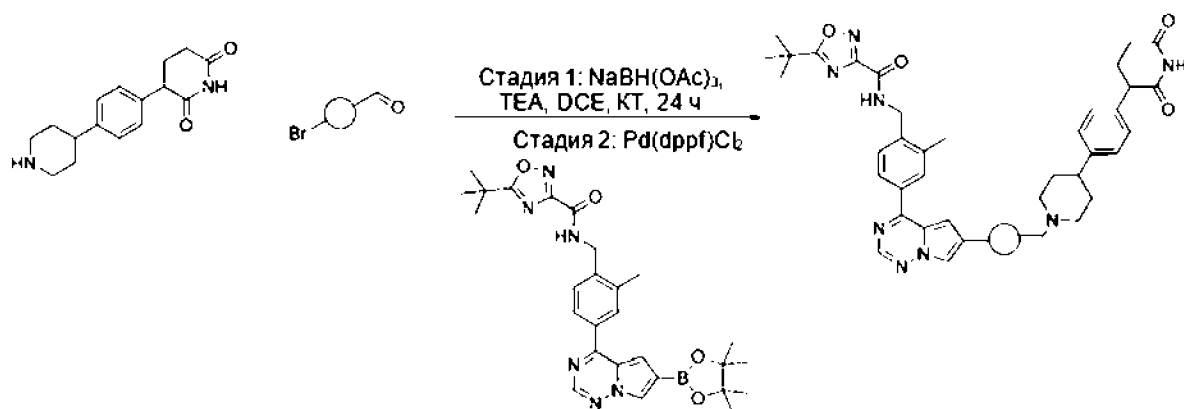
### трет-бутил(2-метил-4-(6-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)карбамат:

Раствор трет-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (10 г, 21,81 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (6,65 г, 26,17 ммоль) и KOAc (6,42 г, 65,42 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) дегазировали, а затем нагревали всю ночь при 80°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), фильтровали и промывали солевым раствором (200 мл x2). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Companion; 120 г SiO<sub>2</sub>; петролейный эфир/MtBE с MtBE от 0 до 50%, скорость потока=85 мл/мин, об. реактора=8-

9 об. колонки) с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (5 г, 9,69 ммоль, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 8,55 - 8,42 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,02 - 7,83 (м, 2H), 7,50 - 7,33 (м, 2H), 4,82 (ушир. с, 1H), 4,40 (ушир. с, 2H), 2,54 - 2,33 (м, 3H), 1,48-1,27 (м, 21H)

**5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**

К раствору трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (5 г, 10,77 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TFA (33,09 г, 290,20 ммоль, 22,22 мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение 48 ч, затем концентрировали с получением [2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метанамина (5 г, 8,90 ммоль, выход 83%, трифторацетат) в виде темно-желтого масла и использовали на следующей стадии без очистки. Раствор [2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метанамина (2,4 г, 5,03 ммоль, трифторацетат), (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (1,33 г, 7,26 ммоль, литий), HATU (2,88 г, 7,54 ммоль) и DIPEA (1,95 г, 15,09 ммоль, 2,63 мл) в DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Раствор промывали водой, солевым раствором (50 мл x2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток кристаллизовали из i-PrOH\эфира (2:1) с получением 5-трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,91 г, 1,59 ммоль, выход 31,54%). ЖХМС(ЭИР<sup>+</sup>): m/z = 517,2 [M+H]<sup>+</sup>.



Стадия 1. Добавляли раствор RCHO (1,0 эквив.), см. **таблицу 4**, 3-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (1,1 эквив.), триацетоксиборгидрида натрия

( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) (3,0 эквив.) и триэтиламина (2,0 эквив.) в сухом DCE (прибл. 2,5 мл на 100 мг продукта) и полученный раствор перемешивали в течение 24 часов при температуре окружающей среды. Реакцию гасили 2 мл 10% водн. раств.  $\text{NaHCO}_3$ , а затем экстрагировали с помощью DCM (2x2 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный продукт был достаточно чистым и его использовали в дальнейших экспериментах без дополнительной очистки.

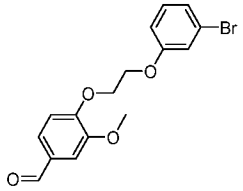
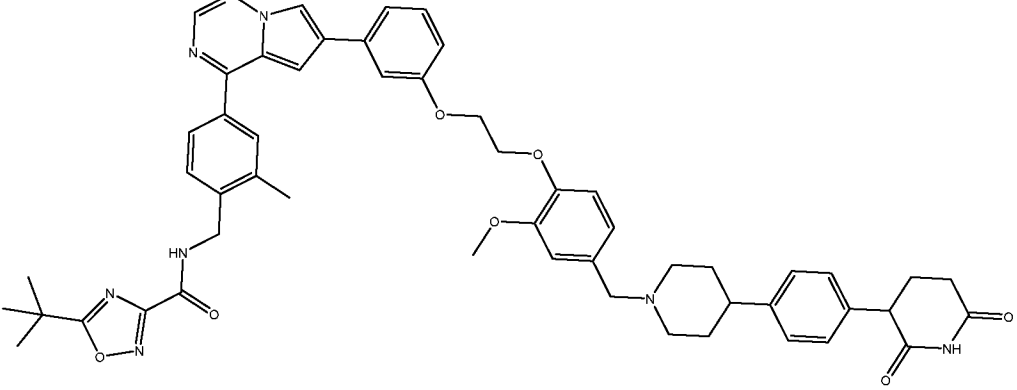
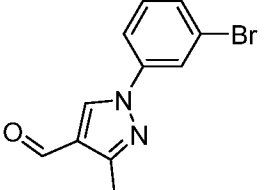
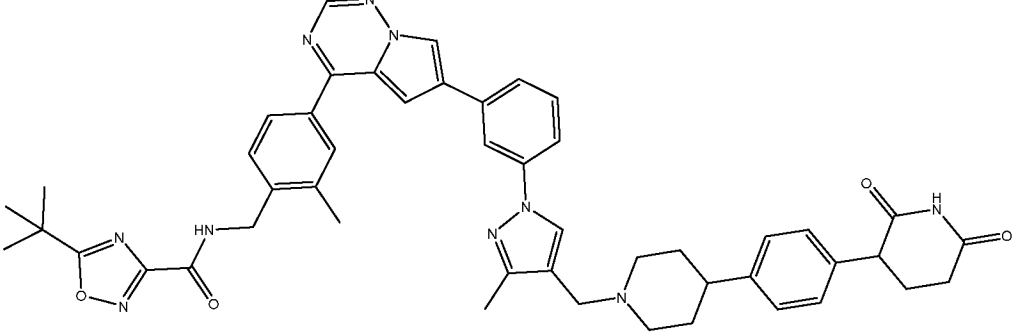
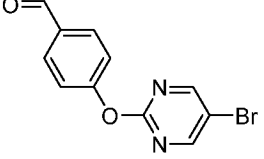
Стадия 2. (Способ А использовали для примеров 207 и 208)

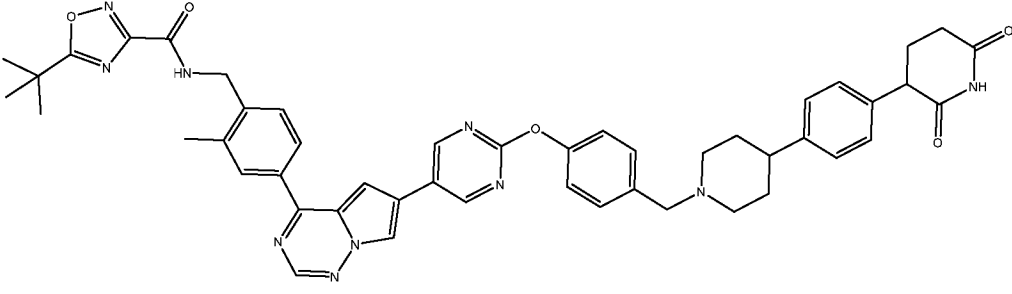
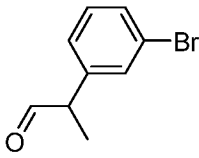
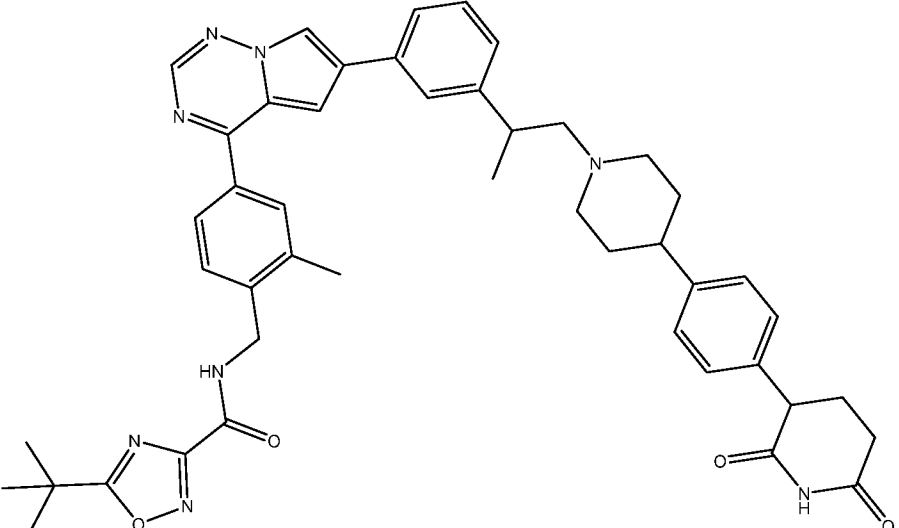
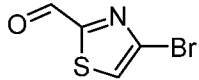
Сосуд заполняли материалом, полученным на стадии 1 (1,0 эквив.), 5-(*трет*-бутил)-*N*-(2-метил-4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидом (1,0 эквив.),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,5 эквив.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  DCM (10% моль) и 1,4-диоксаном (2 мл). Реакционную смесь герметизировали и нагревали с перемешиванием в течение 24 ч при 80-85°C в инертной атмосфере. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали преп.- ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18 19\*100 5 мкм; градиент смеси  $\text{H}_2\text{O}$ -ACN-TFA 0,1%; поток 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил)) с получением соответствующих продуктов.

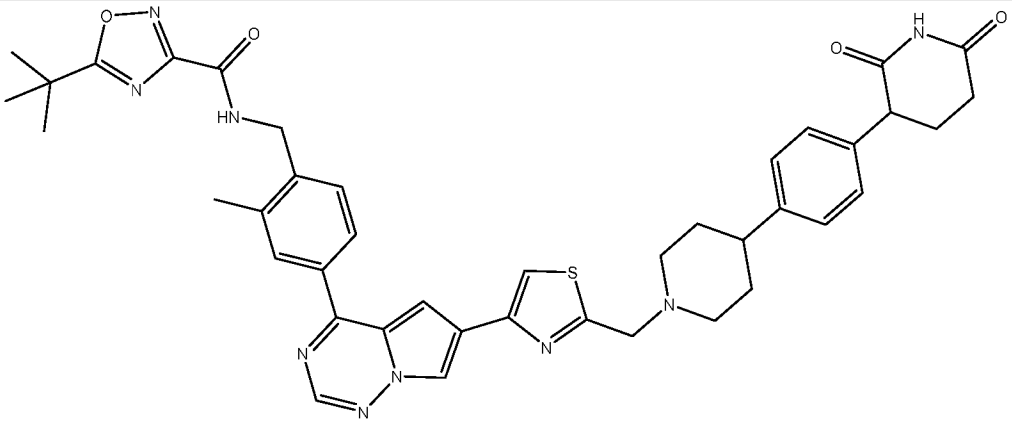
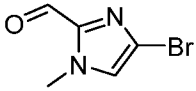
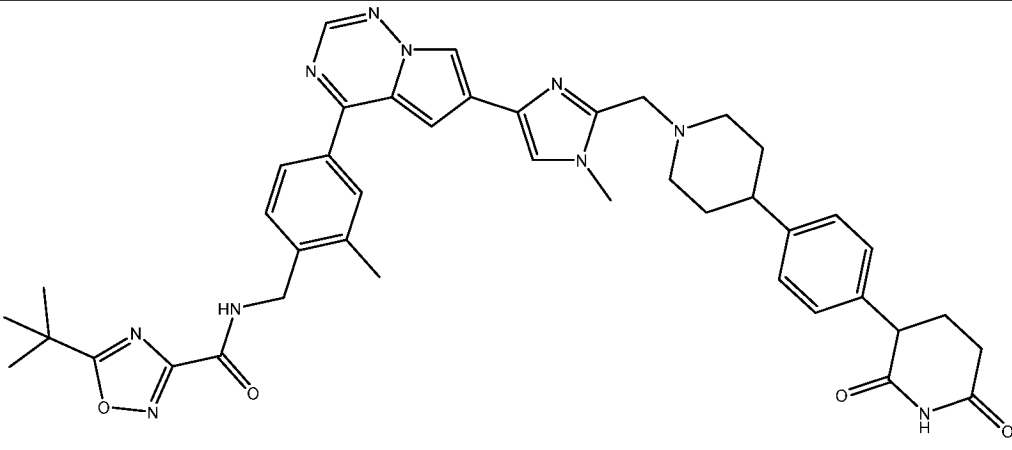
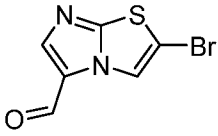
Стадия 2. (Способ В) Сосуд заполняли материалом, полученным на стадии 1 (1,0 эквив.), 5-(*трет*-бутил)-*N*-(2-метил-4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)бензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидом (1,0 эквив.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,5 эквив.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  DCM (10% моль) и диоксаном/ $\text{H}_2\text{O}$  (20:1) (2 мл). Реакционную смесь герметизировали и нагревали с перемешиванием в течение 24 ч при 80-85°C в инертной атмосфере. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали преп.- ВЭЖХ (колонка Waters SunFire C18 19\*100 5 мкм; градиент смеси  $\text{H}_2\text{O}$ -ACN-TFA 0,1%; поток 30 мл/мин (загрузочный насос 4 мл/мин ацетонитрил)) с получением соответствующих продуктов.

**Таблица 4**

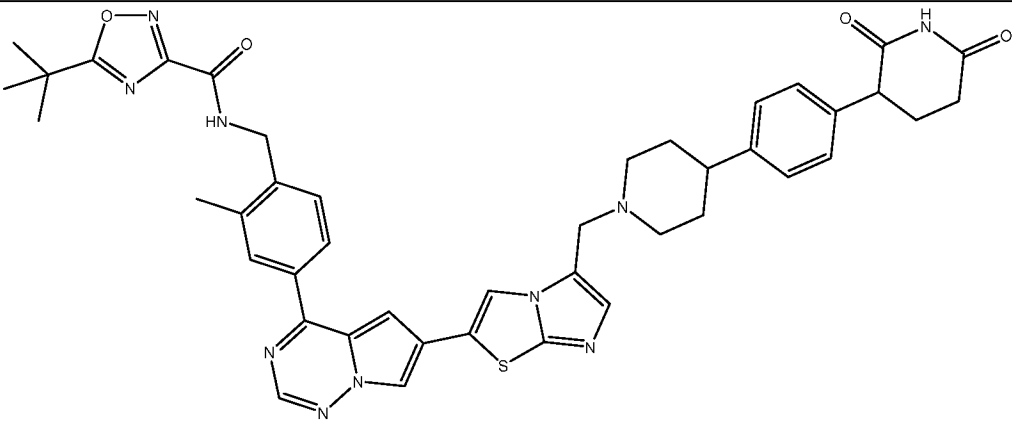
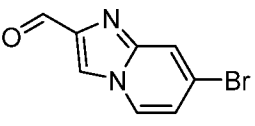
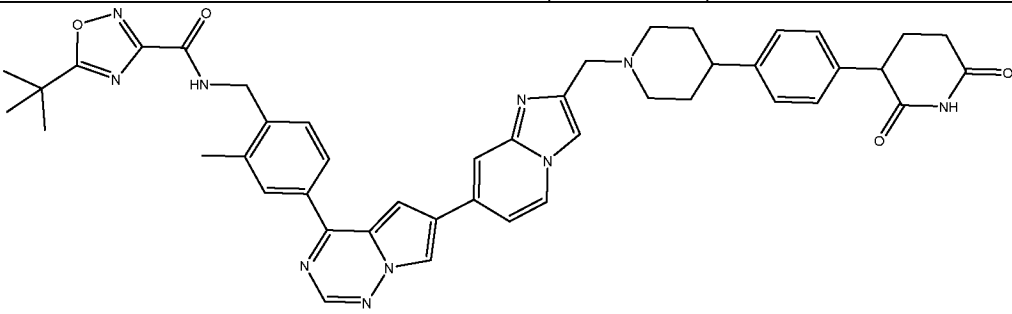
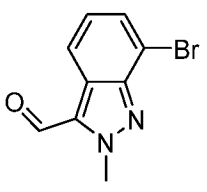
Пример	Название ИЮПАК		 «RCHO»
--------	----------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------

204	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(3-(2-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метоксифенокси)этоксифенил)пиррол о[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=918, 4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
205	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(3-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=831, 2 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
206	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)фенокси)пиримидин-5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-</p>	<p>ЖХМС: m/z=845, 6 [M+H]<sup>+</sup></p>	

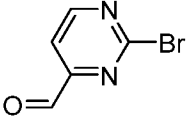
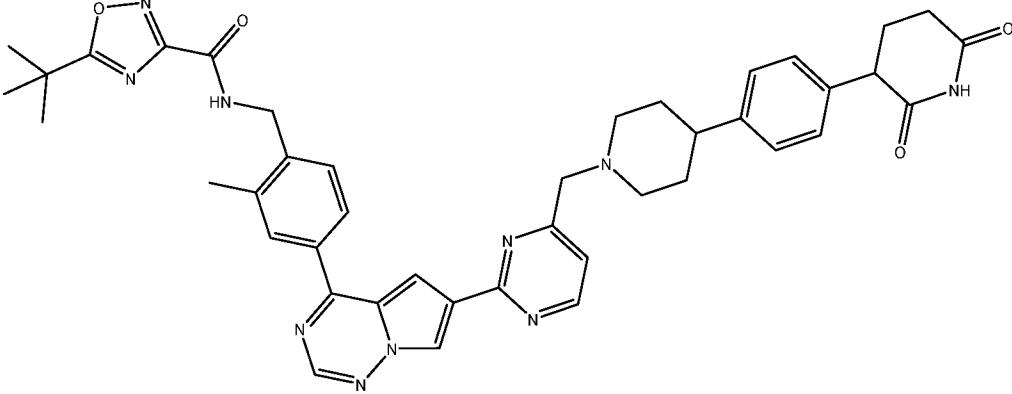
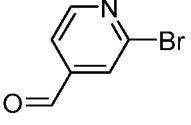
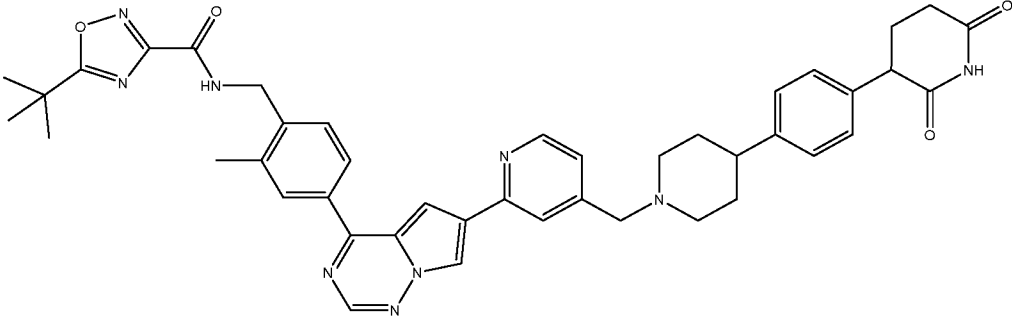
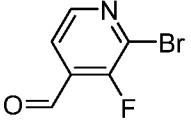
	карбоксамид		
			
207	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(3-(1-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид	ЖХМС: m/z=779, 4 [M+H] <sup>+</sup>	
			
208	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)тиазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид	ЖХМС: m/z=758, 2 [M+H] <sup>+</sup>	

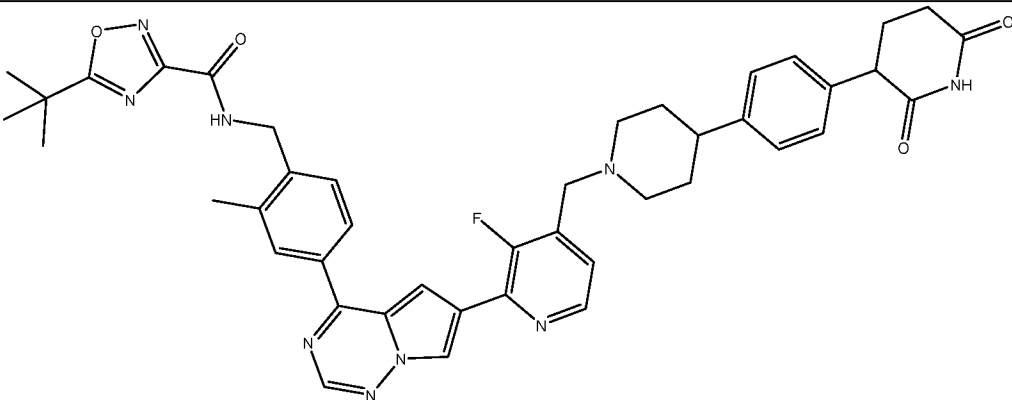
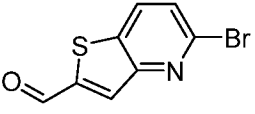
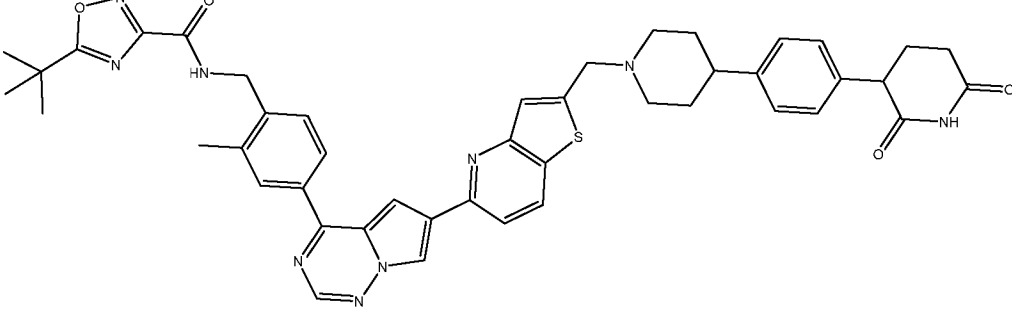
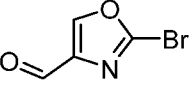
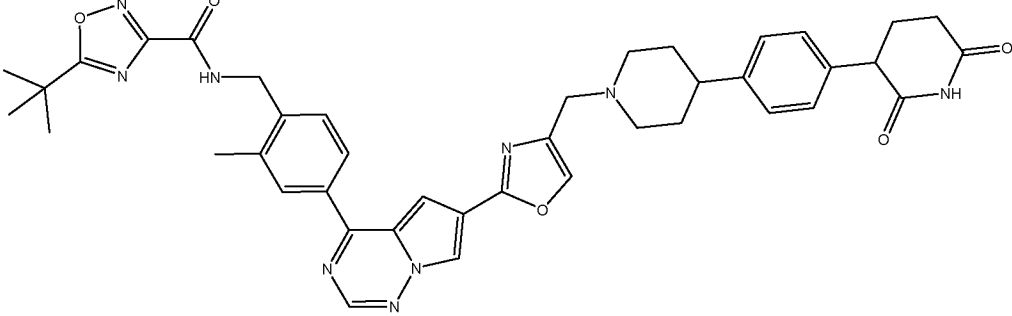
			
209	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=755, 2 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
210	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)имидазо[2,1-b]тиазол-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=797, 2 [M+H]<sup>+</sup></p>	

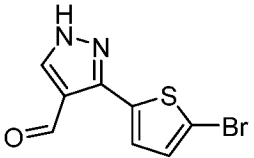
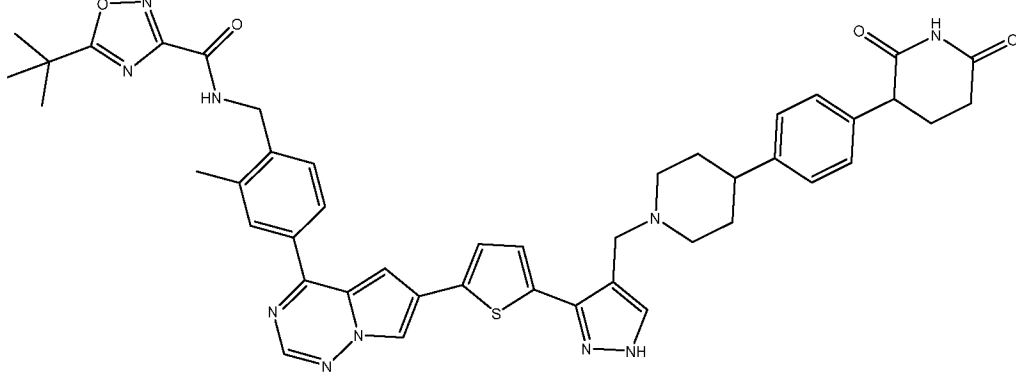


			
<p><b>211</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=791, 4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
<p><b>212</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(3-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метил-2H-индазол-7-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=804, 8 [M+H]<sup>+</sup></p>	

213	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=766, 2 [M+H]<sup>+</sup></p>	
214	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(6-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=752, 4 [M+H]<sup>+</sup></p>	

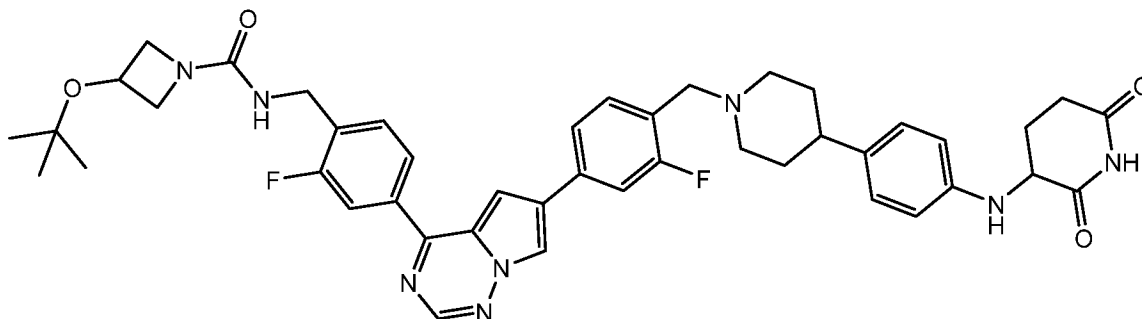
215	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)пиримидин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=753, 4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
216	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=753, 4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
217	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторпиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=770, 2 [M+H]<sup>+</sup></p>	

			
<p><b>218</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)тиено[3,2-b]пиридин-5-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=808, 4 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			
<p><b>219</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)оксазол-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z=742, 0 [M+H]<sup>+</sup></p>	
			

220	5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-пиразол-3-ил)тиофен-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид	ЖХМС: m/z=823, 4 [M+H] <sup>+</sup>	
			

### Пример 221

Пример 221 получали на основе синтеза примера 97



3-(трет-бутоксид)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)азетидин-1-карбоксамид

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,91 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,09 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,68 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,58 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,63 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,49-4,26 (м, 6H), 4,05 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 3,64-3,61 (м, 2H), 3,39-3,32 (м, 2H), 3,17-3,13 (м, 1H), 2,83-2,67 (м, 1H), 2,60-2,55 (м, 2H), 2,16-2,7 (м, 1H), 1,97-1,75 (м, 5H), 1,13 (с, 9H).

ЖХМС (ЭИР-): m/z 789,28[M-H]<sup>-</sup>

Подвижная фаза-A: 0,1% FA в H<sub>2</sub>O

Подвижная фаза-В: АСN

Колонка: X Bridge ВЕН С18 2,5 мкм, 2,1X50 мм

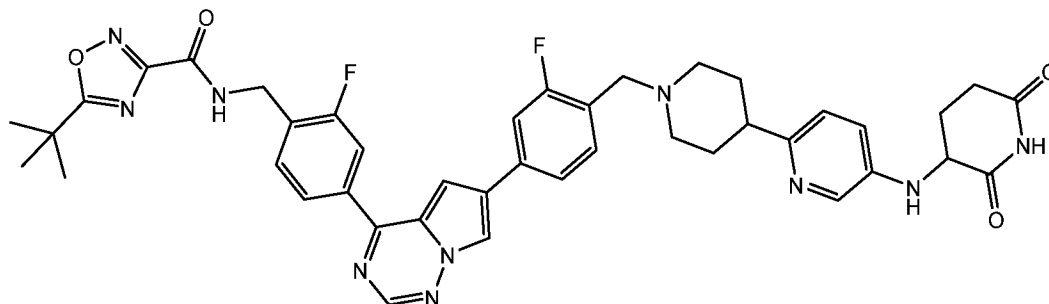
Поток: 0,6 мл/мин

Темп.: 40°C

Время (мин) и %В: 0-5; 0,3-5; 2,5-95; 3,7-95; 4-5; 4,8-5

### Пример 222

Пример 222 получали на основе синтеза примера 1



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,61 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,10 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,87-7,79 (м, 3H), 7,61 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97 (ушир. с, 2H), 5,91 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,36-4,30 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 2,95-2,92 (м, 2H), 2,81-2,73 (м, 1H), 2,60-2,55 (м, 2H), 2,13-2,07 (м, 3H), 1,91-1,87 (м, 1H), 1,77-1,66 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

ЖХМС (ЭИР-): m/z 789,20[M+H]<sup>+</sup>

Подвижная фаза-А: 0,05% ТФА в воде.

Подвижная фаза-В: АСN

Колонка: Acquity UPLC ВЕН С18, 1,7 мкм, 2,1X 50 мм

Поток: 0,6 мл/мин

Темп.: 40°C

Время (мин) и %В: 0-5; 0,3-5; 2,5-95; 3,7-95; 4,0-5; 4,6-5.

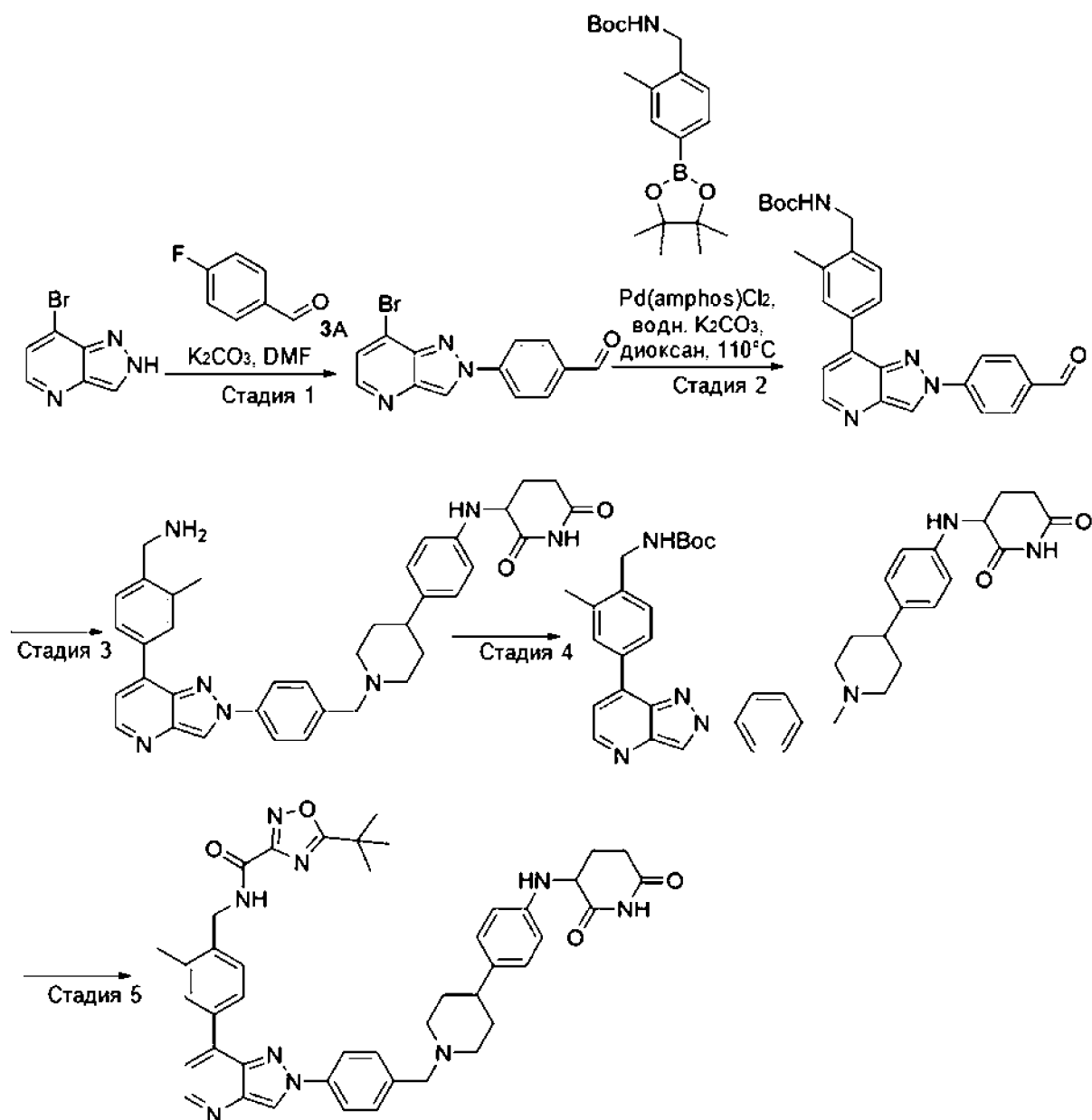
Поток газа 1,6 SLM

Температура неб.: 40°C

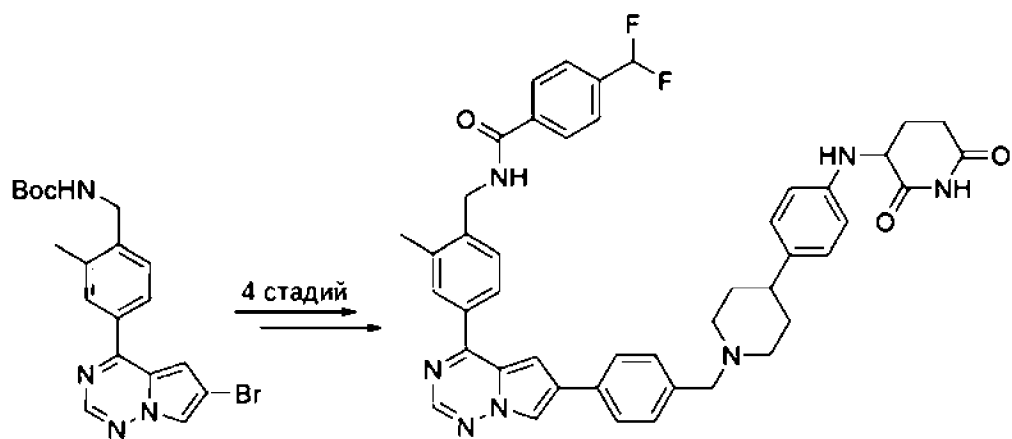
Температура испарителя: 40°C

**Пример 223. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пироло[4,3-b]пиридин-7-ил]-2-**

метилфенил[метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида



Стадии реакции и условия от стадии 3 до стадии 5 идентичны (с использованием различных строительных блоков) примеру 61, показанному ниже.



### Стадия-1:

К раствору 7-бром-2Н-пиразоло[4,3-б]пиридина (2 г, 10,10 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли 4-фторбензальдегид (1,50 г, 12,12 ммоль, 1,30 мл), а затем добавляли карбонат калия, гранулированный (2,79 г, 20,20 ммоль), и полученную смесь нагревали до температуры образования флегмы при 120°C до 16 ч. После завершения реакции полученное неочищенное вещество разводили водой и полученный осадок фильтровали и растирали с ACN (20 мл) с получением 4-(7-бромпиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)бензальдегида (1,4 г, 3,66 ммоль, выход 36,24%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  302,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанной смеси раствора 4-(7-бромпиразоло[4,3-б]пиридин-2-ил)бензальдегида (1,4 г, 4,63 ммоль) и трет-бутил-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (1,61 г, 4,63 ммоль) в диоксане (64 мл) и воде (16 мл) добавляли карбонат калия - гранулированный (1,92 г, 13,90 ммоль) и полученную смесь продували газообразным азотом в течение 20 минут. Затем добавляли бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (328,11 мг, 463,38 мкмоль) и полученную смесь нагревали до температуры образования флегмы при 110°C в течение 24 часов. После завершения полученную смесь разводили водой (150 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл × 3), объединенные органические вещества сушили под высоким вакуумом с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью обращенной фазы (DP элюировали при 65% ACN в воде муравьиной кислотой) с получением трет-бутил-N-[[4-[2-(4-формилфенил)пиразоло[4,3-б]пиридин-7-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,590 г, 1,12 ммоль, выход 24,28%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  443,5 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-



пиперидил]метил]фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,220 г, 231,57 мкмоль, выход 34,16%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 714,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-4:**

3-[4-[1-[[4-[7-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-2-ил]фенил]метил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовая HCl соль (0,220 г, 259,31 мкмоль, выход 92,56%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 614,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-5:**

5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]фенил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (57 мг, 63,49 мкмоль, выход 20,64%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,76 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 9,57 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,67 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,80 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,63 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,63 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,55 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,44 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 4,29-4,26 (м, 1H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,10-3,08 (м, 2H), 2,69-2,60 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,97-1,81 (м, 5H), 1,44 (с, 9H).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 764,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Подвижная фаза-A: 0,1% FA в H<sub>2</sub>O

Подвижная фаза-B: ACN

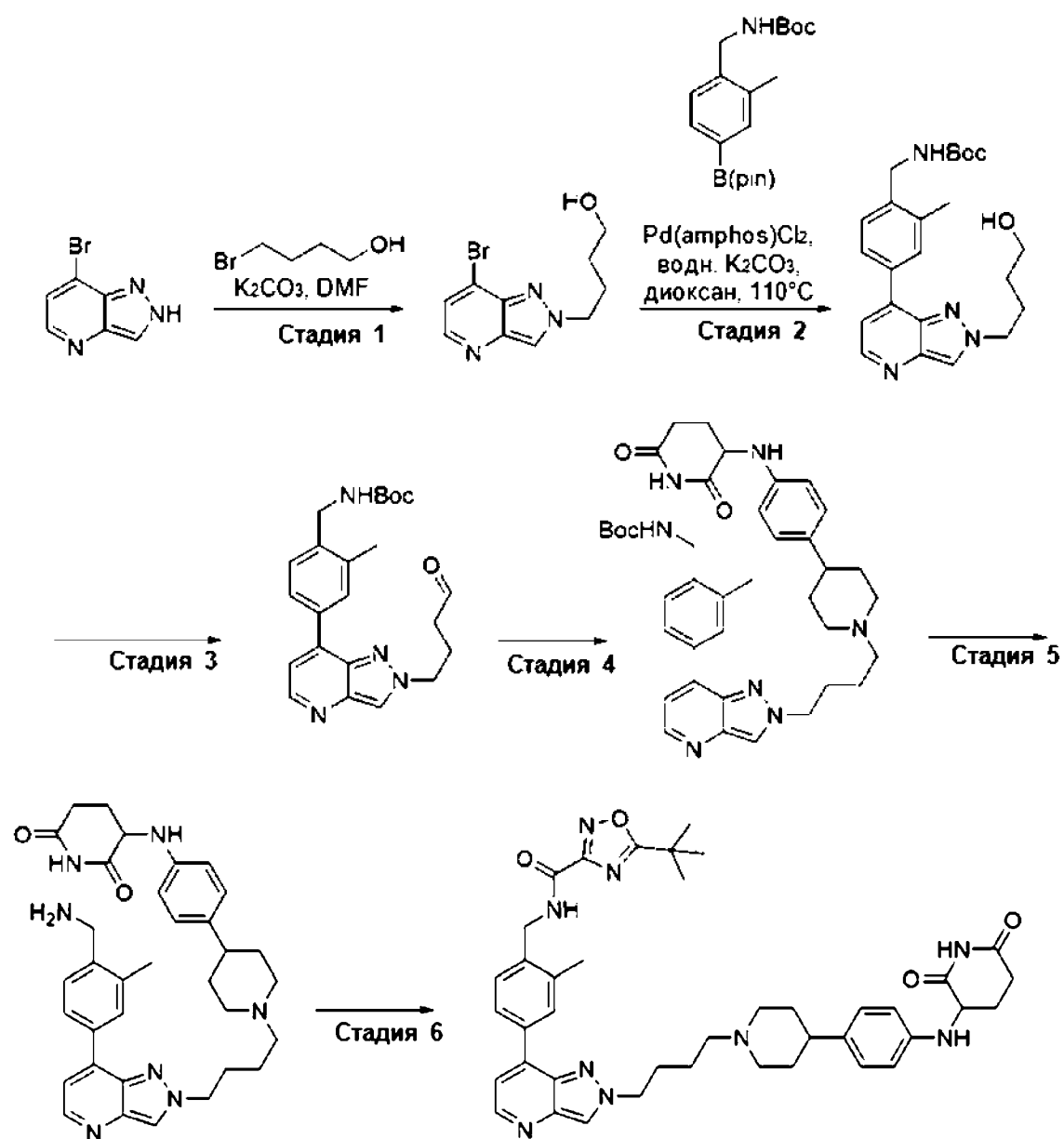
Колонка: AQUITY UPLC BEH C18 1,7 мкм, 2,1X50 мм

Поток: 0,6 мл/мин

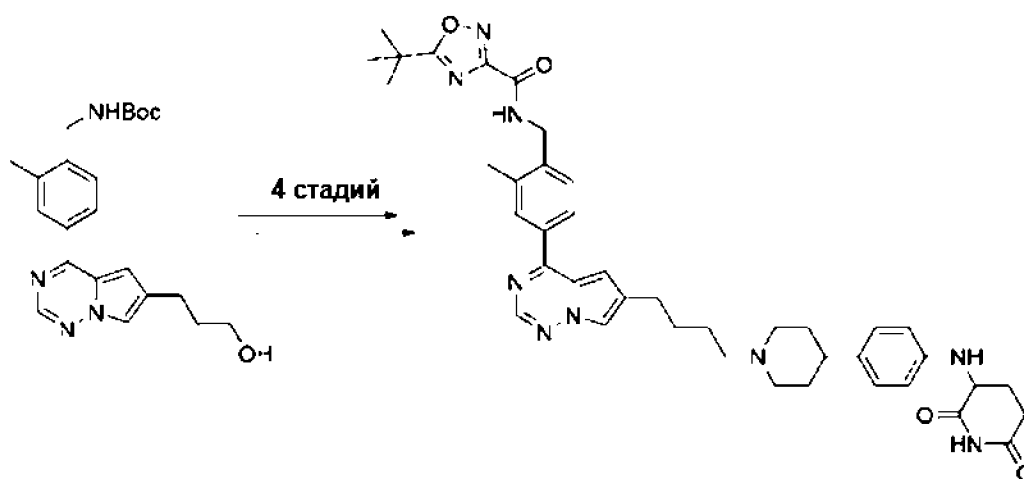
Темп.: 40°C

Время (мин) и %B: 0-5; 0,3-5; 2,5-95; 3,7-95; 4-5; 4,8-5

**Пример 224. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пиразоло[4,3-*b*]пиридин-7-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Стадии реакции и условия от стадии 3 до стадии 6 идентичны примеру 127, показанному ниже.



### Стадия-1:

К перемешанному раствору 7-бром-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина (1,5 г, 7,57 ммоль) и 4-бромбутан-1-ола (1,16 г, 7,57 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (3,14 г, 22,72 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС и ТСХ. После завершения ее непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью очистки с обращенной фазой с использованием 0,1% муравьиной кислоты в H<sub>2</sub>O/ACN с получением 4-(7-бромпиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)бутан-1-ола (0,5 г, 1,39 ммоль, выход 18,34%) в виде жидкости. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 270,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К раствору бензил-4-(7-бромпиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил)бутан-1-ола (0,5 г, 1,85 ммоль) и трет-бутил-N-[[2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метил]карбамата (771,32 мг, 2,22 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл) добавляли карбонат калия (767,48 мг, 5,55 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли PdCl<sub>2</sub>(Amphos)<sub>2</sub> (185,10 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном дополнительно 5 мин и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Далее реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния devisil, 2% метанола в DCM) с получением трет-бутил-N-[[4-[2-(4-гидоксибутил)пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,2 г, 455,63 мкмоль, выход 24,62%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 411,4 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

трет-бутил-N-[[2-метил-4-[2-(4-оксобутил)пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил]фенил]метил]карбамат (0,22 г, 234,55 мкмоль, выход 41,86%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 409,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-4:**

трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил]-2-метилфенил]метил]карбамат (0,2 г, 102,82 мкмоль, выход 19,09%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 680,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-5:**

3-[4-[1-[4-[7-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пиразоло[4,3-b]пиридин-2-ил]бутил]-4-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-дионовая HCl соль (0,18 г, 90,03 мкмоль, выход 34,00%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>): *m/z* 580,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-6:**

5-трет-бутил-N-[[4-[2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]бутил]пиразоло[4,3-b]пиридин-7-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (19 мг, 21,87 мкмоль, выход 6,74%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,78 (с, 1H), 9,48 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 8,93 (ушир. с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,60 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,55 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,63 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,57 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 4,52 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,39-3,22 (м, 1H), 3,17-3,12 (м, 2H), 2,96-2,92 (м, 2H), 2,74-2,61 (м, 1H), 2,61-2,59 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,04-2,01 (м, 3H), 1,92-1,85 (м, 3H), 1,76-1,69 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 732,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Подвижная фаза-A: 10 mM ацетата аммония в воде

Подвижная фаза-B: ACN

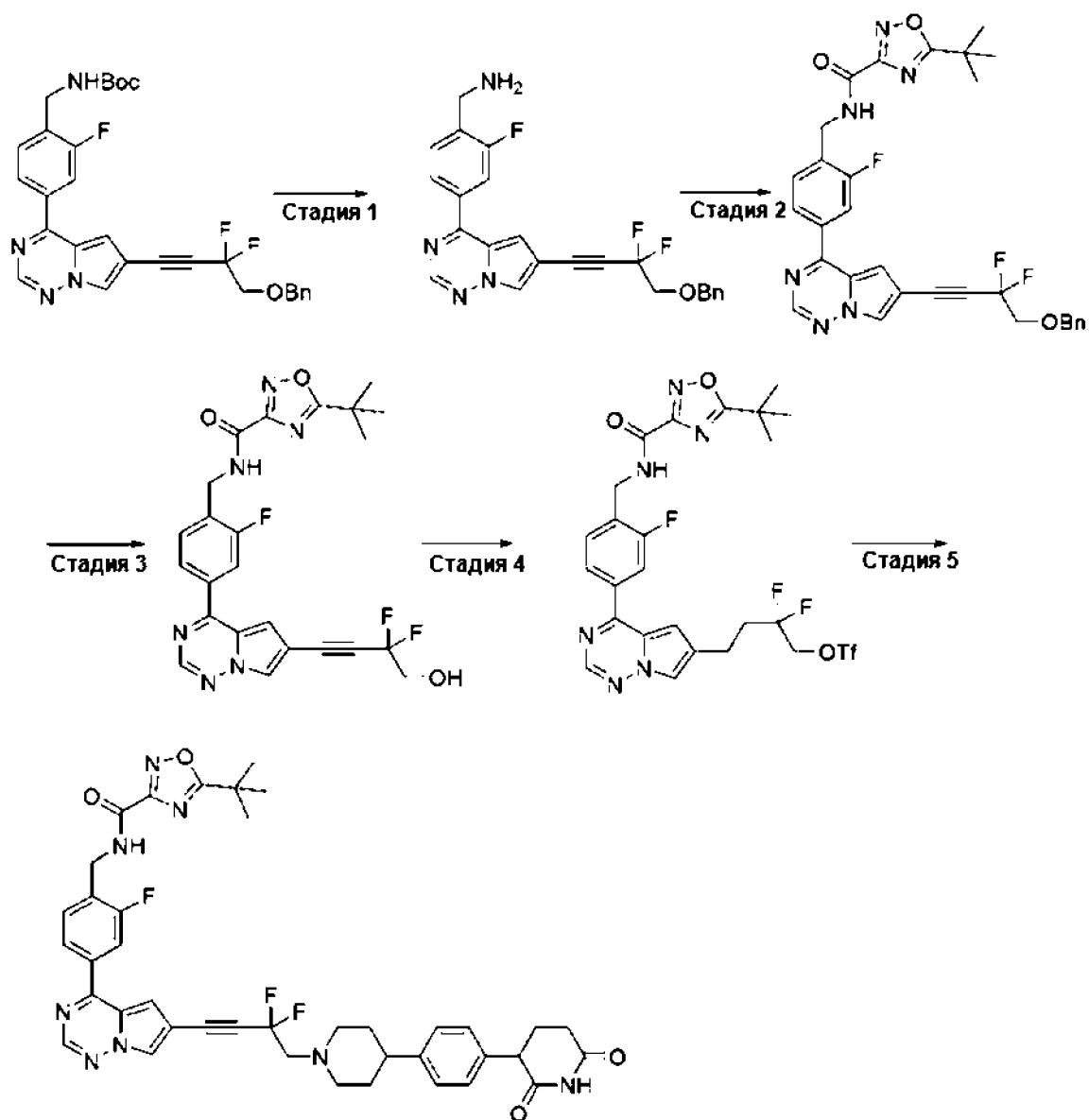
Колонка: X Bridge BEH C18 2,5 мкм, 2,1X50 мм

Поток: 0,5 мл/мин

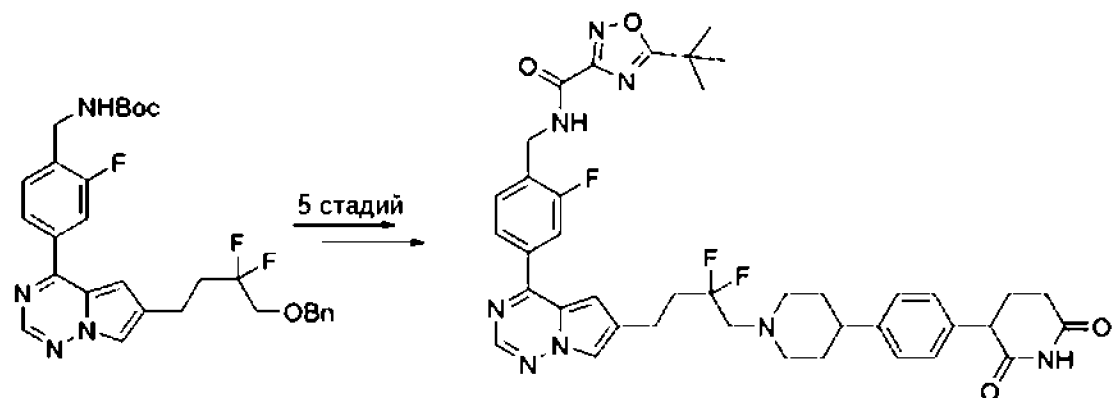
Темп.: 40°C

Время (мин) и %B: 0-5; 0,5-5; 2,5-95; 3,7-95; 4,0-5; 5-5

**Пример 225. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-3,3-дифторбут-1-инил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



Стадии и условия реакции идентичны приведенному ниже примеру 169.



