

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490174 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.23(22) Дата подачи заявки
2022.07.07(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКОВ IRAK4

(31) 63/219,160; 63/354,017

(32) 2021.07.07; 2022.06.21

(33) US

(86) PCT/US2022/073522

(87) WO 2023/283610 2023.01.12

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН МА ИНК.; С4
ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Гукиан Кевин М., Петерсон Эмили
Анне, Гао Фанг, Эванс Райан, Стефан
Эрик, Яп Джереми Л., Андерсон Кори
Дон, О'Шеа Морган Велзель, Ахн
Джае Янг, Насвешук Кристофер Дж.,
Хендерсон Джэймс А. (US)

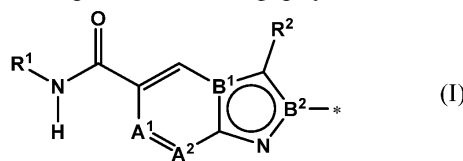
(74) Представитель:

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

(57) Данное изобретение относится к соединениям формулы (A)



или их фармацевтически приемлемым солям, причем DSM представляет собой сигнальный фрагмент деградации, который ковалентно присоединен к линкеру L, при этом L представляет собой линкер, который ковалентно присоединяет IRAK к DSM; и IRAK представляет собой фрагмент, связывающий IRAK4, представленный формулой



который ковалентно присоединен к линкеру L; в котором все переменные определены в данной заявке. Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, способны активировать селективное убиквитинирование белков IRAK4 через пути убиквитин-протеасома (UPP) и вызывать деградацию белков IRAK4. Данное изобретение также предлагает способы лечения расстройств, реагирующих на модуляцию активности IRAK4 и/или деградацию IRAK4, с помощью по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе.

202490174 A1

202490174

A1

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКОВ IRAK4

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке заявлен приоритет по предварительным заявкам на патент США под номерами 63/219160, поданной 7 июля 2021 г., и 63/354017, поданной 21 июня 2022 г. Полное описание вышеуказанных заявок включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Предложены определенные агенты, которые нацелены на деградацию киназы 4, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), и способы получения и применения таких агентов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Деградация белка представляет собой строго регулируемый и важный процесс, который поддерживает клеточный гомеостаз. Селективная идентификация и удаление поврежденных, неправильно упакованных или избыточных белков достигается посредством убиквитин-протеасомного пути (UPP). UPP играет центральную роль в регуляции почти всех клеточных процессов, включая обработку антигенов, апоптоз, биогенез органелл, клеточный цикл, транскрипцию и репарацию ДНК, дифференцировку и развитие, иммунный ответ и воспаление, нервную и мышечную дегенерацию, морфогенез нейронных сетей, модуляцию рецепторов клеточной поверхности, ионных каналов и секреторного пути, реакцию на стресс и внеклеточные модуляторы, биогенез рибосом и вирусную инфекцию.

Ковалентное присоединение нескольких молекул убиквитина с помощью убиквитинлигазы E3 к терминальному остатку лизина маркирует белок для протеасомной деградации, где белок расщепляется на небольшие пептиды и, в конечном итоге, на составляющие его аминокислоты, которые служат строительными блоками для новых белков. Существует более 600 убиквитинлигаз E3, которые способствуют убиквитинированию различных белков *in vivo*, которые можно разделить на четыре семейства: E3 HECT-домен, E3 U-бокс, мономерные RING E3 и многосубъединичные E3.

Известно, что убиквитин-протеасомный путь (UPP) можно использовать для терапевтического вмешательства с использованием химерных соединений, способных активировать убиквитинирование целевого белка, где химерное соединение содержит элемент, связывающий целевой белок, который ковалентно связан с элементом

распознавания убиквитинирования. Такие химерные соединения, которые способны связывать целевой белок и убиквитинлигазу, могут вызывать избирательную деградацию целевого белка посредством UPR. Открытие, например, того, что талидомид связывается с убиквитинлигазой цереблон E3, привело к исследованию возможности включения талидомида и некоторых его производных в химерные соединения для целенаправленной деградации белков.

Протеинкиназы представляют собой большое мультигенное семейство, состоящее из более чем 500 белков, которые играют решающую роль в развитии и лечении ряда заболеваний человека в онкологии, неврологии и иммунологии. Киназы катализируют фосфорилирование белков, липидов, сахаров, нуклеозидов и других клеточных метаболитов и играют ключевую роль во всех аспектах физиологии эукариотических клеток. В частности, протеинкиназы и липидкиназы участвуют в сигнальных событиях, которые контролируют активацию, рост, дифференцировку и выживание клеток в ответ на внеклеточные медиаторы или стимулы, такие как факторы роста, цитокины или хемокины. В общем, протеинкиназы классифицируются на две группы: те, которые преимущественно фосфорилируют остатки тирозина, и те, которые преимущественно фосфорилируют остатки серина и/или треонина.

Киназы являются важными терапевтическими мишенями для разработки противовоспалительных лекарственных средств (Cohen, 2009. *Current Opinion in Cell Biology* 21, 1-8), например, киназы, которые участвуют в организации адаптивных и врожденных иммунных ответов. Многие заболевания связаны с аномальными клеточными реакциями, вызванными киназными событиями. Целевыми киназами, представляющим особый интерес, являются члены семейства IRAK.

Киназы, ассоциированные с рецептором интерлейкина-1 (IRAK), играют решающую роль в регуляции внутриклеточных сигнальных сетей, контролирующих воспаление (Ringwood and Li, 2008. *Cytokine* 42, 1-7). IRAK экспрессируются во многих типах клеток и могут передавать сигналы от различных клеточных рецепторов, включая толл-подобные рецепторы (TLR).

IRAK1 была впервые идентифицирована посредством биохимической очистки IL-1-зависимой киназной активности, которая коиммуноосаждается с рецептором IL-1 типа 1 (Cao et al., 1996. *Science* 271(5252): 1128-31). IRAK2 был идентифицирован путем поиска в базе данных меток экспрессируемых последовательностей человека (EST) последовательностей, гомологичных IRAK1 (Muzio et al., 1997. *Science* 278(5343): 1612-5). IRAK3 (также называемая IRAKM) была идентифицирована с использованием мышиной последовательности EST, кодирующей полипептид со значительной гомологией с IRAK1,

для скрининга библиотеки кДНК лейкоцитов периферической крови (PBL), активированных фитогемагглютинином человека (Wesche et al., 1999). J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). IRAK4 была идентифицирована путем поиска в базе данных IRAK-подобных последовательностей и ПЦР универсальной библиотеки кДНК (Li et al., 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572).

Считается, что IRAK4 является начальной протеинкиназой, активируемой ниже рецептора интерлейкина-1 (IL-1) и всех толл-подобных рецепторов (TLR), за исключением TLR3, и инициирует передачу сигналов во врожденной иммунной системе посредством быстрой активации IRAK1 и более медленной активации IRAK2.

Учитывая, что IRAK4 играет важную роль в сигнальных сетях, контролирующих воспаление, существует острая необходимость в разработке химерных соединений, способных активировать убиквитинирование и деградацию белков IRAK4. Целью данного изобретения является предоставление новых соединений, способов, композиций и способов производства, которые можно использовать для селективной деградации белка IRAK4 *in vivo* посредством убиквитин-протеасомного пути (UPP).

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте данное изобретение представляет собой соединение формулы (A):

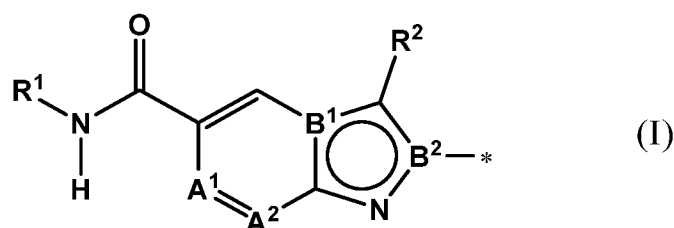


или его фармацевтически приемлемую соль, где:

DSM представляет собой сигнальный фрагмент деградации, который ковалентно присоединен к линкеру L,

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

IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный формулой (I), который ковалентно присоединен к линкеру L;



где:

A¹ выбран из N, CH и CR³, и A² выбран из N, CH и CR⁴, при условии, что только один из A¹ или A² может представлять собой N;

один из B¹ и B² представляет собой N, а другой представляет собой C;

R¹ выбран из:

- i. фенила, необязательно замещенного от 1 до 3 R⁵,

- ii. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероарил необязательно замещен от 1 до 3 R⁵,
- iii. 5- или 6-членного, частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен от 1 до 3 R⁵,
- iv. частично или полностью насыщенного C₃₋₆ циклоалкила, который может быть необязательно замещен от 1 до 3 R⁵,
- v. 7-10-членной конденсированной гетеробициклической кольцевой системы, имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная гетеробициклическая кольцевая система необязательно замещена от 1 до 3 R⁵, и
- vi. 7-10-членной конденсированной карбобициклической кольцевой системы, причем указанная карбобициклическая кольцевая система необязательно замещена от 1 до 3 R⁵;

R² представляет собой водород, C₁₋₄ алкил или галоген;