Стадия-1:

[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбут-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метанаминовая HCl соль (0,4 г, 814,23 мкмоль, выход 91,01%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):

$m/z$  437,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-2:**

N-[[4-[6-(4-бензилокси-3,3-дифторбут-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,45 г, 731,53 мкмоль, выход 79,81%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  589,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-3:**

5-трет-бутил-N-[[4-[6-(3,3-дифтор-4-гидрокси-бут-1-инил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,02 г, 28,93 мкмоль, выход 68,10%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  499,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-4:**

[4-[4-[4-[(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-фторфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2,2-дифторбутил]трифторметансульфонат (0,1 г, 104,20 мкмоль, выход 51,94%). ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  631,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-5:**

трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-3,3-дифторбут-1-инил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-фторфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамидная TFA соль (0,105 г, 120,53 мкмоль, выход 63,33%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,83 (с, 1H), 9,63 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,92 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,08-8,06 (м, 1H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,79 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,64 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,04 (т, J = 11,2 Гц, 2H), 4,63 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,04 (т, J = 11,2 Гц, 2H), 3,84-3,82 (м, 1H), 3,75-3,72 (м, 2H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,70-2,63 (м, 1H), 2,33-2,01 (м, 6H), 1,43 (с, 9H).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  753,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Подвижная фаза А: 10 мМ ацетата аммония в воде.

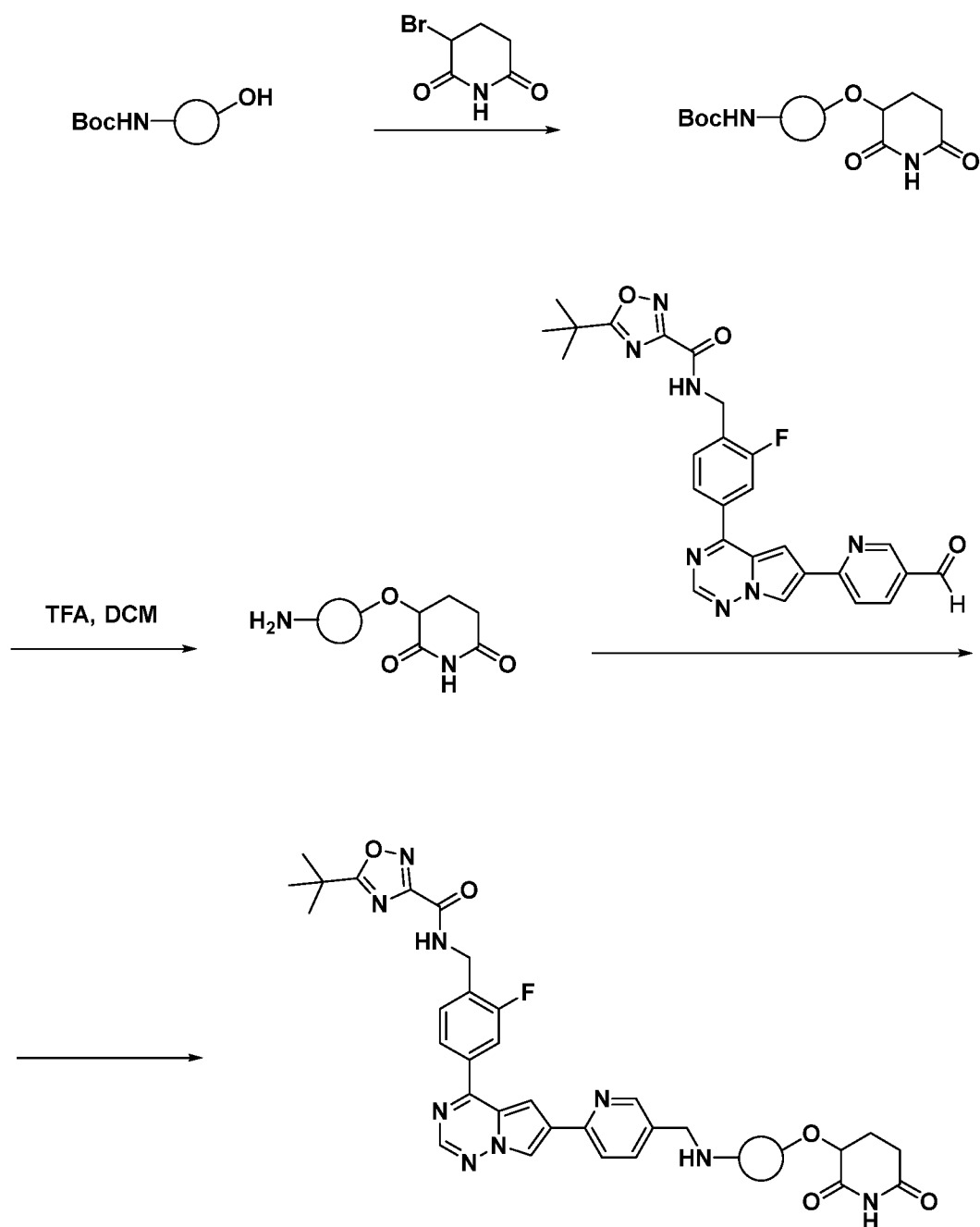
Подвижная фаза В: ACN

Градиент % В: 0/5, 0,3/5, 7/95, 8,2/95, 9,2/5, 12/5

Поток: 0,5 мл/мин

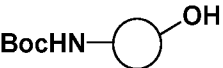
Колонка: XBRIDGE C18 2,5 мкм, 3,0X50 мм

**Общие процедуры (соединения с пиридиновыми связями)**



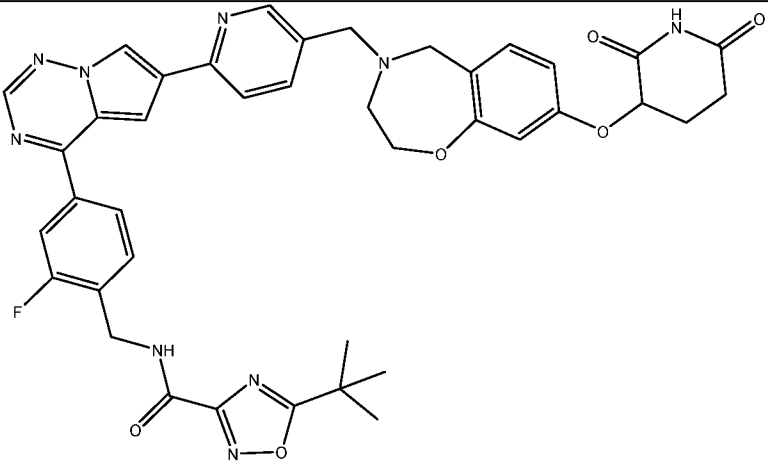
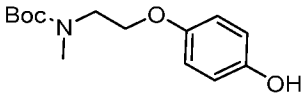
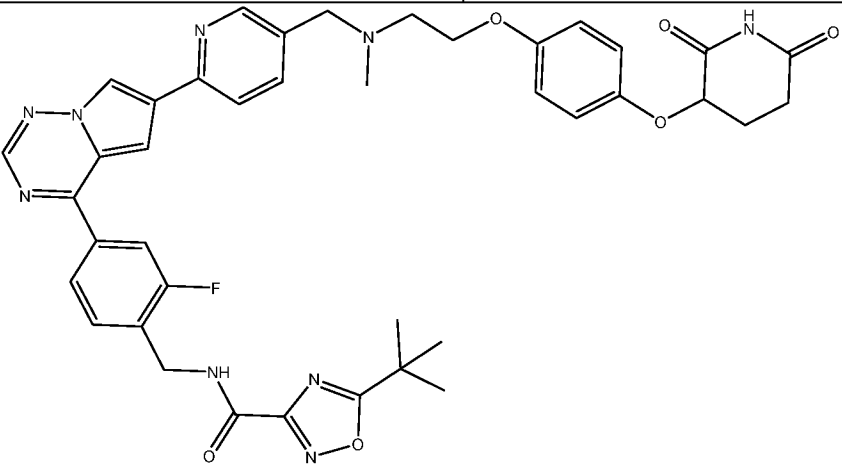
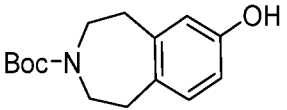
Как показано в приведенной выше схеме синтеза, примеры 226-237 получали в основном таким же образом, как и описанный выше пример 200, за исключением того, что Вос-защищенный аминофенол/спирт приводили в реакцию с 3-бромпиперидин-2,6-дионом вместо Вос-защищенного диаминa.

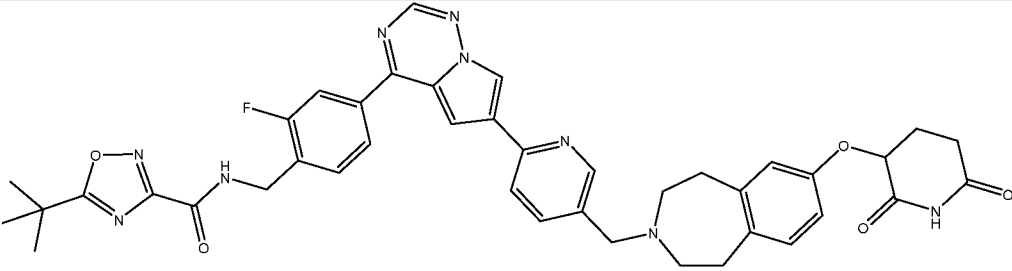
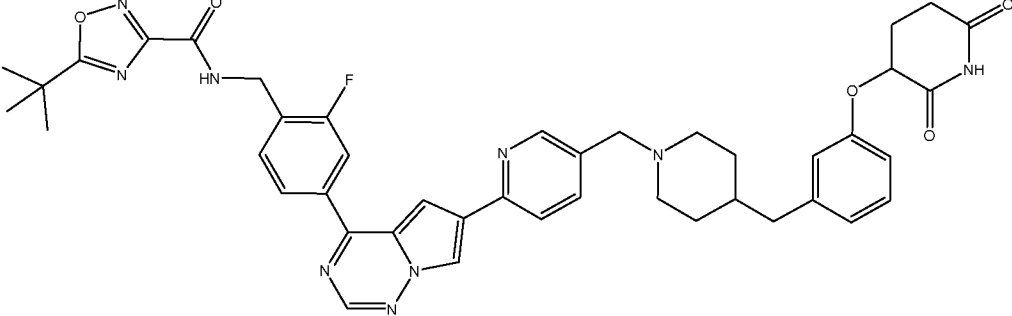
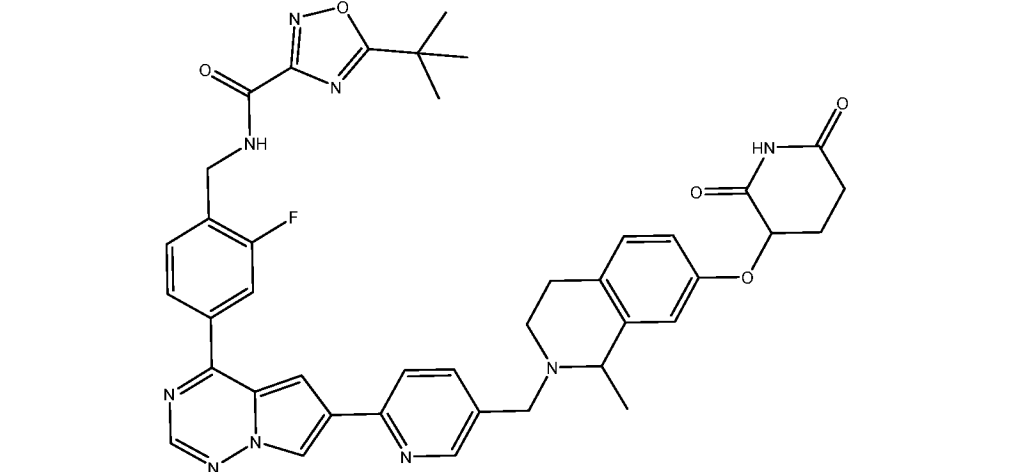
**Таблица 5**

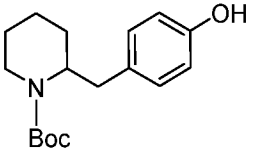
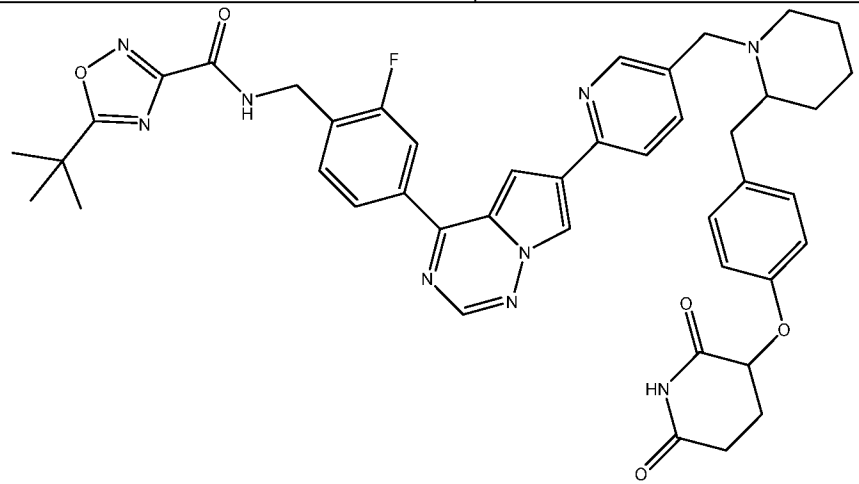
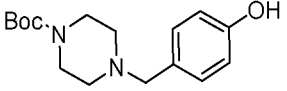
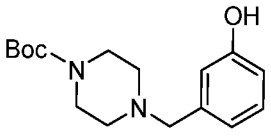
Пример	Название ИЮПАК	 Предшественник «строительного блока»
--------	----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



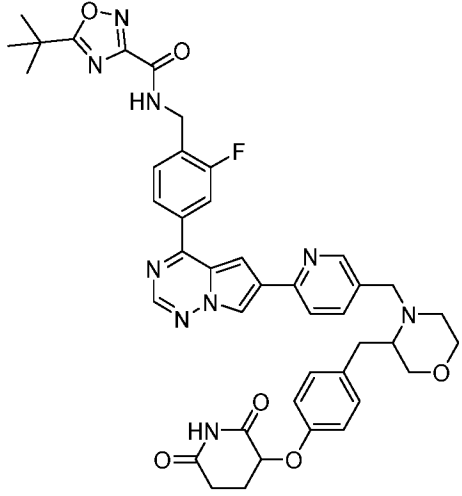
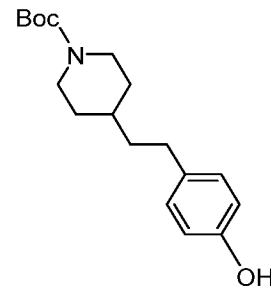
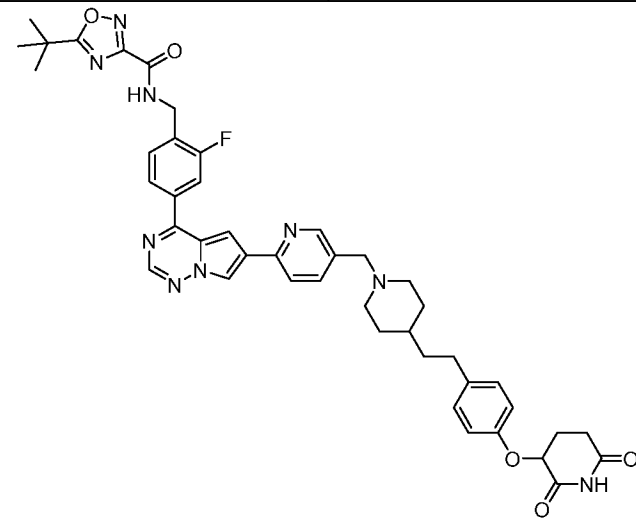


		
	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-(((2-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)фенокси)этил)(метил)амино)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	
<p>229</p>		
<p>230</p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-(((7-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	

	
<p><b>231</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p> 
<p><b>232</b></p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((7-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p> 

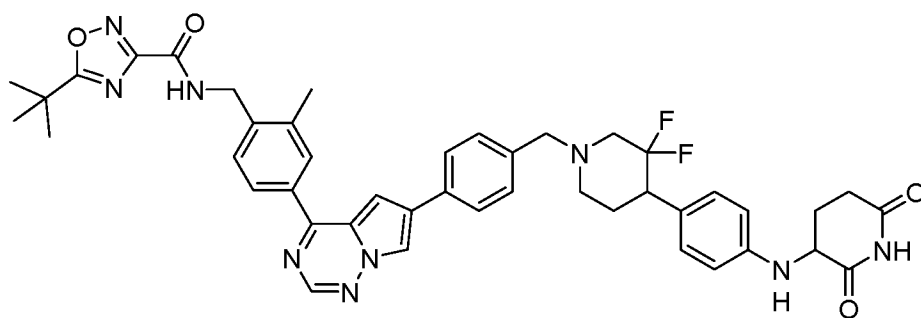
	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((2-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	
<p>233</p>		
<p>234</p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	
<p>235</p>	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	

236	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((3-(4-((2,6- диоксопиперидин-3- ил)окси)фенил)пиперидин-1- ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1- f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)- 1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	
237	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((3-(4-((2,6- диоксопиперидин-3- ил)окси)бензил)пирролидин-1- ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1- f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)- 1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	
238	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((3-(4- ((2,6-диоксопиперидин-3- ил)окси)бензил)морфолино)метил) пиридин-2-ил)пирроло[2,1-</p>	

	<p>f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	
	 <p>The structure shows a tert-butyl group attached to a 1,2,4-oxadiazole ring. This ring is linked via a carbonyl group to a methylene group, which is further connected to a 2-fluorophenyl ring. The phenyl ring is attached to a 1,2,4-triazine ring, which is in turn connected to a pyridine ring. The pyridine ring is linked to a piperidine ring, which is further connected to a 4-hydroxyphenyl ring. Finally, the 4-hydroxyphenyl ring is attached to a 2,6-dioxopiperidine ring.</p>	
239	<p>5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)фенэтил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид</p>	 <p>The structure shows a piperidine ring with a tert-butoxycarbonyl (Boc) group attached to the nitrogen atom. The piperidine ring is connected via a two-carbon chain to a 4-hydroxyphenyl ring.</p>
	 <p>The structure is similar to compound 239, but the 4-hydroxyphenyl ring is replaced by a 4-(2,6-dioxopiperidin-3-yloxy)phenyl ring.</p>	

### Пример 240

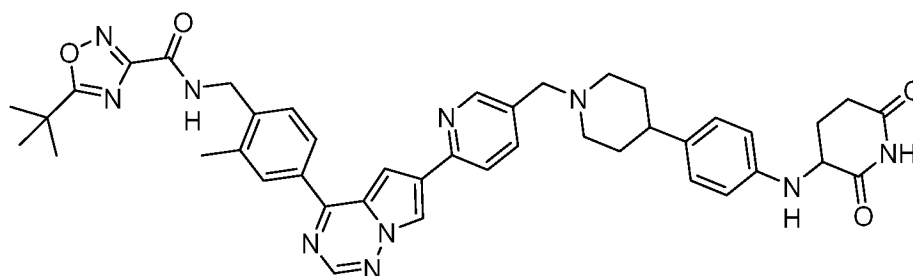
Пример 240 получали на основе синтеза примера 1



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,54 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,06 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,63 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,80 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,32-4,27 (м, 1H), 3,66 (к, J = 12,5 Гц, 2H), 3,10 (шир. с, 1H), 2,97-2,59 (м, 5H), 2,47 (с, 3H), 2,41-2,18 (м, 2H), 2,12-1,71 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  802,48 [M+H] $^+$ .

#### Пример 241

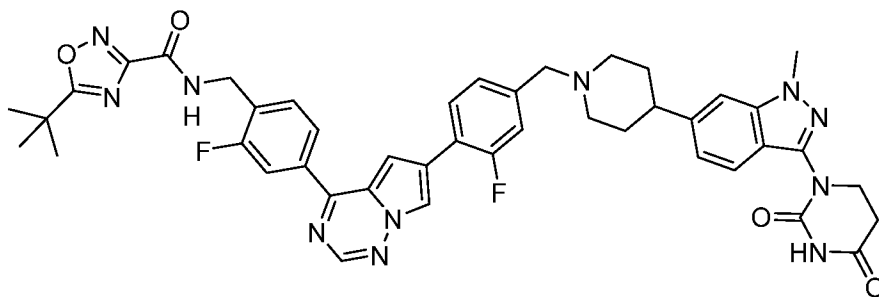
Пример 241 получали на основе синтеза примера 1



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,78 (с, 1H), 9,56 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,74 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,56 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,10 - 7,98 (м, 3H), 7,83 - 7,70 (м, 2H), 7,50 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,60 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 5,65 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,58 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 4,26 (ддд, J = 4,6, 6,7, 11,4 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,92 (шир. д, J = 10,8 Гц, 2H), 2,80 - 2,64 (м, 2H), 2,63 - 2,55 (м, 1H), 2,39 - 2,28 (м, 2H), 2,13 - 2,02 (м, 3H), 1,85 (дт, J = 7,3, 12,3 Гц, 1H), 1,72 - 1,56 (м, 4H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  767,4 [M+H] $^+$ .

#### Пример 242

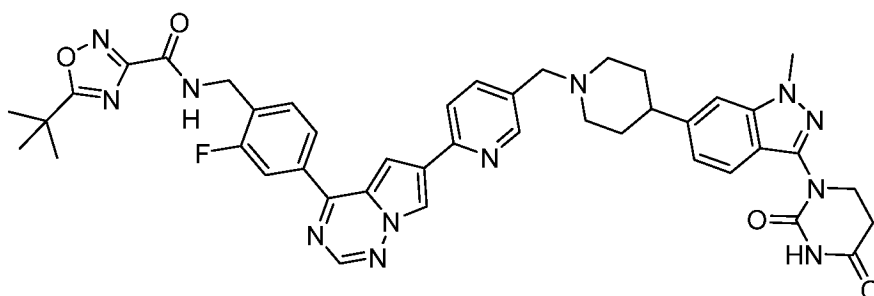
Пример 242 получали на основе синтеза примера 50



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,89 (с, 1H), 9,60 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,50 (шир. с, 1H), 8,73-8,67 (м, 2H), 8,22 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,08-8,06 (м, 1H), 7,98 (д,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,65-7,55 (м, 3H), 7,50 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,22-6,95 (м, 2H), 4,64 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,45 (д,  $J = 4,0$  Гц, 2H), 3,95-3,89 (м, 5H), 3,56 (д,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 3,18-3,15 (м, 2H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,87-2,73 (м, 2H), 2,40-2,24 (м, 3H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  826,26 [M-H] $^-$ .

### Пример 243

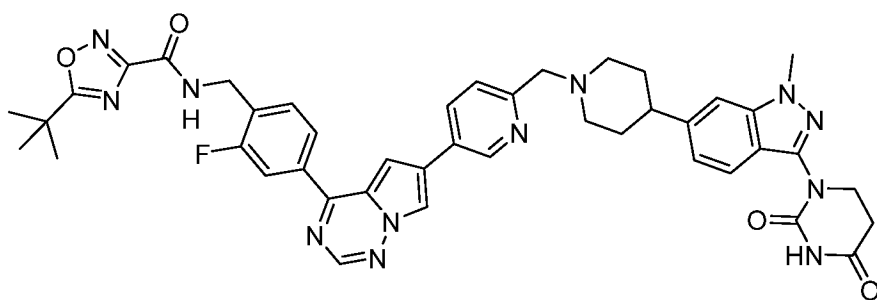
Пример 243 получали на основе синтеза примера 50



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(5-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,55 (с, 1H), 9,62 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,27 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,08-8,04 (м, 2H), 7,97 (д,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,66 -7,60 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,01 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,64 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,90 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,20-3,00 (м, 3H), 2,75 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,20-1,90 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  809,35 [M-H] $^-$ .

### Пример 244

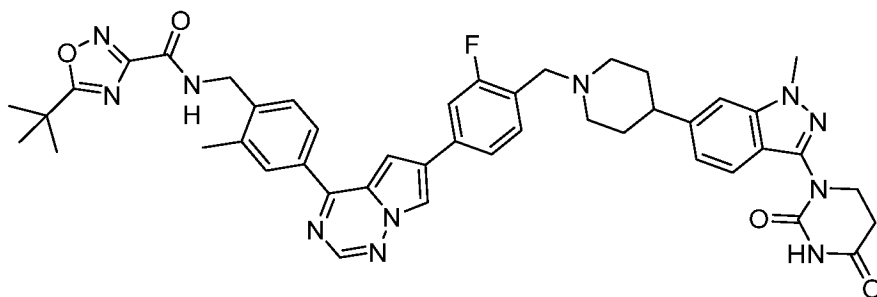
Пример 244 получали на основе синтеза примера 50



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(6-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,56 (с, 1H), 9,61 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 9,11 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,87 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,34 (дд,  $J = 2,0$  и  $8,0$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,10 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,99 (д,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,61 (т,  $J = 8,0$  Гц, 3H), 7,55 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,05 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,63 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,97 (с, 1H), 3,90 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,01 (д,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 2,74 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,69 (шир. с, 1H), 2,21 (шир. с, 2H), 1,82 (шир. с, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  809,27 [M-H] $^-$ .

#### Пример 245

Пример 245 получали на основе синтеза примера 50

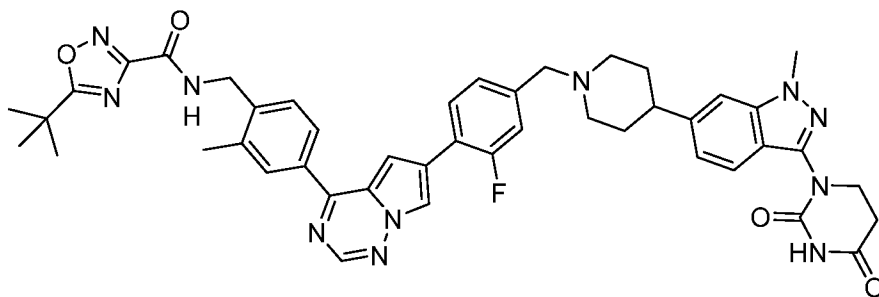


5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,58 (с, 1H), 9,56 (м, 1H), 8,08-8,05 (м, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,98 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70 (т,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,61 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,38 (с, 3H), 7,01 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,57 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,90 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 3,48 (шир. с, 2H), 3,27-3,22 (м, 2H), 3,01-2,99 (м, 1H), 2,75 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,44 (шир. с, 3H), 2,11-1,98 (м, 4H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  824,40 [M+H] $^+$ .

#### Пример 246

Пример 246 получали на основе синтеза примера 50

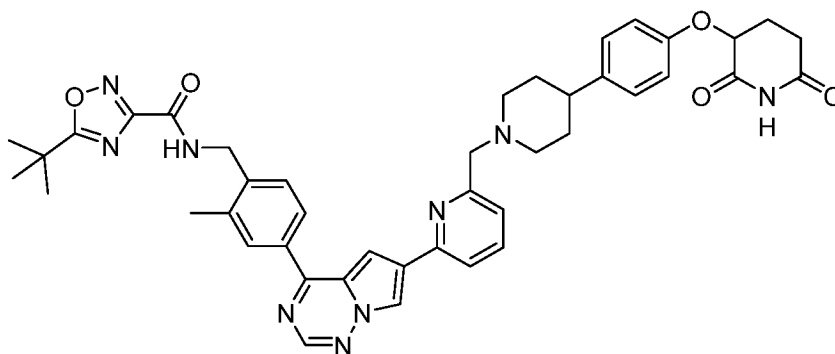




5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-2-фторфенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,54 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,20 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,02 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,60 (т,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,49 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,08-7,00 (м, 1H), 4,57 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 4,43 (ушир. с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,90 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 3,56-3,53 (м, 2H), 3,16-2,99 (м, 3H), 2,75 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,11-1,96 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  824,40 [M+H] $^+$ .

### Пример 247

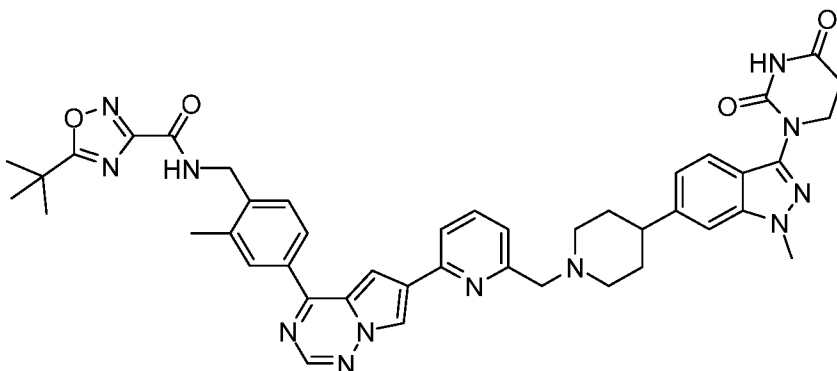
Пример 247 получали на основе синтеза примера 50



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(6-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,92 (с, 1H), 9,55 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,16 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,01 (т,  $J = 13,0$  Гц, 3H), 7,91 (с, 1H), 7,47 (т,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 7,19 (д,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 7,01 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,20-5,16 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,55 (д,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,26 (с, 2H), 2,75-2,67 (м, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,19-2,08 (м, 6H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР $^-$ ):  $m/z$  766,29 [M-H] $^-$ .

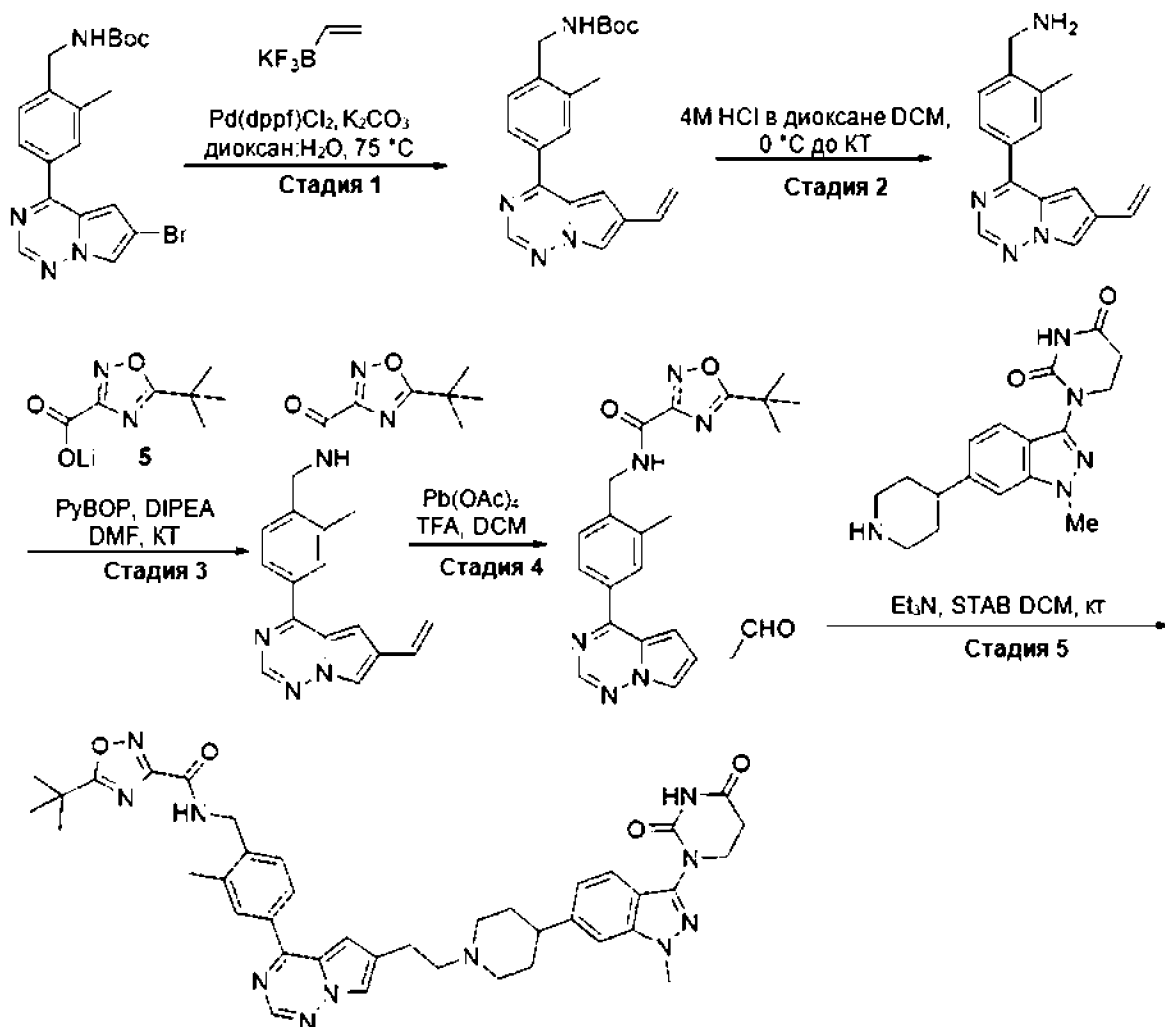
### Пример 248

Пример 248 получали на основе синтеза примера 50



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(6-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,53 (с, 1H), 9,51 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (т,  $J = 8,4$  Гц, 3H), 7,89 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,56 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), (м, 3H), 7,06 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,56 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,90 (т,  $J = 6,8$  Гц, 4H), 3,13 (с, 2H), 2,75 (т,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 2,57-2,50 (м, 5H), 1,88 (с, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  807,68 [M+H] $^+$ .

**Пример 249. Синтез 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



### Стадия-1:

К перемешанному раствору *трет*-бутил-N-[[4-(6-бромпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилфенил]метил]карбамата (2 г, 4,79 ммоль) и винилтрифторбората калия (1,41 г, 10,5 ммоль) в воде (6 мл) и диоксане (24 мл) добавляли карбонат калия (1,99 г, 14,4 ммоль) при к. т. Реакционную смесь продували газообразным аргоном в течение 20 минут и добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (526 мг, 719 мкмоль). Реакционную смесь продували газообразным аргоном дополнительно 10 минут и перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Далее реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем материал разделяли между водой и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием диоксида кремния (размер меш 100-200) и 0-50% EtOAc/петролейного эфира в качестве элюента с получением продукта *трет*-бутил-N-[[2-метил-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]карбамата (1,5 г, 3,91 ммоль, выход 81%) в виде грязно-белого твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0,3 (20%, EtOAc/петролейный эфир).

ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  365,38 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-2:

К раствору *трет*-бутил-N-[[2-метил-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]карбамата (1,5 г, 4,12 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (20,6 мл) при 0°C. Реакционную смесь медленно доводили до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и неочищенный продукт растирали с *n*-пентаном (2 X 10 мл) с получением нужного продукта [2-метил-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метанамина (1,2 г, 3,91 ммоль, выход 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР<sup>+</sup>):  $m/z$  265,52 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-3:

К перемешанному раствору [2-метил-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метанамина (1,0 г, 3,32 ммоль, HCl соли) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (878 мг, 4,99 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (579 мкл, 3,32 ммоль), а затем добавляли PyBOP (3,46 г, 6,65 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Далее реакционную смесь разводили ледяной водой (50 мл) и полученный осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием диоксида кремния (размер меш 100-200) и 0-100% EtOAc/петролейного эфира в качестве элюента с получением продукта 5-*трет*-бутил-N-[[2-метил-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (1,00 г, 2,28 ммоль, выход 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  417,57 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-4:

К раствору 5-*трет*-бутил-N-[[2-метил-4-(6-винилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,2 г, 480 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,96 г, 26,0 ммоль, 2,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение пяти минут, а затем добавляли ацетат олова (IV) (213 мг, 480 мкмоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Далее реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который разделяли между водой и DCM. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором, а затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Объединенный органический слой концентрировали с получением нужного продукта 5-*трет*-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(2-оксоэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (0,17 г, 279 мкмоль, выход 58%) в виде светло-красного твердого вещества.

Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  433,57 [M +H]<sup>+</sup>.

#### Стадия-5:

К перемешанному раствору 1-[1-метил-6-(4-пиперидил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (173,51 мг, 393,09 мкмоль, TFA соли) в DCM (4 мл) добавляли триэтиламин (397,76 мг, 3,93 ммоль, 547,89 мкл) при 0°C и перемешивали в течение 10 минут перед добавлением 5-трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(2-оксоэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (0,17 г, 393,09 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (499,87 мг, 2,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 11 ч. Реакционную смесь гасили водой (2 мл) и экстрагировали с помощью 10% раствора MeOH-DCM (3 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением продукта 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]этил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (95,6 мг, 119,88 мкмоль, выход 30,50%) в виде желтого твердого вещества.

#### Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: sunfire C18 (19\*250\*5 мк)

Подвижная фаза А: 0,1% FA в воде (водн.)

Подвижная фаза В: ацетонитрил (ORG)

Градиент (время/%В): 0/10,3/10,12/38,13,5/38,13,51/100,17/100,17,1/10,20/10

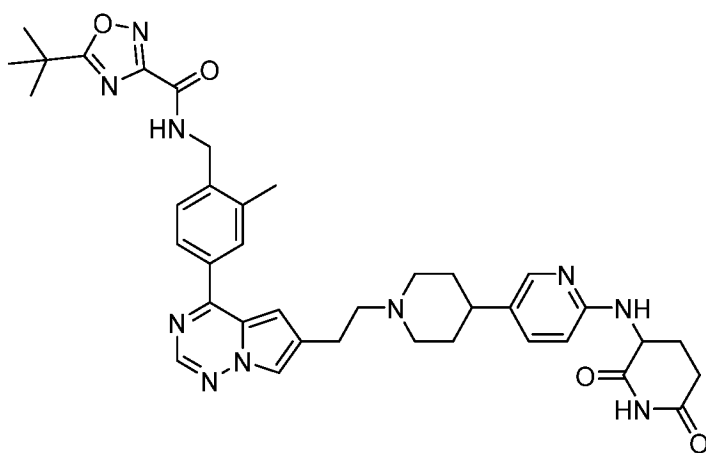
Скорость потока: 16 мл/мин

Растворимость: ацетонитрил + THF + вода

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,51 (с, 1H), 9,49 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 7,55 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,04 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,55 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,90 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 3,11 (д,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 2,92-2,91 (м, 2H), 2,76-2,68 (м, 5H), 2,46 (с, 3H), 2,14 (т,  $J = 10,4$  Гц, 2H), 1,84-1,75 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  744,41 [M +H]<sup>+</sup>.

#### Пример 250

Пример 250 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(6-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Условие преп. - ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X-SELECT C18 (19\*250, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде

Подвижная фаза В: 100% ACN

Градиент (время/%В): 0/10,2/10,10/40,12/40,12,1/100.

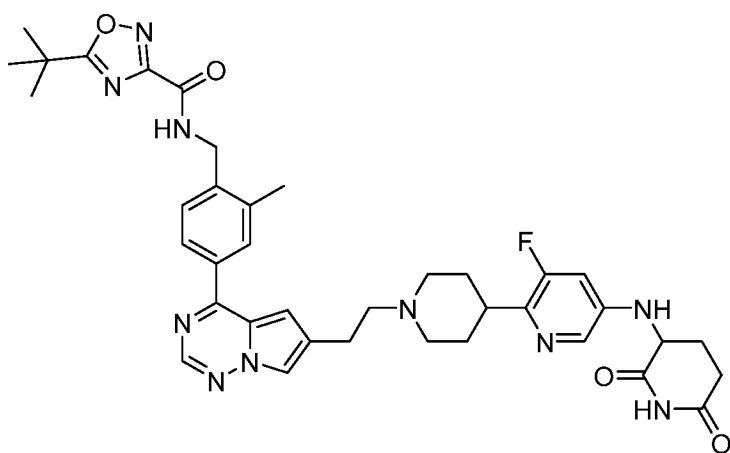
Скорость потока: 18 мл/мин.

Растворимость: вода+THF+CAN

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,96 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,32 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,88-7,82 (м, 1H), 7,63 (ушир. с, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,71 (ушир. с, 1H), 4,56 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,52-3,50 (м, 4H), 3,20-3,18 (м, 2H), 3,07 (д, *J* = 11,6 Гц, 2H), 2,80-2,54 (м, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,12-2,01 (м, 4H), 1,82 (т, *J* = 12,2 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 705,45 [M +H]<sup>+</sup>.

**Пример 251**

Пример 251 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X-select 18 C18(19\*150, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде

Подвижная фаза В: 100% ACN

Градиент (время/%В): 0/20,2/10,10/40 15/40 16/100 17/100 18/100

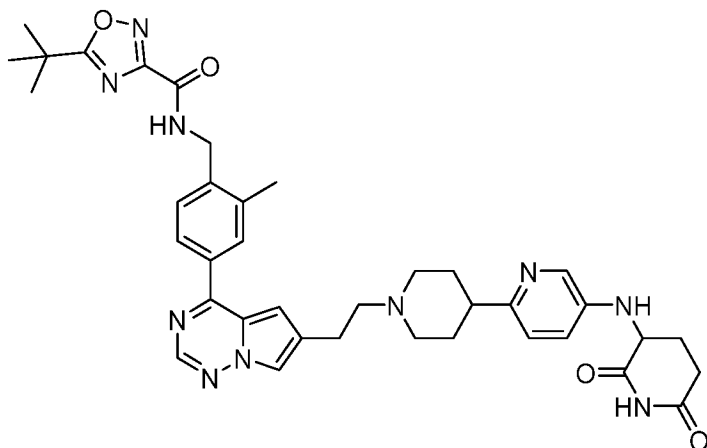
Скорость потока: 16 мл/мин

Растворимость: ACN+H<sub>2</sub>O

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,87 (с, 1H), 9,53 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,92 (дд, *J* = 2,0, 12,8 Гц, 1H), 6,43 (ушир. с, 1H), 4,54 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,39 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,67-3,64 (м, 2H), 3,55-3,47 (м, 2H), 3,22-3,12 (м, 5H), 2,72-2,68 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,08-1,90 (м, 6H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 723,27 [M + H]<sup>+</sup>.

**Пример 252**

Пример 252 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Подвижная фаза (А): 0,1% TFA В ВОДЕ

Подвижная фаза (В): ACN

Скорость потока: 17 мл/мин

Колонка: X-SELECT C18 5 мкм (19x150 мм)

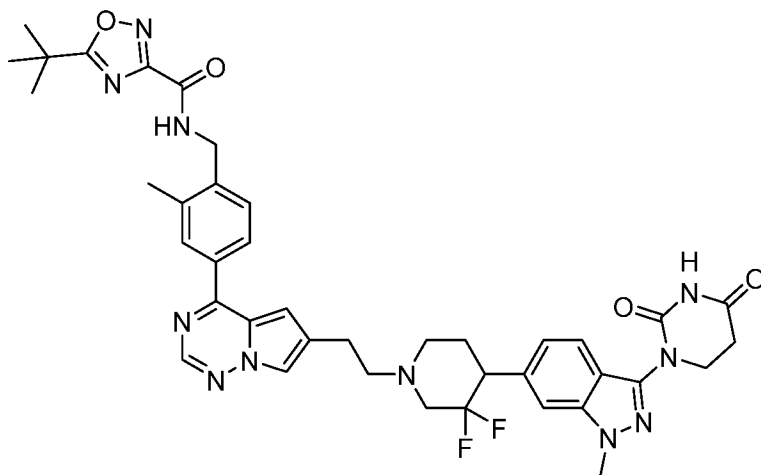
Время градиента %В: 0/15,2/15,10/35.,13/35 13,1/98,15/98,15,1/10,17/10

Растворимость: THF +ACN+ вода

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,96 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,33 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,46 (д, *J* = 8,4, 2H), 7,36 (ушир. с, 1H), 7,21 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,48-4,46 (м, 1H), 3,71-3,68 (м, 2H), 3,52-3,49 (м, 2H), 3,21-3,06 (м, 5H), 2,74-2,59 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 3H), 2,07-1,82 (м, 3H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 705,29 [M +H]<sup>+</sup>.

**Пример 253**

Пример 253 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: kinetex C18 (19\*250, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 5 ММ АЦЕТАТА АММОНИЯ В воде

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Градиент (время/%В) 0/25,2/25,10/60,16/60,16,10/100,19/100,19,10/25,22/25



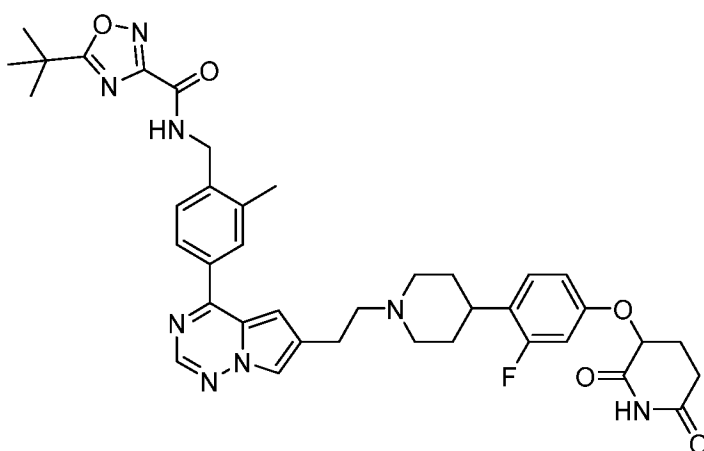
Скорость потока: 18 мл/мин.

Растворимость: THF + ACN + вода

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,55 (с, 1H), 9,51 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,45 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,08 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,92 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,31-3,12 (м, 3H), 3,01-2,92 (м, 2H), 2,82-2,74 (м, 4H), 2,54-2,50 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,32-2,23 (м, 2H), 1,87-1,85 (м, 1H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 780,35 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 254

Пример 254 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X-Select C18 (19\*250\*5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,05% ТФА в воде

Подвижная фаза В: ACN (орг.)

Градиент (время/%В): 0/10,2,50/15,16,10/57,16,20/98,18,50/98,18,60/10,20,50/10

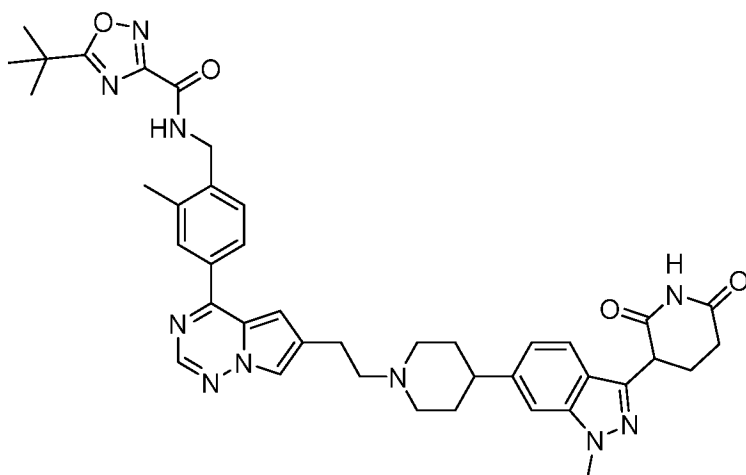
Скорость потока: 17 мл/мин

Растворимость: ACN+ THF

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,92 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,19 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,98- 7,93 (м, 2H), 7,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,42-7,15 (м, 2H), 6,95 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 5,23-5,22 (м, 1H), 4,54 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,65-3,51 (м, 2H), 3,49-3,48 (м, 2H), 3,20-3,13 (м, 5H), 2,70-2,62 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,20-2,11 (м, 2H), 2,07-1,90 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 780,35 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 255

Пример 255 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

#### Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: Sunfire C18(19\*150, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,1% ТФА в воде

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/10,3/10,10/35,18/35,18,10/100,22/100,22,1/10,24/20.

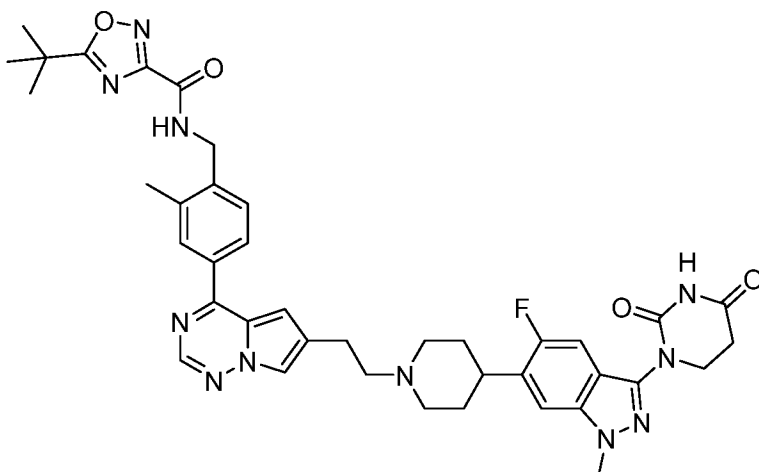
Скорость потока: 18 мл/мин

Растворимость: THF + ACN + вода

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 9,50 (т, *J* = 6,2 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,11 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,95-7,97 (м, 2H), 7,60 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,45-7,47 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,04 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,44 (д, *J* = 6,2 Гц, 2H), 4,33-4,31 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,12-3,32 (м, 2H), 2,91-2,94 (м, 2H), 2,50-2,68 (м, 5H), 2,42 (с, 3H), 2,32-2,31(м, 1H), 1,75-1,81 (м, 3H), 1,43-1,43 (м, 4H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 743,22 [M +H]<sup>+</sup>.

### Пример 256

Пример 256 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: Sunfire C18 (19\*250\*5 мк)

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/10,2/10,15/60,16/100,20/100,20,1/10,23/10

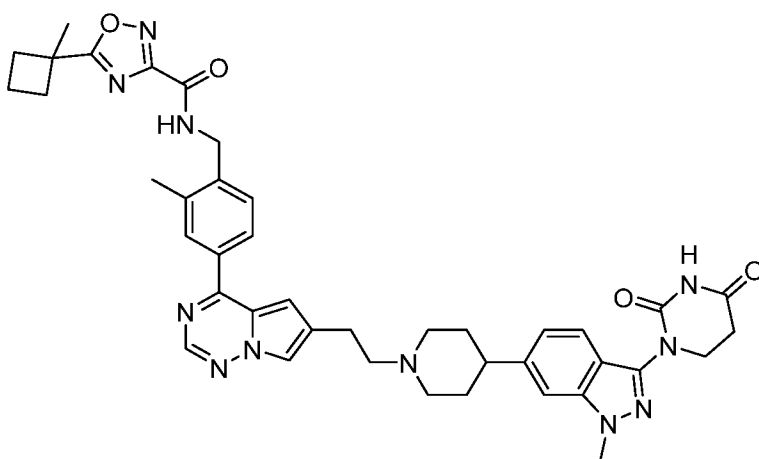
Скорость потока: 16 мл/мин

Растворимость: ацетонитрил+вода

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,54 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,26-7,22 (м, 1H), 4,55 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,90 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,73-3,70 (м, 2H), 3,53-3,52 (м, 2H), 3,23-3,16 (м, 5H), 2,75 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,11-2,01 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 762,36 [M + H]<sup>+</sup>.

**Пример 257**

Пример 257 получали на основе синтеза примера 249



N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(1-метилциклобутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X-Select C18 (19\*250, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 5 мМ АА в воде

Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/15,2/15,10/55,19/55,19,1/100.