R³ и R⁴ каждый независимо выбран из галогена, C₁₋₄алкила, нитрила и -OR⁶, где C₁₋₄алкил необязательно замещен C₁₋₄алкокси или по меньшей мере одним галогеном;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, C₁₋₄ алкила, оксо, галогена, -NR⁸R⁹, C₁₋₄ алкокси, -O-C₁₋₄ алкила, C₃₋₆циклоалкила, -C₁₋₄алкил-C₃₋₆циклоалкила, C(O)NR¹⁰R¹¹, C₄₋₇ гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, имеющего от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C₁₋₄алкокси и гидроксила, причем указанный C₃₋₆циклоалкил и гетероарил необязательно замещены 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, гидроксила и галогена; и две группы R⁵ вместе с промежуточными атомами могут образовывать кольцо, выбранное из фенила, C₄₋₆ карбоцикла, C₄₋₆ гетероцикла или 7-членной мостиковой кольцевой системы, необязательно имеющей 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, C₄₋₆ карбоцикл и C₄₋₆ гетероцикл каждый необязательно замещен от 1 до 2 C₁₋₄ алкилом, галогеном или C₁₋₄ галогеналкилом;

R⁶ представляет собой водород, C₁₋₅алкил, C₃₋₆циклоалкил, 4-7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из

азота и кислорода, 5-10-членное спирокарбоциклическое кольцо и 4-10-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота и кислорода; где C_{1-5} алкил, представленный R^6 , необязательно замещен от 1 до 3 заместителями R^{6a} , независимо выбранных из галогена, гидроксила, C_{1-5} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-7-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода и полностью насыщенной 5-8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системы, имеющей от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота и кислорода; причем C_{3-6} циклоалкил, представленный R^6 , необязательно замещен от 1 до 3 заместителями R^{6b} , независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкокси; при этом 4-7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, 5-10-членное спирокарбоциклическое кольцо и 5-10-членная спирогетеробициклическая кольцевая система, представленная R^6 , необязательно замещена от 1 до 3 заместителями R^{6c} , независимо выбранными C_{1-4} алкила и оксо; и причем указанный C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, представленный R^{6a} , необязательно замещены от 1 до 3 R^7 ;

каждый R^7 независимо выбран из оксо, галогена, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкила;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из водорода, $-C(O)C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила; или R^8 и R^9 могут объединяться с образованием 4-6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный азот может быть необязательно замещен C_{1-4} алкилом;

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и

— * представляет собой связь с линкером L.

В другом аспекте данное изобретение предлагает способы лечения расстройства, реагирующего на модуляцию активности IRAK4 и/или деградацию IRAK4, у субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе. Данное изобретение также включает применение по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения расстройства, реагирующего на модуляцию активности IRAK4 и/или деградацию IRAK4. Также предложены соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли для применения при лечении расстройств, реагирующих на модуляцию активности IRAK4 и/или деградацию IRAK4. Способы получения соединений, описанных

в данном документе, и любых синтетических промежуточных продуктов также включены в данное описание.

Другие особенности или преимущества станут очевидными из следующего подробного описания нескольких вариантов реализации, а также из прилагаемой формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 (ФИГ.1) показан фармакокинетический профиль Соединения 48 после введения 5 мг/кг внутривенно и 10 мг/кг перорально самцам собак породы бигль.

На Фиг. 2 (ФИГ.2) показан фармакокинетический профиль Соединения 169 после введения 5 мг/кг внутривенно и 10 мг/кг перорально самцам собак породы бигль.

На Фиг. 3 (ФИГ. 3) показана деградация IRAK4 после перорального введения носителя, Соединения 48 и Соединения 169 в дозе 10 мг/кг перорально в РВМС самцов собак породы бигль.

На Фиг. 4 (ФИГ. 4) показан фармакокинетический профиль Соединения 48 после внутривенного введения 5 мг/кг и перорального введения 10 мг/кг самцам яванских макак.

На Фиг. 5 (ФИГ. 5) показан фармакокинетический профиль Соединения 169 после внутривенного введения 5 мг/кг и перорального введения 10 мг/кг самцам яванских макак.

На Фиг. 6 (ФИГ. 6) показана деградация IRAK4 после перорального введения дозы носителя, Соединения 48 и Соединения 169 в дозе 10 мг/кг в РВМС самцов яванских макак.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, способны активировать селективное убиквитинирование белков IRAK4 через пути убиквитин-протеасомы (UPP) и вызывать деградацию белков IRAK4. В некоторых вариантах реализации соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в данном документе, могут модулировать активность IRAK4.

Соединения по данному изобретению и их фармацевтические составы могут быть полезны при лечении или профилактике состояний и/или нарушений посредством опосредования функции IRAK4, таких как, например, аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, заболевания костей, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, ишемический инсульт, церебральная ишемия, гипоксия, ЧМТ (черепно-мозговая травма), ХТЭ (хроническая травматическая энцефалопатия), эпилепсия, болезнь Паркинсона (БП), рассеянный склероз (РС) и боковой амиотрофический склероз (БАС).

I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Соединения описываются 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 соответствующей области техники.

Термины в единственном числе не означают ограничение количества, а скорее обозначают наличие по меньшей мере одного из упомянутых позиций. Перечисление диапазонов значений предназначено просто для использования в качестве сокращенного метода индивидуального указания на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было указано в данном документе индивидуально. Конечные точки всех диапазонов включены в диапазон и могут комбинироваться независимо. Все способы, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены в подходящем порядке, если иное не указано в настоящем документе или иным образом не противоречит контексту. Применение примеров или образцовых формулировок (например, «таких как») предназначено просто для лучшей иллюстрации данного изобретения и не накладывает ограничения на объем данного изобретения, если не заявлено иное.

Термин «алкил», в контексте данного документа, относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту. В некоторых вариантах реализации 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 от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкил содержит от 6 до 20 атомов углерода. Репрезентативные примеры алкила включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил или н-гексил. Аналогично, алкильная часть (т.е. алкильная группа) алкокси или галогеналкила имеет то же определение, что и выше. В случае, если указано как «необязательно замещенный», алкановый радикал или алкильный фрагмент может быть незамещенным или замещен одним или более заместителями (обычно от одного до трех заместителей, за исключением случаев галогенсодержащих заместителей, таких как перхлор или перфторалкилы).

Термин «алкокси», в контексте данного документа, относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному алкильному фрагменту, присоединенному через кислородный мостик (т.е. к --O-- C₁₋₄ алкильной группе, где C₁₋₄ алкил имеет значения, определенные в данном документе). Репрезентативные примеры алкокси включают, но не ограничиваясь этим, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси и тому подобное. Предпочтительно алкоксигруппы содержат около 1-4 атомов углерода, более предпочтительно около 1-2 атомов углерода.

Термин «арил», в контексте данного документа, относится к карбоциклической (полностью углеродной) ароматической моноциклической или бициклической кольцевой системе, содержащей 6-10 атомов углерода. Примеры 6-10-членных арильных групп включают фенил и нафтил. В некоторых вариантах реализации арил представляет собой фенил.

Термин «мостиковая кольцевая система», в контексте данного документа, представляет собой кольцевую систему, в которой два несмежных атома кольца соединены (соединены мостиком) одним или более (предпочтительно от одного до трех) атомами, выбранными из С, N, O и S. В одном варианте реализации мостовая кольцевая система имеет от 6 до 8 членов кольца.

Термин «конденсированная кольцевая система», в контексте данного документа, представляет собой кольцевую систему, которая имеет две кольцевые структуры, имеющие два соседних кольцевых атома. В одном варианте реализации система конденсированных колец содержит от 8 до 12 членов кольца.

Термин «спирокольцевая система», в контексте данного документа, представляет собой кольцевую систему, которая имеет две кольцевые структуры, имеющие один общий кольцевой атом. В одном варианте реализации, спирокольцевые системы имеют от 5 до 8 членов кольца.

Термин «циклоалкил» относится к частично или полностью насыщенным моноциклическим, бициклическим или спироуглеводородным группам, состоящим из 3-7 атомов углерода, 3-6 атомов углерода или 5-7 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации циклоалкил представляет собой 3-6-членный полностью насыщенный моноциклический циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил).

Термины «карбоцикл» и «карбоциклическое кольцо», в контексте данного документа, относятся к насыщенным или частично ненасыщенным (т.е. неароматическим) моноциклическим или бициклическим углеводородным группам, например, 3-10, 3-8, 3-7, 3-5, 3-6, 4-6, 5-7 или 7-10 атомов углерода. 3-7-членные моноциклические карбоциклы включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопропенил, циклобутенил, циклопененил, циклогексенил, циклогептенил, циклобутаденил, циклопентаденил, циклогексаденил, циклогептаденил и циклогептатриенил. Бициклические карбоциклы включают, но не ограничиваются этим, 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. 7-10-членные

бициклические карбоциклы включают, но не ограничиваются этим, 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 и декалинил.

Термин «мостиковое карбоциклическое кольцо», в контексте данного документа, относится к циклическому фрагменту, соединенному у двух несмежных кольцевых атомов карбоцикла (например, бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.2.1]гептан и бицикло[3.2.1]октан).

Термин «конденсированная бициклическая кольцевая система», в контексте данного документа, или «конденсированная карбобициклическая кольцевая система» относится к карбоциклу, соединенному у двух несмежных кольцевых атомов карбоцикла. Конденсированные бициклические кольцевые системы включают, но не ограничиваются этим, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, (1S,5R)-1-метилбицикло[3.1.0]гексан, бицикло[3.1.0]гексан, бицикло[4.1.0]гептан и 2,3-дигидро-1H-инден.

Термин «спирокарбоциклическое кольцо», в контексте данного документа, означает систему из двух колец, в которой оба кольца имеют один общий атом углерода. Примеры спирокарбоциклических колец включают спиро[2.5]октан, спиро[2.3]гексан, спиро[2.4]гептан, спиро[3.4]октан и т.п.

«Галоген» или «гало» может представлять собой фтор, хлор, бром или йод (предпочтительными галогенами в качестве заместителей являются фтор и хлор).