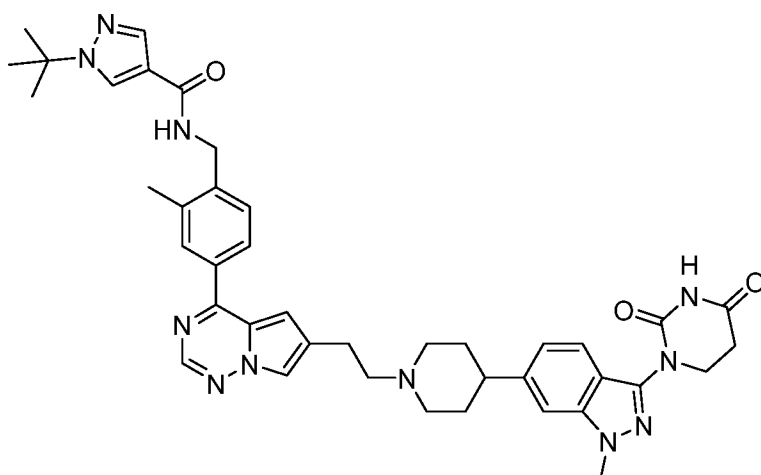
Скорость потока: 18 мл/мин

Разбавитель: ацетонитрил + вода + THF

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,55 (с, 1H), 9,51 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 7,54 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,04 (дд, *J* = 1,0, 8,6 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,90 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,12-3,09 (м, 2H), 2,92-2,88 (м, 2H), 2,76-2,50 (м, 7H), 2,46 (с, 3H), 2,15-2,09 (м, 4H), 2,08-1,90 (м, 1H), 1,90 (с, 2H), 1,80-1,75 (м, 3H), 1,62 (с, 3H). ЖХМС (ЭИР): *m/z* 754,10 [M-H]<sup>-</sup>

**Пример 258**

Пример 258 получали на основе синтеза примера 249



1-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: XBridge - C18 (19\*250\*5 мкм)

Подвижная фаза А: 5 мМ АВС в воде

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/15, 2/15, 10/35, 20/40, 22/65, 22,1/100, 24/100, 24,1/15, 26/15

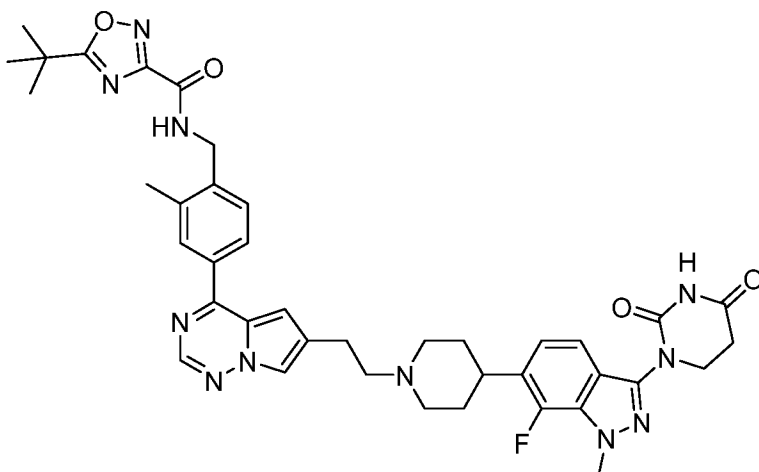
Скорость потока: 17 мл/мин

Растворимость: ацетонитрил + вода + ТНФ

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,54 (с, 1H), 8,54-8,52 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,10-8,09 (м, 1H), 7,96-7,93 (м, 3H), 7,54 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (т, *J* = 4,0 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,04 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,49 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,90 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,13-3,09 (м, 2H), 2,94-2,90 (м, 2H), 2,74 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,69-2,65 (м, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,14-2,09 (м, 2H), 1,83-1,72 (м, 4H), 1,53 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 740,12 [M-H]<sup>+</sup>

**Пример 259**

Пример 259 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-7-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X-Select C18 (19\*250, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде

Подвижная фаза В: ACN

Градиент (время/%В): 0/10,2/10,14,90/59,1,15/98,17/98,17,10/10,19/10

Скорость потока: 17 мл/мин.

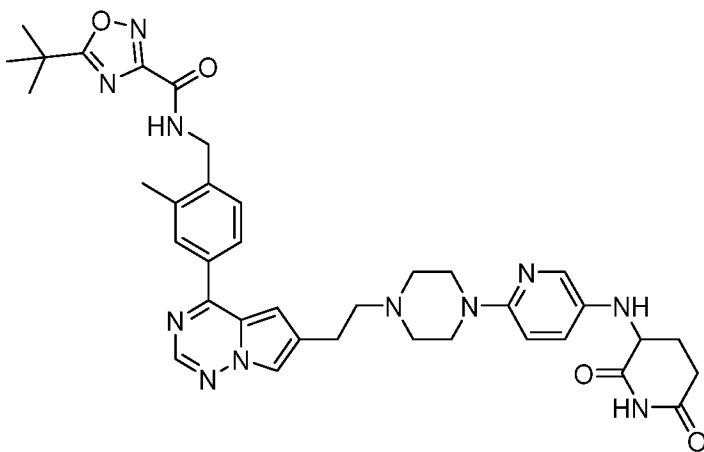
Растворимость: THF+ACN

ЖХМС (ИЭР-):  $m/z$  760,05 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,64 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,24 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,47-7,45 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 4,55 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,91 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,72-3,70 (м, 2H), 3,42-3,12 (м, 7H), 2,75 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,20-1,80 (м, 4H), 1,43(с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>):  $m/z$  760,05 [M-H]<sup>-</sup>

**Пример 260**

Пример 260 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: Sunfire C18 (19\*150, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,05% ТФА в воде

Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/10,2/10,10.4/50,10,5/98,12,5/98,12,6/10,14,6/10

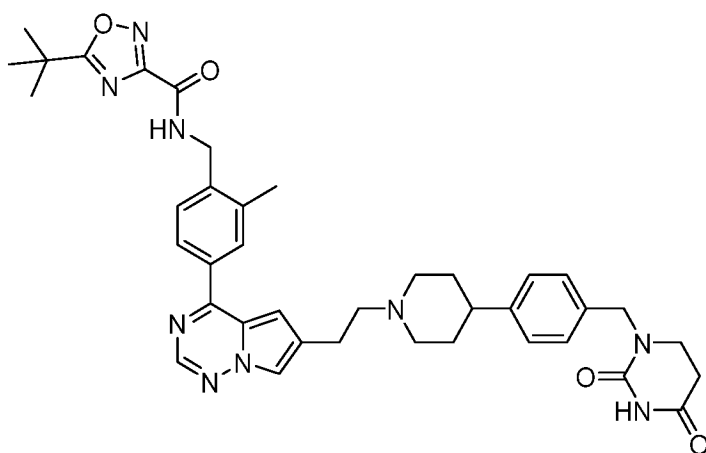
Скорость потока: 17 мл/мин.

Растворимость: ACN + вода + THF

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 9,56 (ушир. с, 1H), 9,54 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,68 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,89 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,29-4,26 (м, 1H), 4,14-4,11 (м, 2H), 3,65-3,62 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 2H), 3,20-3,04 (м, 6H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,43(с, 9H). ЖХМС (ЭИР): *m/z* 704,08 [M-H]<sup>-</sup>

**Пример 261**

Пример 261 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)метил)фенил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: LUNA C 18(21\*250\*5 мкм)

Подвижная фаза: 0,05% TFA в воде

Подвижная фаза В: ACN

Градиент (время/%В): 0/10, 2,5/25, 15,25/54, 15,35/98, 17,35/98, 17,45/10, 19,45/10

Скорость потока: 17 мл/мин

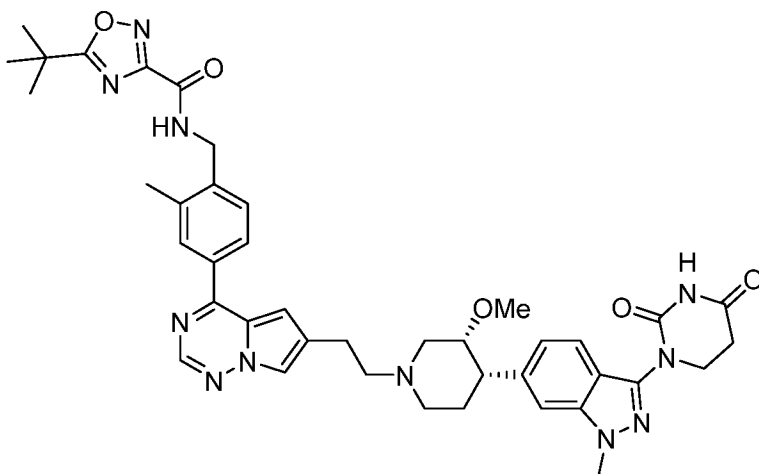
Растворимость: ACN + вода

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (с, 1H), 9,52 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,23 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 5H), 4,55 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,68-3,65 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,27 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,20-3,06 (м, 4H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,51-2,49 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,15-2,04 (м, 2H), 1,86-1,78 (м, 2H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 704,45 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 262**

Пример 262 получали на основе синтеза примера 249





5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-((3R,4S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-метоксипиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. (Стереохимия задана произвольно)

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: KINETEX-C18 (19\*250 мкм)

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде

Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/10,2/10,16/63.10,16,1/98,18,1/98,18,2/10,20,20/10

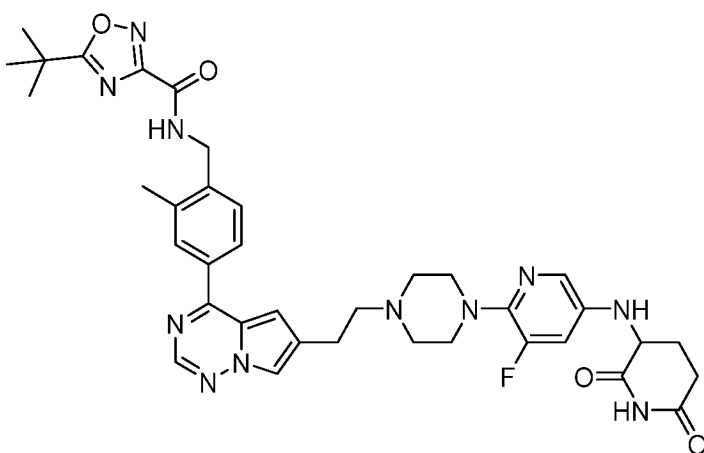
Скорость потока: 17 мл/мин

Растворимость: ацетонитрил + вода

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,52 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,25 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,60 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,13 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,56 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,96-3,90 (м, 4H), 3,62-3,50 (м, 3H), 3,27-3,18 (м, 5H), 3,13 (с, 3H), 2,76 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,03-2,00 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 774,70 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 263**

Пример 263 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-3-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Подвижная фаза (А): 0,1% TFA в H<sub>2</sub>O

Подвижная фаза (В): 100% АСN

Скорость потока: 16 мл/мин

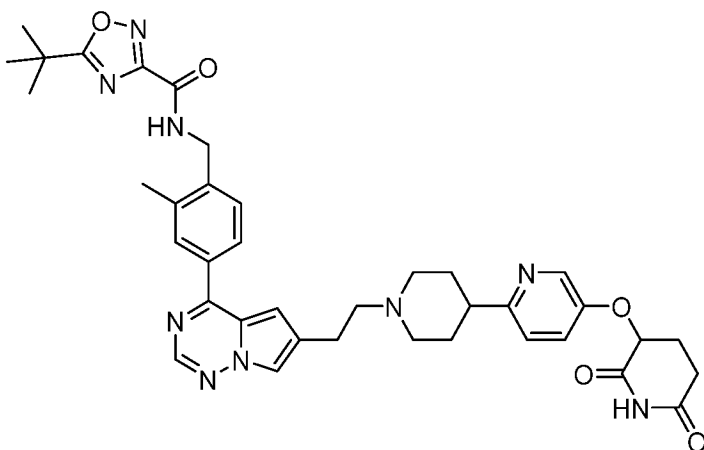
Колонка: X-Select CSH C18 5 мкм (19x250 мм)

Время градиента %В: 0/30,2/30,12/90,13/100.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>) 10,84 (с, 1H), 9,53 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 9,52 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,94 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,03 (дд, J = 2,2, 14,6 Гц, 1H), 6,10 (ушир.с, 1H), 4,55 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,34-4,33 (м, 1H), 3,69-3,61 (м, 4H), 3,55 (ушир.с, 2H), 3,19-3,15 (м, 4H), 3,08 (т, J = 11,6 Гц, 2H), 2,71-2,68 (м, 1H), 2,60-2,59 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,11-2,08 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).  
ЖХМС (ЭИР): m/z 722,03 [M-H].

**Пример 264**

Пример 264 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: XSelect C18(19\*250, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде

Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/10,3/10,10/35,16/35,16,1/100,19/100,19,1/10,21/10,

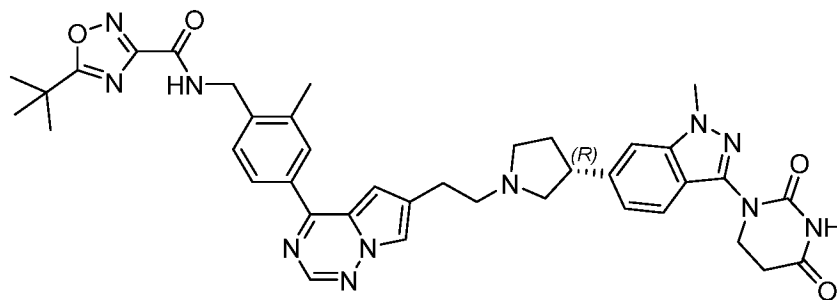
Скорость потока: 16 мл/мин.

Растворимость: ACN + вода + THF

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,98 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,19 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,29 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H, полузакрытый), 7,94 (с, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,26 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,31-5,27 (м, 1H), 4,56 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,69-3,67 (м, 2H), 3,49-3,47 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 4H), 2,96 (т, *J* = 12,0 Гц, 1H), 2,71-2,60 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,23-2,19 (м, 2H), 2,18-1,94 (м, 4H), 1,44 (с, 9H) ppm. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 706,39 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 265**

Пример 265 получали на основе синтеза примера 249



(*R*)-5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(3-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пирролидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. (Стереохимия задана произвольно)

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: Sunfire-C18 (19\*250\*5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/10,2/10,13.20/44,2,13,30/98,16/98,16,10/10,19/10

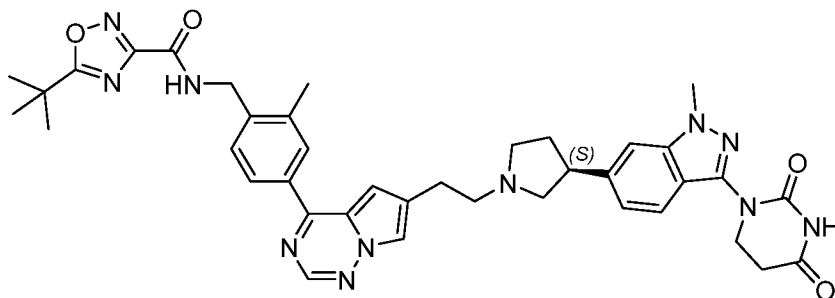
Скорость потока: 17 мл/мин

Растворимость: ацетонитрил + THF

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,56 (с, 1H), 9,72 (ушир. с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,65 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,46 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,92 (т,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,69-3,28 (м, 7H), 3,19-3,18 (м, 2H), 2,76 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,32-2,20 (м, 1H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  728,09 [M-H] $^-$ .

### Пример 266

Пример 266 получали на основе синтеза примера 249



(*S*)-5-(трет-бутил)-*N*-(4-(6-(2-(3-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пирролидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. (Стереохимия задана произвольно)

условие преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: Sunfire-C18 (19\*250\*5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,05% ТФА в воде

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/10,2/10,13.20/44,2,13,30/98,16/98,16,10/10,19/10

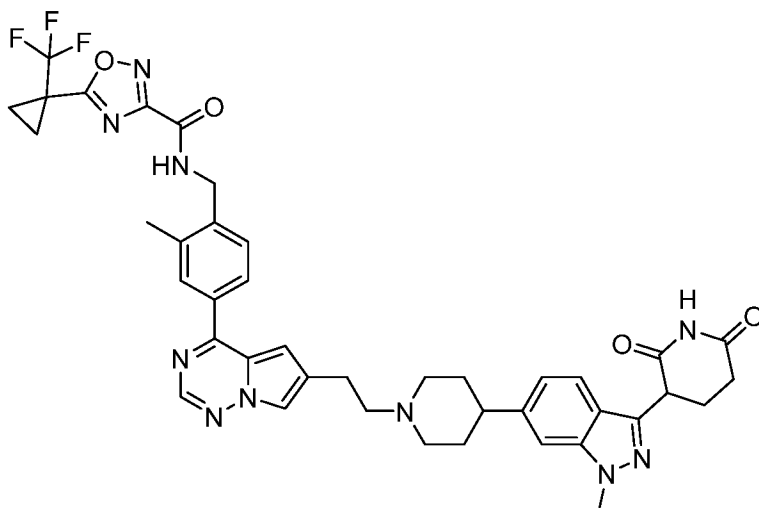
Скорость потока: 17 мл/мин

Растворимость: ацетонитрил + THF

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,56 (с, 1H), 9,72 (ушир. с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,65 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,46 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,21-7,10 (м, 1H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,89 (т,  $J = 10,0$ , 2H), 3,66-3,29 (м, 7H), 3,19-3,18 (м, 2H), 2,76 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,08-2,07 (м, 1H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  728,02 [M-H] $^-$ .

### Пример 267

Пример 267 получали на основе синтеза примера 249



N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X Select-C18 (19\*250\*5 мкм)

Подвижная фаза (А): 0,1% FA в H<sub>2</sub>O

Подвижная фаза В: ACN

Градиент (время/%В) :0/35,2/35,12/40,16/40,16,10/98,18,10/98,18,20/35,20,20/35

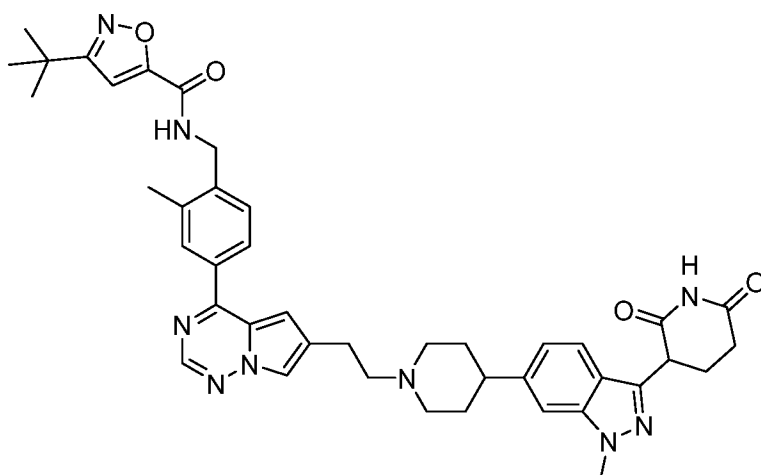
Скорость потока: 17 мл/мин.

Растворимость: THF + вода + ACN

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 9,45 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,33 (ушир. с, 3H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 4,4 Гц, 2H), 7,60 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,46-7,44 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,04 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,40 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,33-4,30 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,16-3,12 (м, 2H), 2,92 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,70-2,61 (м, 5H), 2,46 (с, 3H), 2,33-2,32 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 3H), 1,86-1,75 (м, 8H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 795,77 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 268

Пример 268 получали на основе синтеза примера 249



3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)изоксазол-5-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X-Select C18 (19\*250, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,1% ТФА в воде

Подвижная фаза В: 100% ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/20,2/20,10/40,15/40,15.1/100,18/100,18,1/20,21/20.

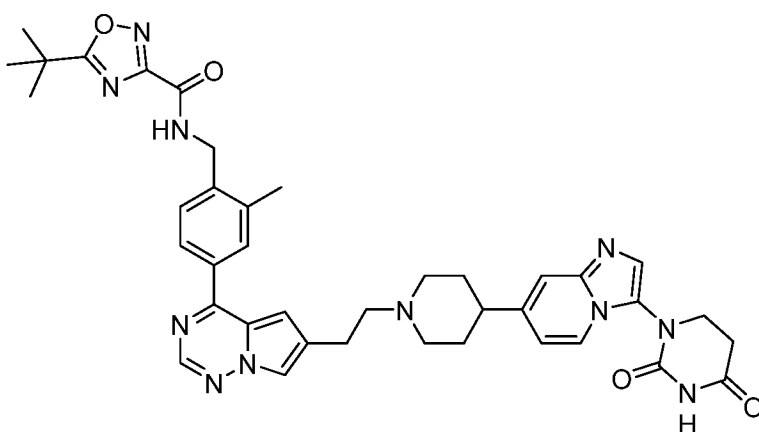
Скорость потока: 16 мл/мин.

Растворимость: АСN + вода + THF

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,88 (с, 1H), 9,47 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,24 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,20 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,67 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,07 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,36-4,32 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,65-3,53 (м, 4H), 3,22-3,13 (м, 4H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,67-2,60 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,34-2,32 (м, 1H), 2,17-2,13 (м, 3H), 1,98-1,95 (м, 2H), 1,31 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 740,12 [M-H]<sup>+</sup>.

**Пример 269**

Пример 269 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: Sunfire C18 (19\*150, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/10,3/10,12/35,13/35,13,10/100

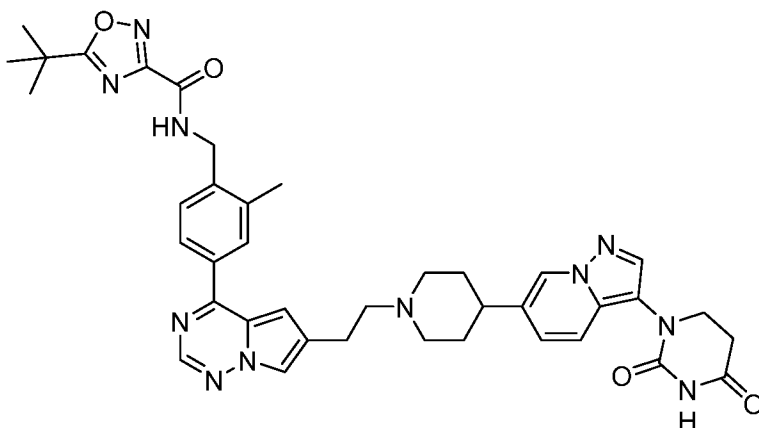
Скорость потока: 16 мл/мин.

Растворимость: ацетонитрил + вода

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 9,38 (ушир. с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (ушир. с, 1H), 7,22 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,54 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,86-3,83 (м, 2H), 3,72-3,66 (м, 2H), 3,53-3,50 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 5H), 2,85 (ушир. с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,19-2,16 (м, 2H), 1,97-1,88 (м, 2H), 144 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 730,16 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 270**

Пример 270 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: Sunfire-C18

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде

Подвижная фаза В: ACN

Градиент (время/%В) 0/15,2/15,10/40,12/40,12,1/100,16/100,16,1/15,18/15

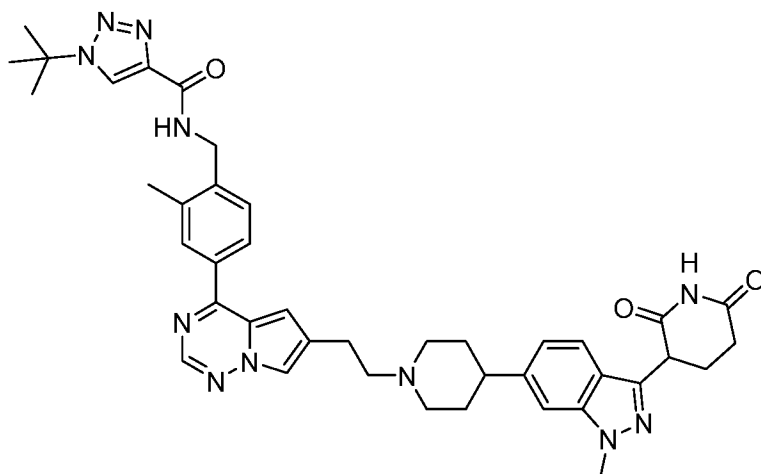
Скорость потока: 16 мл/мин

Растворимость: ACN+ THF+ вода

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,43 (с, 1H), 9,54 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,20 (ушир. с, 1H), 8,60 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,19 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,59 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 4,54 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,76 (т, *J* = 6,6 Гц, 4H), 3,54-3,51 (м, 2H), 3,22-3,08 (м, 4H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,77 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,16-2,13 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 2H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 730,48 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 271**

Пример 271 получали на основе синтеза примера 249



Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X-Select C18 (25\*250 мм) 5 мк

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0,01/10, 1/10, 8/30,16,5/30,16,6/100,20/100,20,1/10,22/10

Скорость потока: 18 мл/мин.

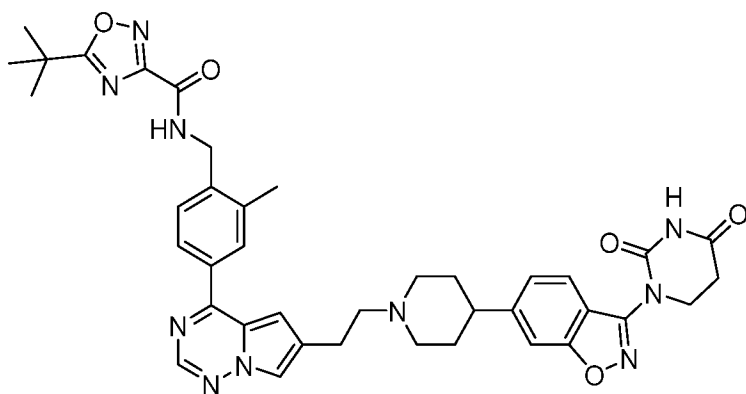
Растворимость: THF+ ACN+ вода



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,99 (с, 1H), 9,22 (ушир. с, 1H), 9,09 (т,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 8,72 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,20 (д,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 7,67 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,03 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,32-4,36 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,73 (ушир. с, 2H), 3,55 (ушир. с, 2H), 3,22-2,99 (м, 5H), 2,61-2,69 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,32-2,37 (м, 1H), 2,13-2,19 (м, 3H), 1,95-1,98 (м, 2H), 1,64 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^-$ ):  $m/z$  740,45 [M-H] $^-$ .

### Пример 272

Пример 272 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензо[d]изоксазол-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

#### Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X-Bridge C18(19\*250, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 5 мМ АА в воде

Подвижная фаза В: 100% АСН

Градиент (время/%В): 0/20,2/20,10/50,15/50,15/100,20/100,20,1/20,23/20.

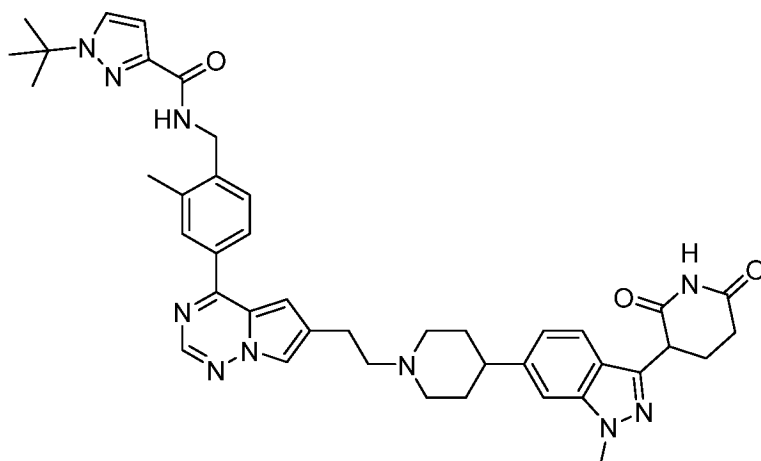
Скорость потока: 18 мл/мин.

Растворимость: вода + THF + АСН

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,84 (с, 1H), 9,50 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,10 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,97-7,95 (м, 2H), 7,75 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,45 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,14 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,04 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 3,10 (д,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 2,90 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,71 (т,  $J = 15,8$  Гц, 2H), 2,66 (т,  $J = 7,4$  Гц, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,09 (т,  $J = 10,6$  Гц, 2H), 1,81-1,72 (м, 4H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  731,21 [M+H] $^+$ .

### Пример 273

Пример 273 получали на основе синтеза примера 249



1-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: Symmetry C18 (19\*300\*7 мк)

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Градиент (время/%В) 0/10,2/20,14,5/52,14,6/98,17/98,17,1/10,20/10.

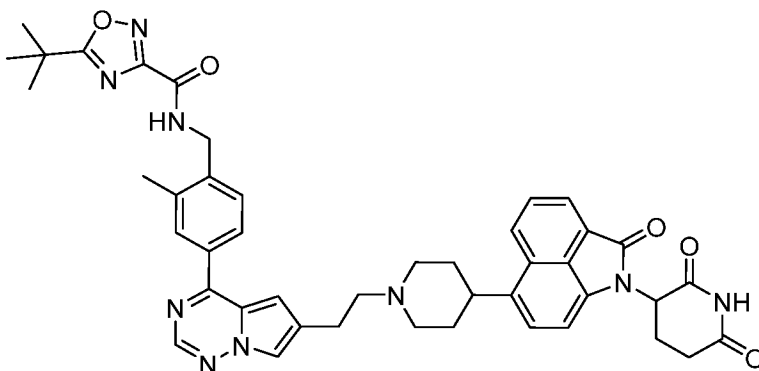
Скорость потока: 17 мл/мин

Растворимость: ACN + THF

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,99 (с, 1H), 9,15 (ушир. с, 1H), 8,61-8,55 (м, 2H), 8,20 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,96-7,93 (м, 3H), 7,67 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,26-6,96 (м, 2H), 6,67 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 4,53 (д,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 4,36-4,32 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,73-3,70 (м, 2H), 3,56-3,52 (м, 2H), 3,13-3,00 (м, 1H), 2,69-2,61 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,37-2,34 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 3H), 1,98-1,98 (м, 2H), 1,98 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  741,47  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 274**

Пример 274 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидробензо[cd]индол-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Способ преп.-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X-select C18 (19\*250, 5 мкм)

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Градиент (время/%В): 0/15,2/15,12/45,17/45,17,10/98,21,50/98,21,60/1524,50/15

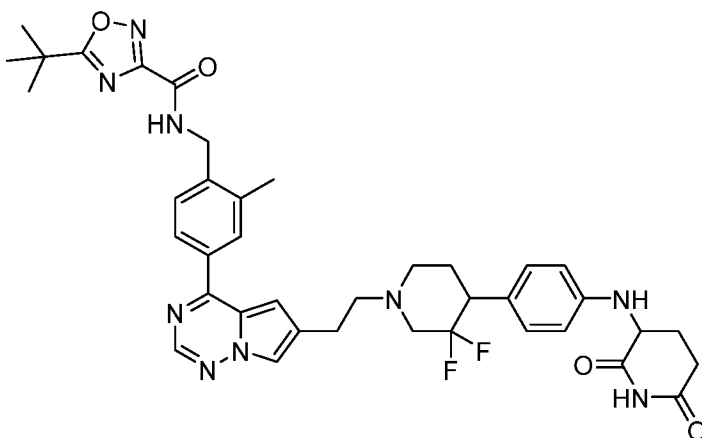
Скорость потока: 16 мл/мин.

Растворимость: АСN+ вода + THF

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСO-*d*<sub>6</sub>) 11,14 (с, 1H), 9,53 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,95-7,97 (м, 2H), 7,88-7,92 (м, 1H), 7,47 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,25-7,27 (м, 1H), 7,07 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,44-5,48 (м, 1H), 4,56 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,62-3,66 (м, 2H), 3,54-3,56 (м, 2H), 3,21-3,29 (м, 4H), 2,92-3,00 (м, 1H), 2,77-2,79 (м, 1H), 2,64-2,67 (м, 1H), 2,49-2,50 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,06-2,16 (м, 5H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 780,38 [M + H]<sup>+</sup>.

**Пример 275**

Пример 275 получали на основе синтеза примера 249



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3,3-дифтор)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

дифторпиперидин-1-ил)этил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.

Условие преп. - ВЭЖХ:

Колонка/размеры : XBRIDGE-C8(19\*250\*5 мкм)

Подвижная фаза А : 0,1% TFA в воде (водн.)

Подвижная фаза В : ацетонитрил

Градиент (время/%В) : 0/10,3/10,10/45,20/45,20,1/100,22/100,22,1/10,24/10

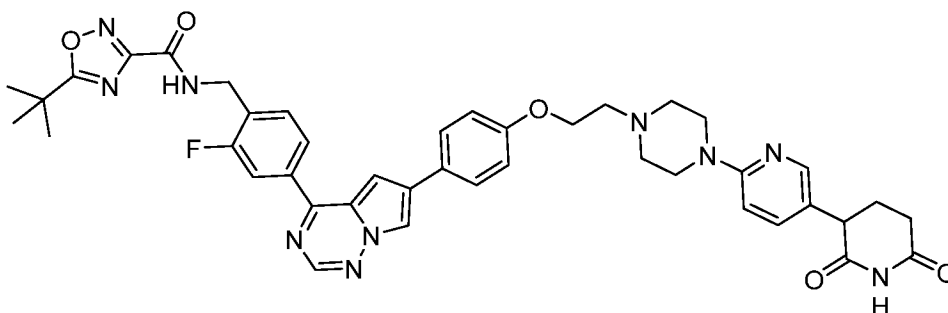
Скорость потока : 17 мл/мин

Растворимость: ацетонитрил + THF

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,78 (с, 1H), 9,52 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,01 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,63 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,80 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,31-4,29 (м, 1H), 3,23 (ушир. с, 1H), 2,93-2,51 (м, 8H), 2,46 (с, 3H), 2,46-1,72 (м, 6H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 705,45 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 276

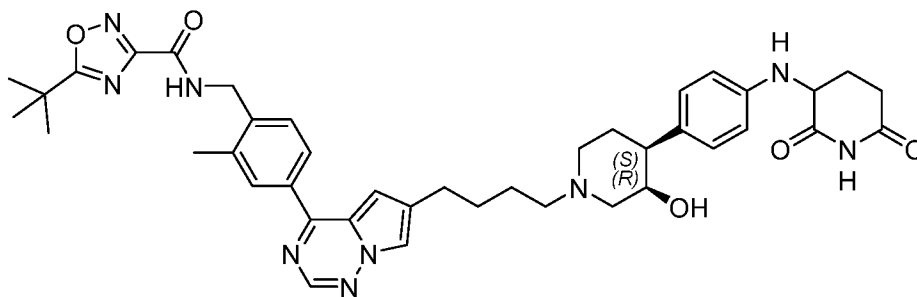
Пример 276 получали в основном в соответствии с синтезом примера 104



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(2-(4-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этокси)фенил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,89 (с, 1H), 9,89 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,74 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,08 (т, *J* = 4,6 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,00-7,95 (м, 3H), 7,67 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,59 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,12-7,09 (м, 2H), 6,97 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,63 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,44-4,39 (м, 4H), 3,82-3,65 (м, 4H), 3,30-3,20 (м, 4H), 2,74-2,65 (м, 1H), 2,54 (с, 1H), 2,27-2,23 (м, 1H), 2,20-2,17 (м, 1H), 2,17 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 785,18 [M + H]<sup>+</sup>.

### Пример 277

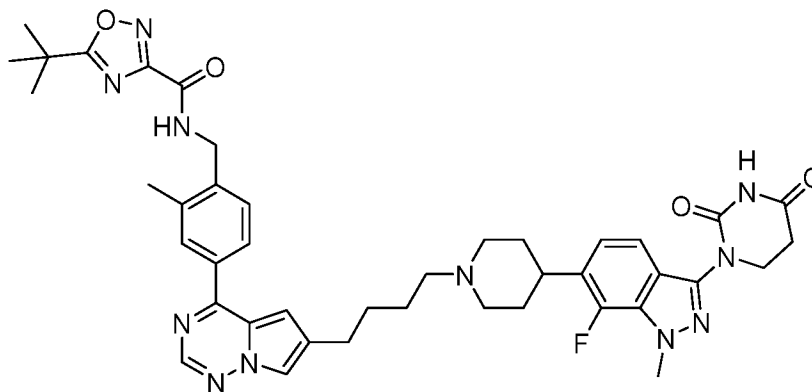
Пример 277 получали на основе синтеза примера 128



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-((3S,4R)-4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,89 (с, 1H), 9,52 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,98 (шир. с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,09 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 7,95 (д,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 7,45 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (д,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 6,96 (т,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,62 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,61 (шир. с, 2H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,28-4,25 (м, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,40-3,33 (м, 2H), 3,17-3,03 (м, 4H), 2,77-2,72 (м, 4H), 2,72-2,67 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,33-2,32 (м, 1H), 2,10-2,07 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,84-1,75 (м, 5H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  746,30 [M-H] $^-$ .

### Пример 278

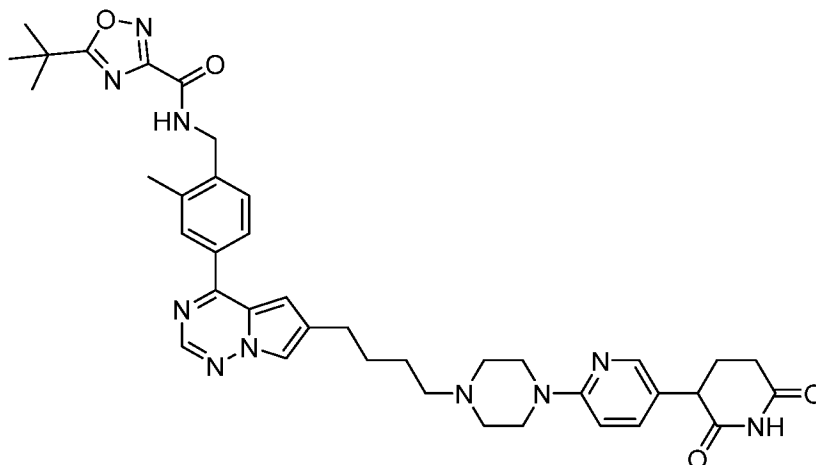
Пример 278 получали на основе синтеза примера 128



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-7-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,58 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,45 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,08-7,02 (м, 2H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,90 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 3,10-3,00 (м, 3H), 2,80-2,65 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,42-2,40 (м, 2H), 2,15-2,00 (м, 2H), 1,85-1,50 (м, 8H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  790,48 [M+H] $^+$ .

### Пример 279

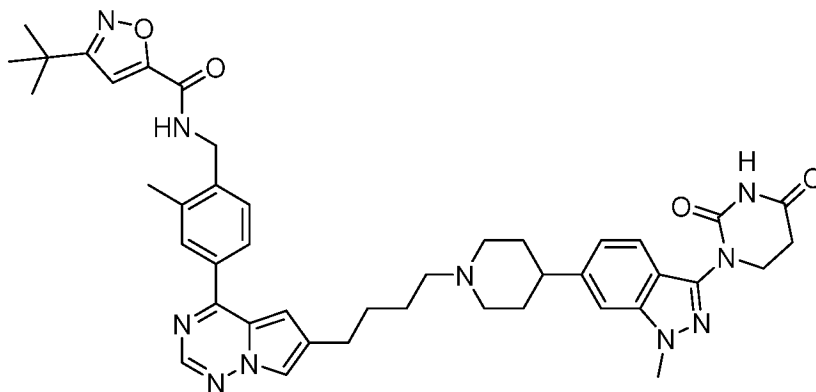
Пример 279 получали на основе синтеза примера 128



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,49 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 3H), 7,45 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,78 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,54 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,50-3,40 (м, 4H), 2,80-2,55 (м, 5H), 2,45-2,35 (м, 8H), 2,25-1,95 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  719,38 [M+H] $^+$ .

### Пример 280

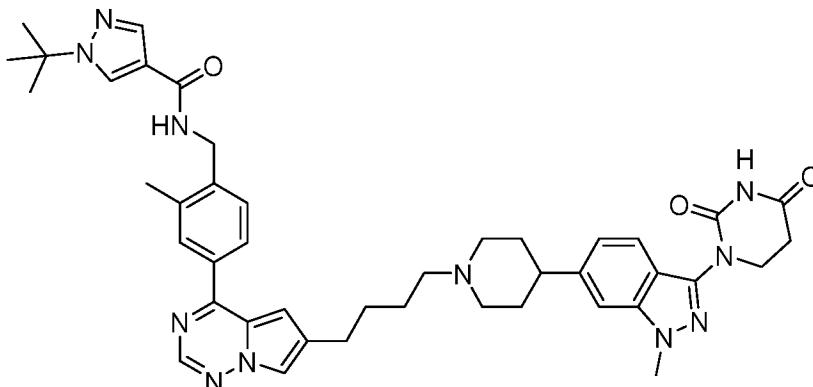
Пример 280 получали на основе синтеза примера 128



3-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)изоксазол-5-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,52 (с, 1H), 9,42 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,54 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,02 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,53 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 3,00 (д,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 2,80-2,55 (м, 5H), 2,45 (с, 3H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,90-1,50 (м, 10H), 1,30 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  771,56 [M+H] $^+$ .

### Пример 281

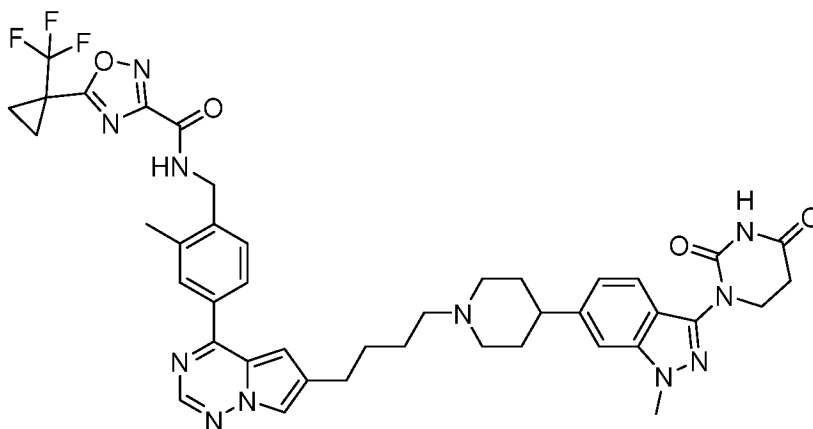
Пример 281 получали на основе синтеза примера 128



1-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,51 (с, 1H), 8,53 (шир. с, 1H), 8,51 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 3H), 7,53 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 7,02 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,49 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,89 (т,  $J = 6,8$  Гц, 4H), 3,31-3,00 (м, 2H), 2,72 (т,  $J = 6,8$  Гц, 5H), 2,49 (с, 3H), 2,44-2,35 (м, 2H), 2,07-2,02 (м, 2H), 1,77-1,70 (м, 6H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^-$ ):  $m/z$  768,08 [M-H] $^-$ .

### Пример 282

Пример 282 получали на основе синтеза примера 128

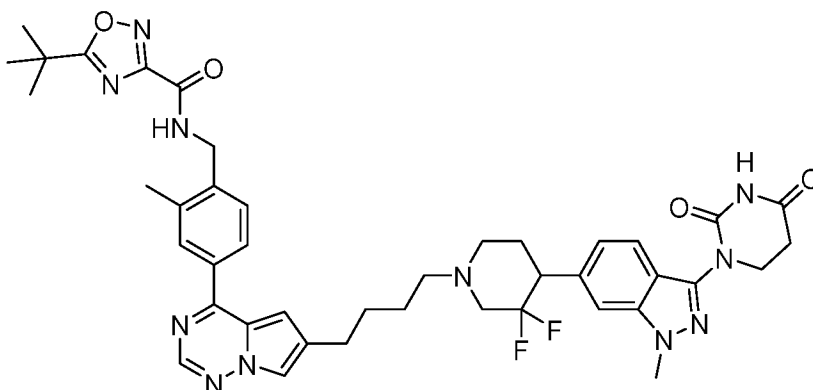


N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-5-(1-(трифторметил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,54 (с, 1H), 9,59 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,95-7,94 (м, 2H), 7,54 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,02 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H),

3,95 (с, 3H), 3,90 (т,  $J = 7,8$  Гц, 2H), 3,10 (д,  $J = 10,0$  Гц, 2H), 2,80-2,55 (м, 5H), 2,45 (с, 3H), 2,44-2,40 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,85-1,50 (м, 12H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  824,60 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 283

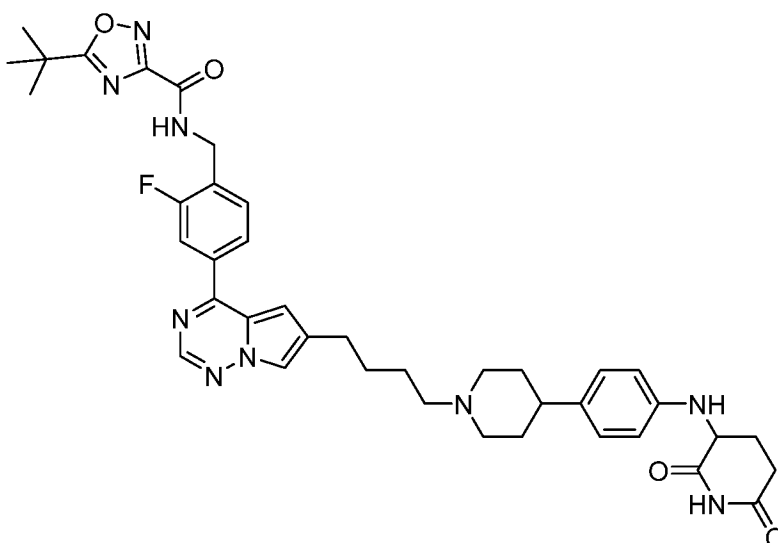
Пример 283 получали на основе синтеза примера 128



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,57 (с, 1H), 9,55 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 2H), 7,65 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 7,10-7,00 (м, 1H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,10-4,04 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,92 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 3,70-3,30 (м, 5H), 2,80-2,50 (м, 5H), 2,49 (с, 3H), 2,40-2,20 (м, 3H), 1,80-1,70 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  808,32 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 284

Пример 284 получали на основе синтеза примера 134

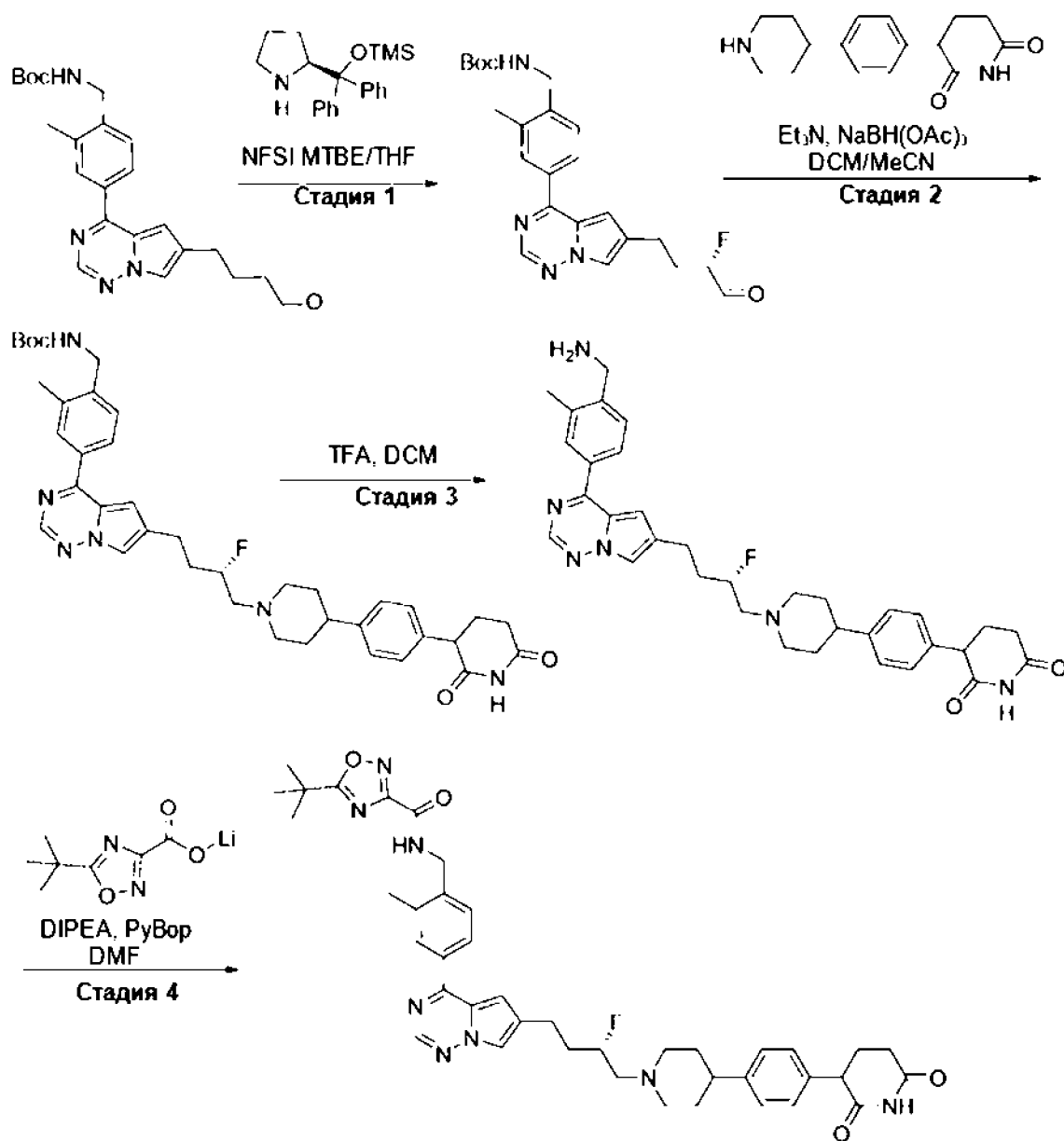


5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-фторбензил)-



1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,77 (с, 1H), 9,58 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,11 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,99 (дд,  $J = 8,2, 1,4$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J = 11,2, 1,6$  Гц, 1H), 7,59 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 6,60 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 4,60 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,21-4,28 (м, 1H), 2,97 (д,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 2,76-2,49 (м, 4H), 2,41-2,33 (м, 3H), 2,08-2,00 (м, 3H), 1,71-1,66 (м, 1H), 1,60-1,51 (м, 8H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  736,27  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 285. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-((3S)-4-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-3-фторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (Стереохимия задана произвольно)**



#### Стадия-1:

К раствору (S)-(-)- $\alpha,\alpha$ -дифенил-2-пирролидинметанолтриметилсилилового эфира

(20,35 мг, 48,96 мкмоль) и трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4-оксобутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,4 г, 979,21 мкмоль) в МТВЕ (7,5 мл) и THF (2,5 мл) добавляли N-фторбензолсульфонимид (277,91 мг, 881,29 мкмоль) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при к. т. Реакционную смесь гасили нас. раствором NaHCO<sub>3</sub> при 0 °C и экстрагировали с помощью МТВЕ (10 мл) и THF (10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[рац-(3S)-3-фтор-4-оксобутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,4 г, 402,92 мкмоль, выход 41,15%) в виде неочищенного продукта, непосредственно используемого на следующей стадии. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 427,99 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

В одногорлой круглодонной колбе объемом 25 мл 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-дион (543,56 мг, 1,41 ммоль) растворяли в DCM (21 мл) и ацетонитриле (9 мл), а затем подщелачивали триэтиламино (949,06 мг, 9,38 ммоль, 1,31 мл). Через 5 мин к реакционной смеси добавляли трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[рац-(3S)-3-фтор-4-оксобутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамат (400,00 мг, 937,90 мкмоль) и оставляли перемешиваться в течение 2 ч при к. т. Далее добавляли триацетоксиборгидрид натрия (993,90 мг, 4,69 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции растворитель концентрировали при пониженном давлении и неочищенную массу промывали нас. раствором бикарбоната натрия. Полученный остаток фильтровали в вакууме и несколько раз промывали диэтиловым эфиром. Твердый неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью преп.- ВЭЖХ с использованием буфера ацетата аммония с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[рац-(3S)-4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-3-фторбутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,050 г, 71,85 мкмоль, выход 7,66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 681,28 [M-H]<sup>-</sup>.