Термин «галогеналкил» или «галогензамещенный алкил», в контексте данного документа, относится к алкильной группе, определенной в данном документе, в которой по меньшей мере один из атомов водорода заменен атомом галогена. Галогеналкильная группа может представлять собой моногалогеналкил, дигалогеналкил или полигалогеналкил, включая пергалогеналкил. Моногалогеналкил может содержать один йод, бром, хлор или фтор в алкильной группе. Дигалоалкильные и полигалогеналкильные группы могут иметь два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию различных галогеногрупп внутри алкила. Обычно полигалогеналкильная группа содержит до 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2 галогенгруппы. Неограничивающие примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалоалкильная группа относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

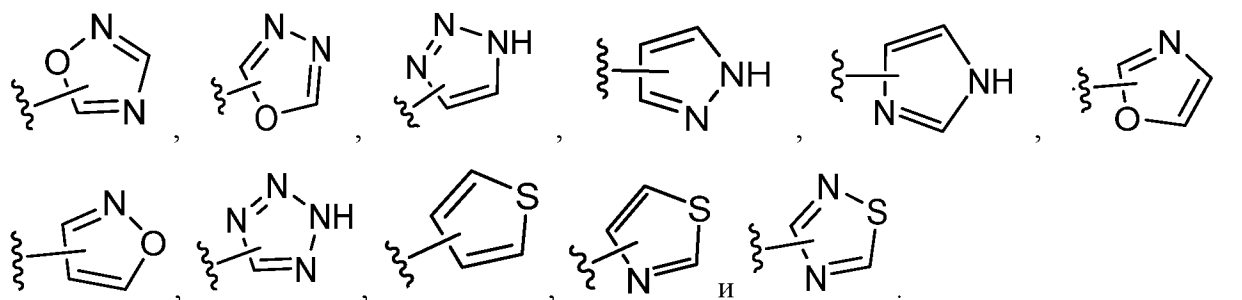
Термин «гетероарил», в контексте данного документа, относится к ароматической 5-6-членной моноциклической или 8-10-членной бициклической кольцевой системе,

имеющей от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и где N может быть окисленным (например, N(O)) или кватернизованным, а S необязательно может быть окислен до сульфоксида и сульфона.

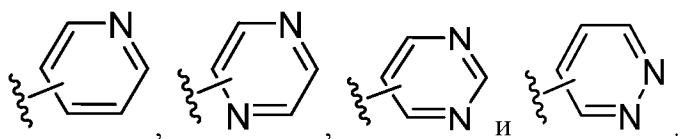
Примеры «5- или 6-членного гетероарила» или «5-6-членного моноциклического гетероарила» включают, но не ограничиваются этим, пирролил, фуранил, тиофенил (или тиенил), имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, фуразанил, оксадиазолил, тиадиазолил, дитиазолил, триазолил, тетразолил, пиридилил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тетразинил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероарил выбран из пирролила, пиридила, пиразолила, тиенила, фуранила, оксазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиазолила, имидазолила, тетразолила, триазинила, пиримидила, пиразинила и тиазолила. В некоторых вариантах реализации 5-6-членный гетероарил выбран из пиридинила, пиримидинила, 2Н-1,2,3-триазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиазолила, пиразолила и тиенила.

Примеры 5-членного гетероарила включают, но не ограничиваются этим, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадизолил, 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, но не ограничиваются этим, имидазолтиазолил, имидазопиридинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазолил, индазолил, 2Н-индазолил, индолил, изоиндолил, 2λ²-изоиндолинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензотиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, пуринил, тиенопиридинил и тиено[3,2-б]пиридинил. Примеры 9-10-членных бициклических гетероариллов включают, но не ограничиваются этим, имидазопиридинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, индазолил, 2Н-индазолил, индолил, изоиндолил, 2λ²-изоиндолинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензотиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, пуринил, тиенопиридинил и тиено[3,2-б]пиридинил.

В некоторых вариантах реализации 5-членный гетероарил выбран из

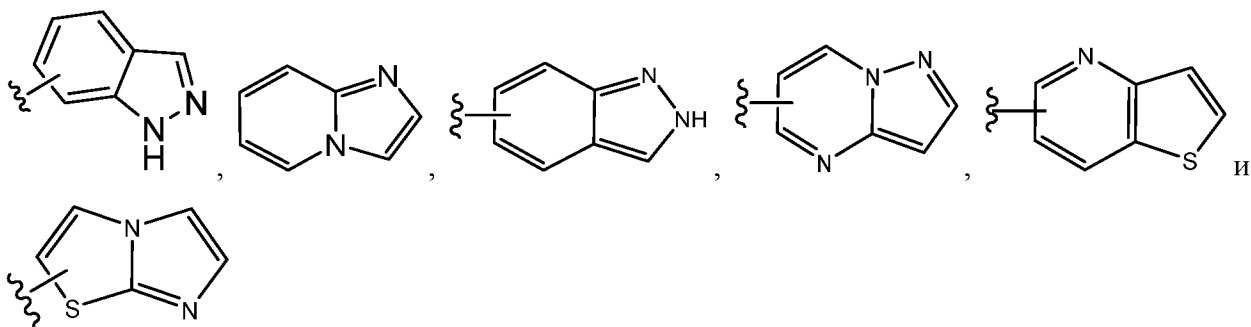


В некоторых вариантах реализации 6-членный гетероарил выбран из



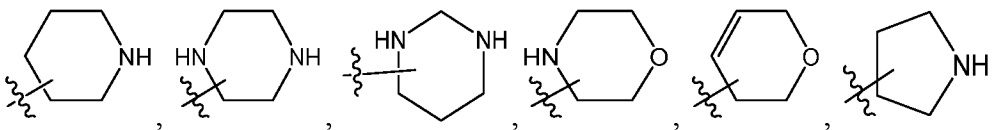
Примеры 9-10-членных гетероариллов включают индолил, индазолил, бензофуранил, хиноксалинил, пиразоло[1,5-а]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинил, изотиазоло[4,3-б]пиридинил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил, пиридо[3,2-д]пиримидинил, имидазо[1,2-б]пиридазинил, тиено[2,3-б]пиразинил, 1Н-бензо[д]имидазолил, бензо[д]тиазолил, 1,6-нафтиридинил и 1,5-нафтиридинил. В некоторых вариантах реализации 9-10-членный гетероарил выбран из пиразоло[1,5-а]пиридинила, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинила, изотиазоло[4,3-б]пиридинила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила, пиридо[3,2-д]пиримидинила, имидазо[1,2-б]пиридазинила, тиено[2,3-б]пиразинила, 1Н-бензо[д]имидазолила, бензо[д]тиазолила, 1,6-нафтиридинила, 1,5-нафтиридинила и 2Н-индазолила.

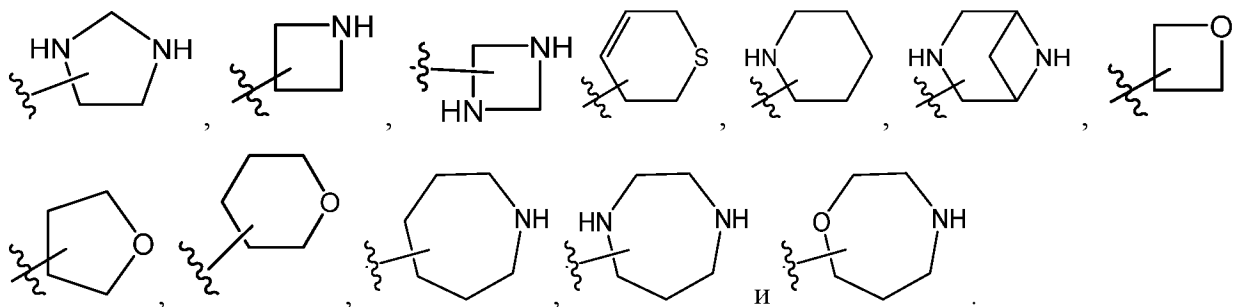
В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 8-9-членный бициклический гетероарил, выбранный из:



Термин «гетероцикл» или «моноциклический гетероцикл» относится к моноциклическому кольцу, которое частично или полностью насыщено и содержит от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота. Моноциклические гетероциклы включают, но не ограничиваясь этим, октанил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-дитианил, пиперазинил, пиперидинил, 1,3-диоксоланил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, оксатиоланил, дитиоланил, 1,3-диоксанил, 1,3-дитианил, оксатианил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, тетрагидротиопиран-1,1-диоксид, 1,4-дiazепанил.

В некоторых вариантах реализации моноциклический гетероцикл выбран из:

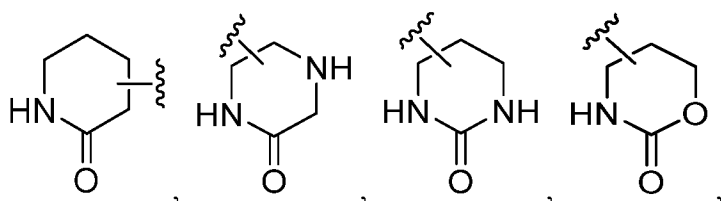


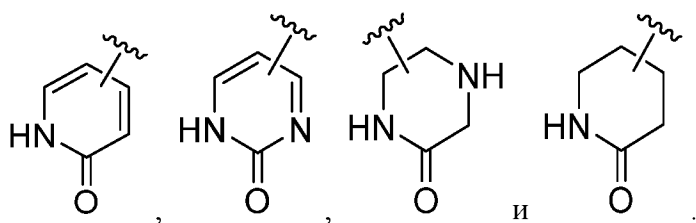


Термин «бициклический гетероцикл» относится к бициклическому кольцу, которое частично или полностью насыщено и содержит от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота. Бициклические гетероциклы включают, но не ограничиваются этим, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан.

Термин «частично или полностью насыщенный гетероцикл» относится к неароматическому кольцу, которое является частично или полностью насыщенным и может существовать в виде одиночного кольца, бициклического кольца (включая конденсированные гетероциклические кольца) или спирокольца. Если не указано иное, гетероциклическое кольцо обычно представляет собой 3-7-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов (предпочтительно 1, 2 или 3 гетероатома), независимо выбранных из серы, кислорода и/или азота. Частично насыщенные или полностью насыщенные гетероциклические кольца включают такие группы, как эпокси, азиридины, азетидины, тетрагидрофураны, дигидрофураны, дигидропиридины, пирролидины, имидазолидины, имидазолины, 1H-дигидроимидазолы, гексагидропиримидины, пиперидины, пиперазины, пиразолидины, 2H-пиранины, 4H-пиранины, оксазины, морфолины, тиоморфолины, тетрагидротиены, тетрагидротиеныл-1,1-диоксиды, оксазолидины, тиазолидины, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан и т.п. Частично насыщенное гетероциклическое кольцо также включает группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом (например, 2,3-дигидробензофураны, индолины (или 2,3-дигидроиндолины), 2,3-дигидробензотиофены, 2,3-дигидробензотиазолины, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-оны, 1,2,3,4-тетрагидрохинолины, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразины).

В некоторых вариантах реализации частично или полностью насыщенный гетероцикл выбран из:





Термин «мостиковая гетероциклическая кольцевая система», в контексте данного документа, относится к 5-10-членному гетеробициклическому фрагменту, соединенному у двух несмежных кольцевых атомов гетероцикла, содержащего по меньшей мере один гетероатом (например, кислород, серу, азот или их комбинации) внутри 5-10-членной циклической кольцевой системы. Примеры «мостиковой гетероциклической кольцевой системы» включают, но не ограничиваясь этим, 2-оксабицикло[2.1.1]гексан, 3-оксабицикло[4.1.0]гептан, 2-оксабицикло[2.2.1]гептан, 2-оксабицикло[2.2.2]октан, 8-оксабицикло[3.2.1]октан и 2,6-диоксабицикло[3.2.1]октан.

Термин «конденсированная гетеробициклическая кольцевая система», в контексте данного документа, относится к двум кольцевым системам, которые имеют два общих атома в кольце и по меньшей мере одно из колец, содержащее кольцевой атом, который представляет собой гетероатом, выбранный из O, N и S. Примеры конденсированного гетеробициклического кольца системы включают, но не ограничиваясь этим, 1,3-дигидроизобензофуран, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин, пиразоло[1,5-a]пиримидин, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол, 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин, 2-оксабицикло[2.1.0]пентан, индолин-2-он, 2,3-дигидробензофуран, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он, хроман, изохроман, 4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо [4,5-c]пиридин, 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол, октагидропирроло[1,2-a]пиразин, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан, 1H-пиразол, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, 5,6,7,8-тетрагидро-[1.2.4] триазоло[4,3-a]пиразин, 3-оксабицикло[3.1.0]гексан или 3-азабицикло[3.1.0]гексан. Частично насыщенное гетероциклическое кольцо также включает группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом (например, 2,3-дигидробензофуранил, индолинил (или 2,3-дигидроиндолил), 2,3-дигидробензотиофенил, 2,3-дигидробензотиазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-b]пиразинил, 6,7-дигидро-5H-пиразололо[5,1-b][1,3]оксазин и т.п. В некоторых вариантах реализации «конденсированная гетеробициклическая кольцевая система» относится к конденсированному бициклическому гетероарилу.

В некоторых вариантах реализации термин «7-10-членная конденсированная

гетеробициклическая кольцевая система» ограничен 7-10-членным бициклическим гетероарилом, таким как пиразоло[1,5-а]пиримидин, пиразоло[1,5-а]пиридин, [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин, изотиазоло[4,3-б]пиридин, пирроло[1,2-а]пиримидин, пиридо[3,2-д]пиримидин, имидазо[1,2-б]пиридазин, тиено[2,3-б]пиразин, 1Н-бензо[д]имидазол, бензо[д]тиазол, 1,6-нафтиридин и 1,5-нафтиридин.

Термин «спирогетеробициклическая кольцевая система», в контексте данного документа, означает систему из двух колец, в которой оба кольца имеют один общий атом. Примеры спирогетеробициклических кольцевых систем включают оксаспиро[2.4]гептанил, 5-оксаспиро[2,4]гептанил, 4-оксаспиро[2.4]гептан, 4-оксаспиро[2.5]октанил, 6-оксаспиро[2.5]октанил, оксаспиро[2.5]октанил, оксаспиро[3.4]октанил, оксаспиро[бицикло[2.1.1]гексан-2,3'-оксетан]-1-ил, оксаспиро[бицикло[3.2.0]гептан-6,1'-циклобутан]-7-ил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептанил, -окса-6-азаспиро[3.3]гептан, 2,2,6-диазаспиро[3.3]гептан, 3-азаспиро[5.5]ундеканил, 3,9-диазаспиро[5.5]ундеканил, 7-азаспиро[3.5]нонан, 2,6-диазаспиро[3.4]октан, 8-азаспиро[4.5]декан, 1,6-диазаспиро[3.3]гептан, 5-азаспиро[2.5]октан, 4,7-диазаспиро[2.5]октан, 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан, 3-азаспиро[5.5]ундеканил, 3,9-диазаспиро[5.5]ундеканил и т.п.

Термины «Гидроксил» или «Гидрокси», в контексте данного документа, относятся к группе -ОН.

Термин «оксо» (=O) относится к атому кислорода, соединенному с атомом углерода или серы двойной связью. Примеры включают карбонильные, сульфинильные или сульфонильные группы (--C(O)--, --S(O)-- или --S(O)₂--), такие как кетон, альдегид или часть кислотной, сложноэфирной, амидной, лактоновой или лактамной группы и т.п.

В контексте данного документа в случае, если группа/переменная (например, L, Z1, Z2 и т.д.) определяется как «связь», это означает, что два фрагмента, присоединенные к группе/переменной, связаны непосредственно друг с другом. Например, в случае, если L в формуле (A) представляет собой связь, это означает, что фрагмент IRAK и фрагмент DSM соединены напрямую.



В настоящем документе фраза «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». В общем, термин «необязательно замещенный» относится к замене радикалов водорода в данной структуре радикалом определенного заместителя. Конкретные заместители описаны в определениях и описании соединений и их примерах. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более

чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть либо одинаковым или отличаться в каждой позиции.

Если не указано иное, термин «соединения по настоящему изобретению» относится к соединениям формулы (A), а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам, изотопно-меченым соединениям (включая дейтериевые замещения) и изначально сформированным фрагментам (например, полиморфы, сольваты и/или гидраты). Если присутствует фрагмент, способный образовывать соль, тогда также включаются соли, в частности фармацевтически приемлемые соли.

Соединения и промежуточные соединения, описанные в данном документе, можно выделить и использовать в виде соединений как таковые. Альтернативно, когда присутствует фрагмент, способный образовывать соль, соединение или промежуточное соединение можно выделить и использовать в качестве соответствующей соли. Термины «соль» или «соли», в контексте данного документа, относятся к кислотно-аддитивной или основной аддитивной соли соединения по настоящему изобретению. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли».

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по данному изобретению и которые обычно не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения данного изобретения способны образовывать соли кислот и/или оснований благодаря наличию amino- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например, ацетатом, аспаратом, бензоатом, безилатом, бромидом/гидробромидом, гидрокарбонатом/карбонатом, гидросульфатом/сульфатом, камфорсульфонатом, хлоридом/гидрохлоридом, хлортеофиллонатом, цитратом, этандисульфатом, фумаратом, глюцептатом, глюконатом, глюкуронатом, гиппуратом, гидройодид/йодидом, изетионатом, лактатом, лактобионатом, лаурилсульфатом, малатом, малеатом, малонатом, манделатом, мезилатом, метилсульфатом, нафтоатом, напсилатом, никотинатом, нитратом, октадеканоатом, олеатом, оксалатом, пальмитатом, памоатом, фосфатом/гидрофосфатом/дигидрофосфатом, полигалактуронатом, пропионатом, стеаратом, сукцинатом, сульфатом, сульфосалицилатом, тартратом, тозилатом и трифторацетатом.

Неорганические кислоты, из которых можно получить соли, включают, например,

соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

К неорганическим основаниям, из которых можно получить соли, относятся, например, соли аммония и металлов из столбцов I-XII таблицы Менделеева. В некоторых вариантах реализации соли являются производными натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Некоторые органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

Соли могут быть синтезированы обычными химическими методами из соединения, содержащего основную или кислотную группу. Обычно такие соли можно получить путем приведения в контакт свободных кислотных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид Na, Ca, Mg или K, карбонат, гидрокарбонат и т.п.) или путем приведения в контакт форм свободных оснований данных соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде, органическом растворителе или их смеси. Обычно, если это практически возможно, желательно использовать неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки дополнительных подходящих солей можно найти, например, в «Remington's Pharmaceutical Sciences», 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает дейтерированные соединения, в которых любое или несколько положений, занятых водородом, могут включать обогащение дейтерием сверх естественного содержания дейтерия. Например, один или более атомов водорода замещаются дейтерием в количестве,

которое в по меньшей мере 3340 раз превышает естественное содержание дейтерия, которое составляет 0,015% (т.е. по меньшей мере 50,1% включения дейтерия), по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия на каждый обозначенный атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (включение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (включение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия 99%) или по меньшей мере 6633,3

(включение дейтерия 99,5%). В одном варианте реализации водород присутствует во всех положениях в своем естественном количестве.