### Стадия-3:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[(3S)-4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-3-фторбутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,047 г, 68,83 мкмоль) в DCM (10 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторуксусную кислоту, 99% (592,00 мг, 5,19 ммоль, 0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество растирали с Et<sub>2</sub>O с получением твердого 3-[4-[1-[(2S)-4-[4-[4-(аминометил)-3-

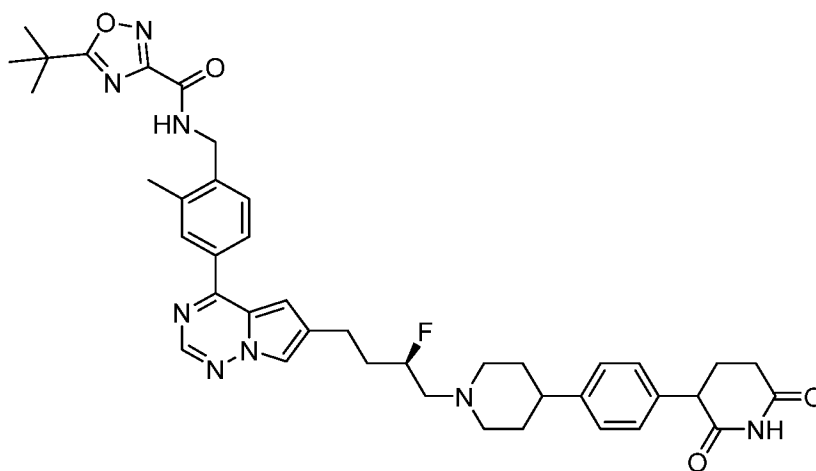
метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2-фторбутил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-диона (0,047 г, 64,71 мкмоль, выход 94,02%). ЖХМС (ЭИР<sup>-</sup>): *m/z* 581,36 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Стадия-4:

К перемешанному раствору 3-[4-[1-[(2S)-4-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-2-фторбутил]-4-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-диона (45,00 мг, 72,68 мкмоль, HCl соль) и (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилития (15,36 мг, 87,22 мкмоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (93,93 мг, 726,80 мкмоль, 126,60 мкл) и перемешивали в течение 5 мин при 0 °С. Далее добавляли RuBOP (75,64 мг, 145,36 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. За реакцией наблюдали с помощью анализа ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением камедобразного неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали с помощью преп.- ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[(3S)-4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил]фенил]-1-пиперидил]-3-фторбутил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (25 мг, 29,39 мкмоль, выход 40,44%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,89 (с, 1H), 9,55-9,49 (м, 2H), 8,58 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,45 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,32-6,96 (м, 5H), 5,15-5,08 (м, 1H), 4,55 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 3,85-3,81 (м, 6H), 3,68-3,62 (м, 2H), 2,93-2,84 (м, 3H), 2,67-2,62 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,33-1,88 (м, 8H), 1,42 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 735,36 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 286

Пример 286 получали на основе синтеза примера 285

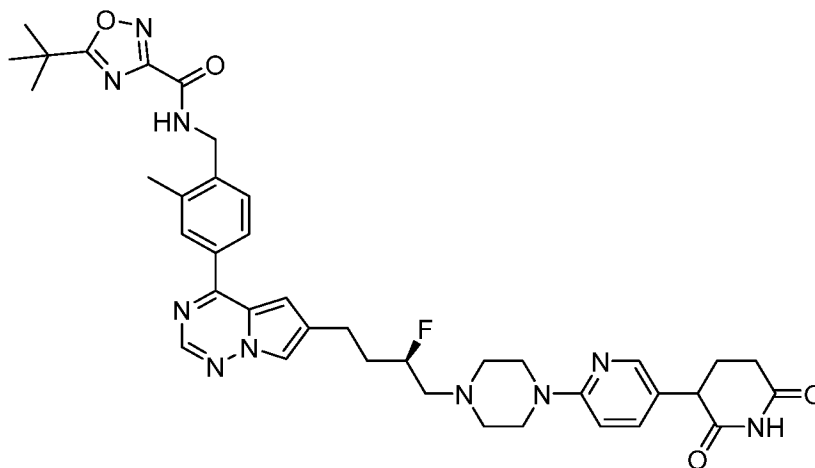


5-(трет-бутил)-N-(4-(6-((3S)-4-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-3-фторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. (Стереохимия задана произвольно)

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,49 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20-8,05 (м, 1H), 7,94 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,45 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,30-7,05 (м, 5H), 4,78 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,54 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 3,96-3,60 (м, 1H), 3,18-2,96 (м, 2H), 2,95-2,72 (м, 3H), 2,70-2,52 (м, 3H), 2,45 (с, 4H), 2,98-1,90 (м, 6H), 1,85-1,56 (м, 4H), 1,49 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  735,43  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 287

Пример 287 получали на основе синтеза примера 285

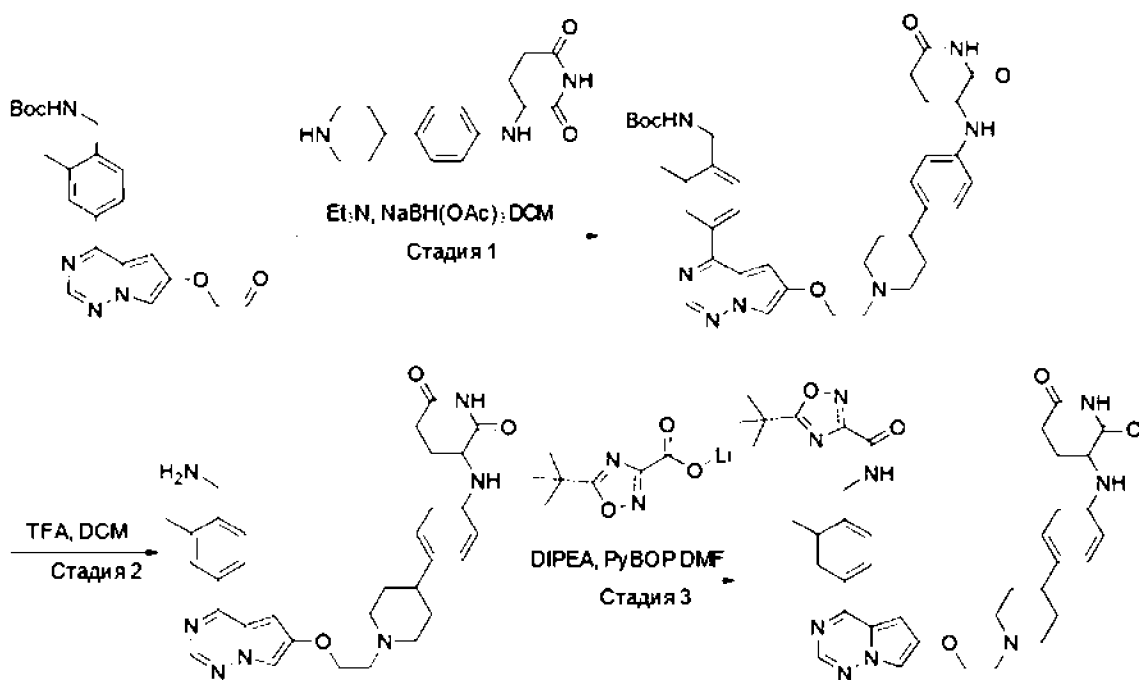


5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(((3R)-4-(4-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-фторбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. (Стереохимия задана произвольно)

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,83 (с, 1H), 9,53 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,95 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 7,45 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,29-6,91 (м, 2H), 5,09 (д,  $J = 54,4$  Гц, 1H), 4,54 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,35 (ушир. с, 2H), 3,40-2,70 (м, 13H), 2,46 (с, 3H), 2,25-1,98 (м, 4H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  737,27  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Пример 288

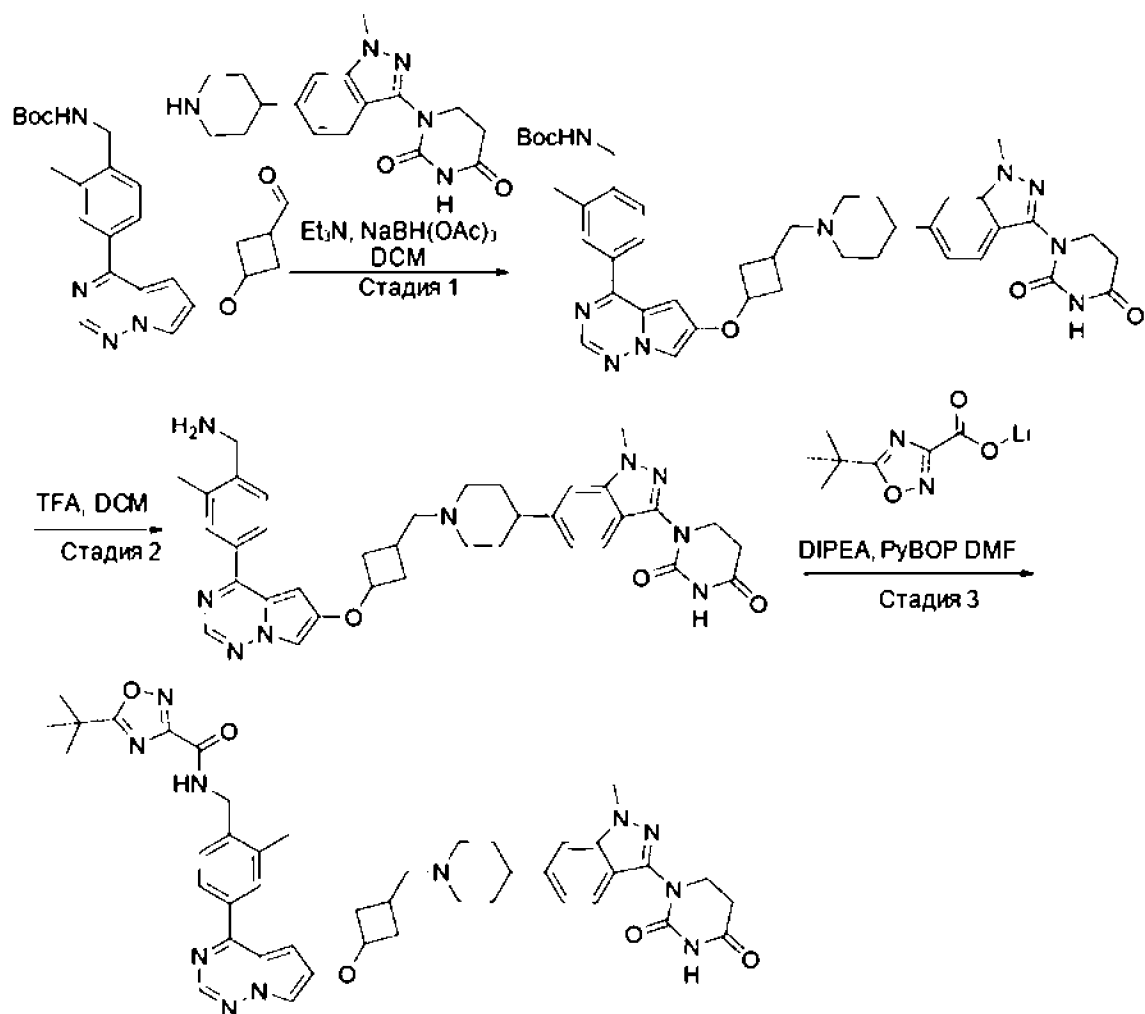
Процедуры от стадии 1 до стадии 3 в примере 288 были идентичны процедурам от стадии 2 до стадии 4 в примере 285.



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)этоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,53 (т,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,13 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,45 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,96-6,93 (м, 3H), 6,64 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 5,55 (шир. с, 1H), 4,56-4,52 (м, 4H), 4,28 (дд,  $J = 11,6, 4,8$  Гц, 1H), 3,67 (д,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 3,59 (шир. с, 2H), 3,17-3,14 (м, 2H), 2,74-2,60 (м, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 5H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  720,17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

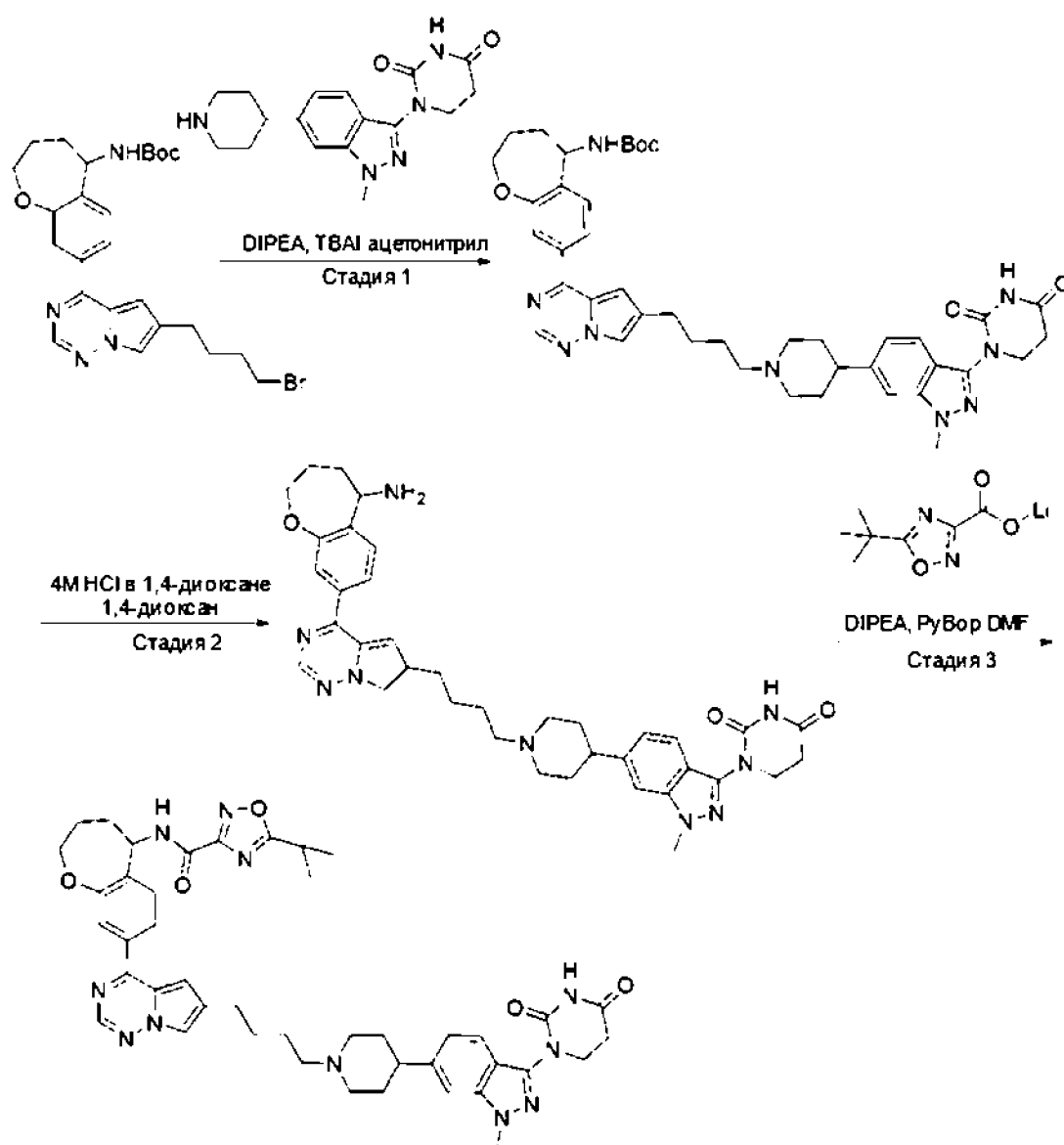
### Пример 289

Процедуры от стадии 1 до стадии 3 в примере 289 были идентичны процедурам от стадии 2 до стадии 4 в примере 285.



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(3-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  10,50 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,96 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,93-7,91 (м, 2H), 7,54 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,45-7,43 (м, 2H), 7,03 (дд,  $J = 8,6, 1,0$  Гц, 1H), 6,71 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 4,92-4,90 (м, 1H), 4,55 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,92 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,98 (д,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 2,76 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,67-2,54 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 2,33-2,22 (м, 4H), 2,08-2,03 (м, 2H), 1,78-1,74 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  800,14  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 290. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(8-(6-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



### Стадия-1:

К перемешанному раствору 1-(1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4-(1H,3H)-диона (70 мг, 158,59 мкмоль) в CAN (5 мл) добавляли DIPEA (102,48 мг, 792,93 мкмоль, 138,11 мкл), а затем добавляли TBAI (5 мг, 1,07 ммоль) и трет-бутил(8-(6-(4-бромбутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)карбамат (119,79 мг, 232,40 мкмоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Завершение реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения далее реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением трет-бутил(8-(6-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)карбамата (200 мг, 144,51 мкмоль). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  762,69 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил(8-(6-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)карбамата (200 мг, 262,50 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4 М 1,4-диоксан в HCl (262,50 мкмоль, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. После завершения реакции реакционную массу концентрировали с получением неочищенной массы, которую растирали с получением 1-(6-(1-(4-(4-(5-амино-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-8-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил)бутил)пиперидин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (180 мг, 243,76 мкмоль, выход 92,86%). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  662,69 [M+H]<sup>+</sup>.

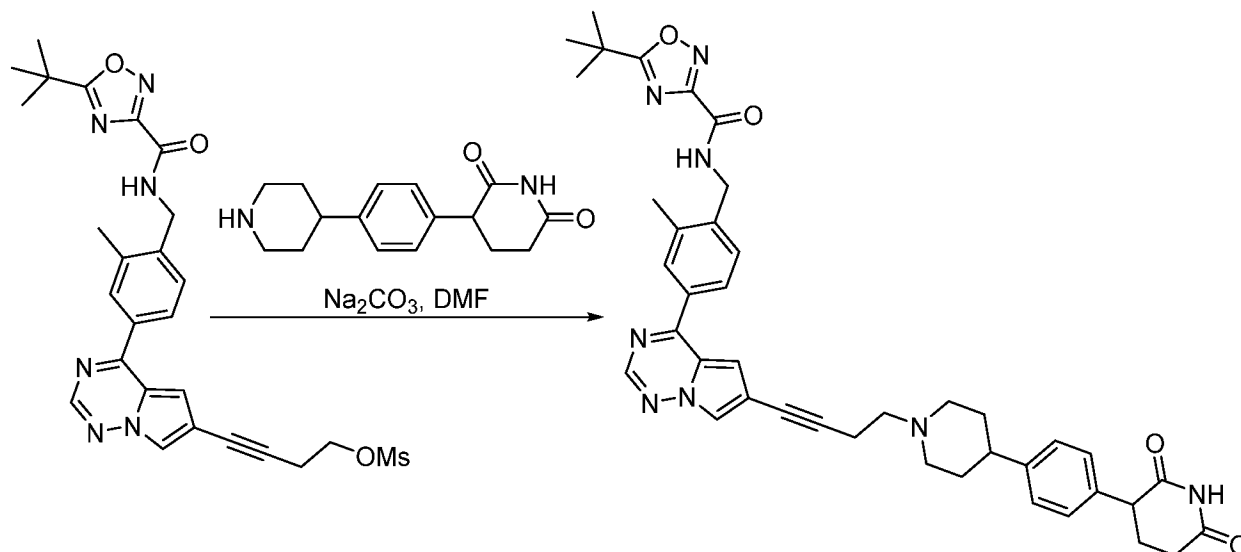
### Стадия-3:

К раствору трет-бутил-N-[8-[6-[4-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-5-ил]карбамата (140 мг, 175,36 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (226,64 мг, 1,75 ммоль, 305,44 мкл) и PyBOP (182,51 мг, 350,71 мкмоль), а затем (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилитий (61,76 мг, 350,71 мкмоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при комнатной температуре в течение 2 ч. При конформации массы с помощью ЖХМС реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 5-(трет-бутил)-N-(8-(6-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)бутил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (0,0461 г, 49,58 мкмоль, выход 28,28%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,55 (с, 1H), 9,54 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 9,00 (шир. с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,87 (дд,  $J = 8,0, 8,4$  Гц, 1H), 7,72 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,34 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 4,35 (д,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,91(т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 3,80-3,75 (м, 2H), 3,17 (шир. с, 2H), 3,04 (д,  $J = 10,4$  Гц, 4H), 2,80-2,79 (м, 2H), 2,75 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,09 (с, 2H), 2,08 (шир. с, 2H), 2,06 (шир. с, 2H), 2,12-1,99 (м, 2H), 1,96 (шир. с, 4H), 1,49(с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  814,46 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 291. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-**

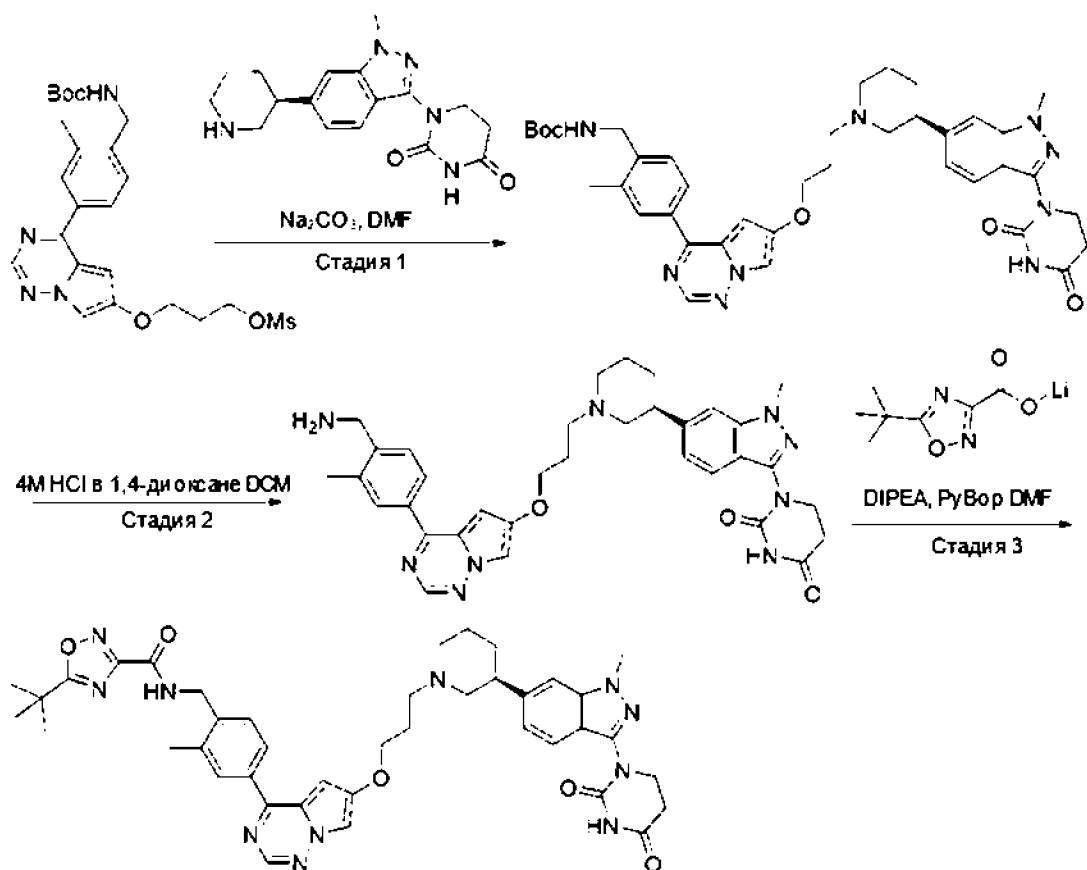


**метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



К перемешанному раствору 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона (76,13 мг, 197,04 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли бикарбонат натрия (78,28 мг, 931,79 мкмоль, 36,24 мкл) при 50°C, а затем раствор 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона (76,13 мг, 197,04 мкмоль, TFA соль) в DMF (добавляли 2 партии). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили водой и проводили экстракцию с использованием EtOAc. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью преп.- ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]бут-1-инил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (27 мг, 32,24 мкмоль, выход 34,60%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,83 (с, 1H), 9,53 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 9,43 (шир. с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,23-7,19 (м, 4H), 4,55 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,69 (д, *J* = 11,6 Гц, 2H), 3,48-3,41 (м, 2H), 3,19-3,11 (м, 2H), 3,02 (т, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,33-1,85 (м, 6H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 713,60 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 292. Синтез (S)-5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(3-(3-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)пропокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (стереохимия задана произвольно)**



### Стадия-1:

К перемешанному раствору 1-[1-метил-6-[рац-(3S)-3-пиперидил]индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (269,93 мг, 611,53 мкмоль) добавляли бикарбонат натрия (428,11 мг, 5,10 ммоль, 198,29 мкл), а затем добавляли 3-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]оксипропилметансульфонат (0,25 г, 509,61 мкмоль) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию гасили ледяной водой с получением твердого вещества. Затем твердое вещество фильтровали и растирали с диэтиловым эфиром с получением трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]пропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,15 г, 139,23 мкмоль, выход 27,32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>):  $m/z$  722,40 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

К перемешанному раствору трет-бутил-N-[[4-[6-[3-[3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]пропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]карбамата (0,15 г, 207,80 мкмоль) в DCM (2 мл) при 0°C по каплям добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане

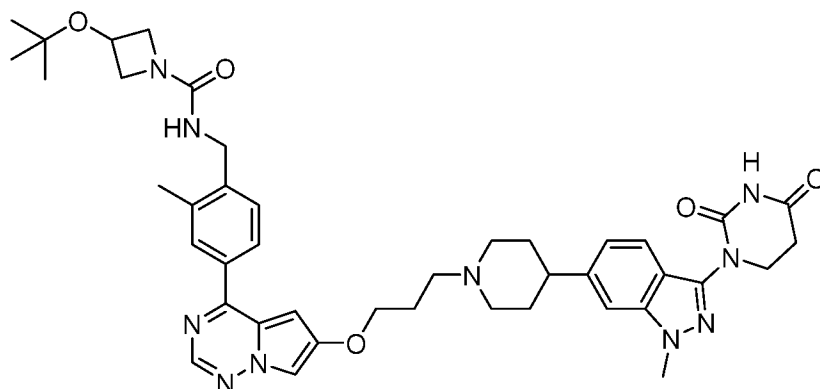
(1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч при наблюдении с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество растирали с Et<sub>2</sub>O и сушили с получением 1-[6-[1-[3-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]оксипропил]-3-пиперидил]-1-метилиндазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (0,15 г, 150,41 мкмоль, выход 72,38%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 622,66 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-3:

К перемешанному раствору 1-[1-метил-6-[рац-(3S)-1-[3-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]оксипропил]-3-пиперидил]индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (0,15 г, 227,90 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (294,53 мг, 2,28 ммоль, 396,95 мкл) и перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилитий (80,26 мг, 455,79 мкмоль). В заключение PyBOP (177,89 мг, 341,85 мкмоль) добавляли к RM и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[3-[рац-(3S)-3-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]пропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (16,1 мг, 17,53 мкмоль, выход 7,69%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,52 (с, 1H), 9,51 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (шир. с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,58 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,54 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,19 (шир. с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,91 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,35-2,87 (м, 3H), 2,75 (т, *J* = 6,0 Гц, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,08-2,07 (м, 2H), 1,92 (шир. с, 2H), 1,69 (шир. с, 2H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 774,61 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 293

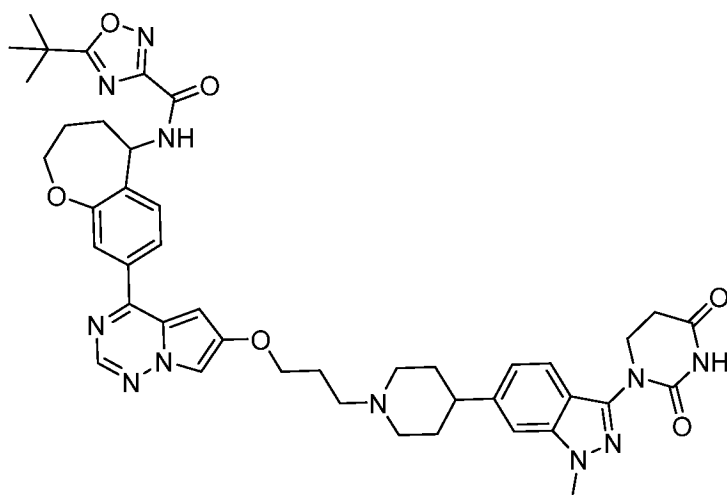
Пример 293 получали на основе синтеза примера 292



3-(трет-бутокси)-N-(4-(6-(3-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)пропокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,55 (с, 1H), 9,23 (шир. с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,07 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,93-7,88 (м, 2H), 7,61 (д,  $J = 4,0$  Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,03 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,90 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 4,46-4,45 (м, 1H), 4,26-4,23 (м, 4H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,91 (т,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,70-3,59 (м, 4H), 3,31 (шир. с, 2H), 3,16-3,00 (м, 3H), 2,75 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,21-1,94 (м, 6H), 1,12 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  777,46  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

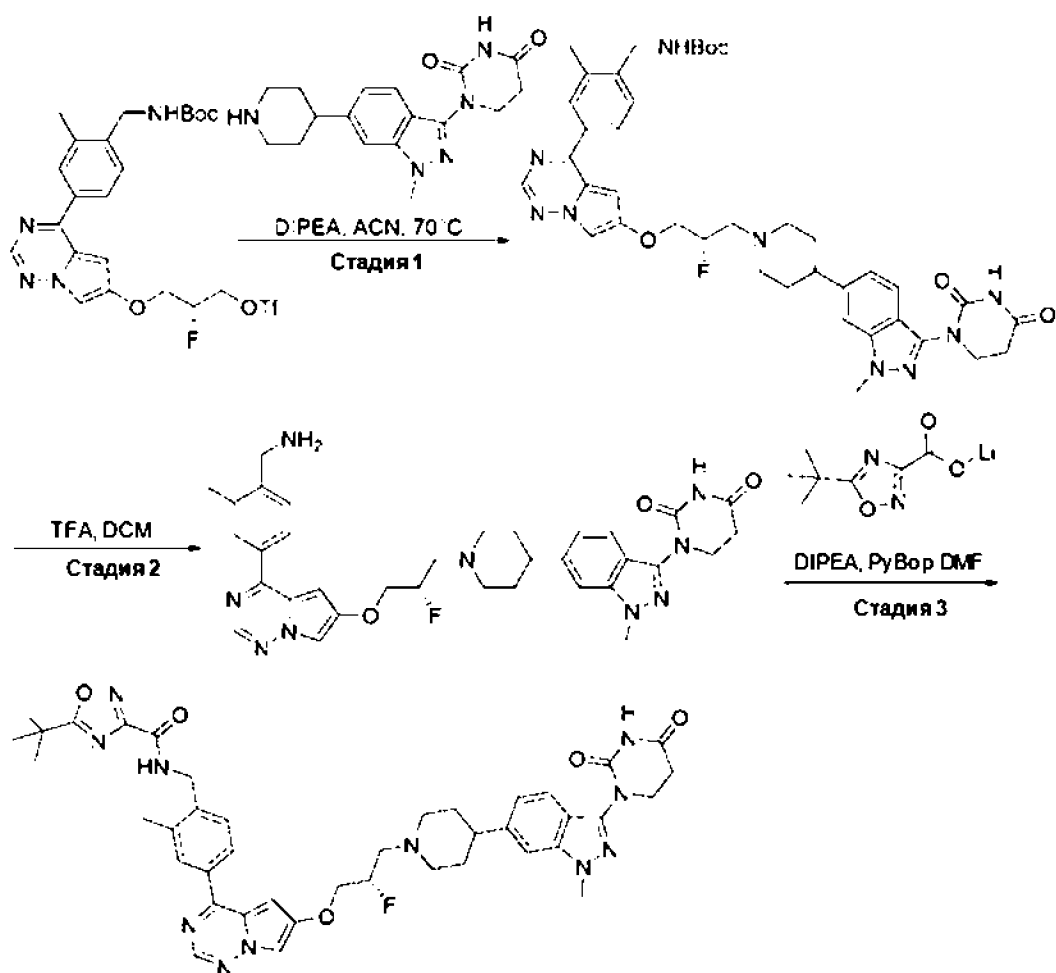
### Пример 294

Пример 294 получали на основе синтеза примера 292



5-(трет-бутил)-N-(8-(6-(3-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)пропокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-5-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,55 (с, 1H), 9,54 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,08 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,86 (дд,  $J = 8,2, 1,4$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,42 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,04 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 5,34 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 4,34 (д,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 4,22 (шир. с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,91 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 3,78 (т,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 3,32 (с, 2H), 3,15-2,74 (м, 6H), 2,46 (шир. с, 1H), 2,09-1,90 (м, 10H), 1,45 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  816,69  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 295. Синтез (S)-5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(3-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-фторпропокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



### Стадия-1:

К перемешанному раствору 1-[1-метил-6-(4-пиперидил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (411,95 мг, 933,28 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли DIPEA (804,13 мг, 6,22 ммоль, 1,08 мл), а затем добавляли [рац-(2R)-3-[4-[4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]окси-2-фторпропил]трифторметансульфонат (0,35 г, 622,19 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали до комнатной температуры в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (50 × 3 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием диоксида кремния (230-400 меш, 10% MeOH в DCM в качестве подвижной фазы) с получением трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[рац-(2S)-3-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]-2-фторпропокси]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,14 г, 158,95 мкмоль, выход 25,55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 740,29

[M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-2:

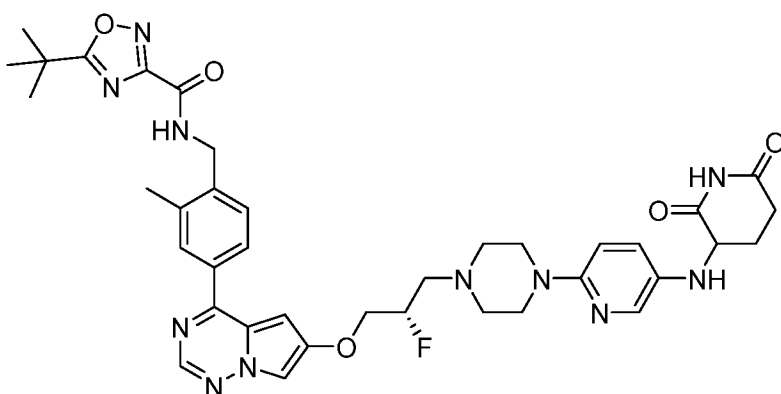
К перемешанному раствору трет-бутил-*N*-[[2-метил-4-[6-[рац-(2*S*)-3-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]-2-фторпропокси]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]карбамата (0,14 г, 189,23 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром с получением 1-[1-метил-6-[1-[рац-(2*S*)-3-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ил]окси-2-фторпропил]-4-пиперидил]индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (0,14 г, 148,59 мкмоль, выход 78,52%) в виде желтого твердого вещества.

### Стадия-3:

К перемешанному раствору 1-[1-метил-6-[1-[рац-(2*S*)-3-[4-[4-(аминометил)-3-метилфенил]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ил]окси-2-фторпропил]-4-пиперидил]индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (0,14 г, 204,16 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (263,86 мг, 2,04 ммоль, 355,60 мкл), а затем добавляли (5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)оксилитий (53,93 мг, 306,24 мкмоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью преп.- ВЭЖХ с получением 5-трет-бутил-*N*-[[2-метил-4-[6-[рац-(2*S*)-3-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]-1-пиперидил]-2-фторпропокси]пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида (20,2 мг, 23,71 мкмоль, выход 11,61%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,54 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,02-7,89 (м, 2H), 7,54 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,49-7,38 (м, 2H), 7,03 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,89 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 5,07 (д, *J* = 50,4 Гц, 1H), 4,53 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,42-4,28 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,90 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,15-3,0 (м, 2H), 2,74 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,70-2,60 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,32-2,21 (м, 2H), 1,79 (с, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 792,25 [M+H]<sup>+</sup>.

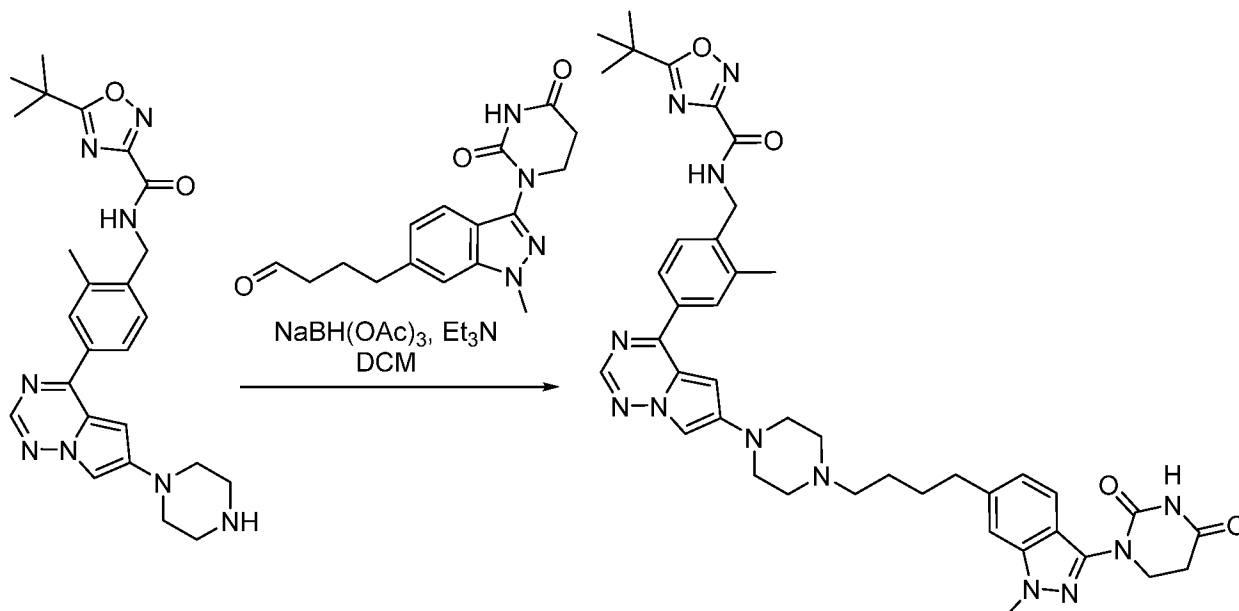
### Пример 296

Пример 296 получали на основе синтеза примера 295



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-((2S)-3-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-фторпропокси)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,48 (с, 1H), 9,50 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,18-8,02 (м, 1H), 8,04-7,55 (м, 2H), 7,43 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,80-7,62 (м, 1H), 7,18-6,98 (м, 1H), 6,96-6,80 (м, 1H), 6,68 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,41 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,10 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,53 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,45-4,15 (м, 3H), 3,26 (шир. с, 4H), 2,80-2,68 (м, 3H), 2,65-2,55 (м, 5H), 2,45 (с, 3H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,98-1,72 (м, 1H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 754,59 [M+H]<sup>+</sup>.

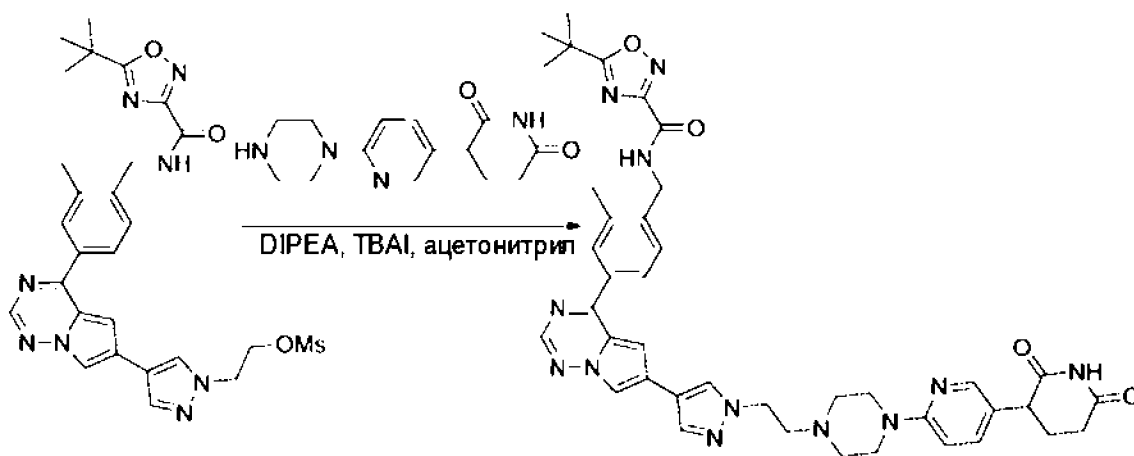
**Пример 297. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)бутил)пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид**



К перемешанному раствору 5-трет-бутил-N-[[2-метил-4-(6-пиперазин-1-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (70 мг, 118,93 мкмоль) в дихлорэтане (10 мл) при 0 °С в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (120,35 мг, 1,19 ммоль, 165,77 мкл) (рН должен быть щелочным) и

триацетоксиборгидрид натрия (126,03 мг, 594,65 мкмоль), реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. После завершения растворитель выпаривали досуха с получением неочищенной массы. Неочищенное соединение очищали с помощью преп.-ВЭЖХ и лиофилизировали с получением требуемого продукта 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[4-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метилиндазол-6-ил]бутил]пиперазин-1-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида (55,2 мг, 61,43 мкмоль, выход 51,65%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,54 (с, 1H), 9,53 (шир. с, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,57 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,43-7,42 (м, 2H), 7,01(д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,81 (с, 2H), 4,54 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,92-3,89 (м, 4H), 3,57-3,54 (м, 2H), 3,10-3,18 (м, 4H), 3,07-3,01 (м, 2H), 2,78-2,73 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 1,69 (шир. с, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР<sup>+</sup>): *m/z* 773,47 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 298. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(1-(2-(4-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксиамида**



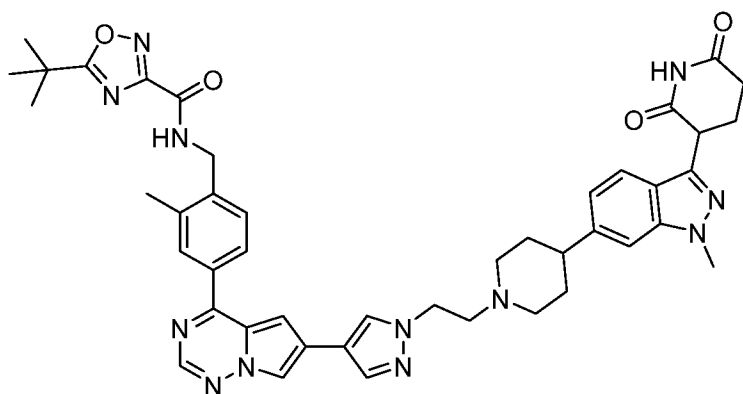
К перемешанному раствору 3-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)пиперидин-2,6-диона (201,34 мг, 518,46 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл) при к. т. в атмосфере аргона. К раствору добавляли DIPEA (335,03 мг, 2,59 ммоль, 451,52 мкл), 2-[4-[4-[4-[(5-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-3-карбонил)амино]метил]-3-метилфенил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]пиразол-1-ил]этилметансульфонат (0,25 г, 432,05 мкмоль) и тетрабутиламмония йодид (31,92 мг, 86,41 мкмоль) и раствор перемешивали при 80°C в течение 16 ч. За ходом реакции наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл).



Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали преп.-ВЭЖХ с использованием 0,05% TFA в качестве буфера с получением 5-трет-бутил-N-[[4-[6-[1-[2-[4-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]этил]пиразол-4-ил]пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида (74,56 мг, 83,95 мкмоль, выход 19,43%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,55 (с, 1H), 9,53 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,50 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 3H), 7,53-7,42 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 4,60 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 4,56 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,36 (шир. с, 1H), 3,81-3,77 (м, 6H), 3,18-3,16 (м, 4H), 2,73-2,64 (м, 1H), 2,54-2,53 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,22-2,19 (м, 1H), 1,98-1,94 (м, 1H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  757,33 [M+H] $^+$ .

### Пример 299

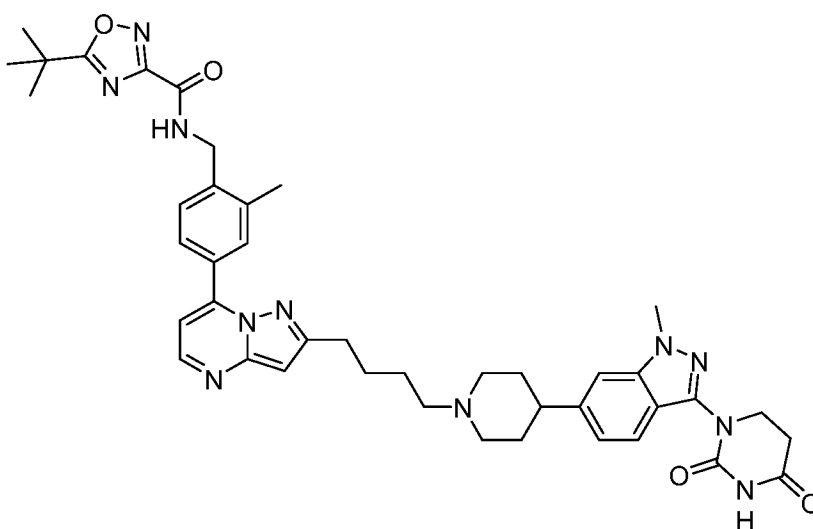
Пример 299 получали на основе синтеза примера 298



5-(трет-бутил)-N-(4-(6-(1-(2-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамида.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,88 (с, 1H), 9,54 (т,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,51 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,66 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,54-7,40 (м, 2H), 7,21-6,96 (м, 1H), 4,65-4,55 (м, 4H), 4,35-4,32 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,73-3,56 (м, 4H), 3,24-3,18 (м, 2H), 3,12-2,96 (м, 2H), 2,72-2,62 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,37-2,32 (м, 1H), 2,18-1,95 (м, 5H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^+$ ):  $m/z$  809,42 [M+H] $^+$ .

### Пример 300

Пример 300 получали на основе синтеза примера 163



5-(трет-бутил)-N-(4-(2-(4-(4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)бутил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-2-метилбензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,55 (с, 1H), 9,55-9,50 (м, 1H), 8,54 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7,96-7,90 (м, 2H), 7,61 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,12 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7,01 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,53 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,90 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 3,62-3,60 (м, 2H), 3,16-3,10 (м, 2H), 3,09-2,98 (м, 3H), 2,86-2,80 (м, 2H), 2,75 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,07-2,00 (м, 2H), 1,95-1,89 (м, 2H), 1,76 (с, 4H), 1,42 (с, 9H). ЖХМС (ЭИР $^-$ ):  $m/z$  770,55 [M-H] $^-$ .

## VI. Испытания и данные соединений

Выбранные соединения испытывали с помощью анализа деградации ВТК по способу HiBiT. Значения  $DC_{50}$  у каждого белка приведены в **таблице 6**.

### Материалы

Среду Park Memorial Institute (RPM1) 1640 с феноловым красным, L-глутамином, пируватом натрия и фетальной бычьей сывороткой (FBS) приобретали у Gibco (Гранд-Айленд, Нью-Йорк, США). Систему литического анализа Nano-Glo® HiBiT приобретали у Promega (Мэдисон, Висконсин, США). Клетки GM01501 получали из генетического репозитория клеток NIGMS в институте Кориелла для медицинского исследования. Клеточная линия GM01501.3 эндогенно экспрессировала ВТК с меткой слияния HiBiT посредством CRISPR нокина на его С-концевой области. Инженерию проводили методом электропорации с помощью системы трансфекции Neon (Thermo Fisher Scientific) в соответствии с указаниями производителя. Условия электропорации: 1 импульс 1350 В в течение 30 мс для  $0,5 \times 10^6$  клеток. Флаконы для культивирования клеток и 384-луночные микропланшеты приобретали у VWR (Раднор, Пенсильвания, США).

### Анализ деградации ВТК

Деграцию ВТК оценивали по количественному определению люминесцентного сигнала с помощью набора для литического анализа Nano-Glo® HiBiT. Тестируемые соединения добавляли в 384-луночный планшет с высшей концентрацией 10 мкМ по 11 точкам, полулогарифмическое титрование в двух экземплярах. Клетки GM01501.3 добавляли в 384-луночные планшеты при плотности клеток 10 000 клеток на лунку в общем объеме 30  $\mu$ л. Планшеты выдерживали при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> в течение 6 часов. Лунки отрицательного контроля включали клетки, обработанные только ДМСО, а лунки положительного контроля включали только питательную среду, без литического реагента Nano-Glo® HiBiT. После 6-часовой инкубации к клеткам добавляли реагент для литического анализа Nano-Glo® HiBiT в соответствии с указаниями производителя. Люминесценцию регистрировали на многоканальном ридере EnVision™ (PerkinElmer, Санта-Клара, Калифорния, США).

**В таблице 6** показана активность выбранных соединений настоящего изобретения в киназном анализе *in vitro* Vtk, где номер каждого соединения соответствует нумерации соединений, описанных в **примерах 1-300**, описанных в данном документе. «++++» представляет значение DC<sub>50</sub> менее 100 нМ. «+++» представляет значение DC<sub>50</sub> 100 нМ – 500 нМ. «++» представляет значение DC<sub>50</sub> 500 нМ – 1000 нМ. «+» представляет значение DC<sub>50</sub> более 1000 нМ.

**Таблица 6**

Пример	DC <sub>50</sub> (нМ)
1	++++
2	++++
3	++++
4	++++
5	++++
6	++++
7	++++
8	+++
9	++++
10	++++
11	++++
12	++++
13	++++
14	++++

15	++++
16	++++
17	++++
18	++++
19	++++
20	++++
21	++++
22	++++
23	++++
24	++++
25	++++
26	++++
27	++++
28	++++
29	++++
30	++++
31	++++
32	++++
33	++++
34	++++
35	++++
36	++++
37	+++
38	++++
39	+++
40	++++
41	++++
42	++++
43	++++
44	++++
45	++++
46	++++

47	++++
48	++++
49	++++
50	++++
51	++++
52	++++
53	++++
54	++++
55	++++
56	++++
57	++++
58	++++
59	++++
60	++++
61	++++
62	++++
63	++++
64	++++
65	++++
66	++++
67	++++
68	++++
69	++++
70	++++
71	++++
72	++++
73	++++
74	++++
75	++++
76	++++
77	++++
78	++++

79	++++
80	++++
81	++++
82	++++
83	++++
84	++++
85	++++
86	++++
87	++++
88	++++
89	++++
90	++++
91	++++
92	++++
93	++++
94	++++
95	++++
96	++++
97	++++
98	++++
99	++++
100	++++
101	++++
102	++++
103	++++
104	++++
105	++++
106	++++
107	++++
108	++++
109	++++
110	++++

111	++++
112	++++
113	++++
114	++++
115	++++
116	++++
117	++++
118	++++
119	++++
120	++++
121	+++
122	++++
123	+++
124	++++
125	++++
126	+++
127	++++
128	++++
129	++++
130	++++
131	++++
132	++++
133	++++
134	++++
135	++++
136	++++
137	++++
138	++++
139	++++
140	++++
141	++++
143	++++

144	++++
145	++++
146	+++
147	+++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	++++
153	++++
154	++++
155	++++
156	++++
157	+++
158	+++
159	+++
160	+
161	++++
162	++++
163	++++
164	++++
165	++++
166	++++
167	++++
168	++++
169	+++
170	++++
171	++++
172	+++
173	+++
174	++++
175	+++



176	+++
177	+
178	++++
179	+++
180	++++
181	++++
182	++++
183	++++
184	++++
185	++++
186	++++
187	++++
188	++++
189	++++
190	++++
191	++++
192	++++
193	++++
194	++++
195	++++
196	++++
197	++++
198	++++
199	++++
200	++++
201	++++
202	++++
203	++++
204	+++
205	++++
206	++++
207	++++

208	++++
209	++++
210	+++
211	++++
212	+++
213	++++
214	++++
215	++++
216	++++
217	++++
218	+++
219	++++
220	++++
221	++++
222	++++
223	++++
224	++++
225	+
226	++++
227	+++
228	+++
229	++++
230	++++
231	+++
232	+++
233	++++
234	++++
235	++++
236	++++
237	++++
238	++++
239	++++

240	++++
241	++++
242	++++
243	++++
244	++++
245	++++
246	++++
247	++++
248	++++
250	++++
251	++++
252	++++
253	++++
254	++++
255	++++
256	++++
257	++++
258	++++
259	++++
260	++++
261	++++
262	++++
263	++++
264	++++
265	++++
266	++++
267	++++
268	++++
269	++++
270	++++
271	++++
272	+

273	++++
274	++++
275	++++
278	++++
279	++++
280	++++
281	++++
282	++++
283	++++
286	++++
287	++++
288	++++
289	++++
290	++++
291	+++
292	++++
293	++++
294	++++
295	++++
296	++++
297	++++
298	++++
299	++++
300	++++

\* DC50 для деградации NiViT на GM01501.3 ВТК в течение 6 часов (нМ)

#### **ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

Все признаки, раскрытые в данном описании, могут быть объединены в любой комбинации. Каждый признак, раскрытый в данном описании, может быть заменен альтернативным признаком, служащим той же, эквивалентной или аналогичной цели. Таким образом, если четко не указано иное, каждый раскрытый признак является только

примером серии эквивалентных или аналогичных признаков.