Меченные изотопами соединения формулы (A) обычно можно получить обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых примерах и препаратах, с использованием соответствующих меченных изотопами реагентов вместо ранее использованного немеченого реагента.

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с данным изобретением включают сольваты, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения по данному изобретению могут содержать хиральные центры и как таковые могут существовать в различных стереоизомерных формах. Термин «оптический изомер» или «стереоизомер», в контексте данного документа, относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения по данному изобретению. Понятно, что заместитель может быть присоединен к хиральному центру атома углерода. Таким образом, данное изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения.

«Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, которые являются накладываются зеркальными отражениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 является «рацемической» смесью. Данный термин используется для обозначения рацемической смеси, где это уместно. При обозначении стереохимии соединений по настоящему изобретению один стереоизомер с известной относительной и абсолютной конфигурацией двух хиральных центров обозначается с использованием традиционной системы RS (например, (1S,2S)); один стереоизомер с известной относительной конфигурацией, но неизвестной абсолютной конфигурацией, обозначен звездочками

(например, (1R*,2R*)); и рацемат с двумя буквами (например, (1R,2R) в виде рацемической смеси (1R,2R) и (1S,2S); (1R,2SR) в виде рацемической смеси (1R,2S) и (1S,2R)).

«Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальным отображением друг друга. Абсолютную стереохимию определяют по системе Кана-Ингольда-Прелога R-S. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия каждого хирального атома углерода может обозначаться либо R, либо S. Разрешенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (правовращающего или левовращающего), которые вращают плоскополяризованный свет с длиной волны D-линии натрия. Альтернативно, разделенные соединения можно определить по соответствующему времени удерживания соответствующих энантиомеров/диастереомеров с помощью хиральной ВЭЖХ.

Некоторые соединения, описанные в данном документе, содержат один или более асимметричных центров или осей и, таким образом, могут давать начало энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным формам, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-.

Если не указано иное, подразумевается, что соединения по данному изобретению включают все такие возможные стереоизомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S)-стереоизомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены с использованием обычных методов (например, разделены на хиральных колонках СФХ или ВЭЖХ-хроматографии, таких как CHIRALPAK^{RTM} и CHIRALCEL^{RTM}, доступные от DAICEL Corp., используя соответствующий растворитель или смесь растворителей для достижения хорошего разделения). Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Предполагается также включить все таутомерные формы.

Термин «ингибировать», «ингибирование» или «ингибирующий», в контексте данного документа, относится к уменьшению или подавлению данного состояния, симптома или расстройства или заболевания, или к значительному снижению исходной активности биологической активности или процесса.

Термины «пациент», «субъект» или «индивидуум», в контексте данного документа, используются взаимозаменяемо и относятся либо к человеку, либо к животному, не являющемуся человеком. Этот термин включает млекопитающих, таких как человек.

Обычно животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям мужского или женского пола), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т.п. В некоторых вариантах реализации субъектом является примат. Предпочтительно субъектом является человек.

Фраза «фармацевтически приемлемый» указывает на то, что вещество, композиция или лекарственная форма должны быть химически и/или токсикологически совместимы с другими ингредиентами, содержащими состав, и/или с млекопитающим, которого лечат им.

Термин «лечить», «лечащий» или «лечение», в контексте данного документа, любого заболевания или расстройства относится к ведению и уходу за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством, и включает введение соединения по данному изобретению для предотвращения появления симптомов или осложнений, облегчения симптомов или осложнений, или устранения заболевания, состояния или расстройства.

Термин «инсульт», в контексте данного документа, имеет значение, обычно принятое в данной области техники. Этот термин может в широком смысле относиться к развитию неврологического дефицита, связанного с нарушением кровотока, независимо от причины. Потенциальные причины включают, но не ограничиваются ими, тромбоз, кровотечение и эмболию. Термин «ишемический инсульт» более конкретно относится к типу инсульта ограниченной степени тяжести, вызванному блокировкой кровотока.

В контексте данного документа субъект «нуждается» в лечении, если такой субъект получит биологическую, медицинскую пользу или качество жизни от такого лечения (предпочтительно, человек).

Термин «совместное введение», в контексте данного документа, относится к присутствию двух активных агентов в крови индивидуума. Активные агенты, вводимые совместно, могут доставляться одновременно или последовательно.

Термин «комбинированная терапия» или «в сочетании с» или «фармацевтическая комбинация» относится к введению двух или более терапевтических агентов для лечения терапевтического состояния или расстройства, описанного в настоящем описании. Такое введение включает совместное введение данных терапевтических агентов практически одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов. Альтернативно, такое введение включает одновременное введение в нескольких или отдельных контейнерах (например, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости могут быть восстановлены или

разбавлены до желаемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также включает применение каждого типа терапевтического агента, вводимого до, одновременно или последовательно друг с другом без каких-либо конкретных ограничений по времени. В каждом случае схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или расстройств, описанных в данном документе.

II. СОЕДИНЕНИЯ ПО ДАННОМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Соединения по данному изобретению содержат сигнальный фрагмент деградации (DSM), который может связываться с лигазой E3 (*например*, белком цереблona), фрагмент, связывающий или нацеливающий IRAK, и необязательно линкер, который ковалентно связывает DSM со связывающим или нацеливающим IRAK фрагментом.

В первом варианте реализации соединение по данному изобретению представляет собой соединение

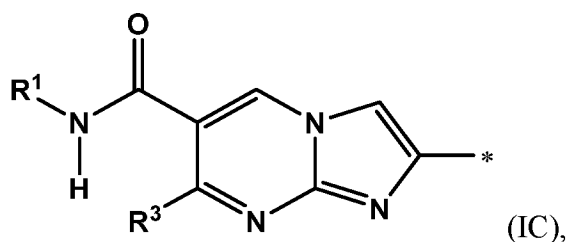
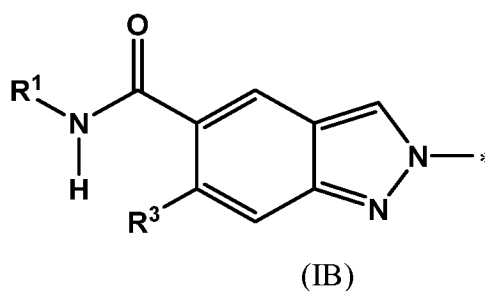
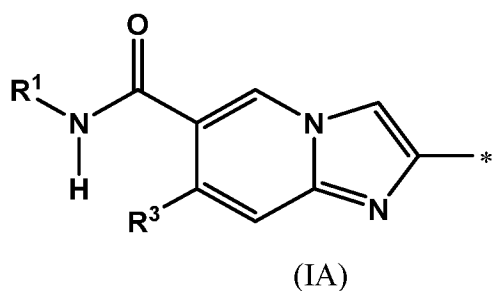
Формулы (A):



или его фармацевтически приемлемую соль, причем части IRAK, L и DSM в Формуле (A), являются такими, как описано в первом аспекте выше. В некоторых вариантах реализации части DSM, IRAK и линкер в Формуле (A) являются такими, как описано ниже.

A. СВЯЗЫВАЮЩИЙ ИЛИ НАПРАВЛЯЮЩИЙ НА IRAK4 ФРАГМЕНТ

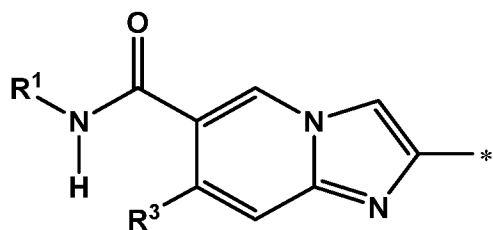
Во втором варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный Формулой (IA) или (IB):



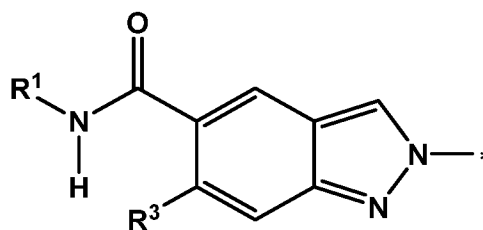
или его фармацевтически приемлемой соли; и определения других переменных

такие же, как определены в первом варианте реализации.

В третьем варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный Формулой (IA) или (IB):



(IA)



(IB)

или его фармацевтически приемлемой соли; и определения других переменных такие же, как определены в первом варианте реализации.