Из приведенного выше описания специалист в данной области техники может легко установить существенные характеристики настоящего изобретения, не отступая от его сущности и объема, может внести различные изменения и модификации изобретения, чтобы адаптировать его к различным применениям и условиям. Таким образом, другие варианты осуществления также находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (A):

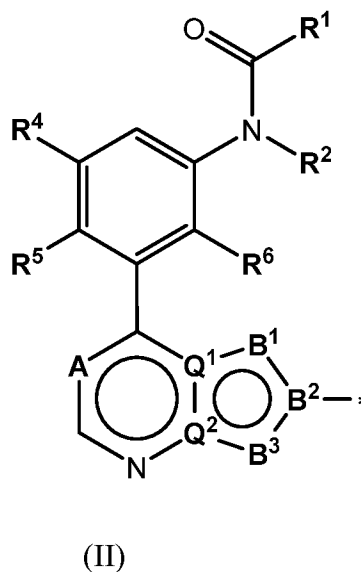
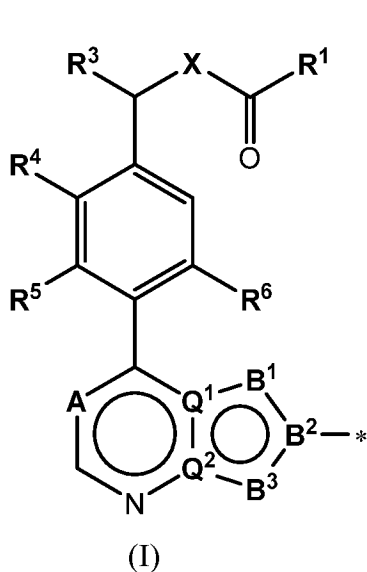


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, который ковалентно присоединен к линкеру L;

L представляет собой линкер, который ковалентно присоединяет BTK к DSM; и

BTK представляет собой связывающий фрагмент Btk, представленный формулой (I) или формулой (II), который ковалентно присоединен к линкеру L:



или его фармацевтически приемлемой солью, где:

A выбран из CR<sup>7</sup> и N;

B<sup>1</sup> выбран из CR<sup>8</sup>, N и NR<sup>8</sup>;

B<sup>2</sup> представляет собой C или N;

B<sup>3</sup> выбран из CR<sup>8</sup>, N, NR<sup>8</sup> и S;

один из Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> представляет собой N, а другой представляет собой C; или оба Q<sup>1</sup> и Q<sup>2</sup> представляют собой C;

X выбран из O и NR<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из -N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub> алкила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла, 3-7-членного моноциклического гетероцикла, 7-10-членного бициклического карбоцикла и 7-10-членного бициклического гетероцикла; где каждый C<sub>1-10</sub> алкил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 3-7-членный моноциклический гетероцикл, 7-10-членный бициклический карбоцикл и 7-10-членный бициклический гетероцикл, представленный R<sup>1</sup>, необязательно замещен одним или более R<sup>10</sup>;

R<sup>1a</sup> в каждом случае независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила,

$C_{2-6}$ алкинила, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, представленный  $R^{1a}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{10}$ ; или альтернативно два  $R^{1a}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членный моноциклический гетероцикл, который необязательно замещен одним или более  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  в каждом случае независимо выбран из H, галогена,  $-OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^{10}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{15}$ ;

или альтернативно два  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо A, которое выбрано из 3-7-членного моноциклического карбоцикла, 3-7-членного моноциклического гетероцикла, 7-10-членного бициклического карбоцикла и 7-10-членного бициклического гетероцикла, где кольцо A необязательно замещено одним или более  $R^{15}$ ;

$R^{10a}$  в каждом случае независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла;

$R^{15}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена,  $-CN$ , 3-7-членного моноциклического карбоцикла и  $-OR^{15a}$ ; где  $C_{1-6}$  алкил и 3-7-членный моноциклический карбоцикл, представленный  $R^{15}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{15a}$ ; или два  $R^{15}$ , взятые вместе с их промежуточным атомом, образуют 3-7-членный моноциклический карбоцикл или 4-6-членный моноциклический гетероцикл;

$R^{15a}$  выбран из H, галогена и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном;

$R^2$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила и  $C_{2-6}$  алкинила;

$R^3$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $-C(O)N(R^{3a})_2$ ,  $-C(O)OR^{3a}$  и  $-C(O)R^{3a}$ , где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, представленный  $R^3$ , необязательно замещен одним или более  $R^{30}$ ;

$R^{3a}$  в каждом случае независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, представленный  $R^{3a}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{30}$ ;

$R^{30}$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $-OR^{30a}$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла;

$R^{30a}$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-6-членного

моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла;

или альтернативно  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо В, которое выбрано из 3-7-членного моноциклического гетероцикла и 7-14-членного бициклического гетероцикла; где кольцо В необязательно замещено одним или более  $R^{200}$ ;

или альтернативно  $R^2$  и  $R^3$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо С, которое выбрано из 3-7-членного моноциклического гетероцикла и 7-10-членного бициклического гетероцикла; где кольцо С необязательно замещено одним или более  $R^{200}$ ;

$R^{200}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла, 4-6-членного моноциклического гетероцикла, галогена,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{200a}$ ,  $-C(O)_2R^{200a}$ ,  $-C(O)N(R^{200a})_2$ ,  $-N(R^{200a})_2$ ,  $-N(R^{200a})C(O)R^{200a}$ ,  $-N(R^{200a})C(O)_2R^{200a}$ ,  $-N(R^{200a})C(O)N(R^{200a})_2$ ,  $-N(R^{200a})S(O)_2R^{200a}$ ,  $-OR^{200a}$ ,  $-OC(O)R^{200a}$ ,  $-OC(O)N(R^{200a})_2$ ,  $-SR^{200a}$ ,  $-S(O)R^{200a}$ ,  $-S(O)_2R^{200a}$ ,  $-S(O)N(R^{200a})_2$ ,  $-S(O)_2N(R^{200a})_2$ ; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^{200}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{250}$ ; или два  $R^{200}$ , взятые вместе с их промежуточным атомом, образуют 4-6-членный моноциклический гетероцикл или 3-7-членный моноциклический карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^{250}$ ;

$R^{200a}$  в каждом случае независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^{200a}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{250}$ ;

$R^{250}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена и  $-OR^{250a}$ ;

$R^{250a}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^4$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла, 4-6-членного моноциклического гетероцикла, галогена,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^{4a}$ ,  $-SR^{4a}$ ,  $-N(R^{4a})_2$ ,  $-C(O)R^{4a}$ ,  $-C(O)OR^{4a}$ ,  $-S(O)R^{4a}$ ,  $-S(O)_2R^{4a}$ ,  $-C(O)N(R^{4a})_2$ ,  $-SO_2N(R^{4a})_2$ ,  $-OC(O)R^{4a}$ ,  $-N(R)C(O)R^{4a}$ ,  $-N(R)C(O)OR^{4a}$ ,  $-N(R)SO_2R^{4a}$  и  $-OC(O)N(R^{4a})_2$ ; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный  $R^4$ , необязательно замещен одним или более  $R^{40}$ ;

$R^{4a}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный



моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный R<sup>4a</sup>, необязательно замещен одним или более R<sup>40</sup>;

R<sup>40</sup> в каждом случае независимо выбран из галогена, -OR<sup>40a</sup>, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный R<sup>40</sup>, необязательно замещен одним или более R<sup>45</sup>;

R<sup>40a</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или более R<sup>45</sup>;

R<sup>45</sup> в каждом случае независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, галогена и -OR<sup>45a</sup>;

R<sup>45a</sup> представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил;

или альтернативно R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо D, которое выбрано из 5-7-членного моноциклического карбоцикла и 5-7-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранные из O, N и S; где кольцо D необязательно замещено одним или более R<sup>300</sup>;

R<sup>300</sup> в каждом случае независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла, 4-6-членного моноциклического гетероцикла, галогена, -C(O)R<sup>300a</sup>, -OR<sup>300a</sup> и -S(O)<sub>2</sub>R<sup>300a</sup>; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный R<sup>300</sup>, необязательно замещен одним или более R<sup>350</sup>;

R<sup>300a</sup> выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоцикла и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоцикл и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, представленный R<sup>300a</sup>, необязательно замещен одним или более R<sup>350</sup>;

R<sup>350</sup> в каждом случае независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, галогена, -CN, -C(O)R<sup>350a</sup>, -C(O)N(R<sup>350a</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>350a</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>350a</sup>)<sub>2</sub> и -OR<sup>350a</sup>;

R<sup>350a</sup> в каждом случае независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами галогена, или два R<sup>350a</sup>, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероцикл с

1-2 гетероатомами, выбранными из N и O;

$R^5$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, галогена и  $-OR^{5a}$ ; где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, представленный  $R^5$ , необязательно замещен одним или более атомами галогена;

$R^{5a}$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-6-членный моноциклический карбоциклил, представленный  $R^{5a}$ , необязательно замещен одним или более атомами галогена;

$R^6$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, галогена,  $-OR^{6a}$ ; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, представленный  $R^6$ , необязательно замещен одним или более атомами галогена;

$R^{6a}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-6-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-6-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, представленный  $R^{6a}$ , необязательно замещен одним или более атомами галогена;

$R^7$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $-CN$ ,  $-OR^{7a}$ ,  $-C(O)N(R^{7a})_2$ ,  $-C(O)OR^{7a}$  и  $-C(O)R^{7a}$ ; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил и  $C_{2-6}$  алкинил, представленный  $R^7$ , необязательно замещен одним или более атомами  $R^{70}$ ;

$R^{7a}$  в каждом случае независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, представленный  $R^{7a}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{70}$ ;

$R^{70}$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $-OR^{70a}$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила; где  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, представленный  $R^{70}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{75}$ ;

$R^{70a}$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, представленный  $R^{70a}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{75}$ ;

$R^{75}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена и  $-OR^{75a}$ ;

$R^{75a}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^8$  в каждом случае независимо выбран из H, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{8a}$ ,  $-C(O)_2R^{8a}$ ,  $-C(O)N(R^{8a})_2$ ,  $-N(R^{8a})_2$ ,  $-N(R^{8a})C(O)R^{8a}$ ,  $-N(R^{8a})C(O)_2R^{8a}$ ,  $-N(R^{8a})C(O)N(R^{8a})_2$ ,  $-N(R^{8a})S(O)_2R^{8a}$ ,  $-OR^{8a}$ ,  $-OC(O)R^{8a}$ ,  $-OC(O)N(R^{8a})_2$ ,  $-SR^{8a}$ ,  $-S(O)R^{8a}$ ,  $-S(O)_2R^{8a}$ ,  $-S(O)N(R^{8a})_2$ ,  $-S(O)_2N(R^{8a})_2$ , 3-7-членного моноциклического карбоциклила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила и 7-10-членного бициклического гетероциклила; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоциклил, 4-6-членный моноциклический гетероциклил и 7-10-членный бициклический гетероциклил, представленный  $R^8$ , необязательно замещен одним или более  $R^{80}$ ;

$R^{8a}$  в каждом случае независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-7-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, представленный  $R^{8a}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{80}$ ; или два  $R^{8a}$ , взятые вместе с их промежуточным атомом, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или более  $R^{80}$ ;

$R^{80}$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{80a}$ ,  $-C(O)_2R^{80a}$ ,  $-C(O)N(R^{80a})_2$ ,  $-N(R^{80a})_2$ ,  $-N(R^{80a})C(O)R^{80a}$ ,  $-N(R^{80a})C(O)_2R^{80a}$ ,  $-N(R^{80a})C(O)N(R^{80a})_2$ ,  $-N(R^{80a})S(O)_2R^{80a}$ ,  $-OR^{80a}$ ,  $-OC(O)R^{80a}$ ,  $-OC(O)N(R^{80a})_2$ ,  $-SR^{80a}$ ,  $-S(O)R^{80a}$ ,  $-S(O)_2R^{80a}$ ,  $-S(O)N(R^{80a})_2$ ,  $-S(O)_2N(R^{80a})_2$ , 3-7-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-7-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, представленный  $R^{80}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{85}$ ; или два  $R^{80}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу ( $-C=O$ );

$R^{80a}$  в каждом случае независимо выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила; где каждый  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, 3-6-членный моноциклический карбоциклил и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, представленный  $R^{80a}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{85}$ ;

$R^{85}$  в каждом случае независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, галоген и  $-OR^{85a}$ ;

$R^{85a}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил; и

— \* представляет связь с линкером L.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:
- (i) А представляет собой N, Q<sup>1</sup> представляет собой С и Q<sup>2</sup> представляет собой N;
  - (ii) А представляет собой СН, Q<sup>1</sup> представляет собой С и Q<sup>2</sup> представляет собой С;
  - (iii) А представляет собой СН, Q<sup>1</sup> представляет собой N и Q<sup>2</sup> представляет собой С;

или

- (iv) А представляет собой СН, Q<sup>1</sup> представляет собой С и Q<sup>2</sup> представляет собой N.

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

- (i) В<sup>1</sup> представляет собой СН, В<sup>2</sup> представляет собой С и В<sup>3</sup> представляет собой СН;
- (ii) В<sup>1</sup> представляет собой СН, В<sup>2</sup> представляет собой С и В<sup>3</sup> представляет собой S;
- (iii) В<sup>1</sup> представляет собой N, В<sup>2</sup> представляет собой С и В<sup>3</sup> представляет собой СН;
- (iv) В<sup>1</sup> представляет собой СН, В<sup>2</sup> представляет собой С и В<sup>3</sup> представляет собой

NR<sup>8</sup>;

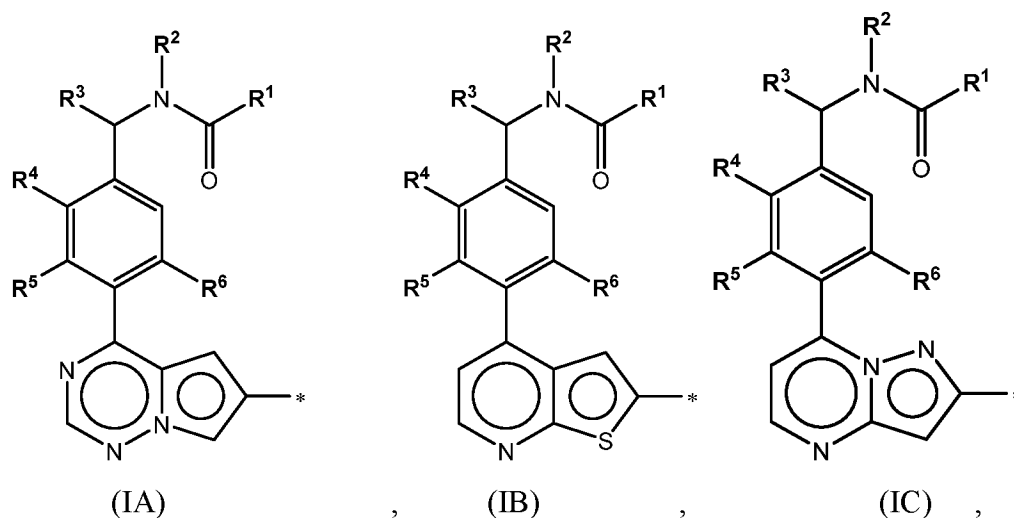
- (v) В<sup>1</sup> представляет собой N, В<sup>2</sup> представляет собой N и В<sup>3</sup> представляет собой СН;

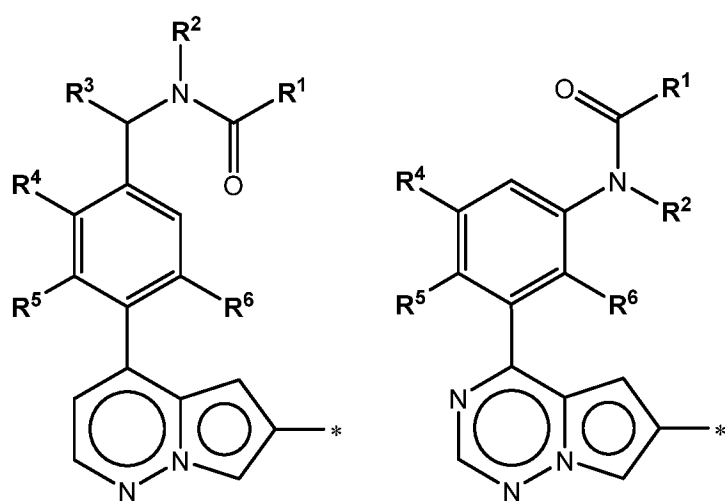
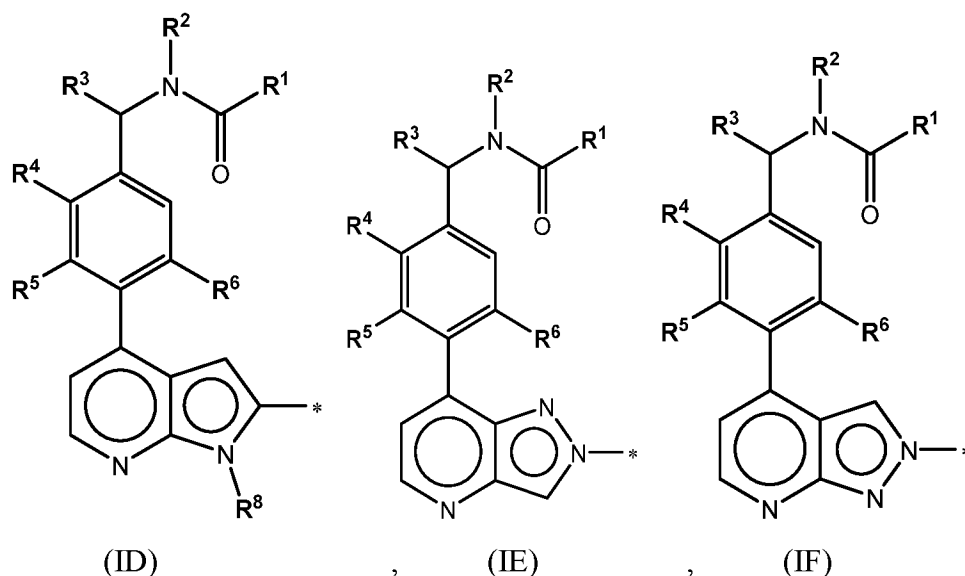
или

- (vi) В<sup>1</sup> представляет собой СН, В<sup>2</sup> представляет собой N и В<sup>3</sup> представляет собой N.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой NR<sup>2</sup>.

5. Соединение по п. 1, где ВТК в формуле (А) представляет собой связывающий фрагмент Vtk, представленный одной из следующих формул:





или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где ВТК в формуле (A) представляет собой связывающий фрагмент Vtk, представленный формулой (IA) или (IC), или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного моноциклического или бициклического карбоциклила, 4-6-членного насыщенного моноциклического гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 9-10-членного бициклического гетероарила; где каждый C<sub>1-6</sub> алкил, фенил, моноциклический или бициклический C<sub>3-7</sub> циклоалкил, 4-6-членный насыщенный гетероциклил, 5-6-членный моноциклический гетероарил и 9-10-членный бициклический гетероарил, представленный R<sup>1</sup>, необязательно замещен одним или более

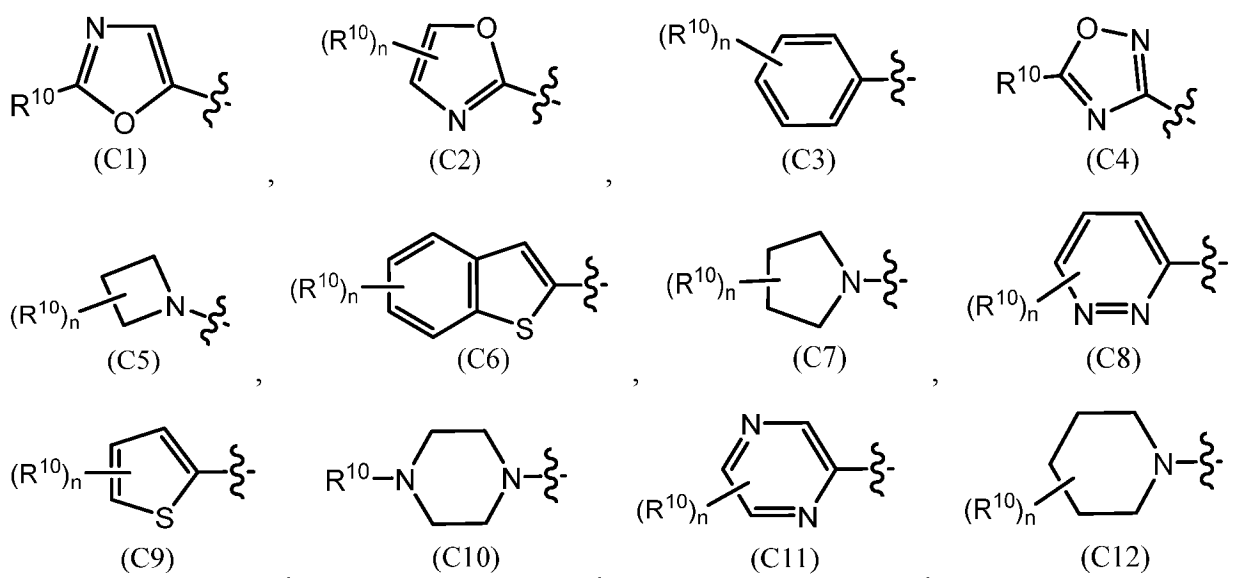
R<sup>10</sup>.

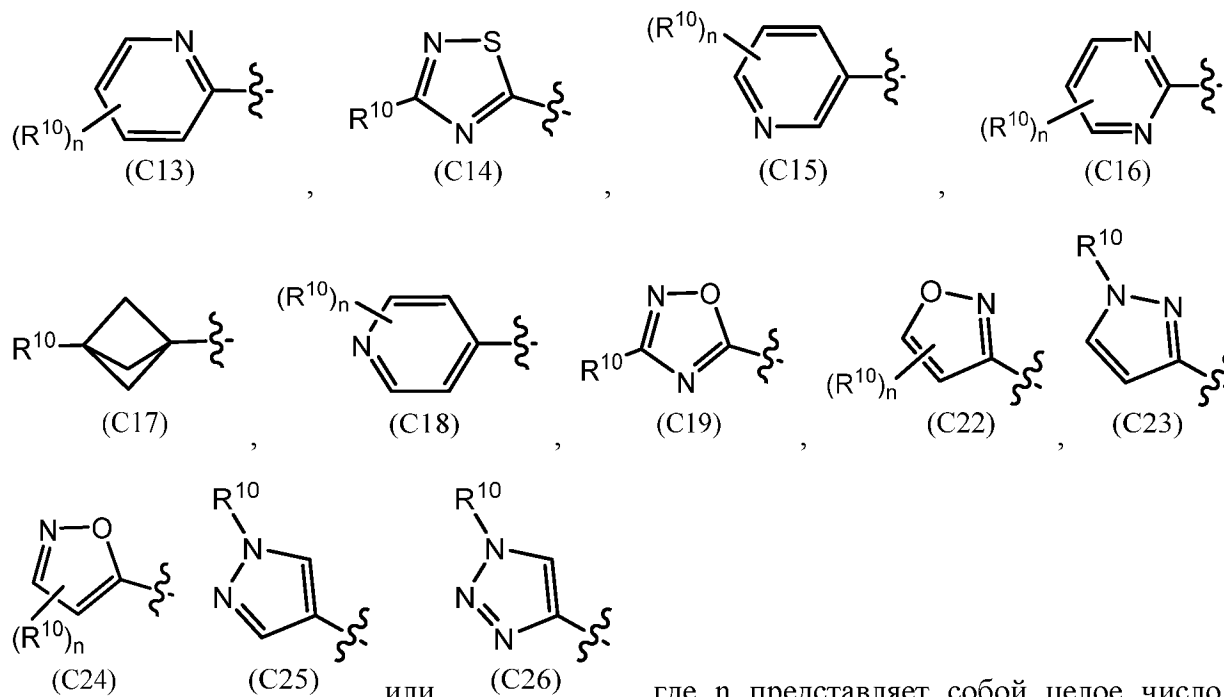
8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя R<sup>10</sup>.

9. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> выбран из метила, бутила, пентила, фенила, бицикло[1.1.1]пентанила, азетидинила, изоксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, оксазолила, пиразолила, триазолила, пиперидинила, пиперазинила, пиразинила, пиридинила, пиримидинила, пирролидинила, пиридазинила, 1,2,4-тиадиазолила, тиофенила, бензотиофенила, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя R<sup>10</sup>.

10. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> выбран из метила, бутила, пентила, фенила, бицикло[1.1.1]пентанила, азетидинила, изоксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, оксазолила, пиразолила, пиперидинила, пиперазинила, пиразинила, пиридинила, пиримидинила, пирролидинила, пиридазинила, 1,2,4-тиадиазолила, тиофенила, бензотиофенила, каждый из которых необязательно замещен одним или тремя R<sup>10</sup>.

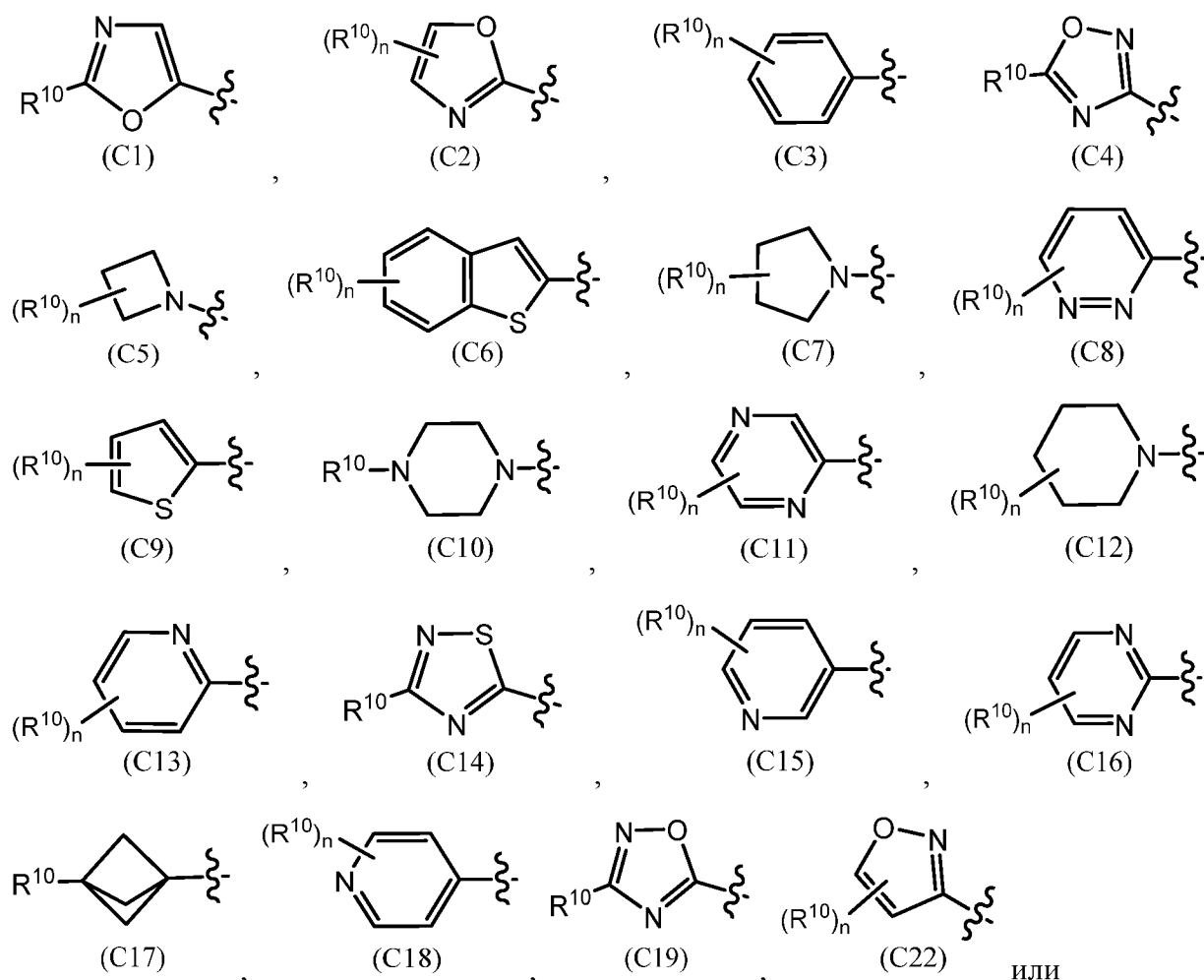
11. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представлен одной из следующих формул:

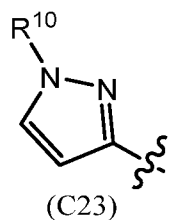




диапазоне от 0 до 3.

12. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представлен одной из следующих формул:





где  $n$  представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3, при условии, что максимальная валентность  $R^1$  не превышена.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  $R^{10}$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $-OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $C_{1-6}$  алкила и 3-7-членного моноциклического карбоциклила, где каждый  $C_{1-6}$  алкил и 3-7-членный моноциклический карбоциклил, представленный  $R^{10}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{15}$ ; или альтернативно два  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членный моноциклический карбоциклил, который необязательно замещен одним или более  $R^{15}$ ;

$R^{10a}$  в каждом случае представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^{15}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена,  $-OR^{15a}$  и 3-7-членного моноциклического карбоциклила; где  $C_{1-6}$  алкил и 3-7-членный моноциклический карбоциклил, представленный  $R^{15}$ , необязательно замещен одним или более  $R^{15a}$ ; и

$R^{15a}$  выбран из H, галогена и  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного по меньшей мере одним галогеном.

14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^{10}$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $-OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{3-6}$  циклоалкила, где  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-6}$  циклоалкил необязательно замещены одним-тремя  $R^{15}$ , или альтернативно два  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членный моноциклический карбоциклил, который необязательно замещен одним или тремя  $R^{15}$ ;

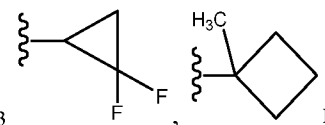
$R^{10a}$  в каждом случае представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^{15}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена,  $-OR^{15a}$  и  $C_{3-6}$  циклоалкила; где  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-6}$  циклоалкил, представленный  $R^{15}$ , необязательно замещен одним-тремя  $R^{15a}$ ; и

$R^{15a}$  выбран из H, галогена и  $C_{1-3}$  алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами галогена.

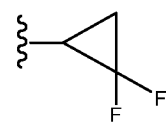


15. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  в каждом случае независимо выбран из Cl, F,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CHF_2$ ,  $-C(CH_3)F_2$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-C(CH_3)_3$ ,  $-O-CH_2-$



$C(CH_3)_3$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-циклопропил-CF_3$ ,  $-CH_2-циклопропил-CF_3$ ,  $-S(O)_2-CH_3$ ; или альтернативно два  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют циклогексан.

16. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  в каждом случае независимо выбран из Cl, F,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CHF_2$ ,  $-C(CH_3)F_2$ ,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-O-CH(CH_3)_2$ ,  $-O-C(CH_3)_3$ ,  $-O-CH_2-$



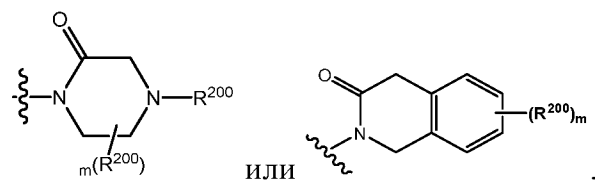
$C(CH_3)_3$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-циклопропил-CF_3$ ,  $-CH_2-циклопропил-CF_3$ ,  $-S(O)_2-CH_3$ ; или альтернативно два  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют циклогексан.

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил.

18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой H.

19. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  и  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют кольцо В, которое выбрано из 3-7-членного моноциклического гетероцикла и 9-10-членного бициклического гетероцикла; где кольцо В необязательно замещено одним-тремя  $R^{200}$ .

20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представлено следующей формулой:

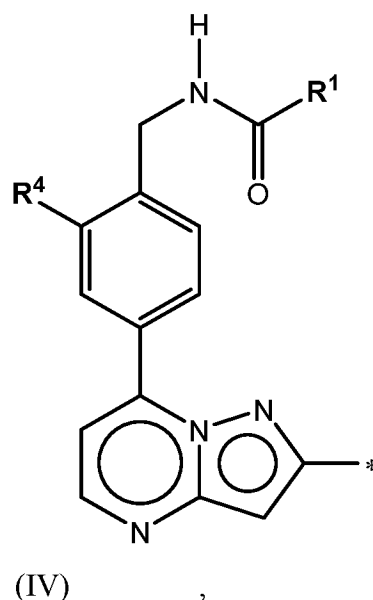
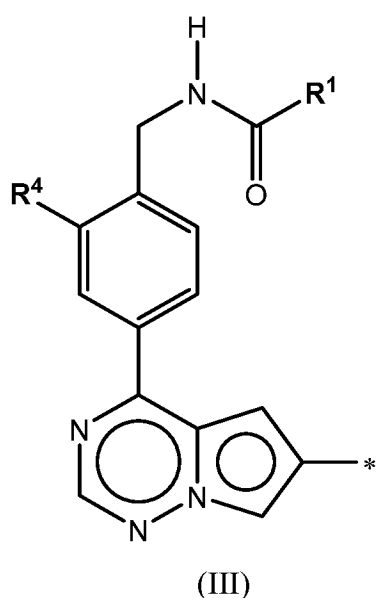


где  $m$  равно 0, 1, 2 или 3.

21. Соединение по п. 19 или п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{200}$  представляет собой галоген или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами галогена.
22. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой O.
23. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероцикл, который необязательно замещен одним-тремя  $R^{10}$ .
24. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним или тремя  $R^{10}$ .
25. Соединение по любому из пп. 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $R^{10}$  в каждом случае независимо представляет собой  $-OR^{10a}$  или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный одним-тремя атомами галогена; и  
 $R^{10a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.
26. Соединение по любому из пп. 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  выбран из  $-CH_2-C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2-CF_3$  и  $-O-C(CH_3)_3$ .
27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил.
28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой H.
29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $R^4$  выбран из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила, галогена и  $-OR^{4a}$ ; и  
 $R^{4a}$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  галогеналкил.
30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $R^4$  выбран из H,  $C_{1-4}$  алкила, галогена и  $-OR^{4a}$ ; и

$R^{4a}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  выбран из H, F, Cl,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$  и  $-OCH_3$ .
32. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  и  $R^4$  вместе с промежуточными атомами образуют кольцо D, которое представляет собой 7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N и O, и кольцо D необязательно замещено  $R^{300}$ .
33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо D представляет собой оксепан или азепан, необязательно замещенный  $R^{300}$ , а  $R^{300}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, 3-7-членный моноциклический карбоциклил или 4-6-членный моноциклический гетероциклил.
34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или галоген.
35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H.
36. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил или галоген.
37. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой H,  $-CH_3$  или F.
38. Соединение по п. 1, где ВТК в формуле (A) представляет собой связывающий фрагмент  $Vtk$ , представленный формулой (III) или формулой (IV):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой фенил, 4-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  в каждом случае независимо выбран из галогена,  $-OR^{10a}$ ,  $-S(O)_2R^{10a}$ ,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{3-6}$  циклоалкила, где  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-6}$  циклоалкил необязательно замещены одним-тремя  $R^{15}$ , или альтернативно два  $R^{10}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7-членный моноциклический карбоцикл, который необязательно замещен одним-тремя  $R^{15}$ ;

$R^{10a}$  в каждом случае представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

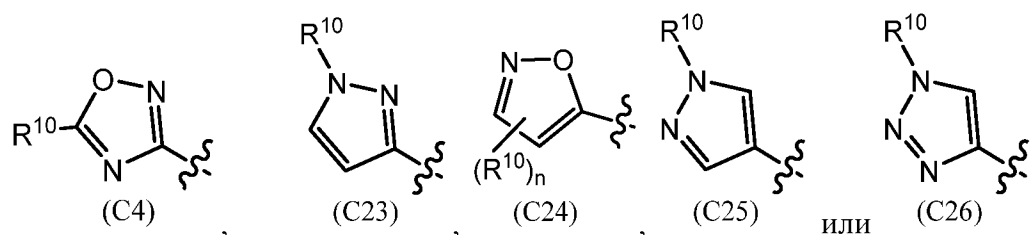
$R^{15}$  в каждом случае независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила, галогена,  $-OR^{15a}$ , и  $C_{3-6}$  циклоалкил; где  $C_{1-6}$  алкил и  $C_{3-6}$  циклоалкил, представленный  $R^{15}$ , необязательно замещен одним-тремя  $R^{15a}$ ;

$R^{15a}$  выбран из H, галогена и  $C_{1-3}$  алкила, необязательно замещенного одним-тремя атомами галогена.

39. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил, изоксазолил, 1,2,4-оксадиазолил, пиразолил, триазолил или азетидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{10}$ .

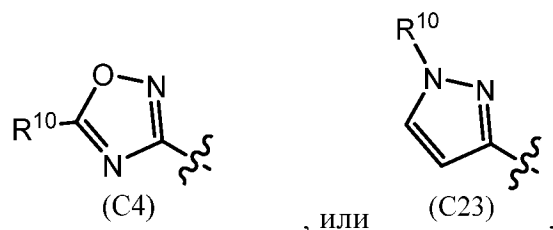
40. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил, 1,2,4-оксадиазолил, пиразолил или азетидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{10}$ .

41. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представлен следующей формулой:



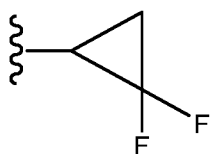
где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена и  $n$  равно 0 или 1.

42. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представлен следующей формулой:



где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена.

43. Соединение по любому из пп. 38-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где

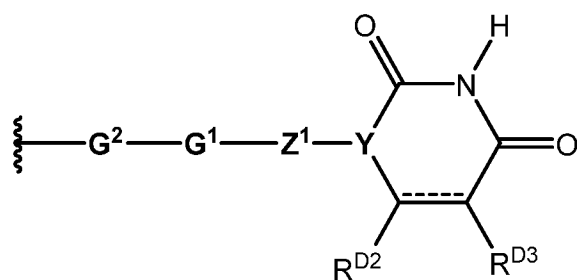


$R^{10}$  представляет собой  $-C(CH_3)_3$  или

44. Соединение по любому из пп. 38-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил или галоген.

45. Соединение по любому из пп. 38-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $-CH_3$  или F.

46. Соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D):



(D)

где:

представляет собой связь с линкером L;

----- представляет собой необязательную двойную связь;

Y представляет собой  $CR^{D1}$  или N;

$Z^1$  выбран из связи,  $-NR^{D6}$ -,  $-O$ -,  $-CH_2$ -,  $*-C(O)-CH_2-*$ ,  $*-C_{1-8}$  алкил- $NR^{D6}-*$ ,  $*-NR^{D6}-C_{1-8}$  алкил- $*$ ; где  $*$  – представляет собой связь с  $G^1$  и  $*$  – представляет собой связь с Y;

$G^1$  выбран из связи, 3-7-членного моноциклического карбоцикла, 5-6-членного моноциклического гетероцикла, 9-14-членного бициклического или трициклического гетероцикла; где каждый 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-6-членный моноциклический гетероцикл, 9-14-членный бициклический или трициклический гетероцикл, представленный  $G^1$ , необязательно замещен одним или более  $R^{D4}$ ;

$G^2$  выбран из связи,  $-NR^{D6}$ -,  $-C(O)$ -,  $*-NR^{D6}-C_{1-4}$  алкил- $*$ ,  $*-NR^{D6}-C_{1-4}$  алкил- $O-*$ , 3-7-членного моноциклического карбоцикла, Het,  $*-NR^{D6}-Het-*$  и  $*-Het-C_{1-4}$  алкил- $*$ ; где  $*$  – представляет собой связь с линкером L и  $*$  – представляет собой связь с  $G^1$ ; и где каждый 3-7-членный моноциклический карбоцикл и Het, представленный  $G^2$ , необязательно замещен одним или более  $R^{D5}$ ;

Het представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероцикл или 9-11-членный бициклический гетероцикл,

каждый  $R^{D1}$ ,  $R^{D2}$  и  $R^{D3}$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

или альтернативно  $R^{D1}$  и  $R^{D3}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, если необязательная двойная связь не присутствует, образуют 4-6-членный карбоцикл;


$R^{D4}$  в каждом случае независимо выбран из H, галогена, оксо,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси; или альтернативно два  $R^{D4}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-6-членный моноциклический гетероцикл; и

$R^{D5}$  в каждом случае независимо выбран из H, галогена, OH,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси; или альтернативно два  $R^{D5}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членный моноциклический карбоцикл или 4-6-членный моноциклический гетероцикл;

$R^{D6}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил,

при условии, что по меньшей мере один из  $Z^1$ ,  $G^1$  и  $G^2$  не представляет собой связь.

47. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

 представляет собой связь с линкером L;

----- представляет собой необязательную двойную связь;

Y представляет собой  $CR^{D1}$  или N;

$Z^1$  выбран из связи,  $-NR^{D6}$ -,  $-O$ -,  $-CH_2$ -,  $*-C(O)-CH_2-*$ ,  $*-C_{1-8}$  алкил- $NR^{D6}-*$ ,  $*-NR^{D6}-C_{1-8}$  алкил- $*$ ; где \* – представляет собой связь с  $G^1$  и  $*$  – представляет собой связь с Y;

$G^1$  выбран из связи, 3-7-членного моноциклического карбоцикла, 5-6-членного моноциклического гетероцикла и 9-11-членного бициклического гетероцикла; где каждый 3-7-членный моноциклический карбоцикл, 5-6-членный моноциклический гетероцикл и 9-11-членный бициклический гетероцикл, представленный  $G^1$ , необязательно замещен одним или более  $R^{D4}$ ;

$G^2$  выбран из связи,  $-NR^{D6}$ -,  $-C(O)$ -,  $*-NR^{D6}-C_{1-4}$  алкил- $*$ ,  $*-NR^{D6}-C_{1-4}$  алкил- $O-*$ , 3-7-членного моноциклического карбоцикла, Het,  $*-NR^{D6}-Het-*$  и  $*-Het-C_{1-4}$  алкил- $*$ ; где \* – представляет собой связь с линкером L и  $*$  – представляет собой связь с  $G^1$ ; и где каждый 3-7-членный моноциклический карбоцикл и Het, представленный  $G^2$ , необязательно замещен одним или более  $R^{D5}$ ;

Het представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероцикл или 9-11-членный бициклический гетероцикл,

каждый  $R^{D1}$ ,  $R^{D2}$  и  $R^{D3}$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил;

или альтернативно  $R^{D1}$  и  $R^{D3}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, если необязательная двойная связь не присутствует, образуют 4-6-членный карбоцикл;

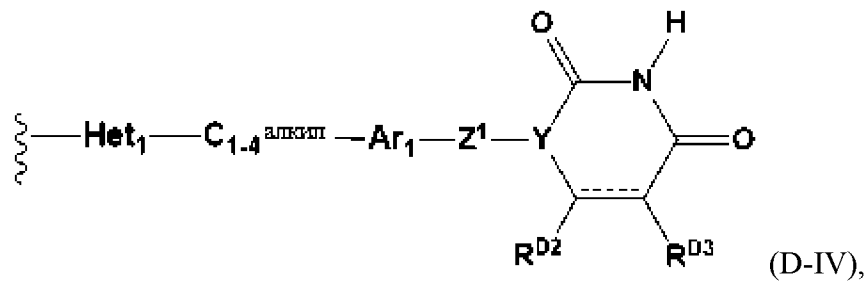
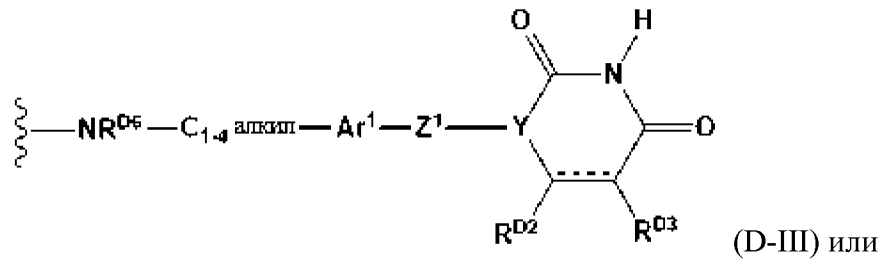
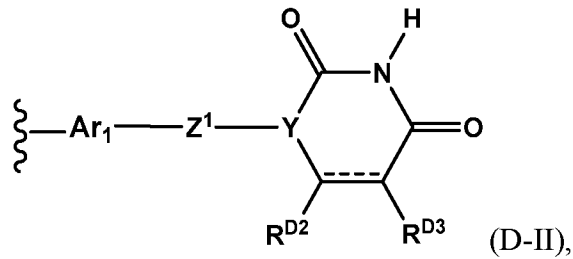
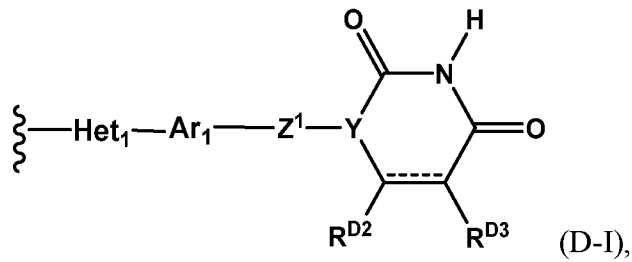
$R^{D4}$  в каждом случае независимо выбран из H, галогена, оксо,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси; или альтернативно два  $R^{D4}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-6-членный моноциклический гетероцикл; и

$R^{D5}$  в каждом случае независимо выбран из H, галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси; или альтернативно два  $R^{D5}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членный моноциклический карбоцикл или 4-6-членный моноциклический гетероцикл;

$R^{D6}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил,

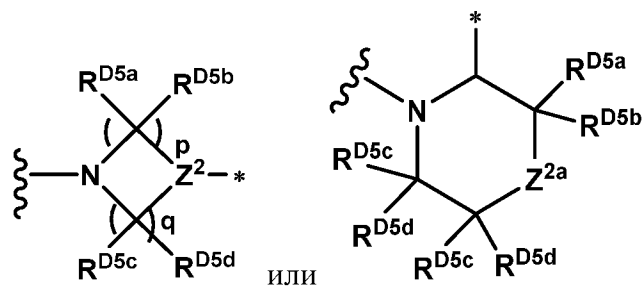
при условии, что по меньшей мере один из  $Z^1$ ,  $G^1$  и  $G^2$  не представляет собой связь.

48. Соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV):



где:

Het<sub>1</sub> представлен следующей формулой:



где \* означает точку присоединения к Ar<sub>1</sub> в формуле (D-I) или к C<sub>1-4</sub>алкильной группе в формуле (D-IV);

p равен 1 или 2;

q равен 1, 2 или 3;



$Z^2$  представляет собой CH или N;

$Z^{2a}$  представляет собой  $\text{CH}_2$  или O;

каждый  $R^{D5a}$  и  $R^{D5b}$  в каждом случае независимо представляет собой H,  $\text{C}_{1-4}$  алкил, галоген, OH или  $\text{C}_{1-4}$  алкокси; или  $R^{D5a}$  и  $R^{D5b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;

каждый  $R^{D5c}$  и  $R^{D5d}$  в каждом случае независимо представляет собой H,  $\text{C}_{1-4}$  алкил, галоген, OH или  $\text{C}_{1-4}$  алкокси; или  $R^{D5c}$  и  $R^{D5d}$  вместе образуют  $-(\text{CH}_2)_t-$ ;

t равен 1, 2 или 3;

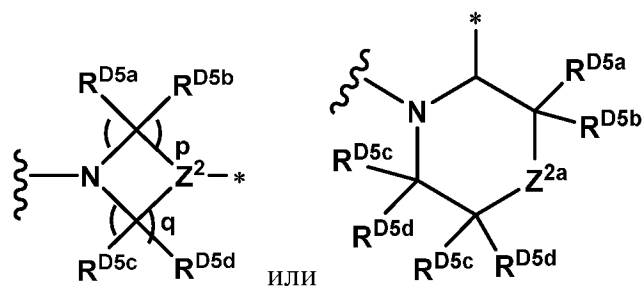
$\text{Ar}_1$  представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5-7-членным гетероциклилом, нафталенил, конденсированный с 5-7-членным гетероциклилом, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, где каждый фенил, фенил, конденсированный с 5-7-членным гетероциклилом, 5-6-членный моноциклический гетероарил и 9-10-членный бициклический гетероарил необязательно замещен 1-3  $R^{D4}$ ;

$Z^1$  представляет собой связь,  $\text{NR}^{D6}$  или O;

$R^{D6}$  представляет собой H или  $\text{C}_{1-4}$  алкил.

49. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$\text{Het}_1$  представлен следующей формулой:



где \* означает точку присоединения к  $\text{Ar}_1$  в формуле (D-I) или к  $\text{C}_{1-4}$ алкильной группе в формуле (D-IV);

p равен 1 или 2;

q равен 1, 2 или 3;

$Z^2$  представляет собой CH или N;

$Z^{2a}$  представляет собой  $\text{CH}_2$  или O;

каждый  $R^{D5a}$  и  $R^{D5b}$  в каждом случае независимо представляет собой H,  $\text{C}_{1-4}$  алкил или галоген; или  $R^{D5a}$  и  $R^{D5b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил;

каждый  $R^{D5c}$  и  $R^{D5d}$  в каждом случае независимо представляет собой H,  $\text{C}_{1-4}$  алкил

или галоген; или  $R^{D5a}$  и  $R^{D5c}$  вместе образуют  $-(CH_2)_t-$ ;

$t$  равен 1, 2 или 3

$Ar_1$  представляет собой фенил, фенил, конденсированный с 5-7-членным гетероциклилом, 5-6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, где каждый фенил, фенил, конденсированный с 5-7-членным гетероциклилом, 5-6-членный моноциклический гетероарил и 9-10-членный бициклический гетероарил необязательно замещен 1-3  $R^{D4}$ ;

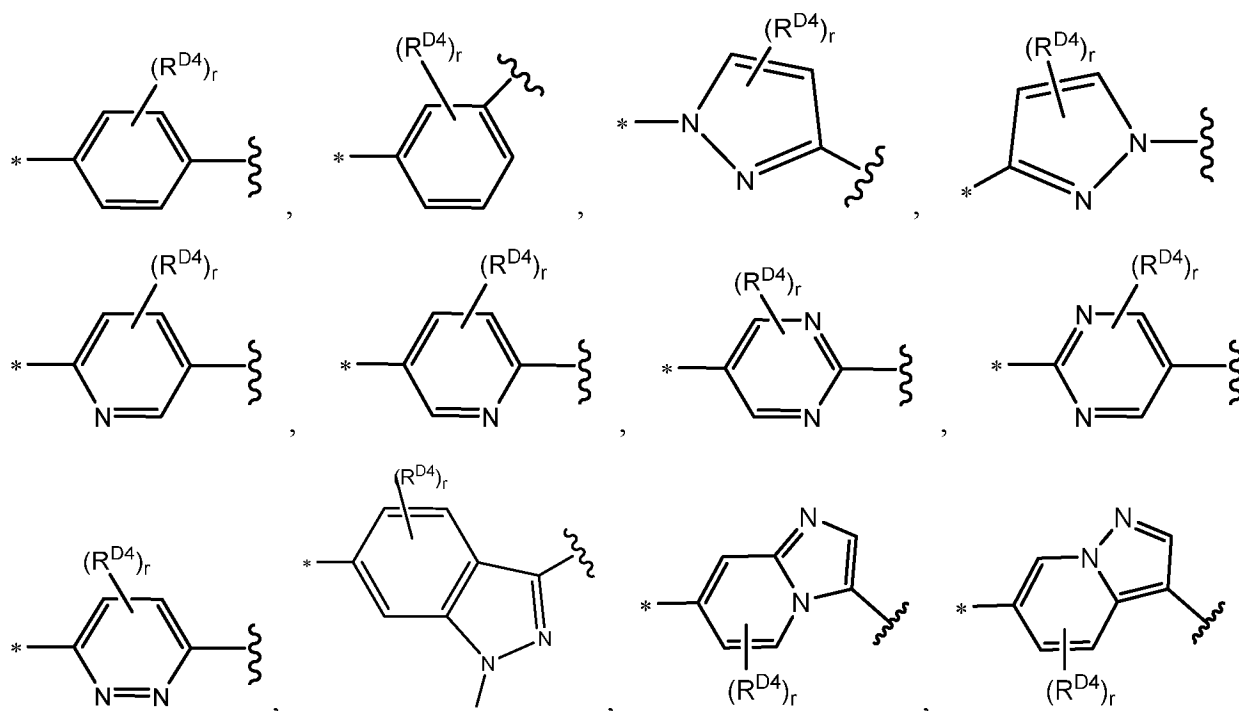
$Z^1$  представляет собой связь,  $NR^{D6}$  или O;

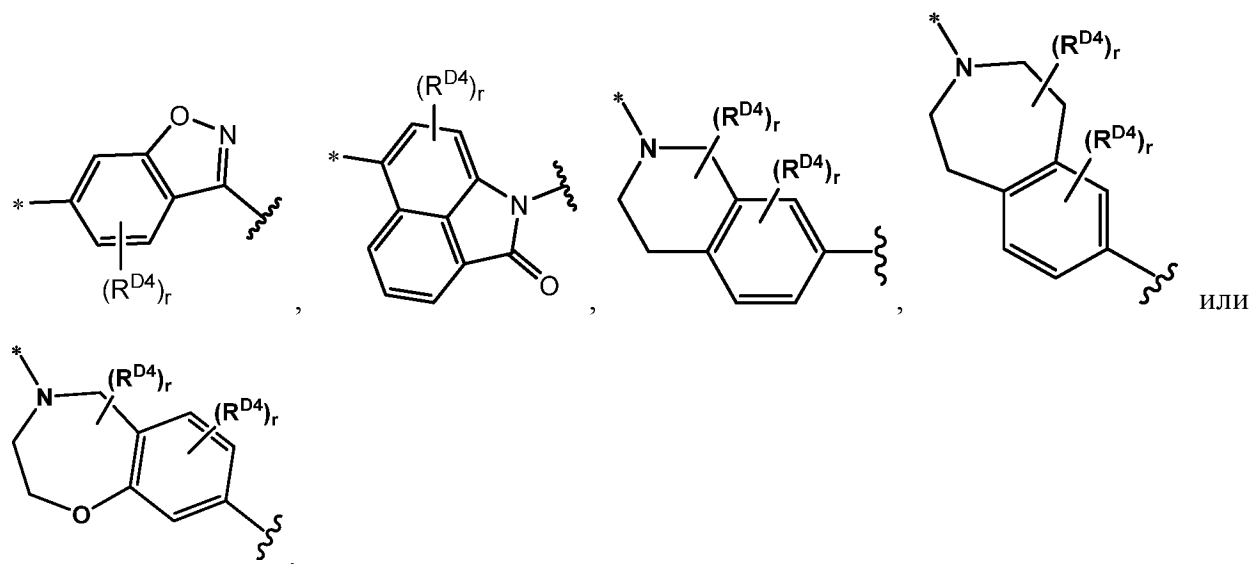
$R^{D6}$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил.

50. Соединение по п. 48 или п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar_1$  представляет собой фенил, пиразол, пиразолопиридинил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, бензоизоксазолил, бензо[*cd*]индол-2(1*H*)-онил, имидазопиридинил или индазолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{D4}$ .


51. Соединение по п. 48 или п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar_1$  представляет собой фенил, пиразол, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил или индазолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{D4}$ .

52. Соединение по п. 48 или п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar_1$  представлен следующей формулой:





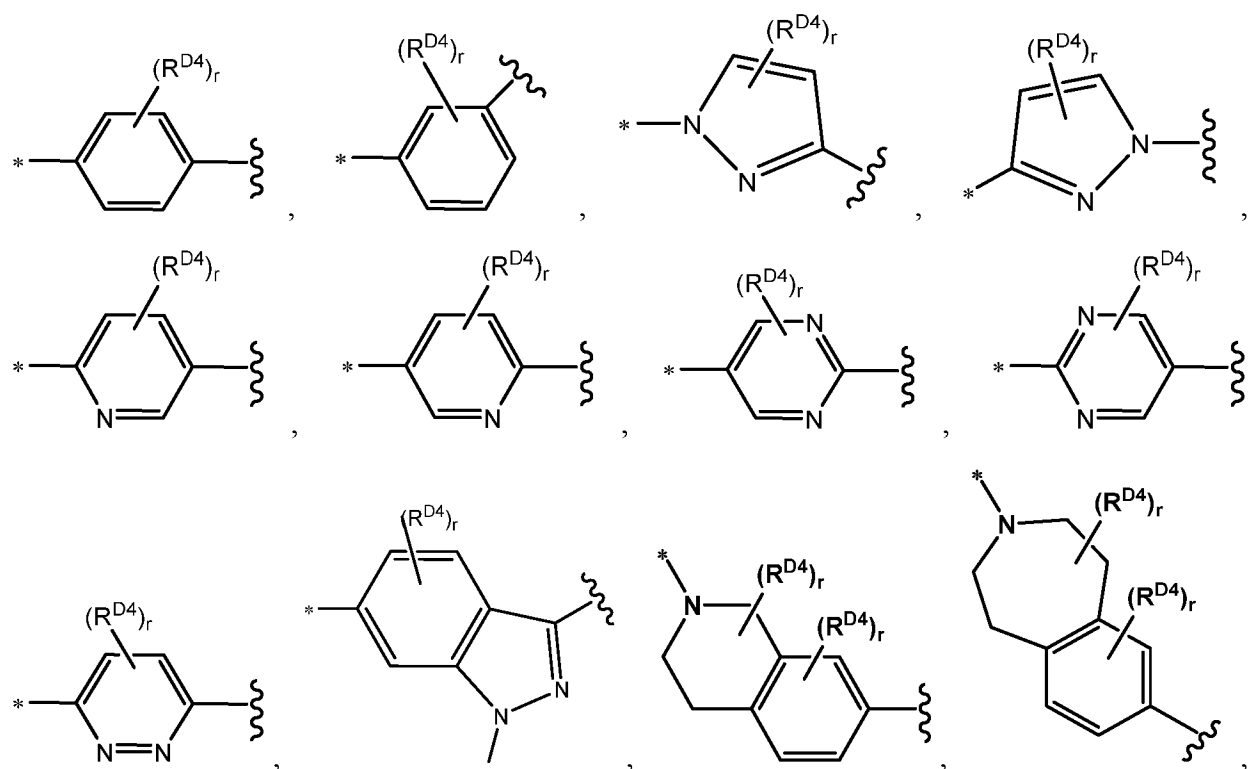
где:

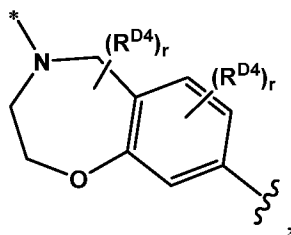
\* — представляет собой связь с Het<sub>1</sub>;  — представляет собой связь с Z<sup>1</sup>;

R<sup>D4</sup> в каждом случае независимо выбран из C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогена и C<sub>1-4</sub> алкокси; и

г равен 0, 1 или 2.


53. Соединение по п. 48 или п. 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где Ar<sub>1</sub> представлен следующей формулой:





или

где:

\* — представляет собой связь с Het<sub>1</sub>;  — представляет собой связь с Z<sup>1</sup>;

R<sup>D4</sup> в каждом случае независимо выбран из C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогена и C<sub>1-4</sub> алкокси; и

r равен 0, 1 или 2.

54. Соединение по п. 52 или п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>D4</sup> в каждом случае независимо выбран из —CH<sub>3</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub> и —OCH<sub>3</sub>.

55. Соединение по любому из пп. 48-54 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

- (i) p равен 1 и q равен 1;
- (ii) p равен 2 и q равен 2; или
- (iii) p равен 1 и q равен 3.

56. Соединение по любому из пп. 48-54 или его фармацевтически приемлемая соль, где Het<sub>1</sub> представляет собой азетидин, пиперидин, пиперазин, пирролидин, азабицикло[3.2.1]октан или азаспиро[2.5]октан, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-3</sub> алкила, галогена, OH и C<sub>1-3</sub> алкокси, или два из заместителей, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub> циклоалкил.

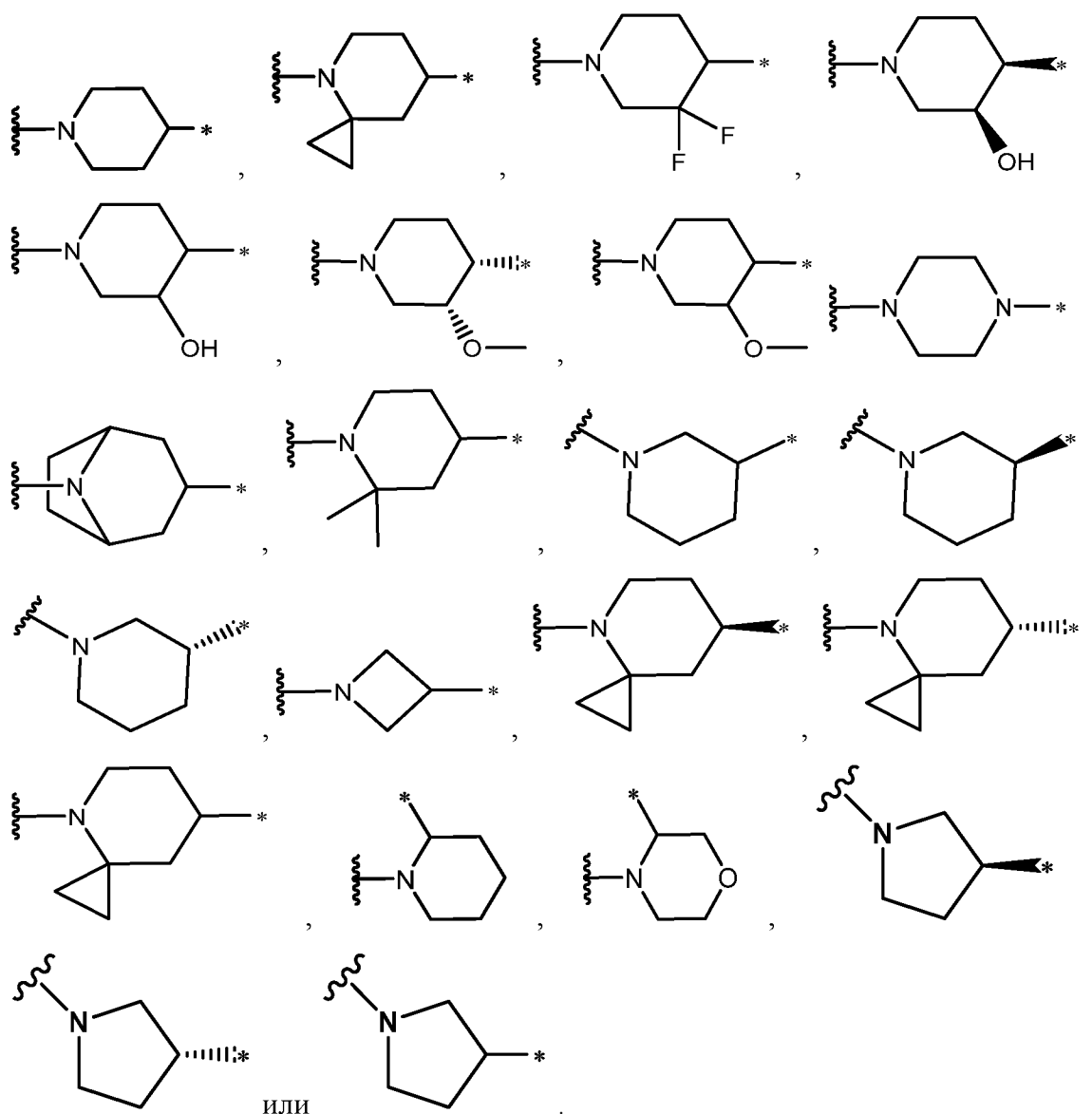
57. Соединение по любому из пп. 48-54 или его фармацевтически приемлемая соль, где Het<sub>1</sub> представляет собой азетидин, пиперидин, пиперазин, пирролидин, азабицикло[3.2.1]октан или азаспиро[2.5]октан, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-3</sub> алкила и галогена, или два из заместителей, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub> циклоалкил.

58. Соединение по п. 56 или п. 57 или его фармацевтически приемлемая соль, где

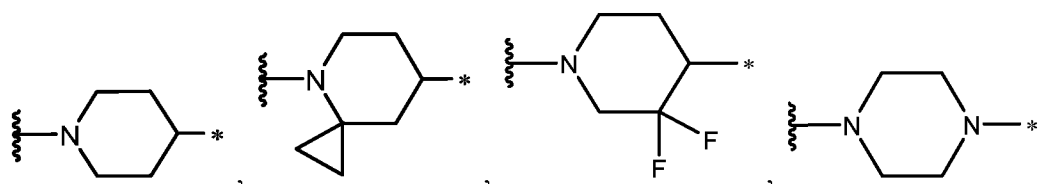
заместитель независимо выбран из  $-\text{CH}_3$ , F, Cl, OH и  $-\text{OCH}_3$ .

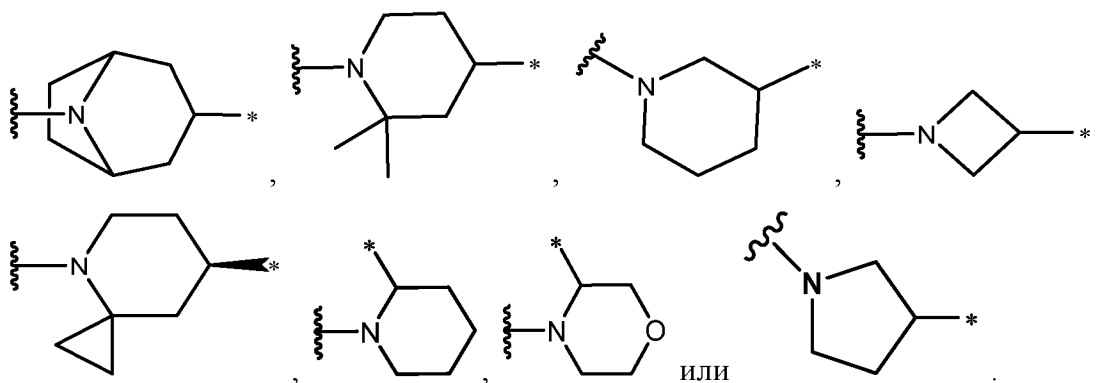
59. Соединение по п. 56 или п. 57 или его фармацевтически приемлемая соль, где заместитель независимо выбран из  $-\text{CH}_3$ , F и Cl.

60. Соединение по любому из пп. 48-54 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{Het}_1$  представлен следующей формулой:



61. Соединение по любому из пп. 48-54 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{Het}_1$  представлен следующей формулой:





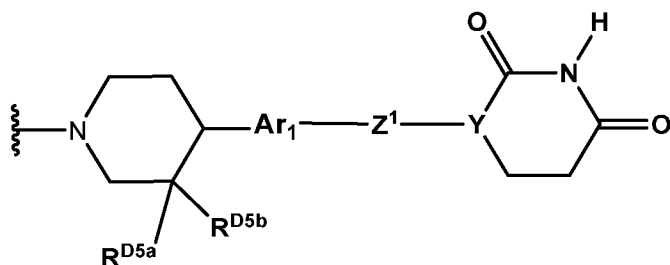
62. Соединение по любому из пп. 46-61 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{D1}$ ,  $R^{D2}$ ,  $R^{D3}$  независимо представляет собой H или  $-CH_3$ .

63. Соединение по п. 62 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{D1}$ ,  $R^{D2}$ ,  $R^{D3}$  представляют собой H.

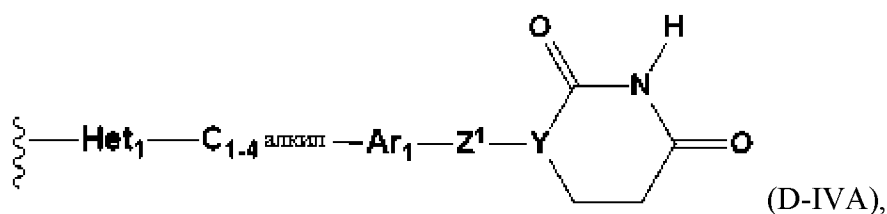
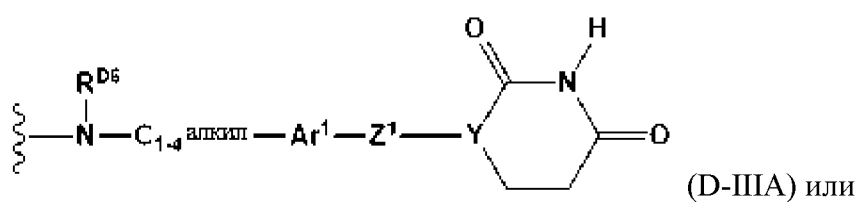
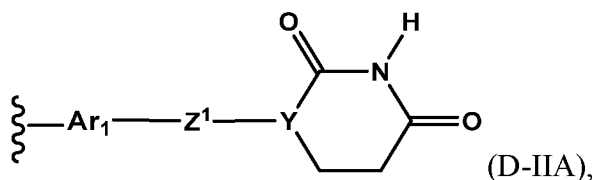
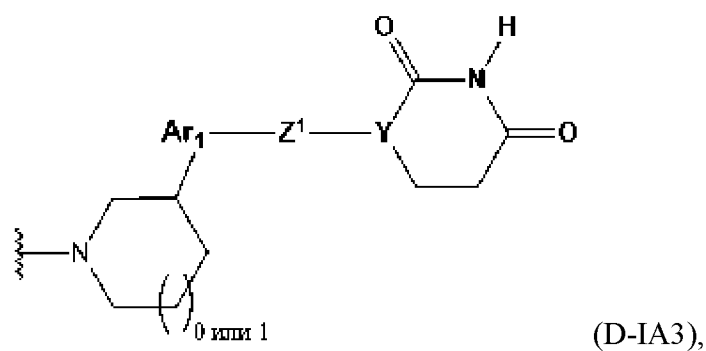
64. Соединение по любому из пп. 46-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{D6}$  представляет собой H или  $-CH_3$ .

65. Соединение по п. 64 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{D6}$  представляет собой H.

66. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, представленный следующей формулой:



(D-IA1-1),



где:

$Ar^1$  представляет собой фенил, пиразол, пиразолопиридинил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, бензоизоксазолил, бензо[*cd*]индол-2(1*H*)-онил, имидазопиридинил или индазолил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_{13}$  алкила;

$Z^1$  представляет собой связь, NH или O;

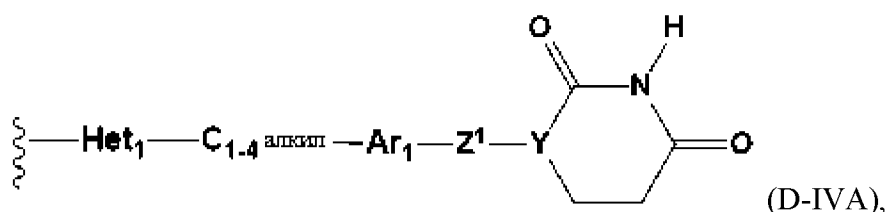
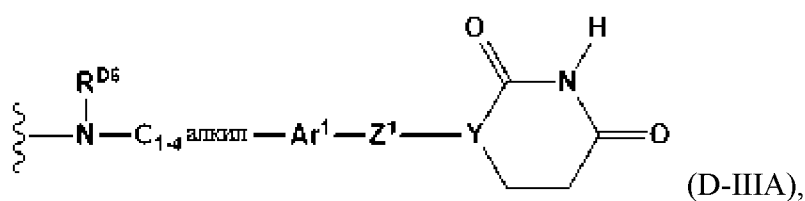
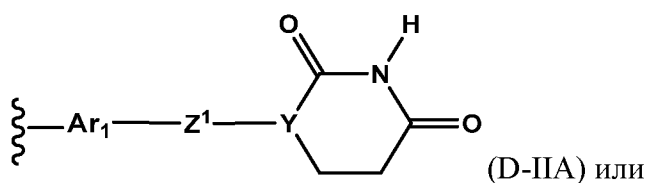
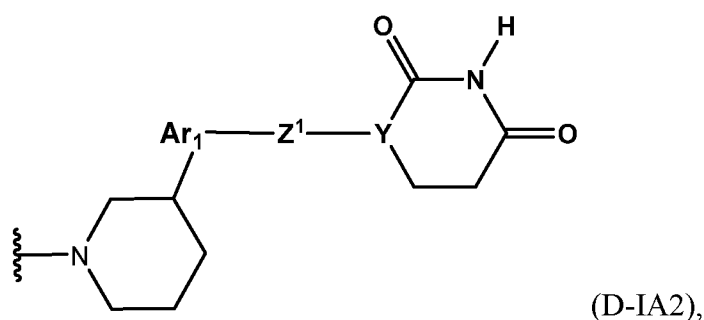
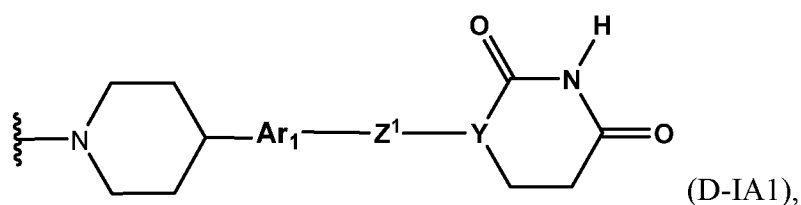
каждый  $R^{D5a}$  и  $R^{D5b}$  независимо представляет собой H, OH, F или  $-OCH_3$ ;

$R^{D6}$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

Het<sub>1</sub> представляет собой пиперидин, пиперазин или пирролидин, и

Y представляет собой CH,  $C(CH_3)$  или  $-N-$ .

67. Соединение по п. 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где DSM представляет собой фрагмент, дающий сигнал к деградации, представленный следующей формулой:



где:

$Ar^1$  представляет собой фенил, пиразол, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил или индазолил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;

$Z^1$  представляет собой связь, NH или O;

$R^{D6}$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

$Het_1$  представляет собой пиперидин, пиперазин или пирролидин, и

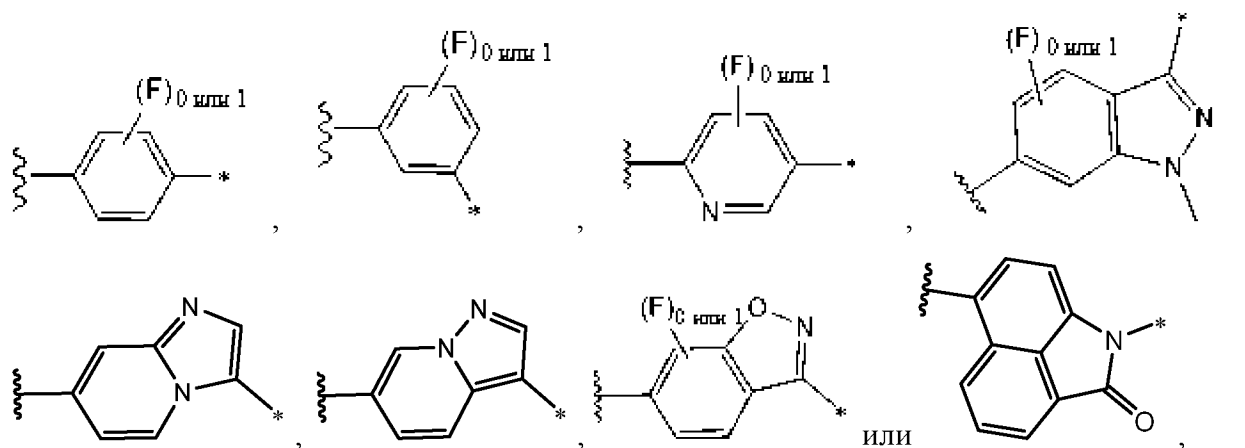
Y представляет собой CH,  $C(CH_3)$  или  $-N-$ .

68. Соединение по п. 66 или п. 67 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^1$  представляет собой фенил, пиразолопиридинил, пиридинил, бензоизоксазолил, бензо[*cd*]индол-2(1*H*)-онил, имидазопиридинил или индазолил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ -алкила.



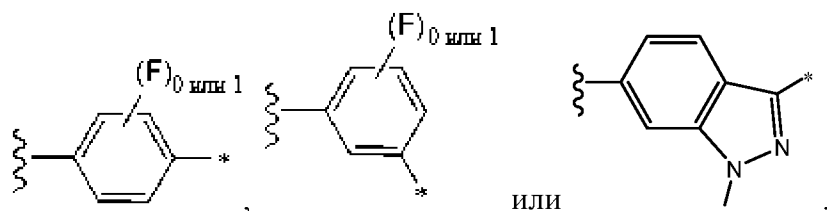
69. Соединение по п. 66 или п. 67 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^1$  представляет собой фенил или индазолил.

70. Соединение по п. 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^1$  представлен следующей формулой:



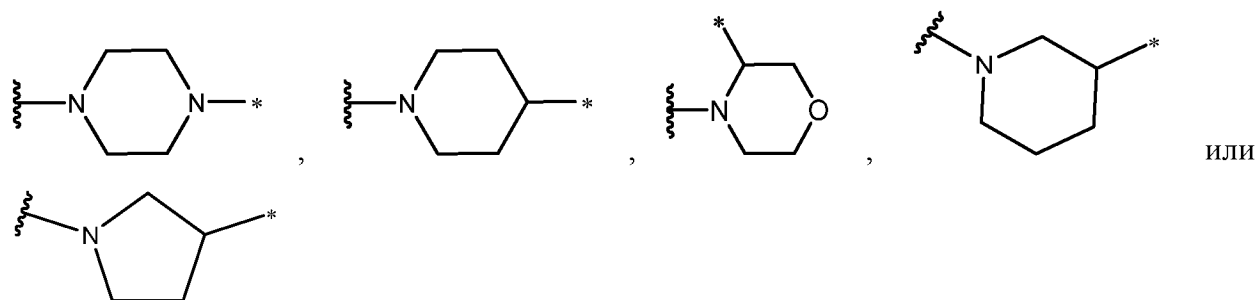
где \* — представляет собой связь с  $Z^1$ .

71. Соединение по п. 68 или п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Ar^1$  представлен следующей формулой:

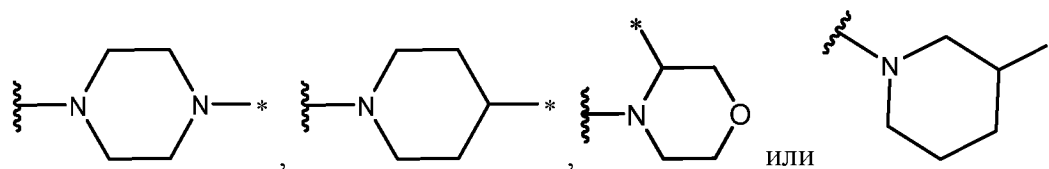


где \* — представляет собой связь с  $Z^1$ .

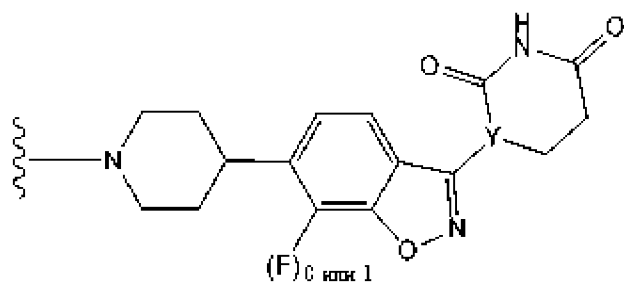
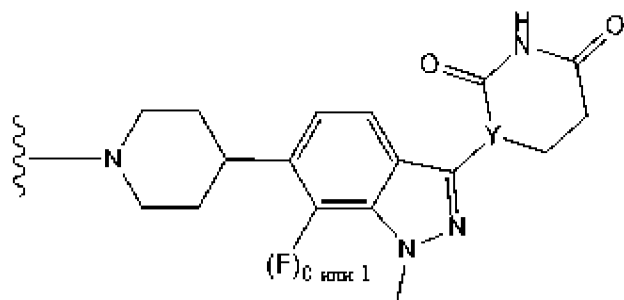
72. Соединение по любому из пп. 66-71 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Het_1$  представлен следующей формулой:



73. Соединение по любому из пп. 66-71 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Het_1$  представлен следующей формулой:

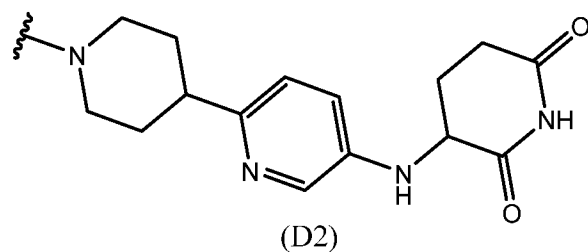
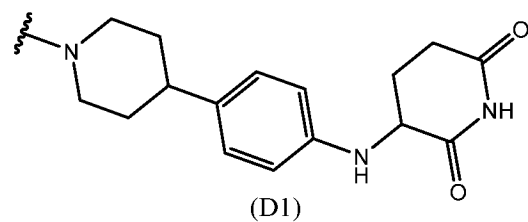


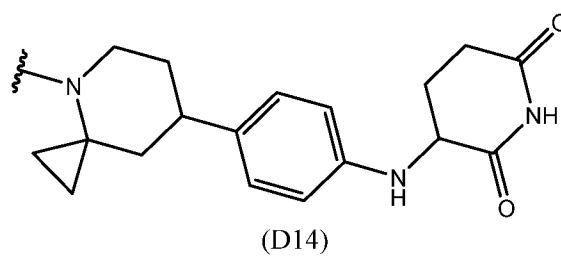
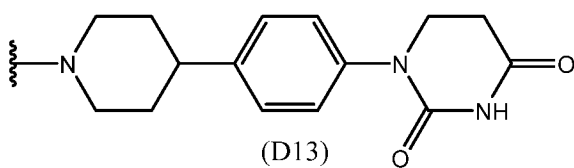
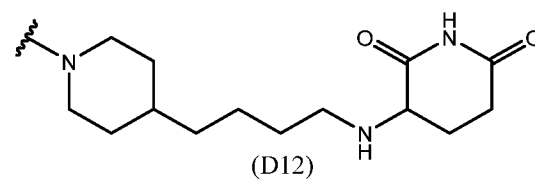
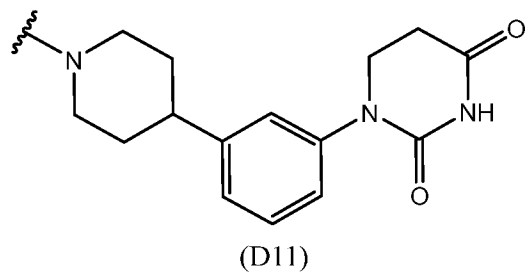
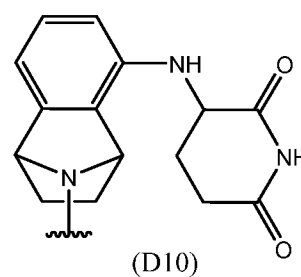
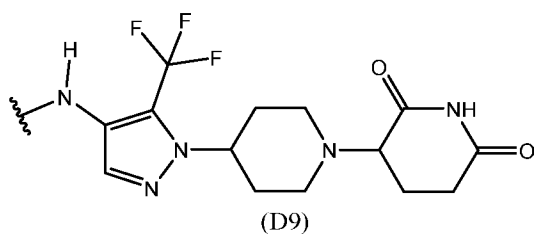
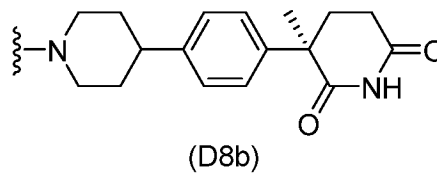
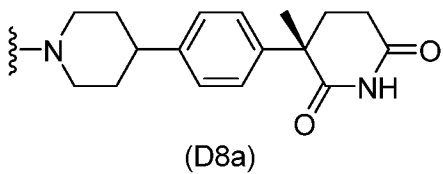
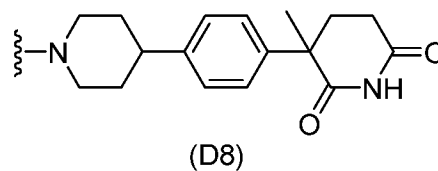
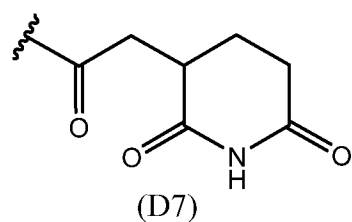
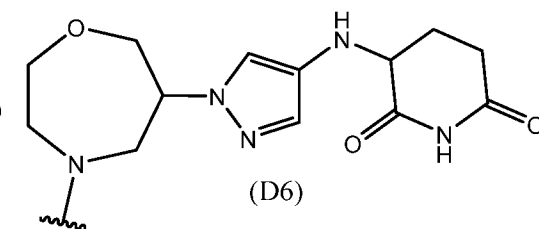
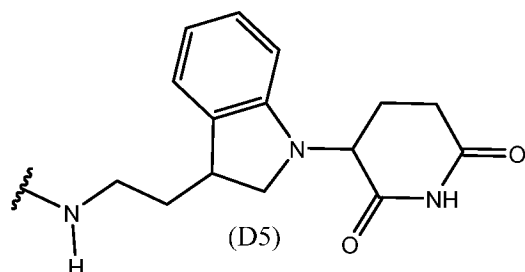
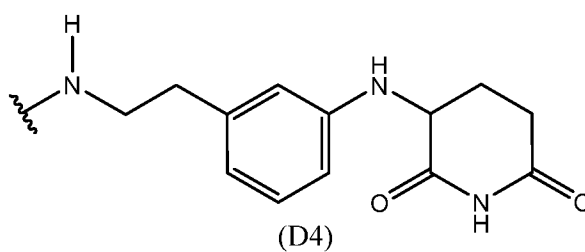
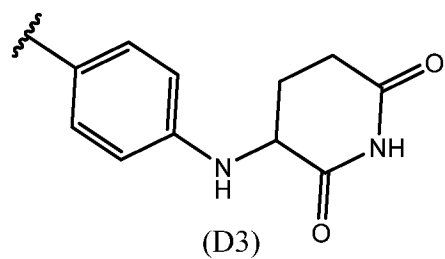
74. Соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где DSM представлен любым из следующего:

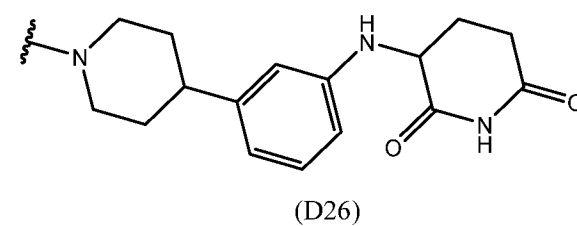
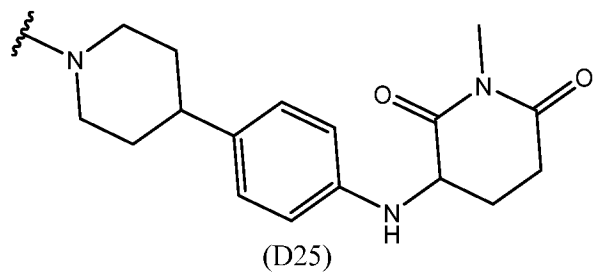
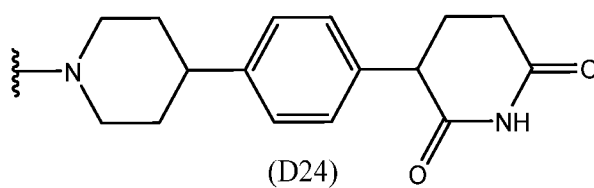
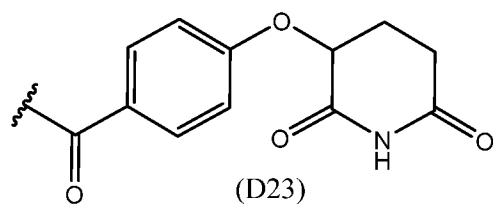
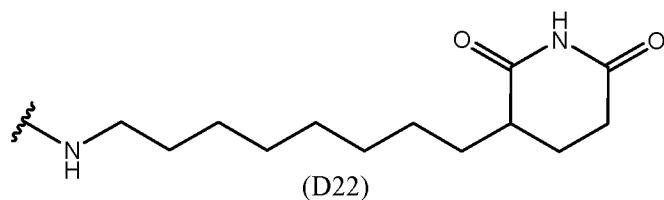
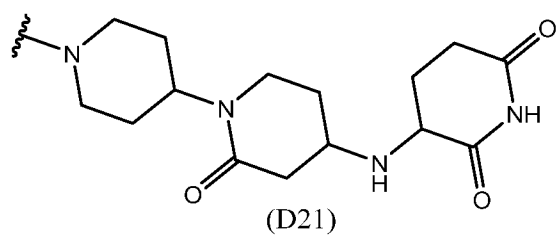
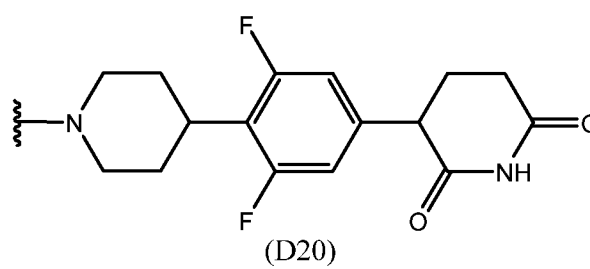
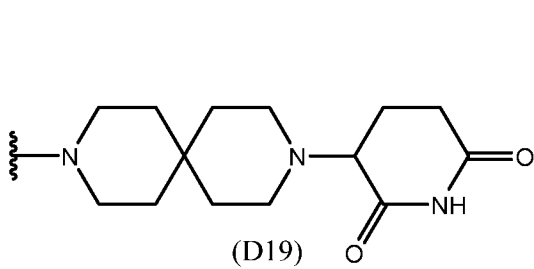
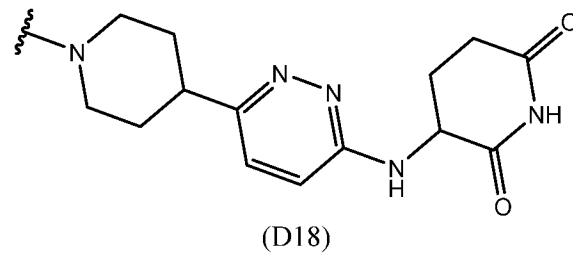
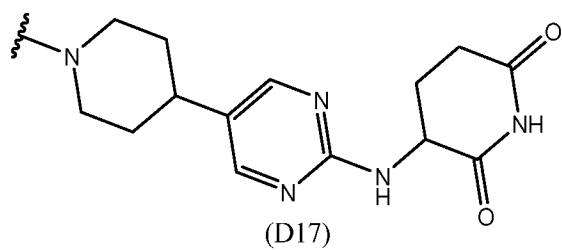
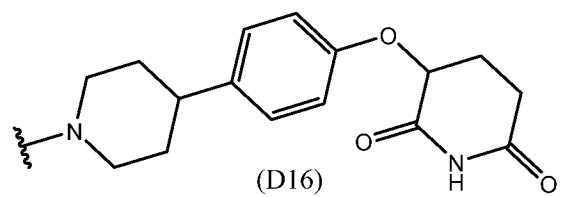
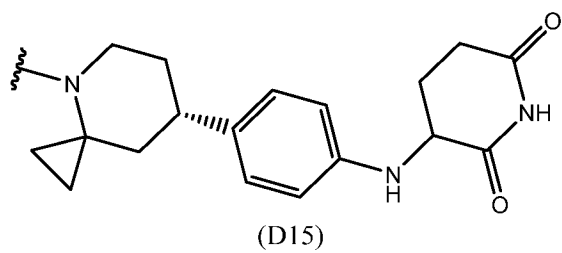


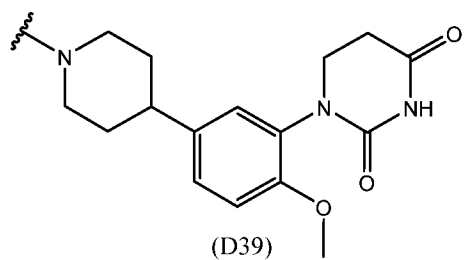
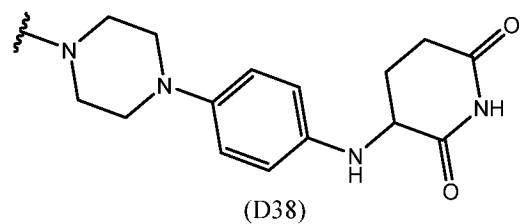
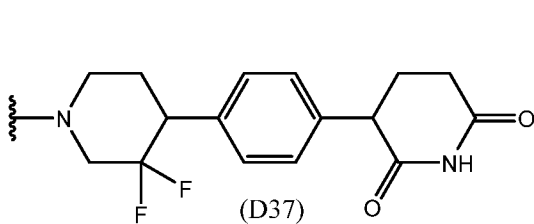
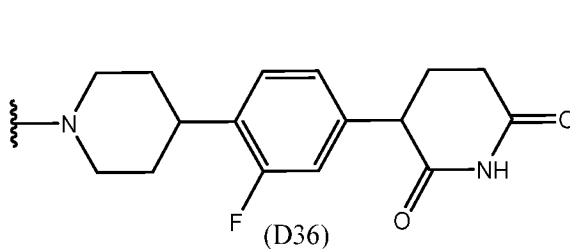
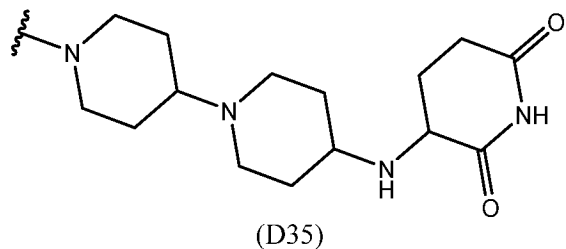
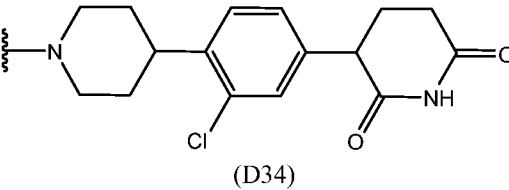
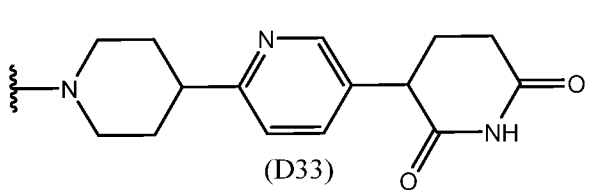
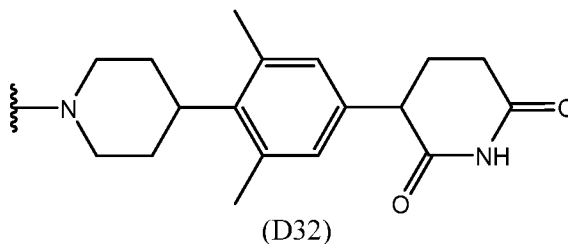
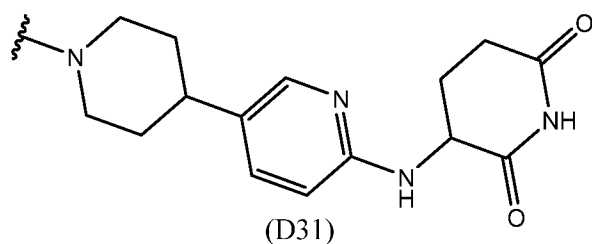
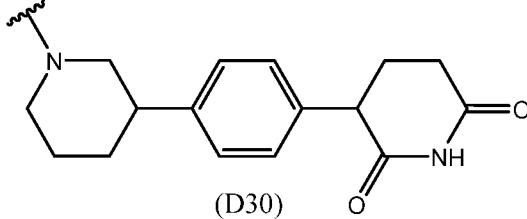
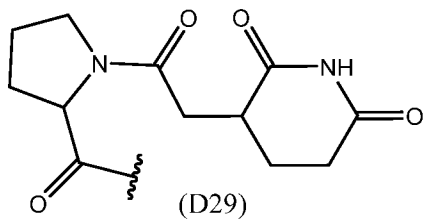
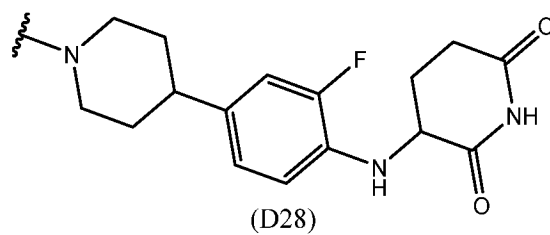
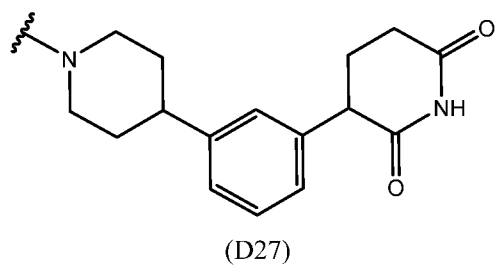
где Y представляет собой CH или N.