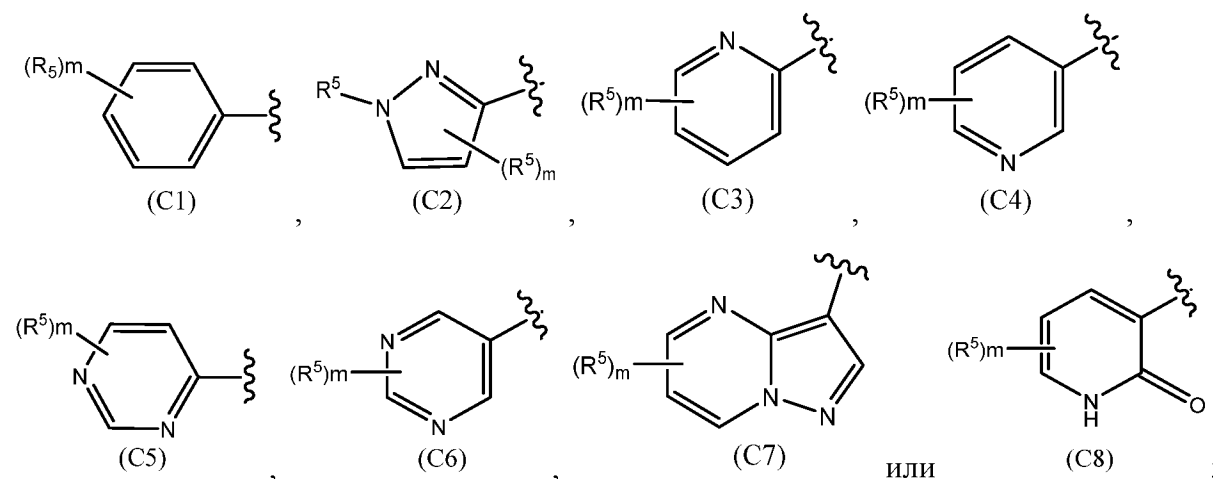
В четвертом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из Формул (I), (IA), (IB) или (IC), где R¹ выбран из фенила, необязательно замещенного от 1 до 3 R⁵; 5- или 6-членного гетероарила, имеющего от 1 до 2 атомов азота, причем указанный гетероарил необязательно замещен от 1 до 3 R⁵; 5- или 6-членного, частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен от 1 до 3 R⁵; и 9-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1, 2 или 3 атома азота, причем указанная кольцевая система необязательно замещена 1-3 R⁵; и определения других переменных такие же, как определены в первом, втором или третьем варианте осуществления.

В пятом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из формул (I), (IA), (IB) или (IC), где R¹ выбран из фенила, необязательно замещенного 1-2 R⁵; пиразола, необязательно замещенного 1-2 R⁵; пиридина, необязательно замещенного 1-2 R⁵; пиридола, необязательно замещенного 1-2 R⁵; пиримидина, необязательно замещенного 1-2 R⁵; и пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, необязательно замещенного 1-2 R⁵; и определения других переменных такие же, как определены в первом, втором или третьем варианте реализации.

В шестом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из формул (I), (IA), (IB) или (IC), где R¹ выбран из фенила, необязательно замещенного 1-2 R⁵; пиразола, необязательно замещенного 1-2 R⁵;

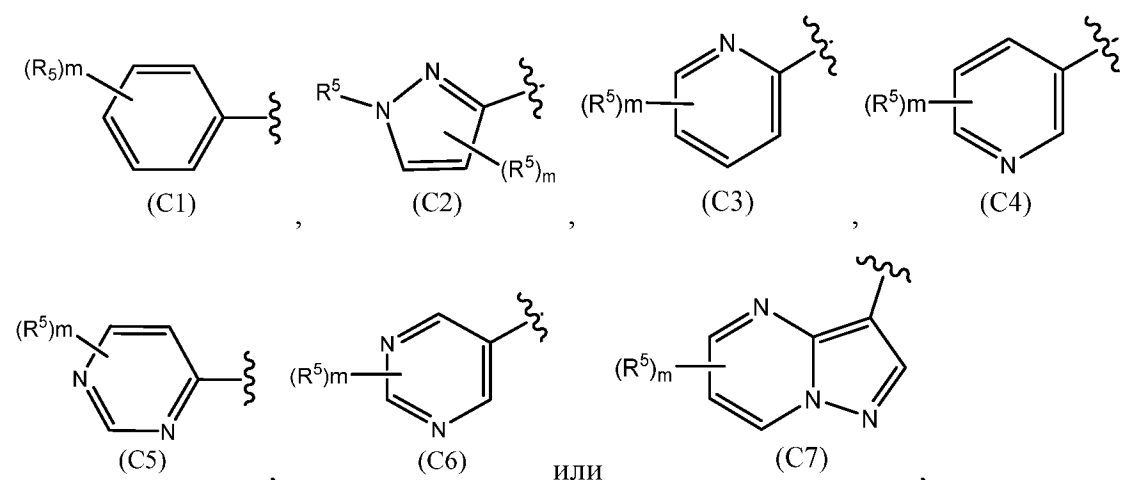
пиридина, необязательно замещенного 1-2 R⁵; пиримидина, необязательно замещенного 1-2 R⁵; и пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, необязательно замещенного 1-2 R⁵; и определения других переменных такие же, как определены в первом, втором или третьем варианте реализации.

В седьмом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из формул (I), (IA), (IB) или (IC), где R¹ представлен одной из следующих формул:



где *m* равно 0, 1 или 2; и определения других переменных такие же, как определены в первом, втором или третьем варианте реализации.

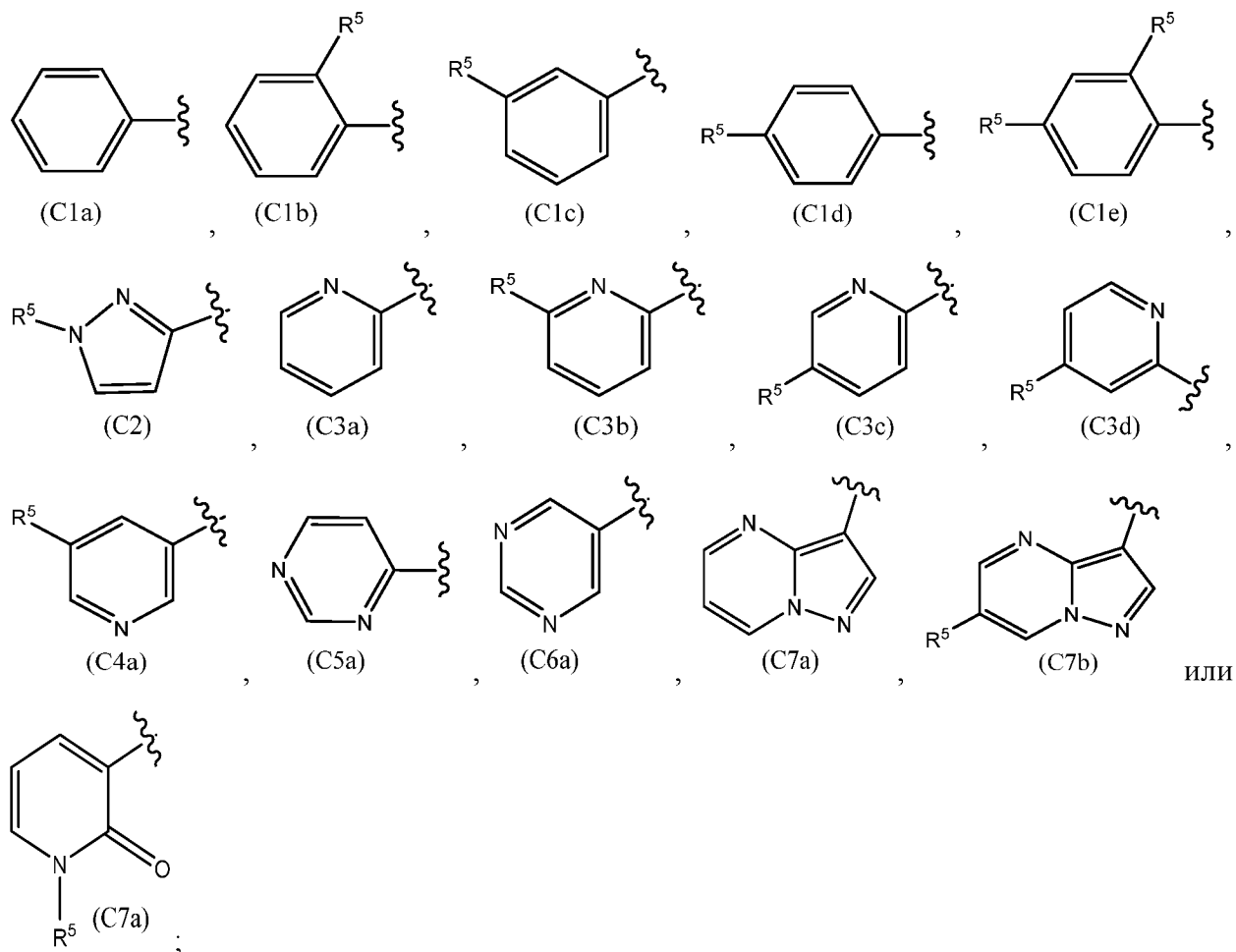
В восьмом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из формул (I), (IA), (IB) или (IC), где R¹ представлен одной из следующих формул:



где *m* равно 0, 1 или 2; и определения других переменных такие же, как определены в первом, втором или третьем варианте реализации.