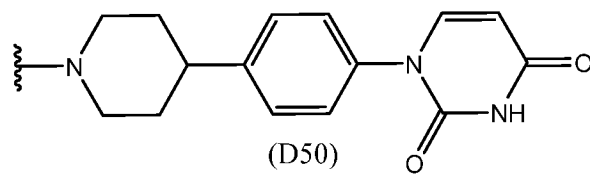
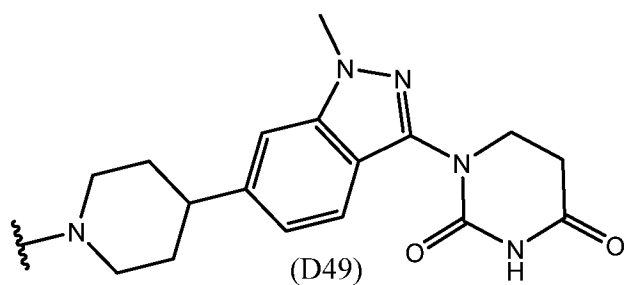
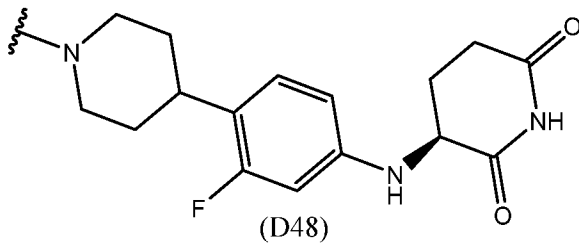
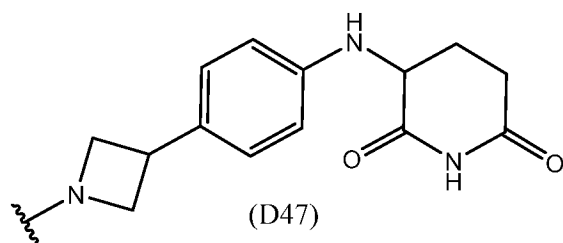
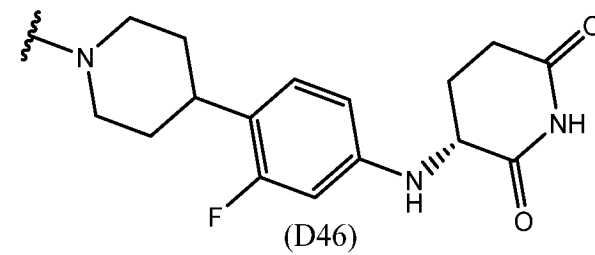
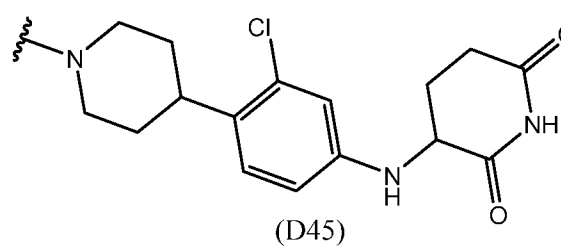
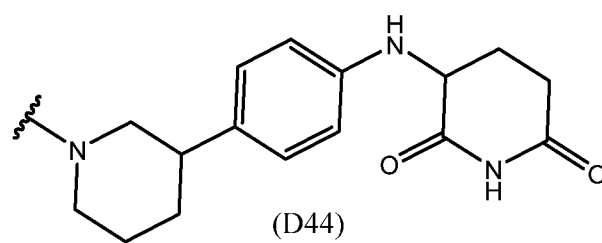
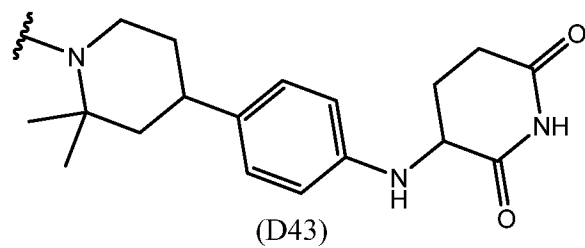
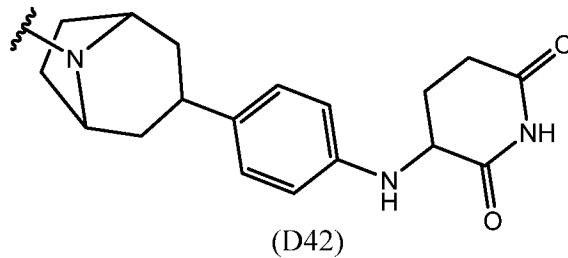
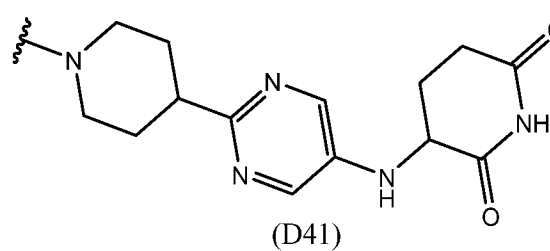
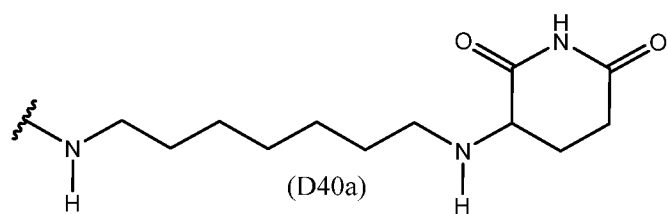
75. Соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где DSM представлен любым из следующего, присоединенным к L:

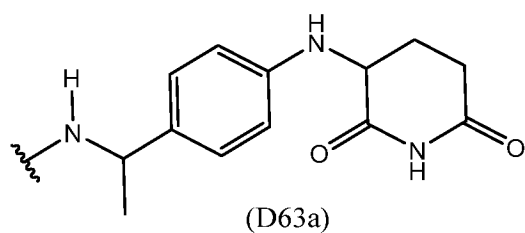
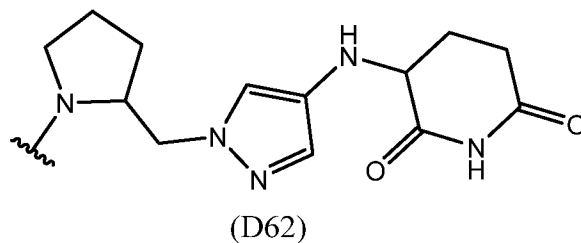
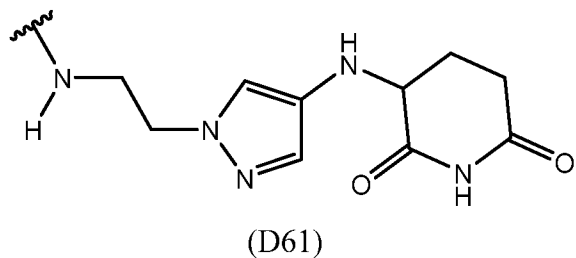
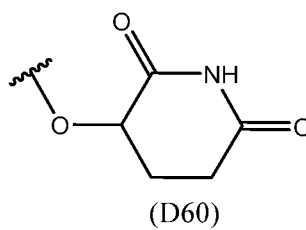
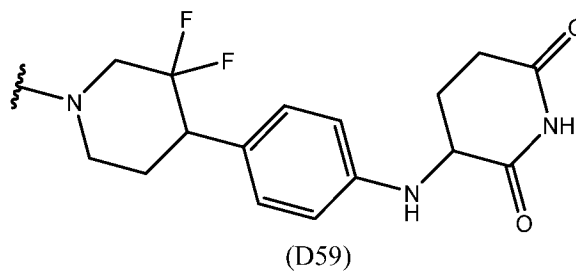
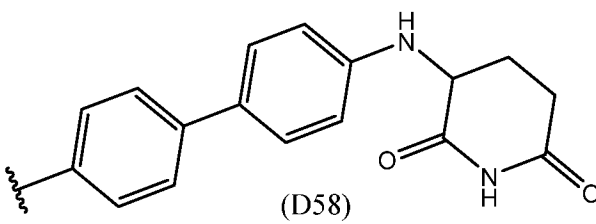
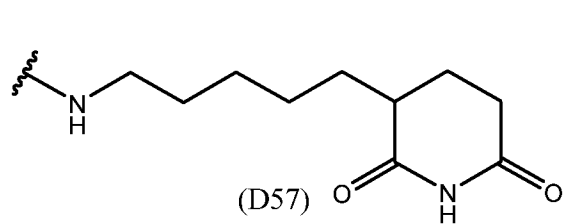
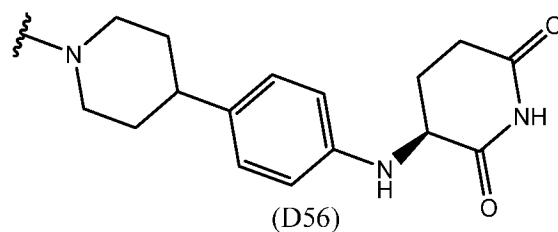
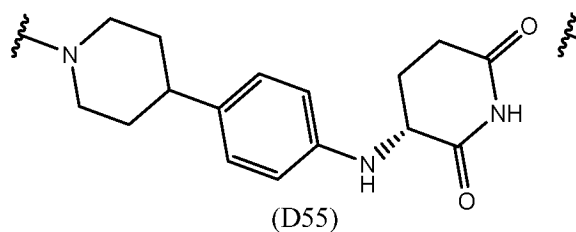
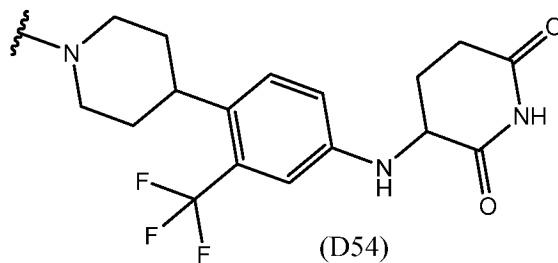
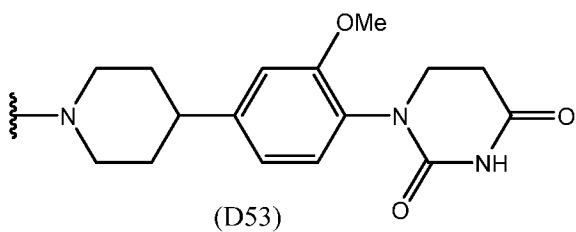
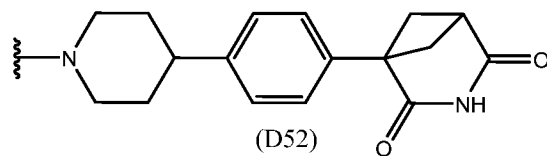
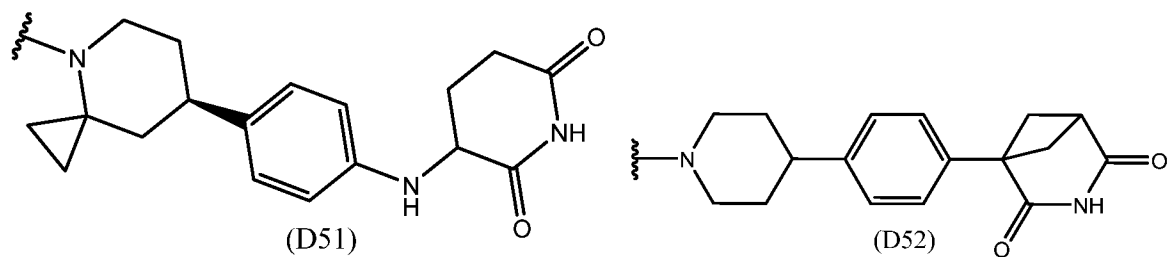


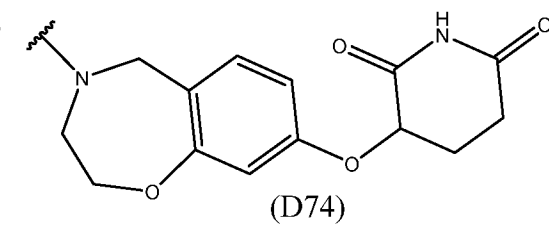
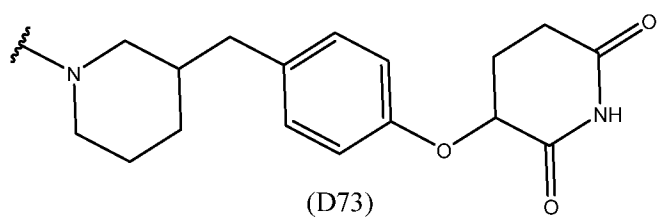
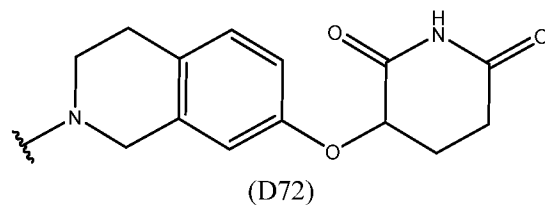
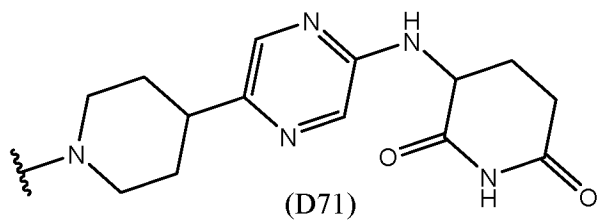
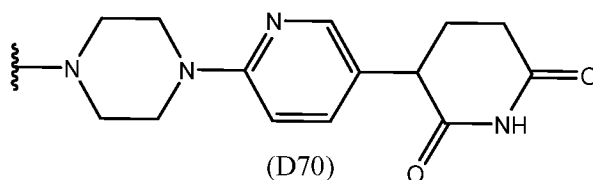
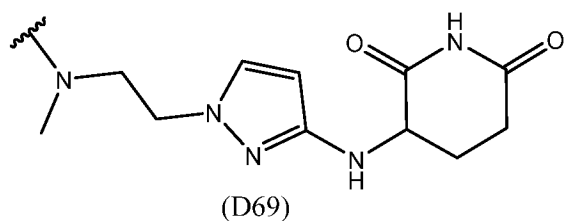
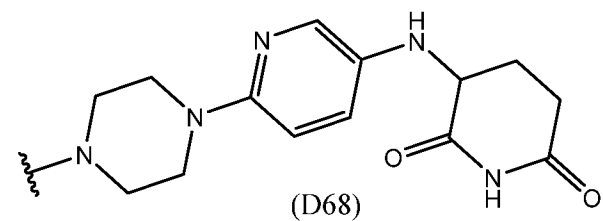
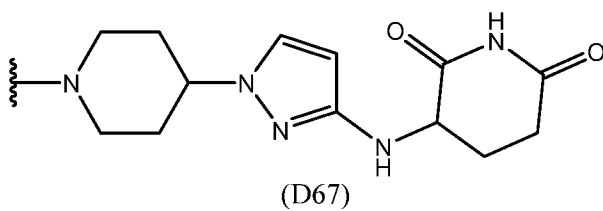
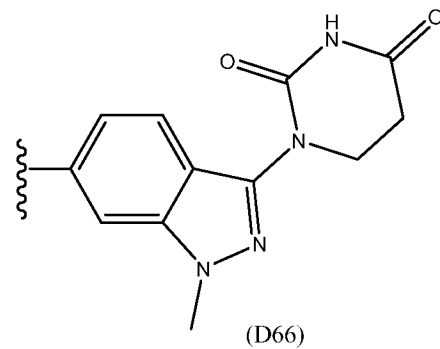
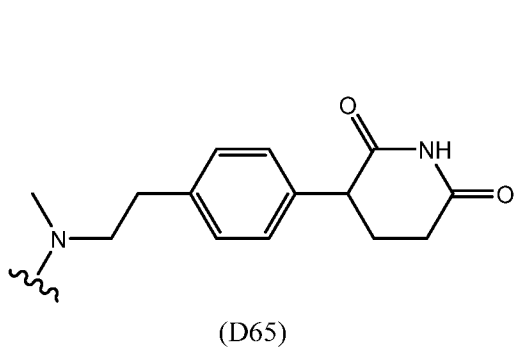
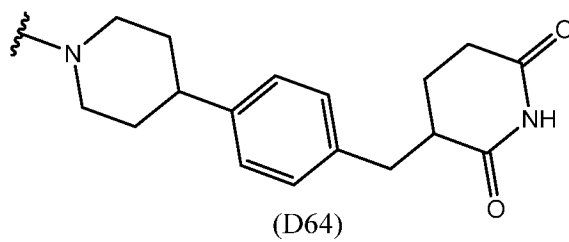
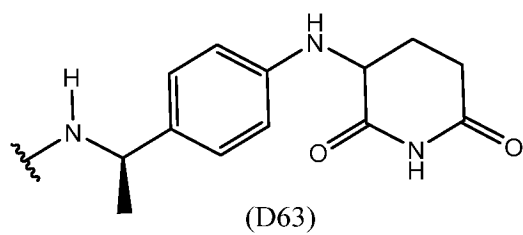




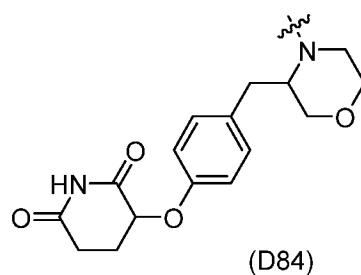
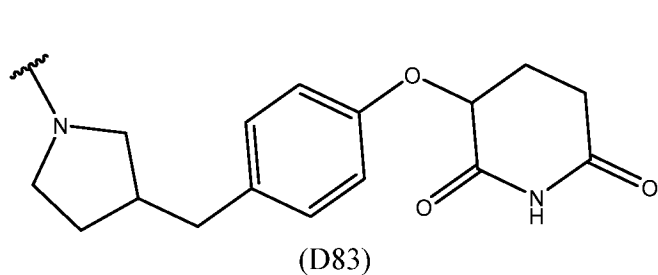
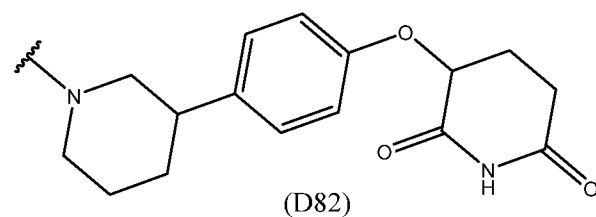
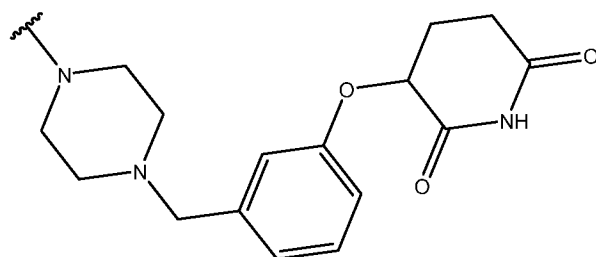
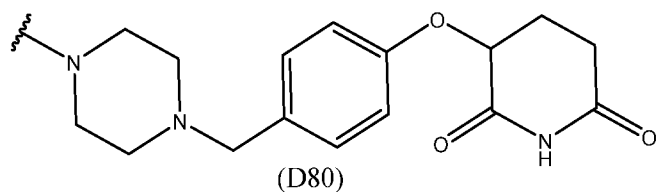
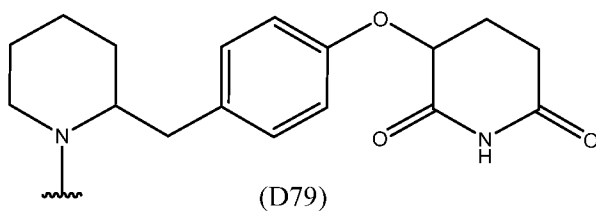
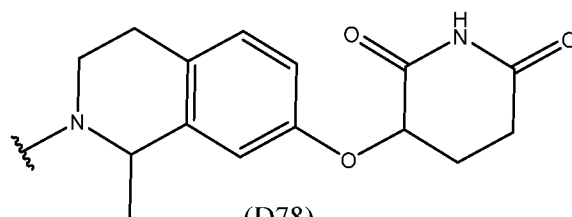
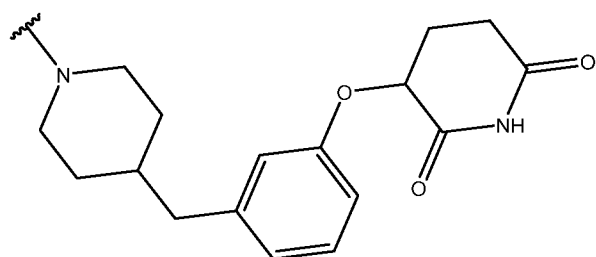
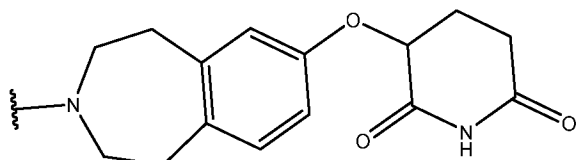
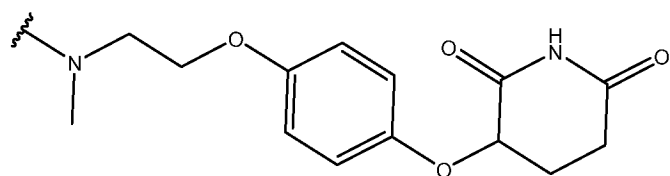


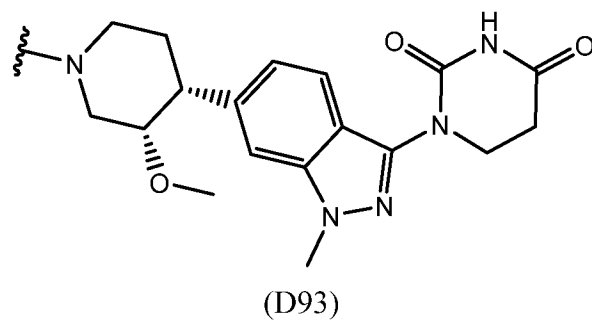
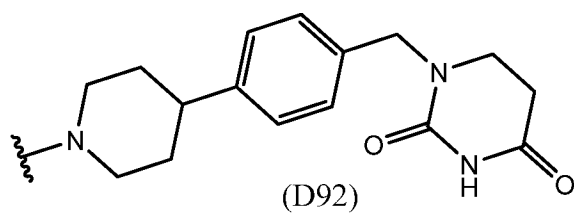
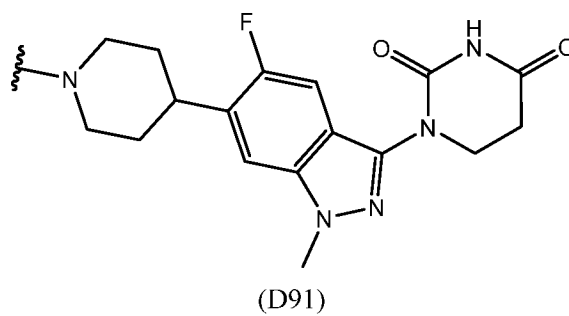
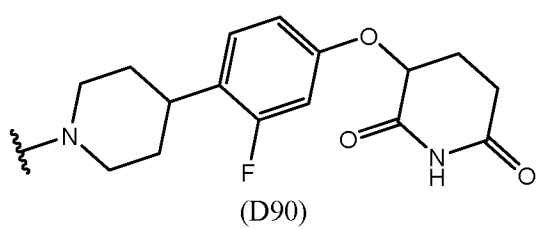
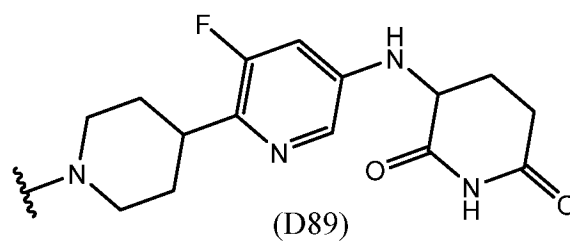
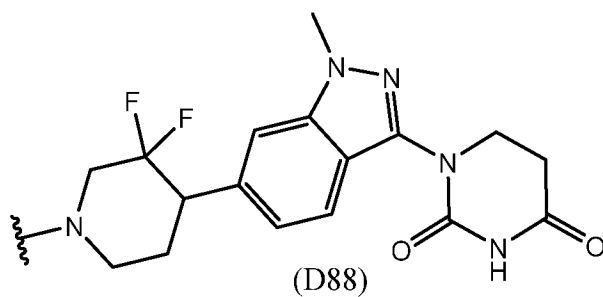
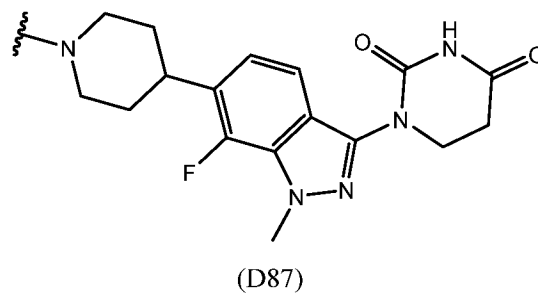
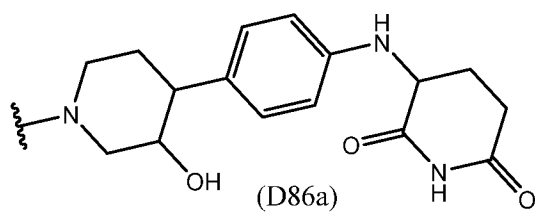
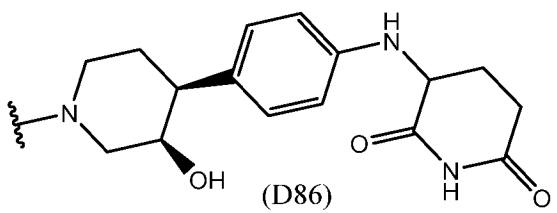
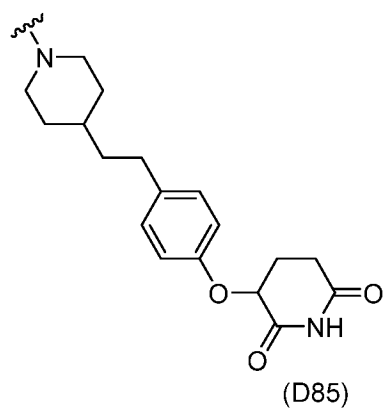


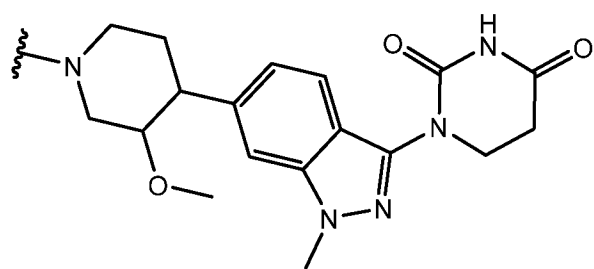




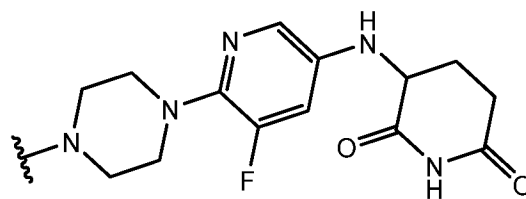




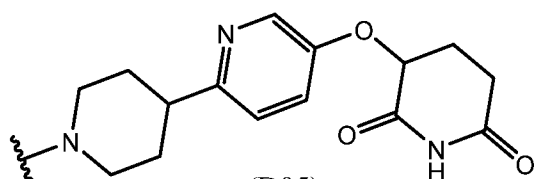




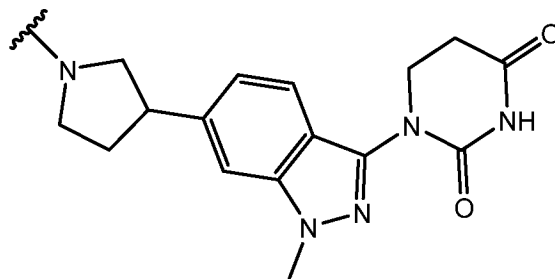
(D93a)



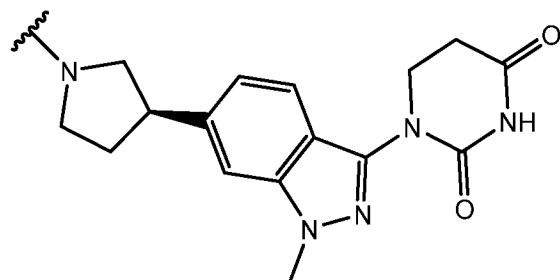
(D94)



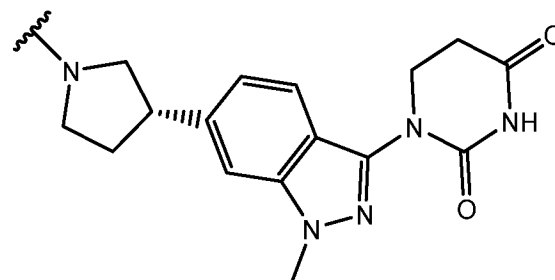
(D95)



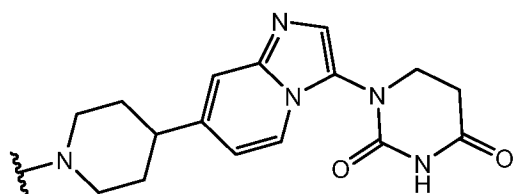
(D96a)



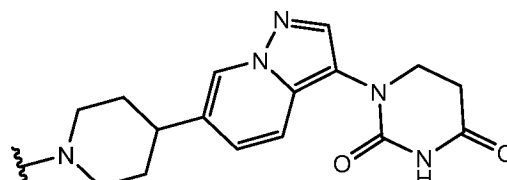
(D96)



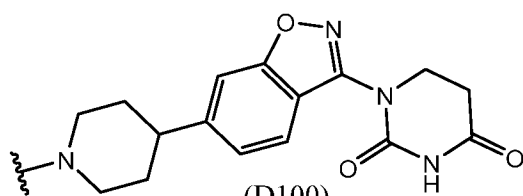
(D97)



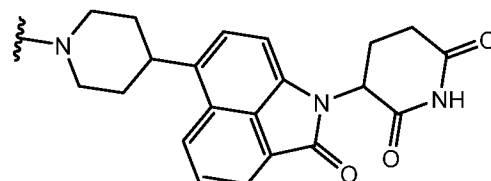
(D98)



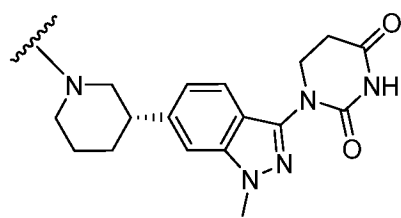
(D99)



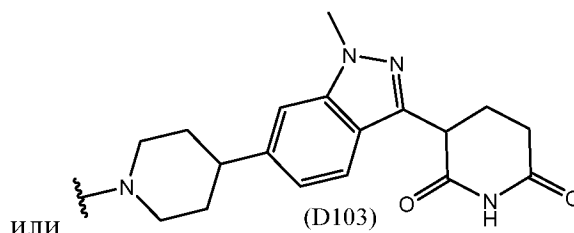
(D100)



(D101)

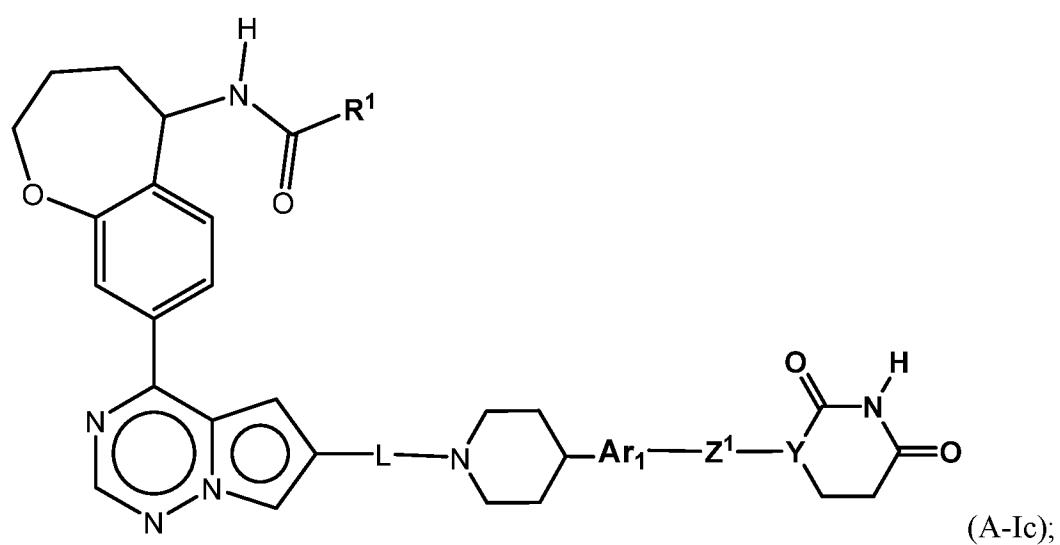
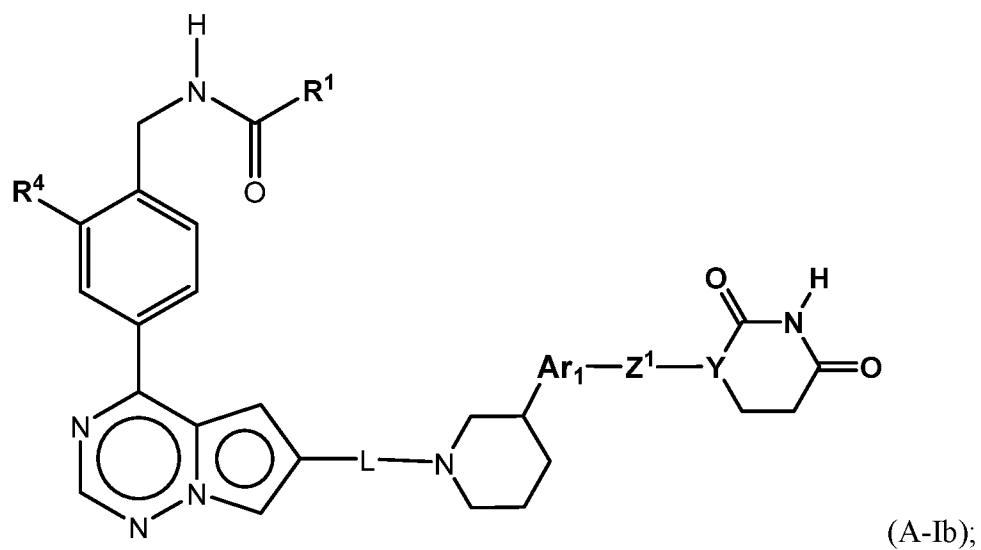
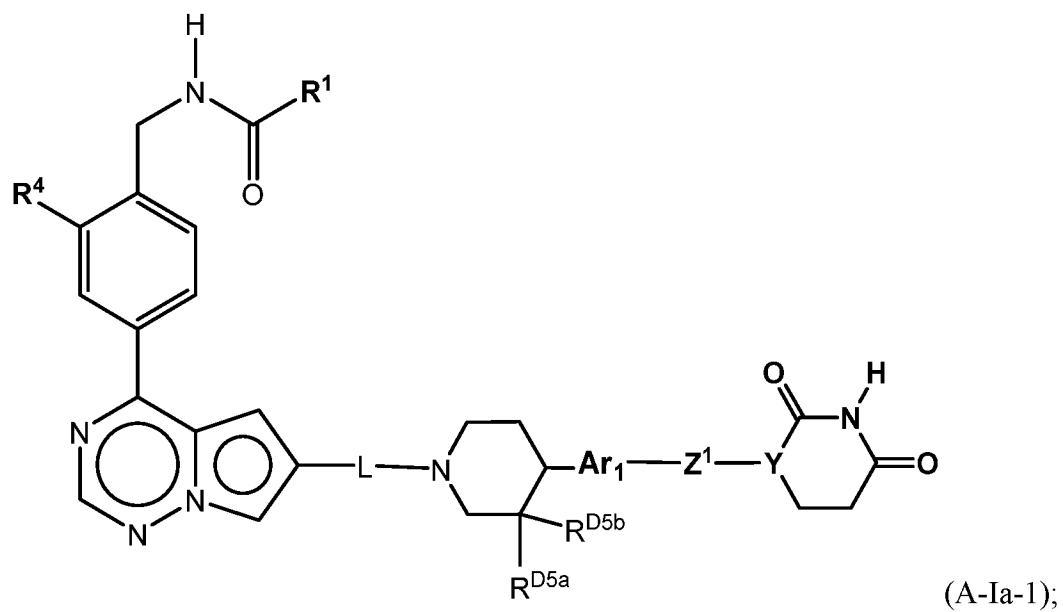


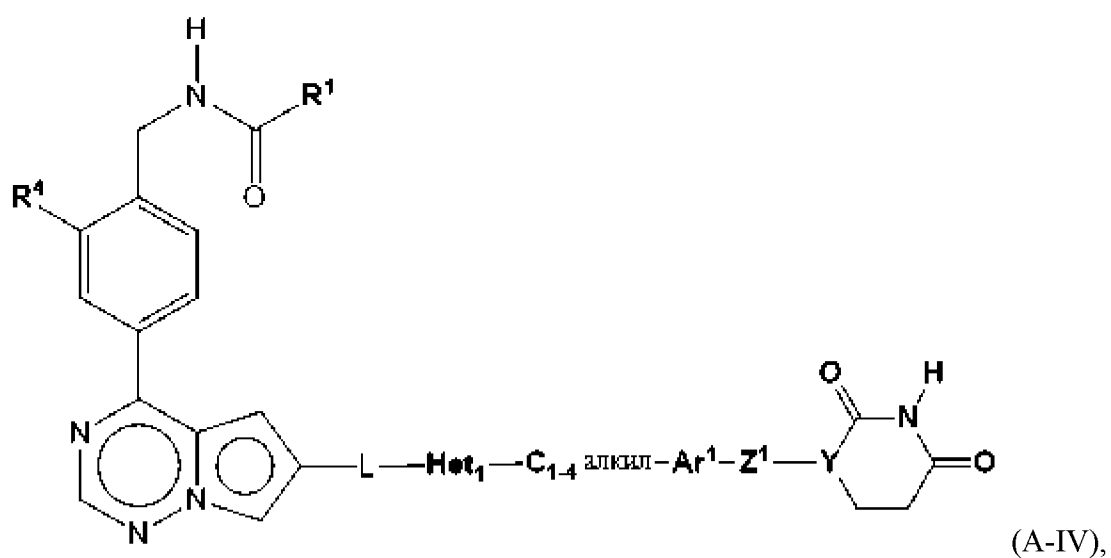
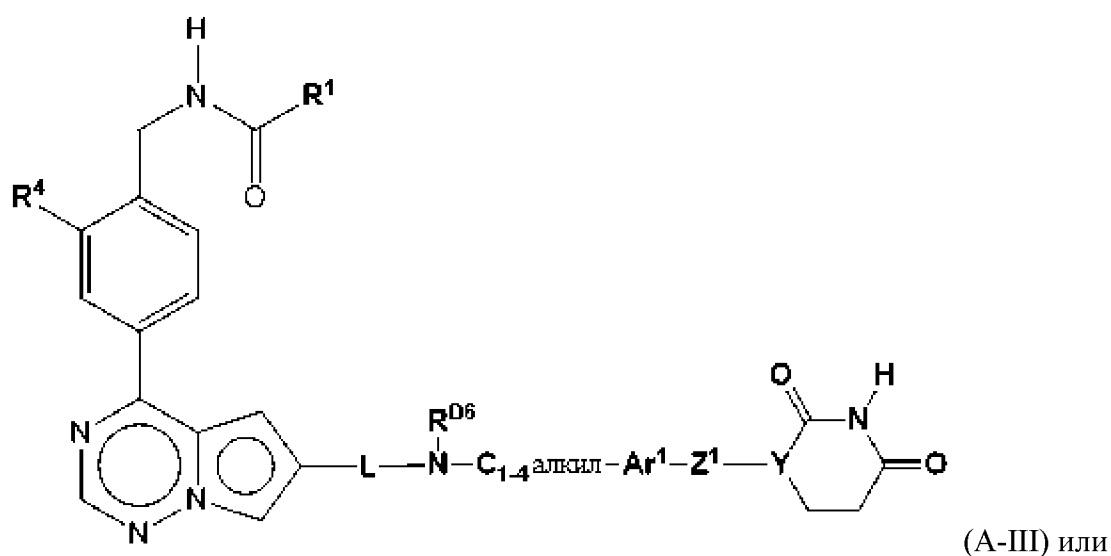
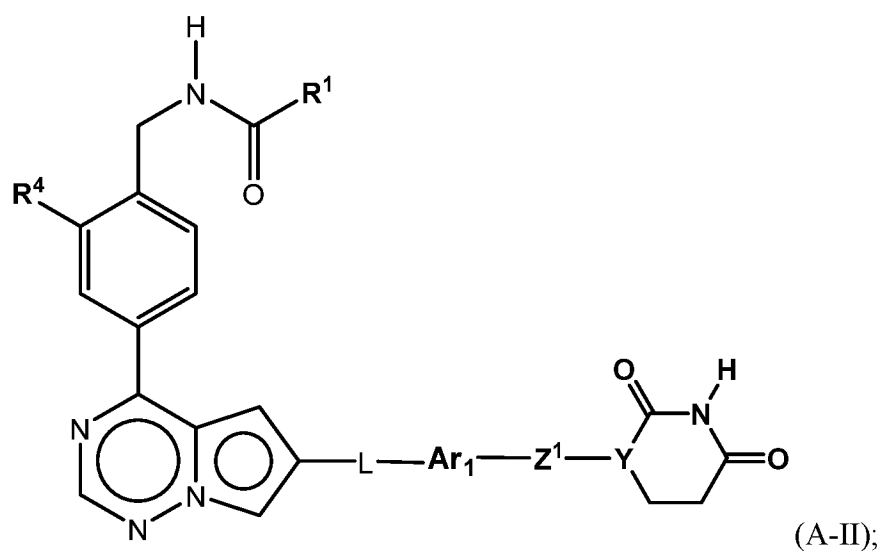
(D102)



(D103)

76. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:





или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой фенил, 1,2,4-оксадиазолил, пиразолил, триазолил, или азетидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $C_{3-6}$  циклоалкил,

необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;

$R^4$  выбран из H,  $C_{1-4}$  алкила, галогена и  $-OR^{4a}$ ;

$R^{4a}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;

$Ar^1$  представляет собой фенил, пиразол, пиразолопиридинил, пиридинил, пиридинил, пиридазинил, бензоизоксазол, бензо[*cd*]индол-2(1*H*)-онил, имидазопиридинил или индазол, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;

$Z^1$  представляет собой связь,  $CH_2$ , NH или O;

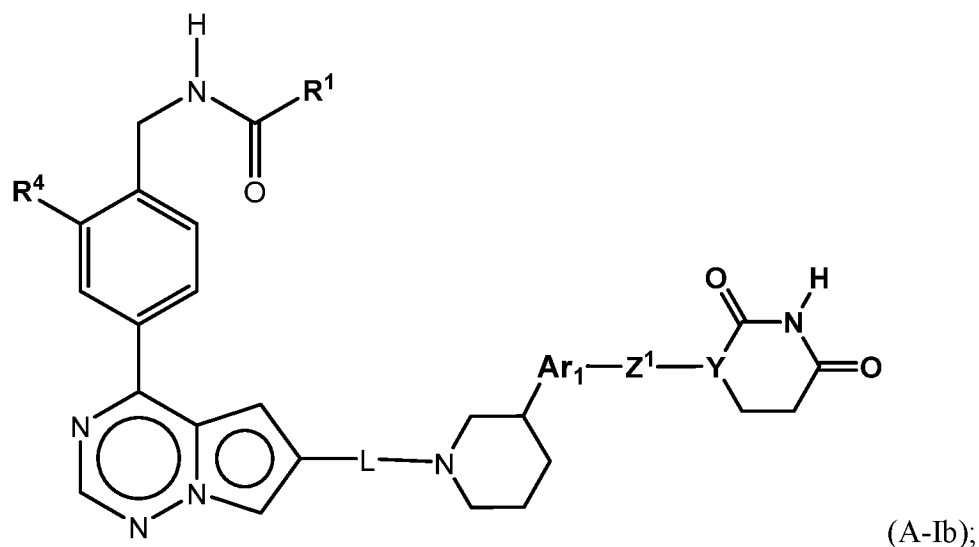
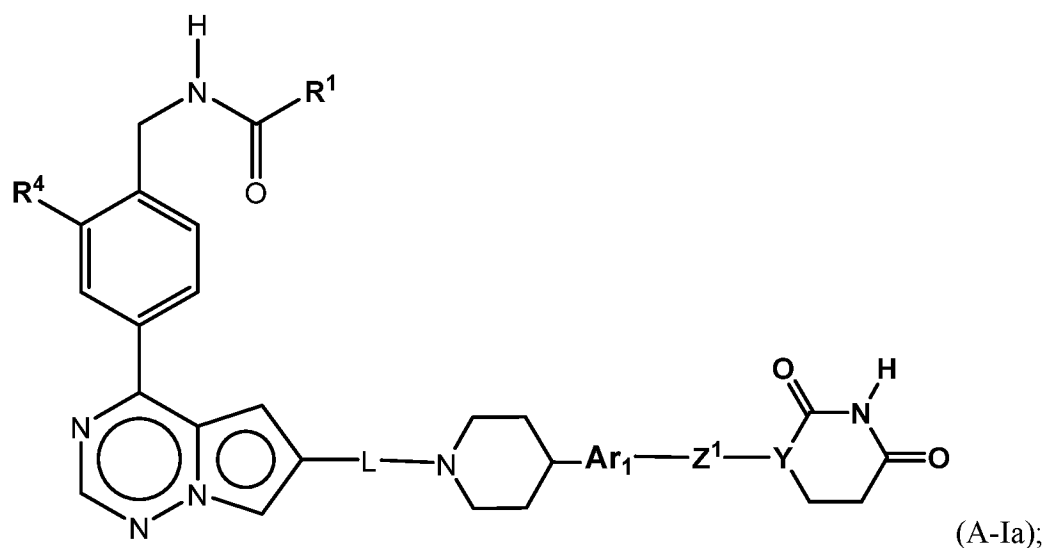
каждый  $R^{D5a}$  и  $R^{D5b}$  независимо представляет собой H, OH, F или  $-OCH_3$ ;

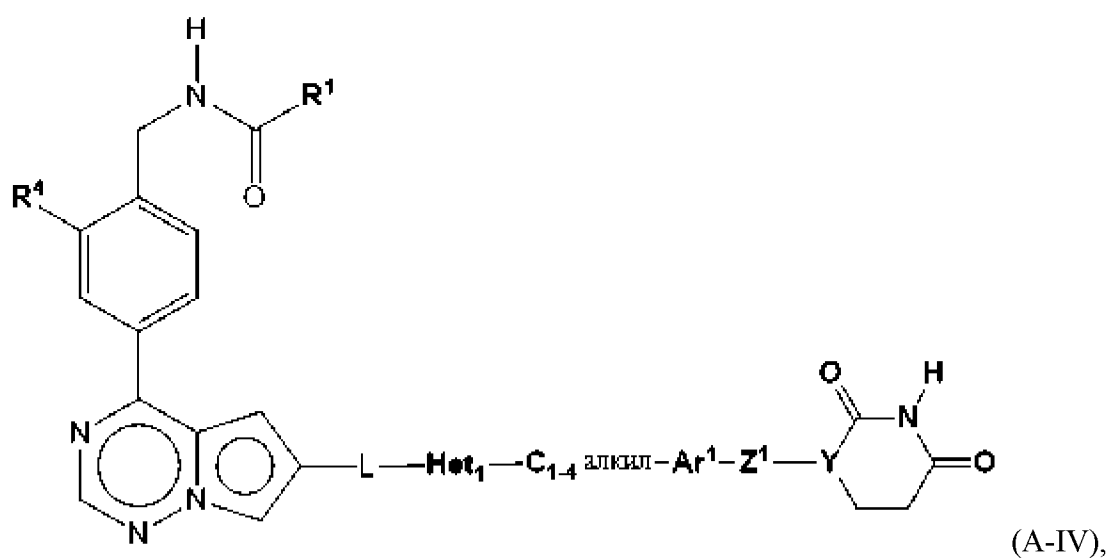
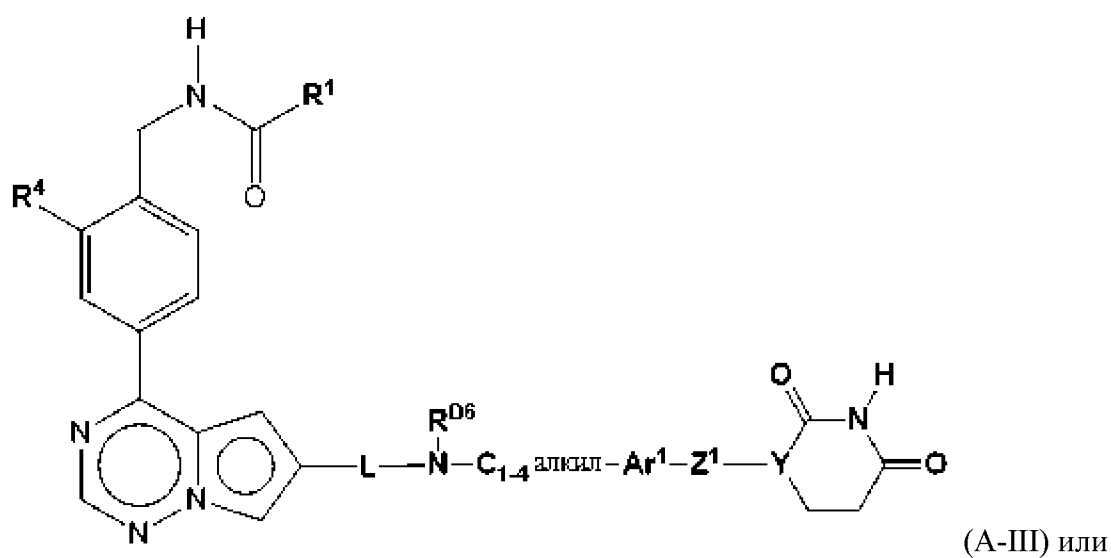
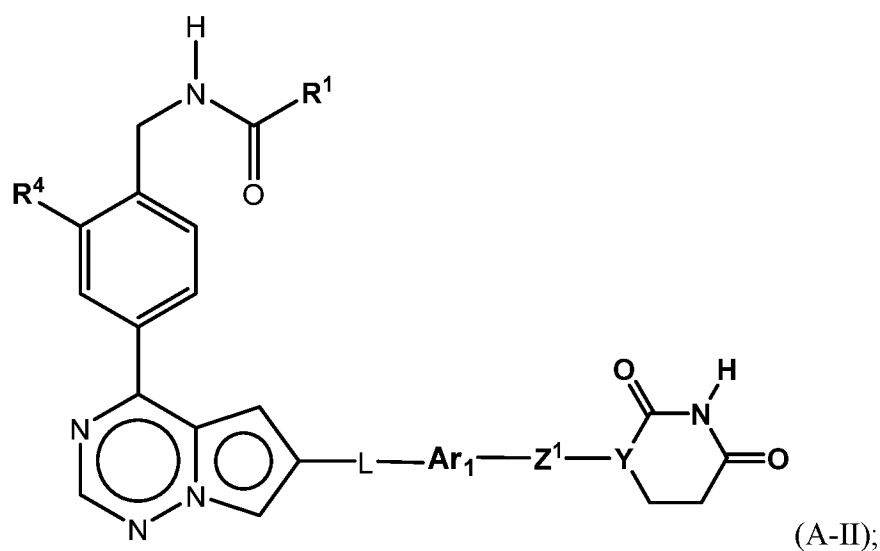
$R^{D6}$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

Het<sub>1</sub> представляет собой пиперидин или пиперазин; и

Y представляет собой CH, C(CH<sub>3</sub>) или  $-N-$ .

77. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:





или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой фенил, 1,2,4-оксадиазолил, пиразолил или азетидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $C_{3-6}$  циклоалкил,

необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;

$R^4$  выбран из H,  $C_{1-4}$  алкила, галогена и  $-OR^{4a}$ ; и

$R^{4a}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;

$Ar^1$  представляет собой фенил, пиразол, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил или индазолил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;

$Z^1$  представляет собой связь, NH или O;

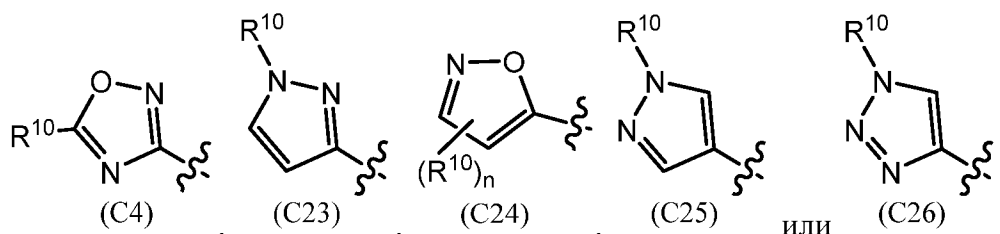
$R^{D6}$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

$Het_1$  представляет собой пиперидин или пиперазин; и

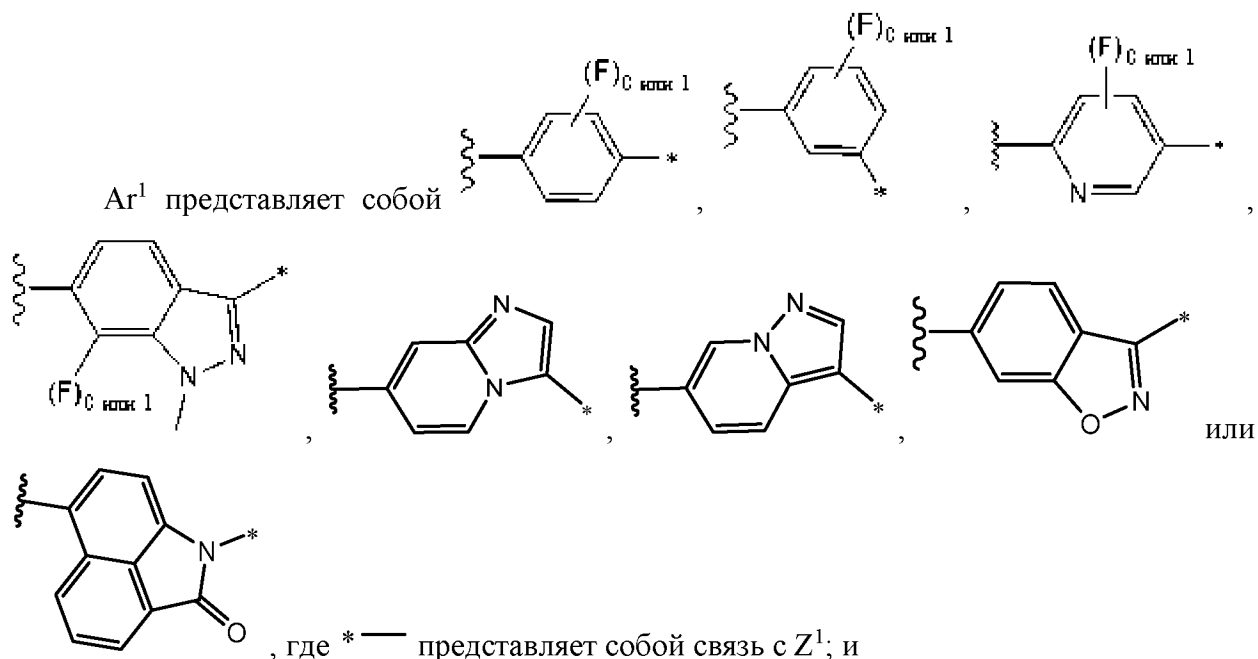
Y представляет собой CH,  $C(CH_3)$  или  $-N-$ .

78. Соединение по п. 76 или п. 77 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

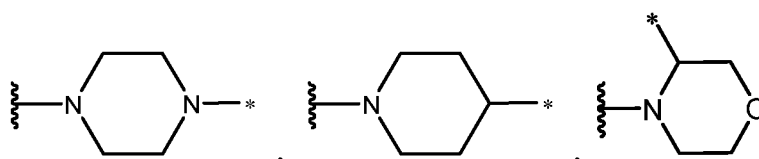
$R^1$  представлен следующей формулой:



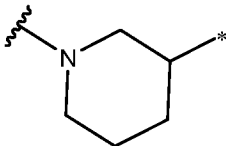
$Ar^1$  представляет собой



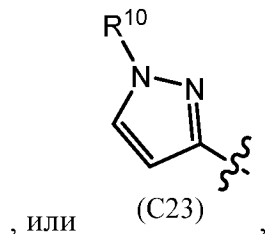
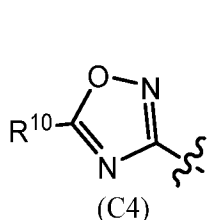
$Het_1$  представляет собой

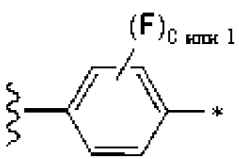
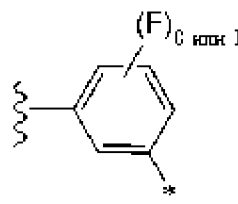
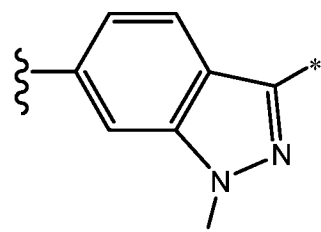




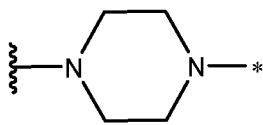
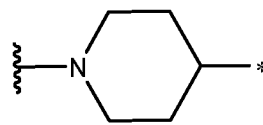
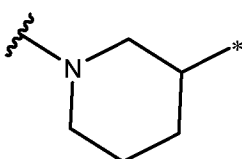
или , где \* — представляет собой связь с C<sub>1-4</sub> алкилом.

79. Соединение по п. 76 или п. 77 или его фармацевтически приемлемая соль, где: R<sup>1</sup> представлен следующей формулой:

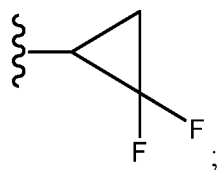


Ar<sup>1</sup> представляет собой ,  или 

где \* — представляет собой связь с Z<sup>1</sup>; и

Het<sub>1</sub> представляет собой , ,  или , где \* — представляет собой связь с C<sub>1-4</sub> алкилом.

80. Соединение по любому из пп. 76-79 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

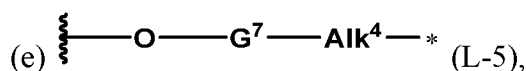
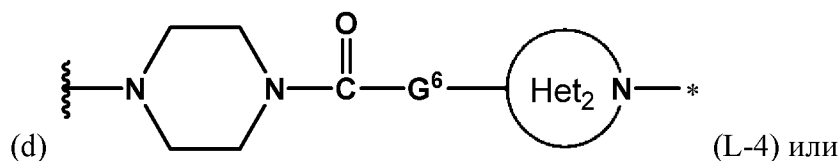
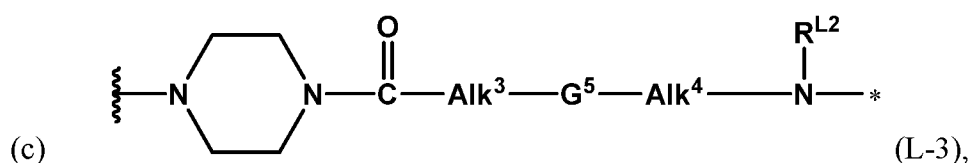
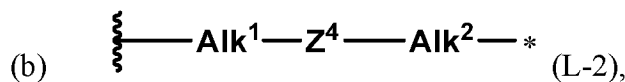
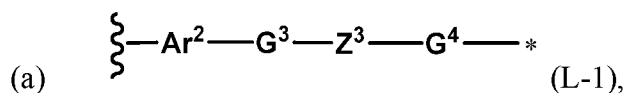


R<sup>10</sup> представляет собой -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> или

R<sup>4</sup> представляет собой F или -CH<sub>3</sub>; и

Y представляет собой CH или N.

81. Соединение по любому из пп. 1-80 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представлен следующей формулой:



Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, нафтил, фенил, конденсированный с 5- или 6-членным гетероциклом, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R<sup>L1</sup>;

G<sup>3</sup> представляет собой связь, C<sub>1-6</sub> алкил, -O- или -O-C<sub>1-6</sub>алкил-O-;

Z<sup>3</sup> представляет собой связь, -NR<sup>L2</sup>-, -O-, -C(=O)-, C<sub>4-6</sub> циклоалкил, фенил, 4-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где каждый фенил, 4-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл и 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 R<sup>L1</sup>;

G<sup>4</sup> представляет собой связь или C<sub>1-8</sub> алкил,

R<sup>L1</sup> в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> галогеналкил или C<sub>1-4</sub> алкокси;

R<sup>L2</sup> представляет собой H или C<sub>1-3</sub> алкил;

Alk<sup>1</sup> представляет собой связь, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>2-4</sub> алкинил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил, где каждый C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>2-4</sub> алкинил и C<sub>3-6</sub> циклоалкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

Z<sup>4</sup> представляет собой связь, -O-, -NR<sup>L2</sup> или 4-10-членный насыщенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

Alk<sup>2</sup> представляет собой связь или C<sub>1-8</sub> алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;

G<sup>5</sup> представляет собой связь, фенил, нафтил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-10-

членный моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, 3-10-членный моноциклический или бициклический насыщенный карбоцикл или  $-(O-CH_2-CH_2)_t-$ , где каждый фенил, нафтил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-10-членный моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, 3-10-членный моноциклический и бициклический насыщенный карбоцикл необязательно замещен 1-3  $R^{L1}$ ;

$t$  представляет собой целое число от 2 до 8;



$Alk^3$  представляет собой связь или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или  $C_{3-6}$  циклоалкил;

$Alk^4$  представляет собой связь или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;

$G^6$  представляет собой связь,  $C_{1-6}$  алкил или  $-C_{1-4}$  алкил- $NH-C(=O)-^{**}$ , где  $-^{**}$  представляет собой связь с  $Het_2$ ;

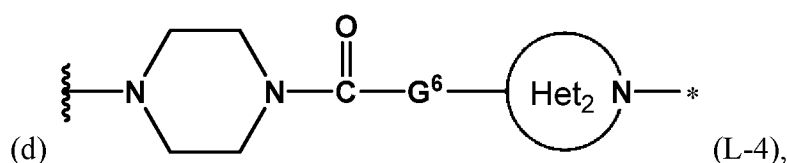
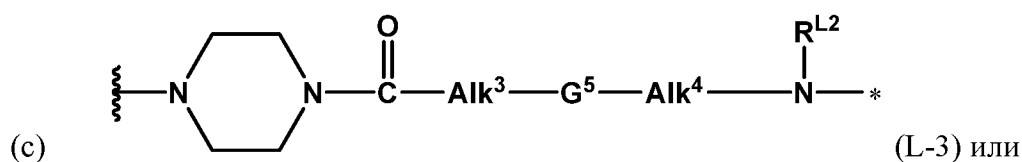
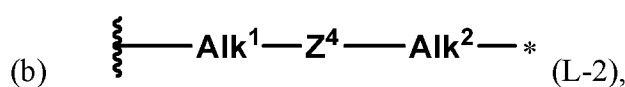
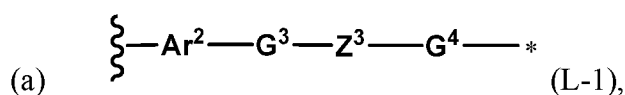
$Het_2$  представляет собой 4-10-членный насыщенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

$G^7$  представляет собой  $C_{3-7}$  циклоалкил;

\*  представляет собой связь с DSM;  представляет собой связь с ВТК

при условии, что для формулы (L-2) один из  $Alk^1$  и  $Alk^2$  не представляет собой связь; и для формулы (L-3) по меньшей мере один из  $Alk^3$ ,  $G^5$  и  $Alk^4$  не представляет собой связь.

82. Соединение по любому из пп. 1-80 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представлен следующей формулой:



$Ar^2$  представляет собой фенил, нафтил, фенил, конденсированный с 5- или 6-членным гетероциклом, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3  $R^{L1}$ ;

$G^3$  представляет собой связь,  $C_{1-6}$  алкил, -O- или -O- $C_{1-6}$ алкил-O-;

$Z^3$  представляет собой связь, -NR<sup>L2</sup>-, -O-, -C(=O)-,  $C_{4-6}$  циклоалкил, фенил, 4-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл или 5-6-членный моноциклический гетероарил, где каждый фенил, 4-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл и 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 R<sup>L1</sup>;

$G^4$  представляет собой связь или  $C_{1-8}$  алкил,

R<sup>L1</sup> в каждом случае независимо представляет собой H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил или  $C_{1-4}$  алкокси;

R<sup>L2</sup> представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил;

Alk<sup>1</sup> представляет собой связь,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкинил или  $C_{3-6}$  циклоалкил, где каждый  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкинил и  $C_{3-6}$  циклоалкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

$Z^4$  представляет собой связь, -O- , -NR<sup>L2</sup> или 4-10-членный насыщенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

Alk<sup>2</sup> представляет собой связь или  $C_{1-8}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;

$G^5$  представляет собой связь, фенил, нафтил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-10-членный моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, 3-10-членный моноциклический или бициклический насыщенный карбоцикл или -(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, где каждый фенил, нафтил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-10-членный моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, 3-10-членный моноциклический и бициклический насыщенный карбоцикл необязательно замещен 1-3 R<sup>L1</sup>;


t представляет собой целое число от 2 до 8;

Alk<sup>3</sup> представляет собой связь или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или  $C_{3-6}$  циклоалкил;

Alk<sup>4</sup> представляет собой связь или  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена;

$G^6$  представляет собой связь,  $C_{1-6}$  алкил или - $C_{1-4}$  алкил-NH-C(=O)-\*\*, где -\*\* представляет собой связь с Het<sub>2</sub>;

Het<sub>2</sub> представляет собой 4-10-членный насыщенный моноциклический или бициклический гетероцикл;

\* — представляет собой связь с DSM;  представляет собой связь с ВТК

при условии, что для формулы (L-2) один из Alk<sup>1</sup> и Alk<sup>2</sup> не представляет собой связь; и для формулы (L-3) по меньшей мере один из Alk<sup>3</sup>,  $G^5$  и Alk<sup>4</sup> не представляет собой связь.

83. Соединение по п. 81 или п. 82 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Ar^2$  представляет собой фенил, нафтил, пиридинил, пиримидинил, пиразолил, тиазолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, имидазолтиазолил, имидазопиридинил, индазолил, тиенопиридинил,  $2\lambda^2$ -изоиндолинил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил или 3,4-дигидро-1H- $2\lambda^2$ -изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2  $R^{L1}$ ;

$Z^3$  представляет собой связь,  $-NR^{L2}$ -,  $-O$ -,  $-C(=O)$ -, циклобутил, пиперазинил или пиразолил;

$G^5$  представляет собой фенил, нафтил, циклопропил, циклобутил, циклогексил, тетрагидрофуранил, азетидинил, оксазолил, пиразолил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2  $R^{L1}$ ;

$Z^4$  представляет собой связь,  $-O$ -,  $-NR^{L2}$ -, азаспиро[3.3]гептанил или пиперазинил; и

$Het_2$  представляет собой азаспиро[5.5]ундеканил, азаспиро[2.4]гептанил, азаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[3.4]октанил, 6-оксаазаспиро[3.4]октанил, гексагидро-2H-тиено[2,3-с]пирролил-1,1-диоксид, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил или азепанил.

84. Соединение по п. 81 или п. 82 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Ar^2$  представляет собой фенил, нафтил, пиридинил, пиримидинил, тиазолил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, имидазолтиазолил, имидазопиридинил, индазолил, тиенопиридинил,  $2\lambda^2$ -изоиндолинил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил или 3,4-дигидро-1H- $2\lambda^2$ -изохинолинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2  $R^{L1}$ ;

$Z^3$  представляет собой связь,  $-NR^{L2}$ -,  $-O$ -,  $-C(=O)$ -, циклобутил, пиперазинил или пиразолил;

$G^5$  представляет собой фенил, нафтил, циклопропил, циклобутил, циклогексил, тетрагидрофуранил, азетидинил, оксазолил, пиразолил или пиридинил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2  $R^{L1}$ ;

$Z^4$  представляет собой связь,  $-O$ -,  $-NR^{L2}$ -, азаспиро[3.3]гептанил или пиперазинил; и

$Het_2$  представляет собой азаспиро[5.5]ундеканил, азаспиро[2.4]гептанил, азаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[3.4]октанил, 6-оксаазаспиро[3.4]октанил, гексагидро-2H-тиено[2,3-с]пирролил-1,1-диоксид, пирролидинил, морфолинил, пиперидинил или азепанил.

85. Соединение по любому из пп. 81-84 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



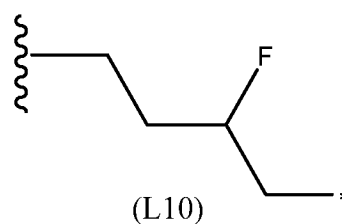
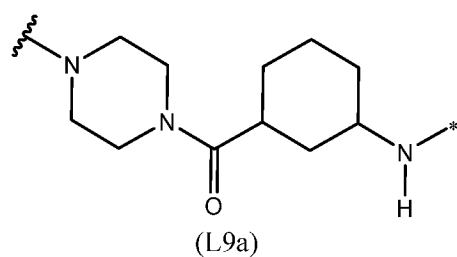
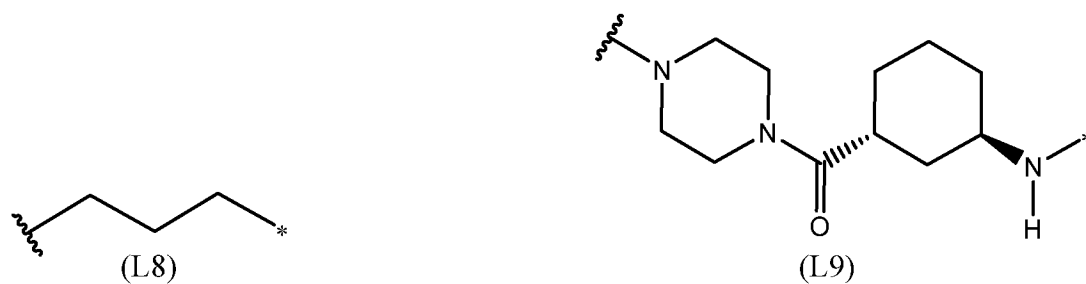
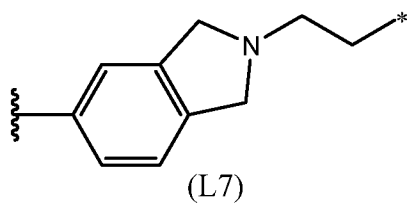
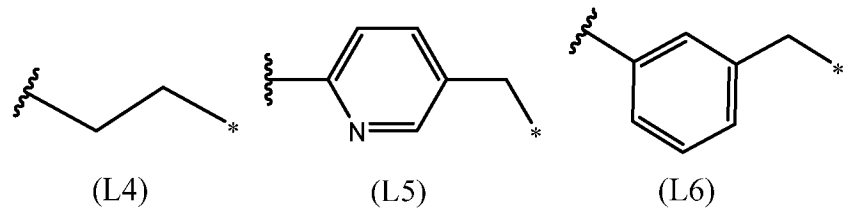
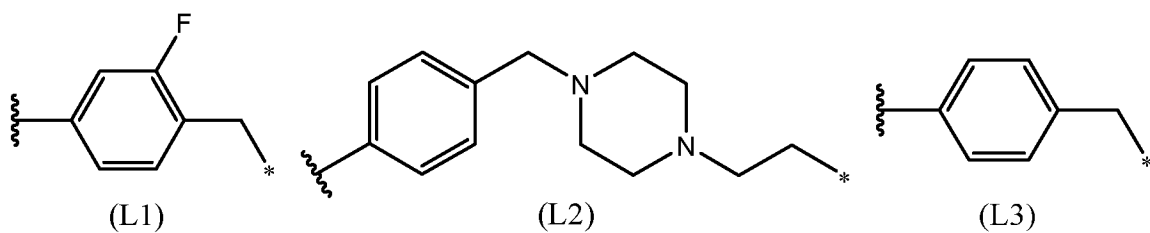
гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена;

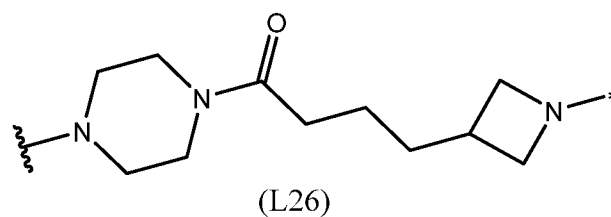
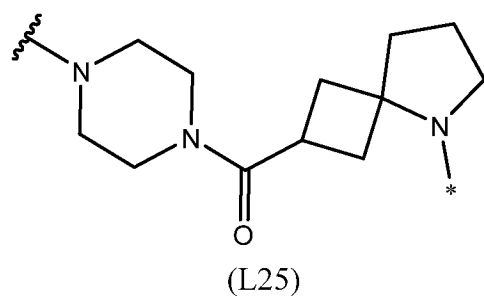
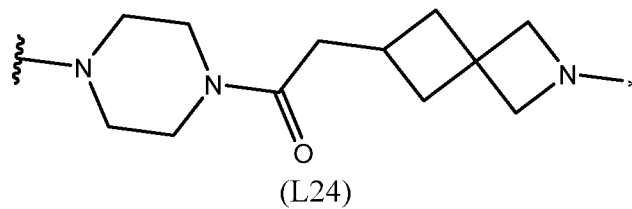
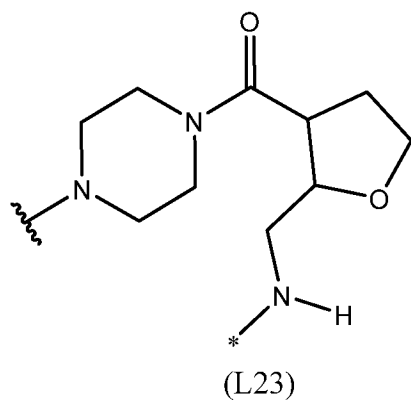
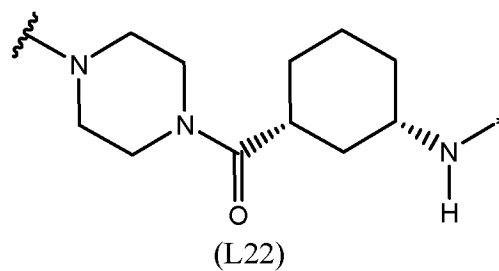
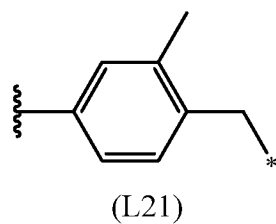
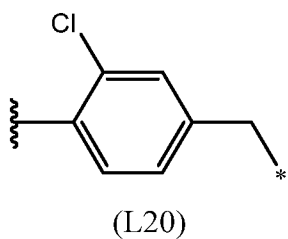
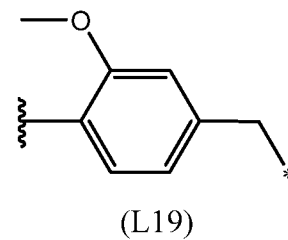
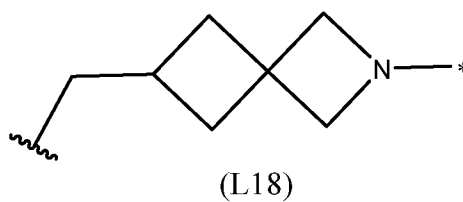
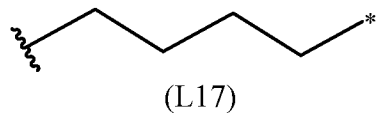
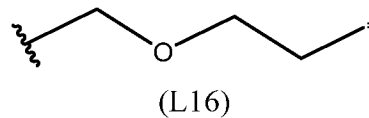
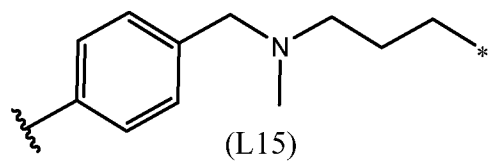
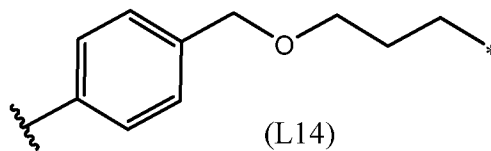
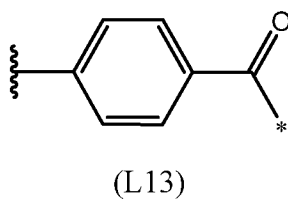
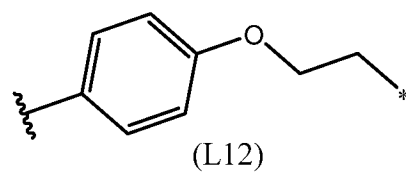
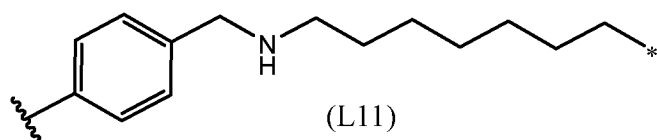
s1 равен 0 или представляет собой целое число от 1 до 4;

s2 равен 0 или представляет собой целое число от 1 до 4.

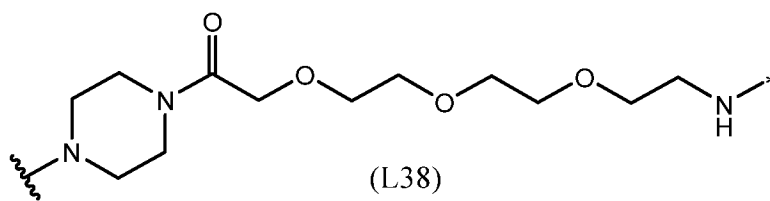
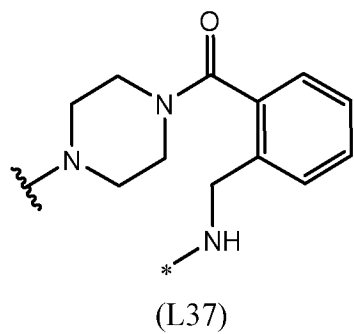
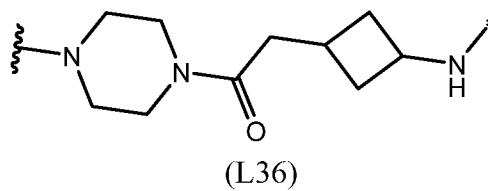
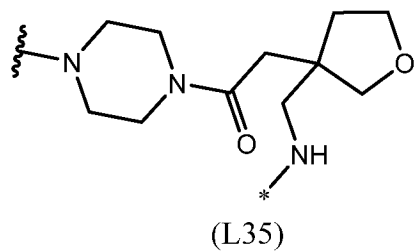
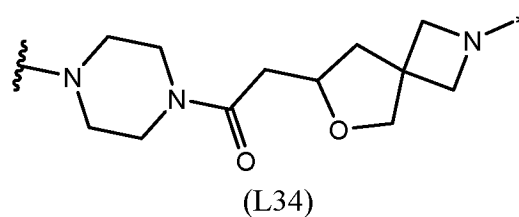
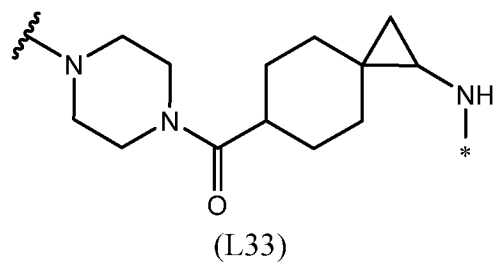
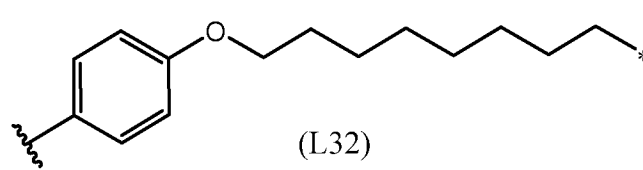
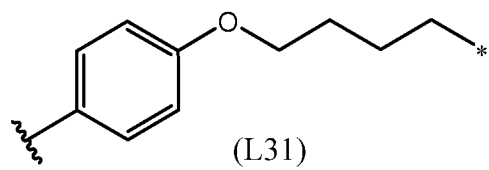
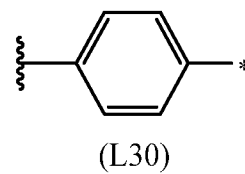
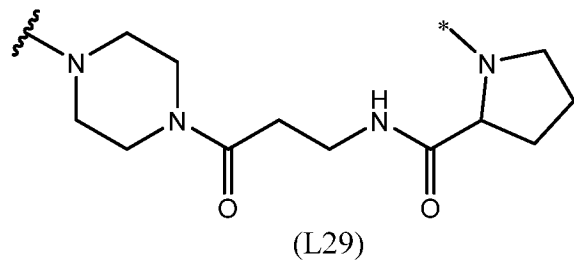
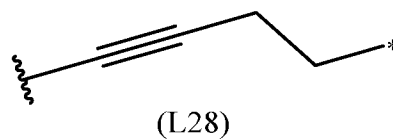
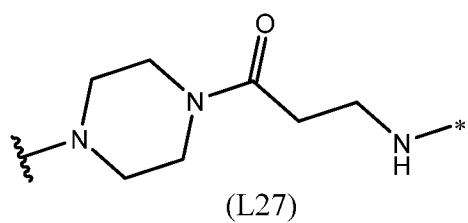
88. Соединение по п. 86 или п. 87, где  $Ar^2$  представляет собой пиперазинил, фенил, пиридин, пиримидин или  $2\lambda^2$ -изоиндолин, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 F.

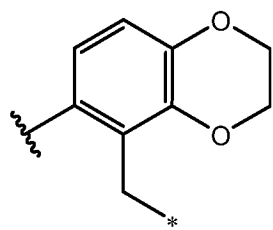
89. Соединение по любому из пп. 1-80 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представлен любым из следующего:



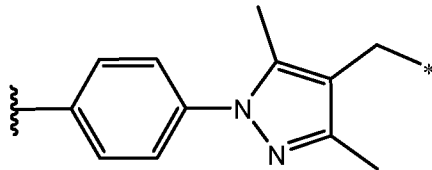




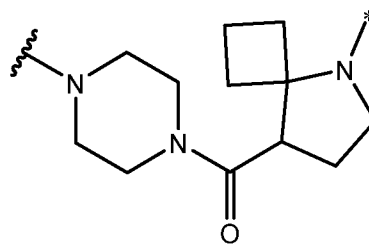




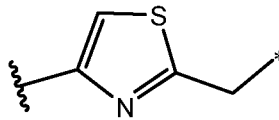
(L39)



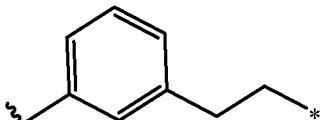
(L40)



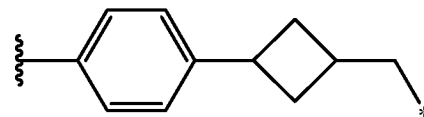
(L41)



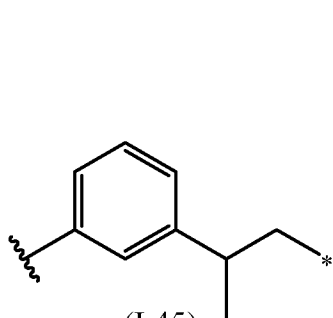
(L42)



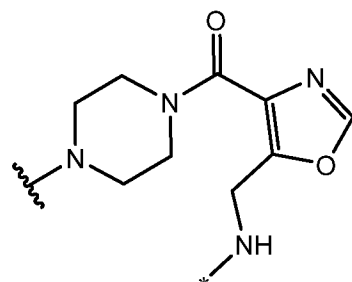
(L43)



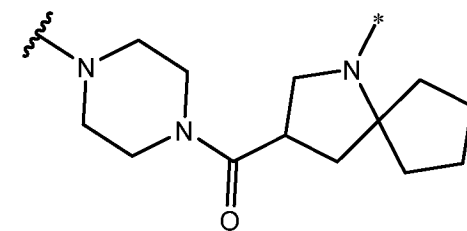
(L44)



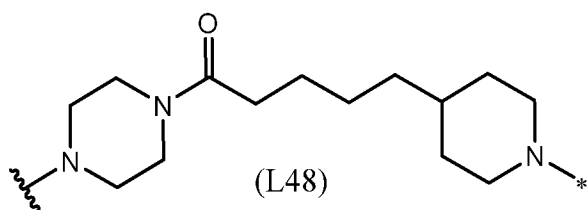
(L45)



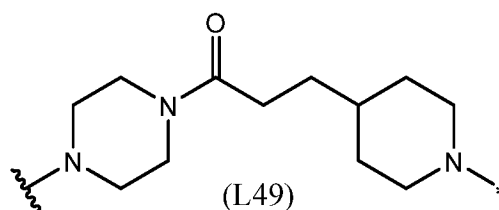
(L46)



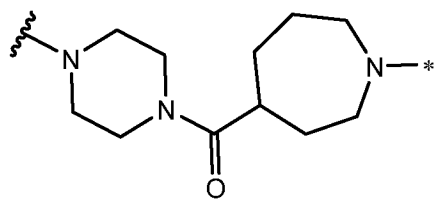
(L47)



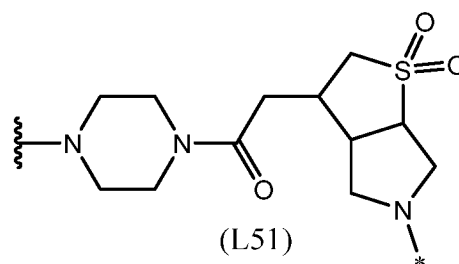
(L48)



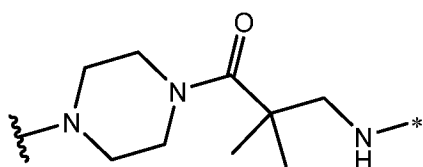
(L49)



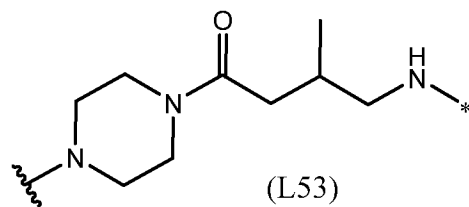
(L50)



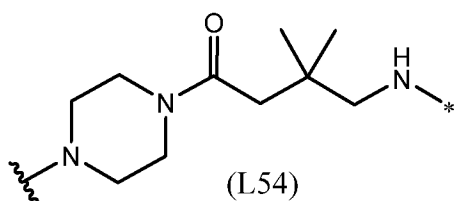
(L51)



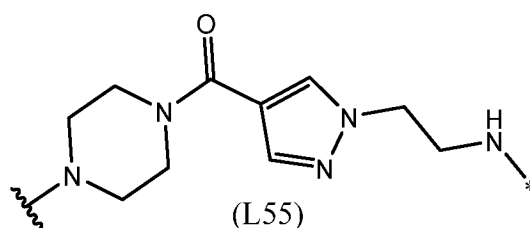
(L52)



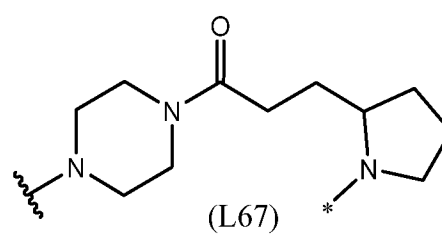
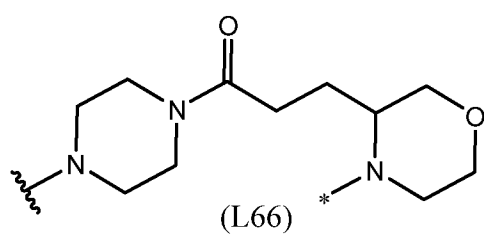
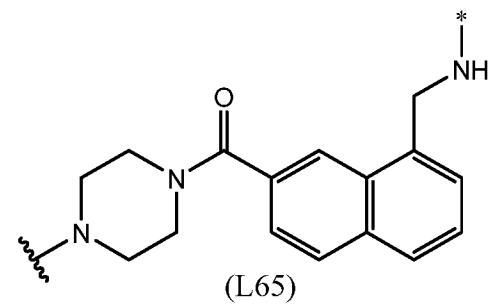
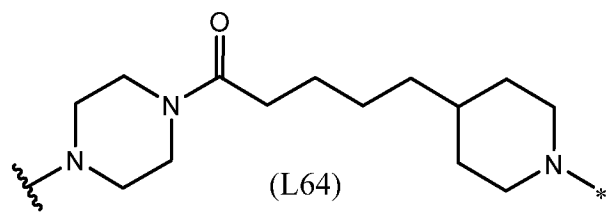
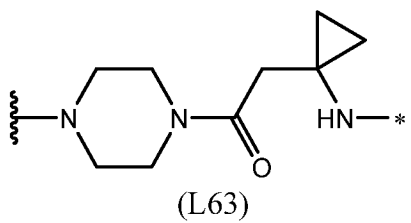
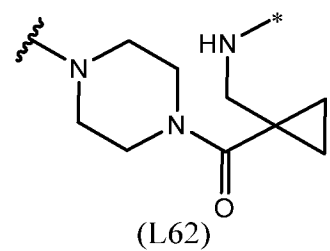
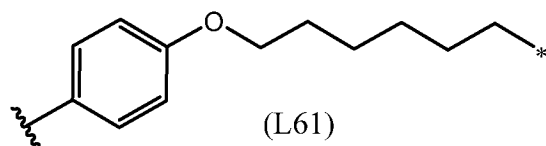
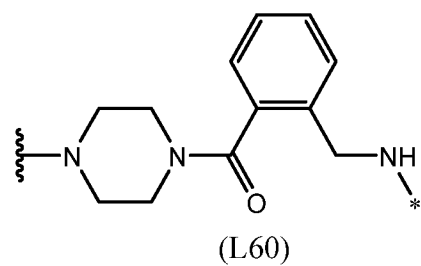
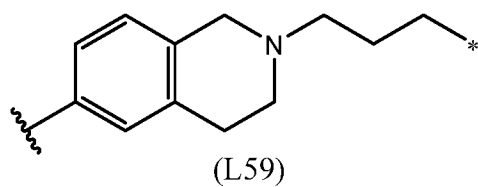
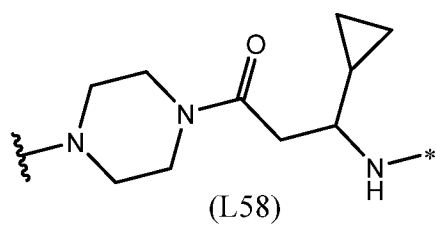
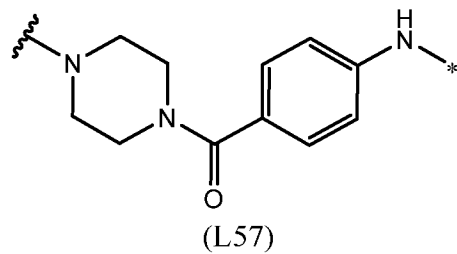
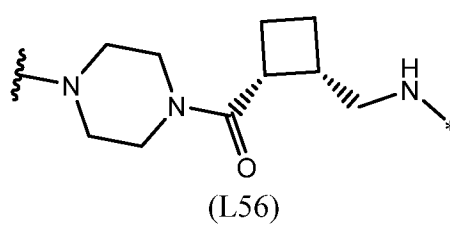
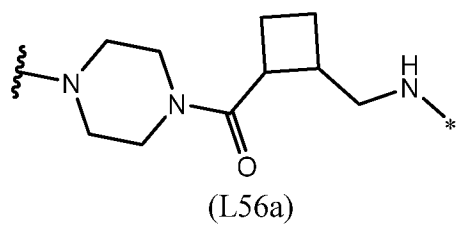
(L53)

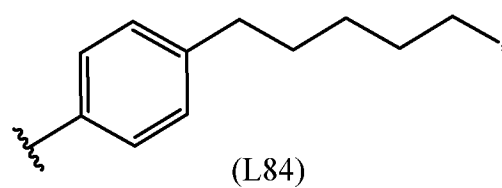
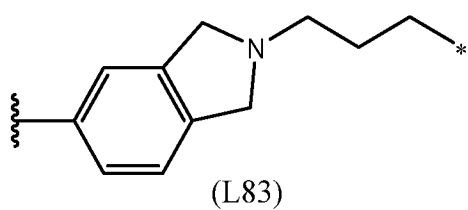
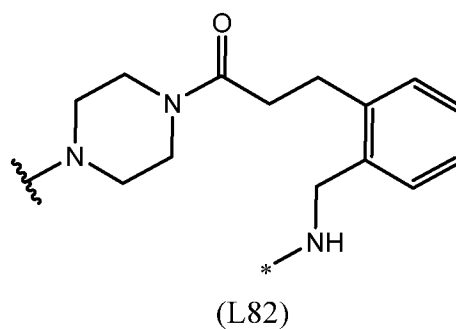
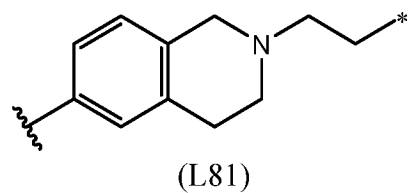
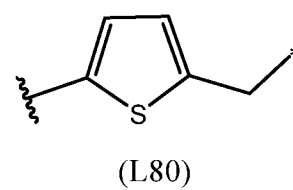
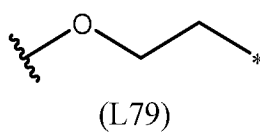
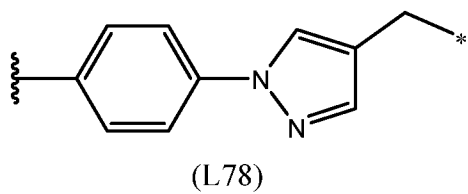
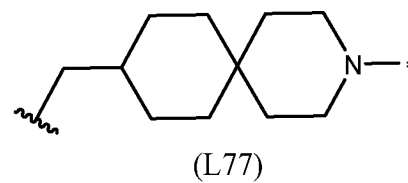
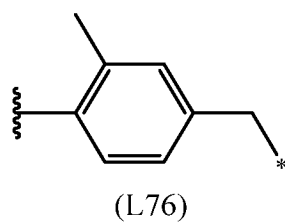
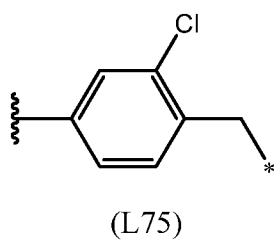
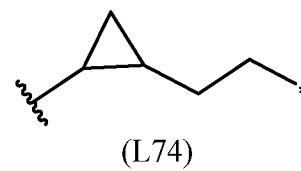
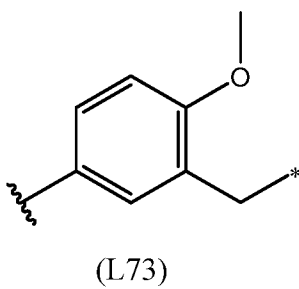
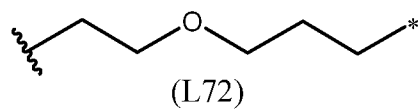
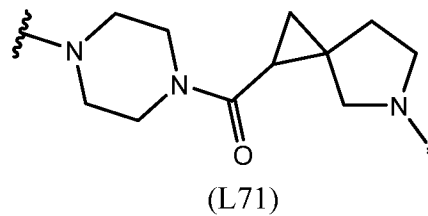
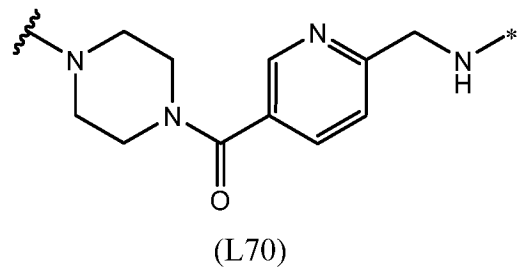
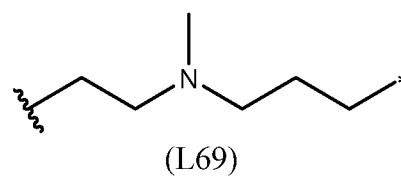
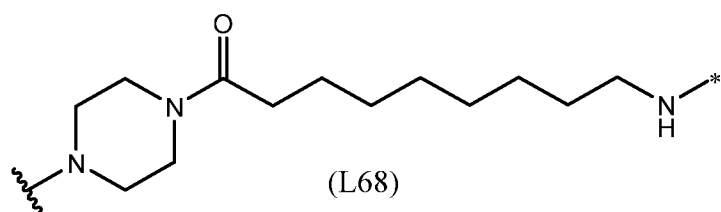


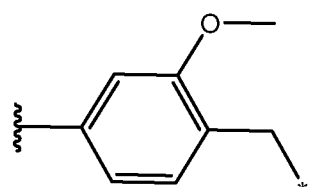
(L54)



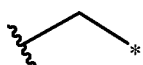
(L55)



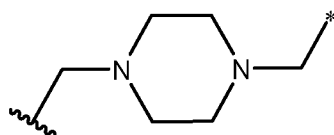




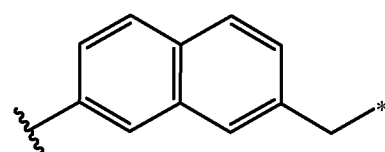
(L85)



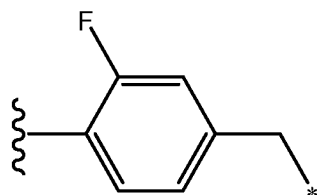
(L86)



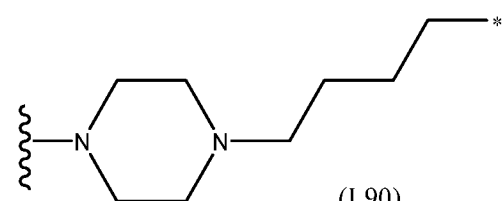
(L87)



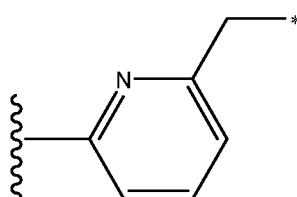
(L88)



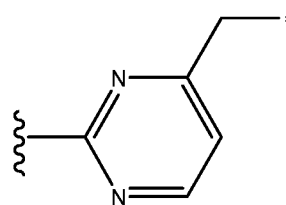
(L89)



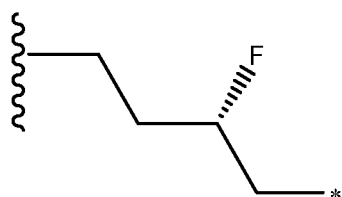
(L90)



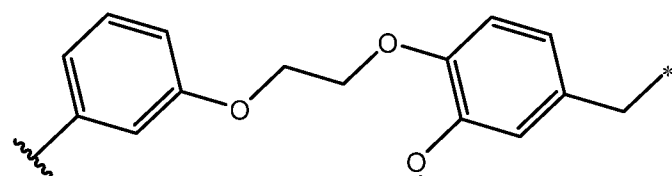
(L91)



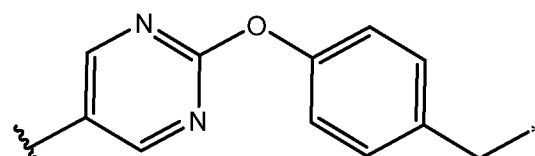
(L92)



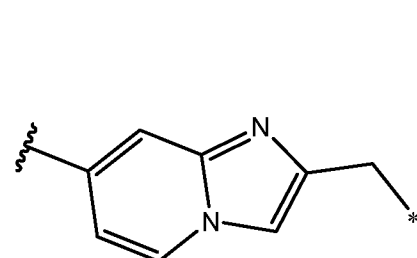
(L93)



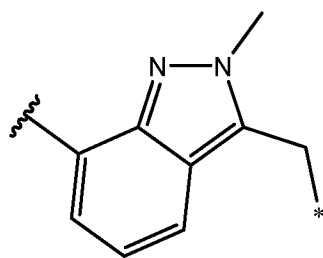
(L94)



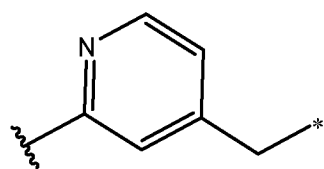
(L95)



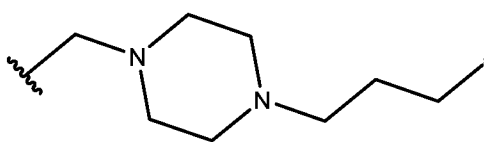
(L96)



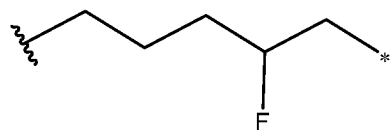
(L97)



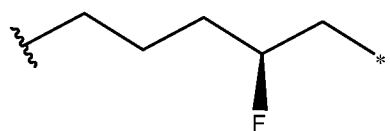
(L98)



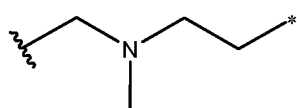
(L99)



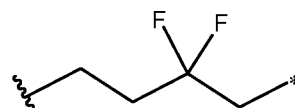
(L100a)



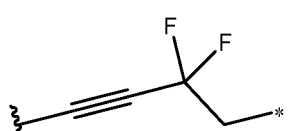
(L100)



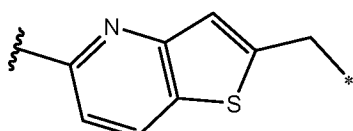
(L101)



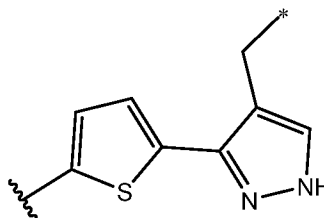
(L102)



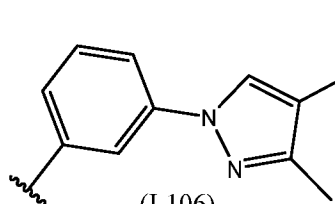
(L103)



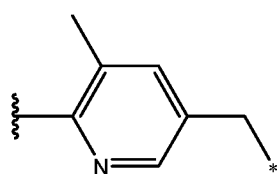
(L104)



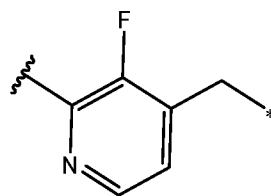
(L105)



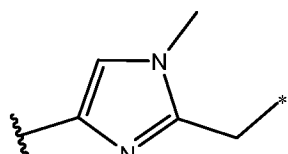
(L106)



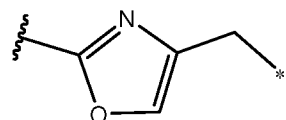
(L107)



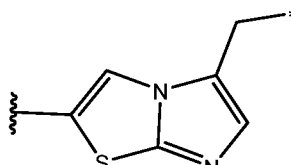
(L108)



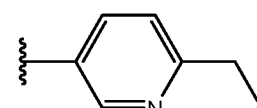
(L109)



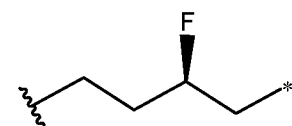
(L110)



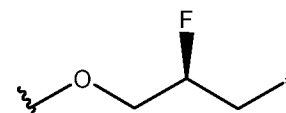
(L111)



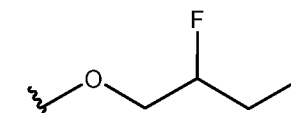
(L112)



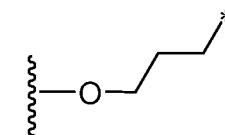
(L113)



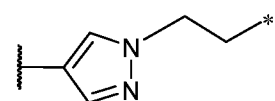
(L114)



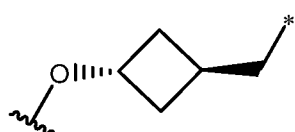
(L114a)



(L115)



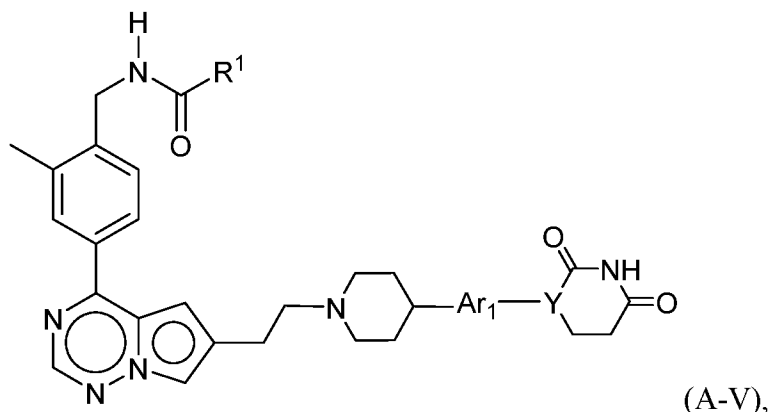
(L116)



(L117)

или

90. Соединение по п. 1, где соединение представлено следующей формулой:



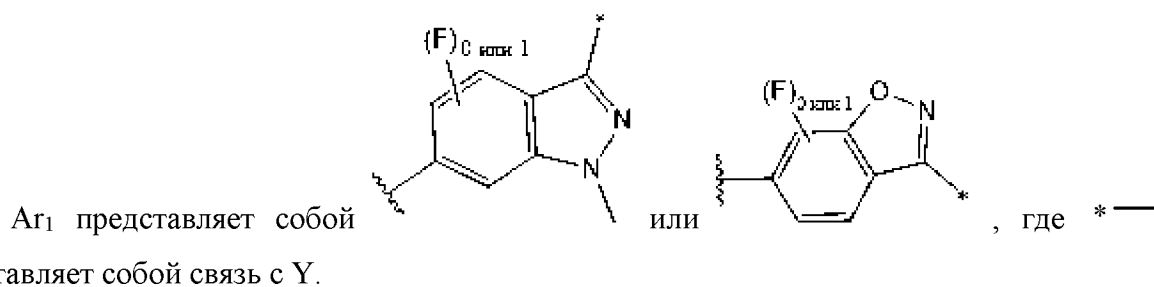
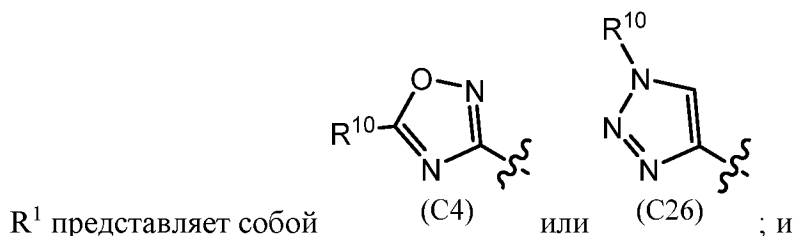
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой 1,2,4-оксадиазолил или триазолил, каждый из которых замещен  $R^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

$Y$  представляет собой N или  $CH_2$ ; и

$Ar_1$  представляет собой индозолил или бензоизоксазолил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_{1-2}$ алкила.

91. Соединение по п. 90 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



92. Соединение по п. 90 или п. 91 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-C(CH_3)_3$ .

93. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–92 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

94. Способ лечения расстройства, отвечающего на деградацию и/или ингибирование тирозинкиназы Брутона, у субъекта, предусматривающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-92 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 93.
95. Способ по п. 94, в котором расстройство представляет собой аутоиммунное расстройство.
96. Способ по п. 95, в котором аутоиммунное расстройство представляет собой множественный склероз.
97. Способ по п. 94, в котором расстройство представляет собой ревматоидный артрит.
98. Способ по п. 94, в котором расстройство представляет собой системную красную волчанку.
99. Способ по п. 94, в котором расстройство представляет собой атопический дерматит.
100. Способ по п. 94, в котором расстройство представляет собой рак.
101. Способ по п. 94, в котором расстройство представляет собой лейкоз или лимфому.