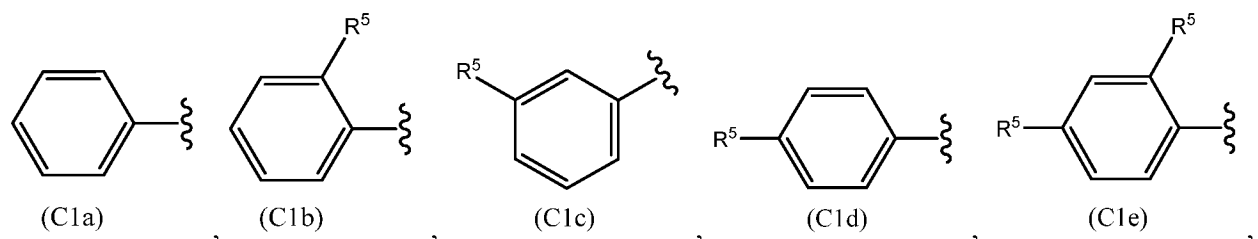
В девятом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A)

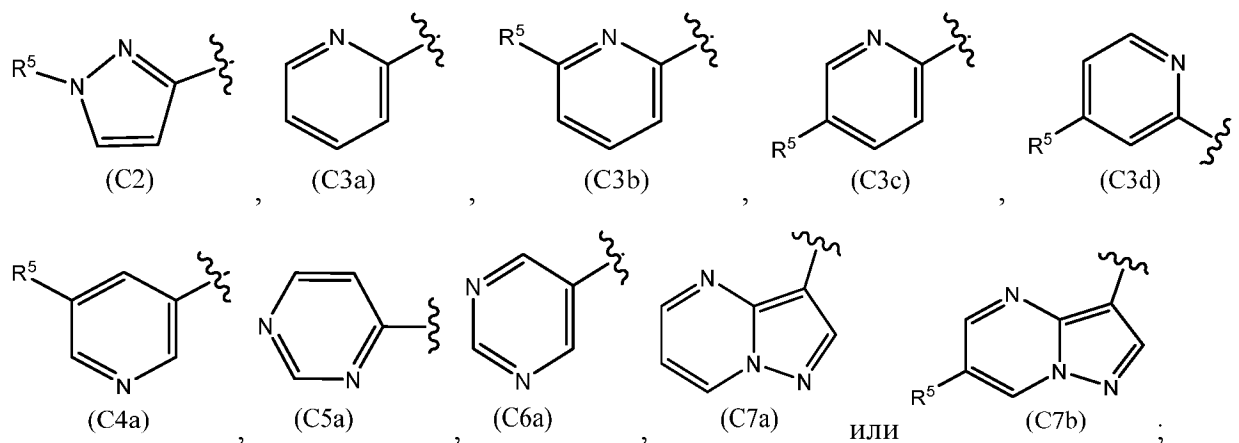
или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из формул (I), (IA), (IB) или (IC), где R¹ представлен одной из следующих формул:



и определения других переменных такие же, как определены в первом, втором или третьем варианте реализации.

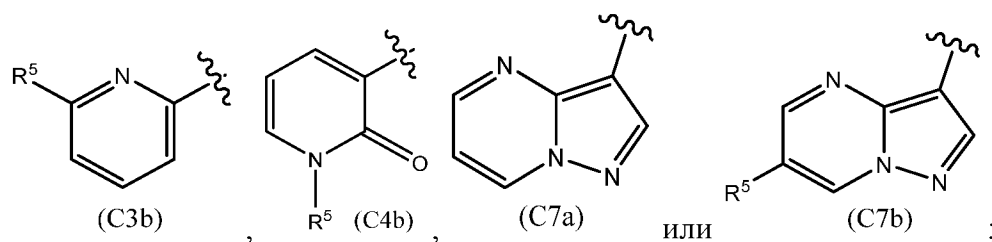
В десятом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из формул (I), (IA), (IB) или (IC), где R¹ представлен одной из следующих формул:





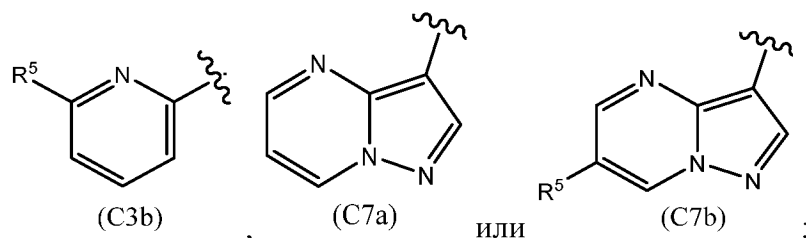
и определения других переменных такие же, как определены в первом, втором или третьем варианте реализации.

В одиннадцатом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из формул (I), (IA), (IB) или (IC), где R^1 представлен одной из следующих формул:



и определения других переменных такие же, как определены в первом, втором или третьем варианте реализации.

В двенадцатом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из формул (I), (IA), (IB) или (IC), где R^1 представлен одной из следующих формул:

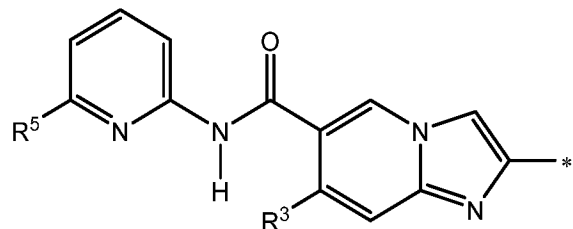


и определения других переменных такие же, как определены в первом, втором или третьем варианте реализации.

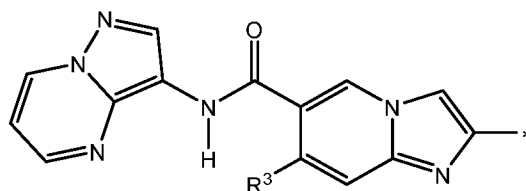
В тринадцатом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из формул (I), (IA), (IB) или (IC), где R^2

представляет собой водород; и определения для других переменных такие же, как определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом или двенадцатом варианте реализации.

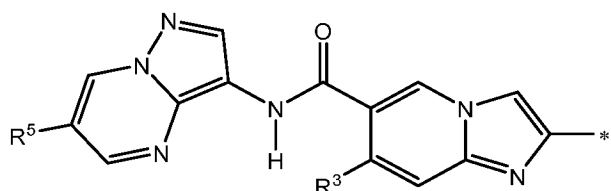
В четырнадцатом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из следующих формул:



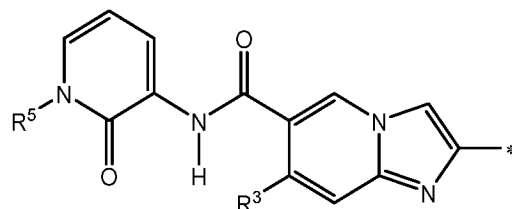
(IA-1),



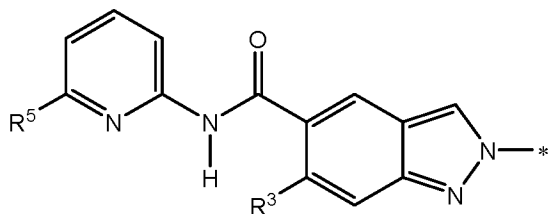
(IA-2),



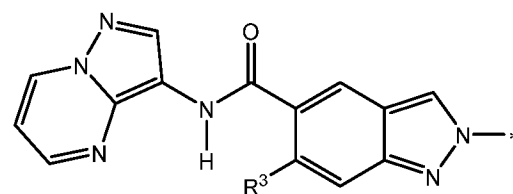
(IA-3),



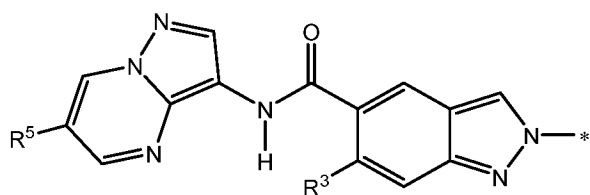
(IA-4),



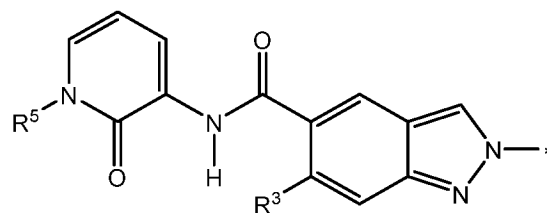
(IB-1),



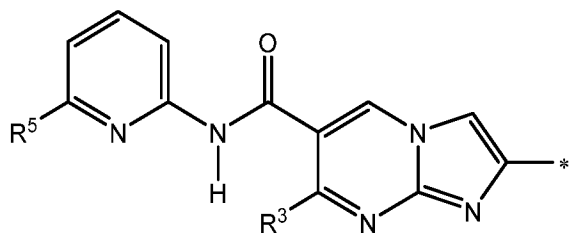
(IB-2),



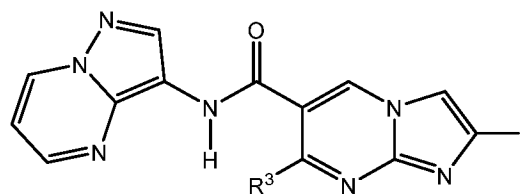
(IB-3),



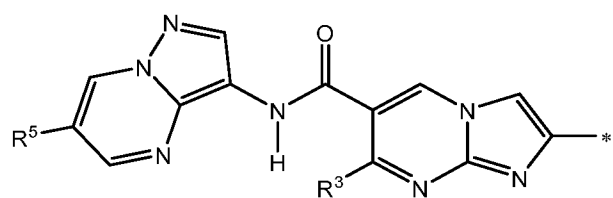
(IB-4),



(IC-1),

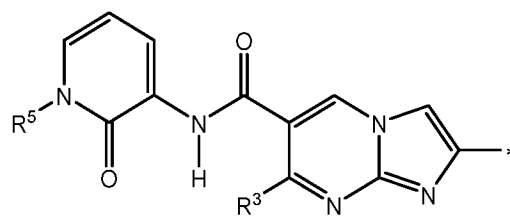


(IC-2),



(IC-3),

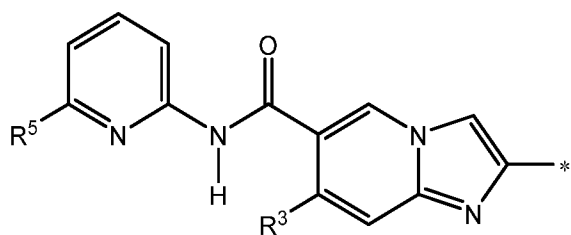
или



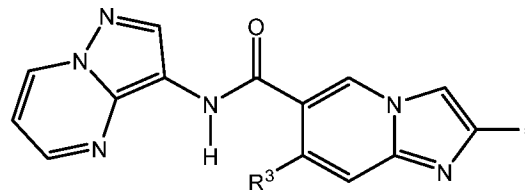
(IC-4);

и определения других переменных такие же, как определены в первом варианте реализации.

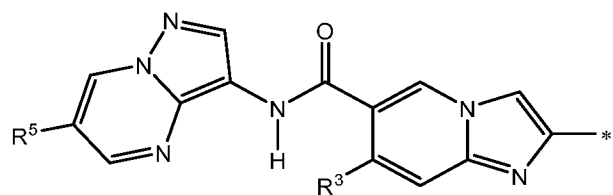
В пятнадцатом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из следующих формул:



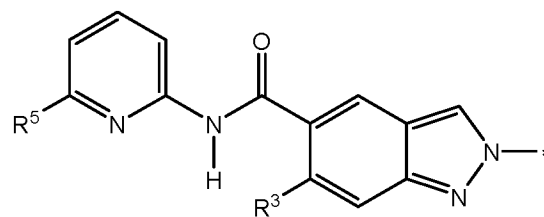
(IA-1),



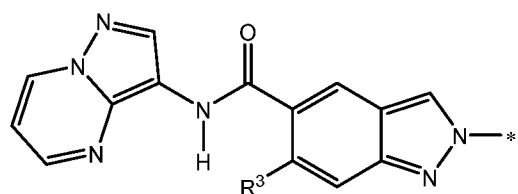
(IA-2),



(IA-3),

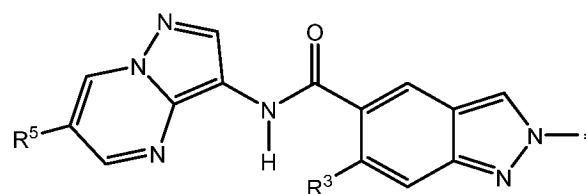


(IB-1),



(IB-2)

или



(IB-3) ;

и определения других переменных такие же, как определены в первом варианте реализации.

В шестнадцатом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из Формул (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) или (IC-4), где R³ представляет собой C₁₋₄-алкил или -OR⁶, где C₁₋₄ алкил необязательно замещен по меньшей мере одним атомом галогена; и R⁶ представляет собой C₁₋₅-алкил; и определения для других переменных такие же, как определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом или пятнадцатом варианте реализации.


В семнадцатом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из Формул (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) или (IC-4), где R³ представляет собой –CF₃ или –O–CH(CH₃)₂; и определения для других переменных такие же, как определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом или пятнадцатом варианте реализации.

В восемнадцатом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из Формул (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) или (IC-4), где R³ представляет собой –O–CH(CH₃)₂; и определения для других переменных такие же, как определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом или пятнадцатом варианте реализации.

В девятнадцатом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из Формул (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) или (IC-4), где R⁵ в каждом случае независимо выбран из C₁₋₄ алкила, галогена, C₁₋₄ галогеналкила и C₃₋₄ циклоалкила, причем указанный C₃₋₄ циклоалкил необязательно замещен 1 атомом галогена; и определения для других переменных такие же, как определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом или восемнадцатом варианте реализации.

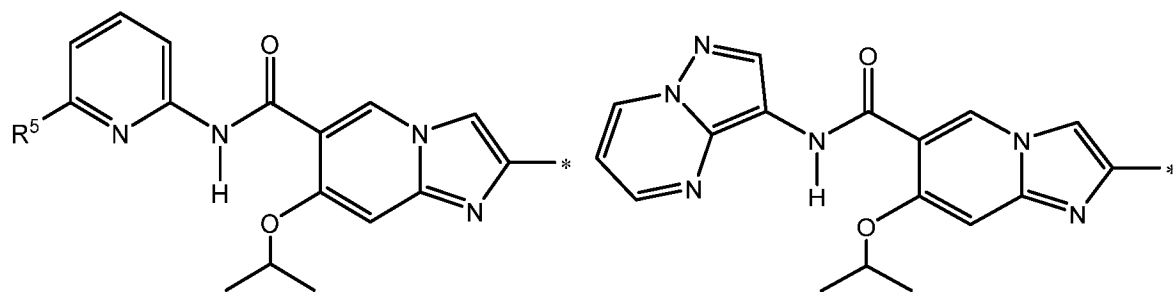
В двадцатом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из Формул (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) или (IC-4), где R⁵ в каждом случае независимо выбран из C₁₋₄ алкила, галогена и C₁₋₄ галогеналкила; и определения для других переменных такие же, как определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, шестнадцатом, семнадцатом или восемнадцатом варианте реализации.

В двадцать первом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из Формул (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) или (IC-4), где R⁵

для каждого случая независимо выбран из -CH₃, -CHF₂, -CF₃, F, циклопропила и ; и определения других переменных такие же, как в девятнадцатом или двадцатом варианте реализации.

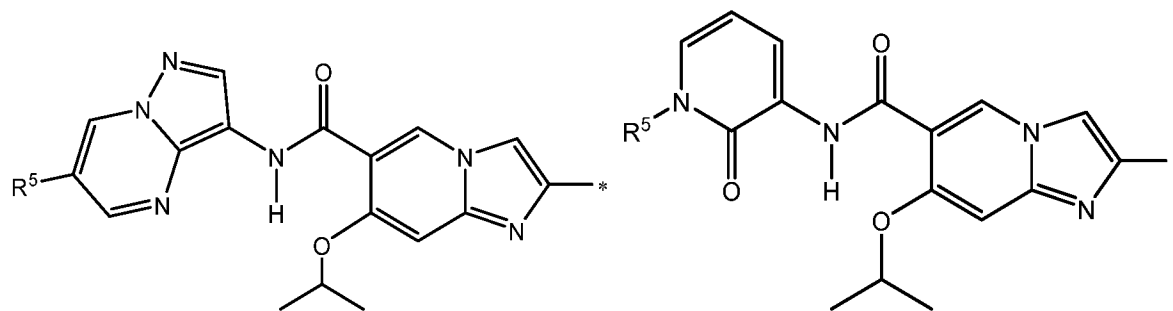
В двадцать втором варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из Формул (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3) или (IC-4), где R⁵ в каждом случае независимо выбран из -CH₃, -CHF₂, -CF₃ и F; и определения других переменных такие же, как определены в девятнадцатом или двадцатом варианте реализации.

В двадцать третьем варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из следующих формул:



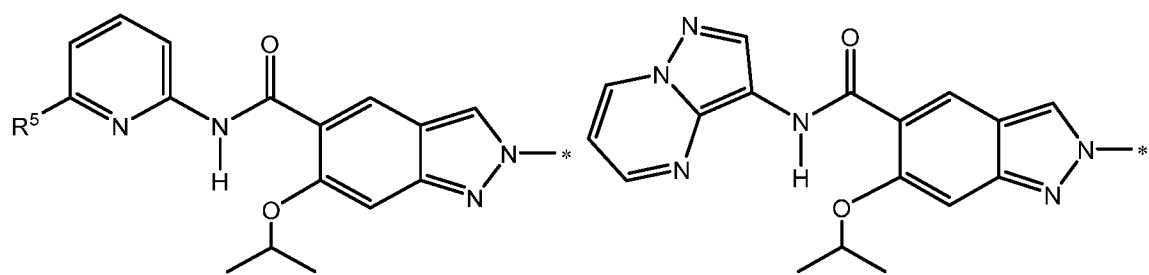
(IA-1a),

(IA-2a),



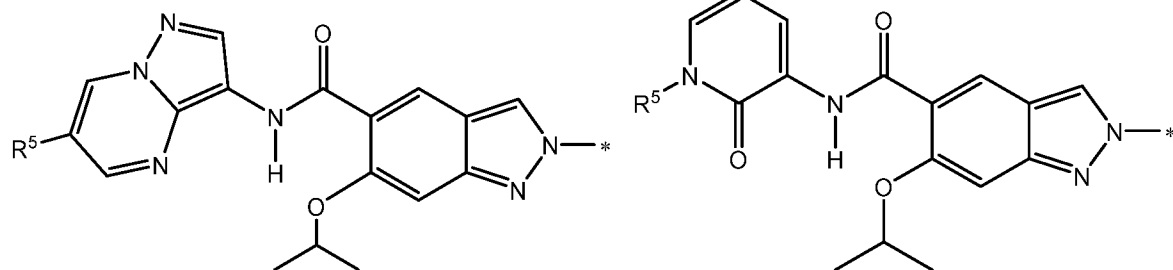
(IA-3a),

(IA-4a),



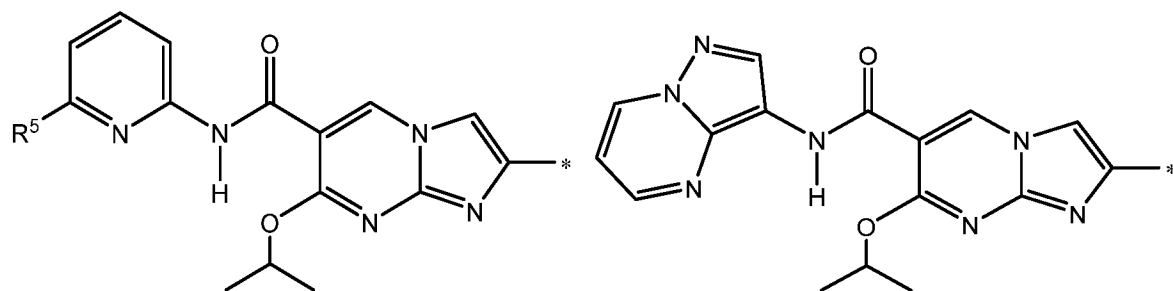
(IB-1a),

(IB-2a),



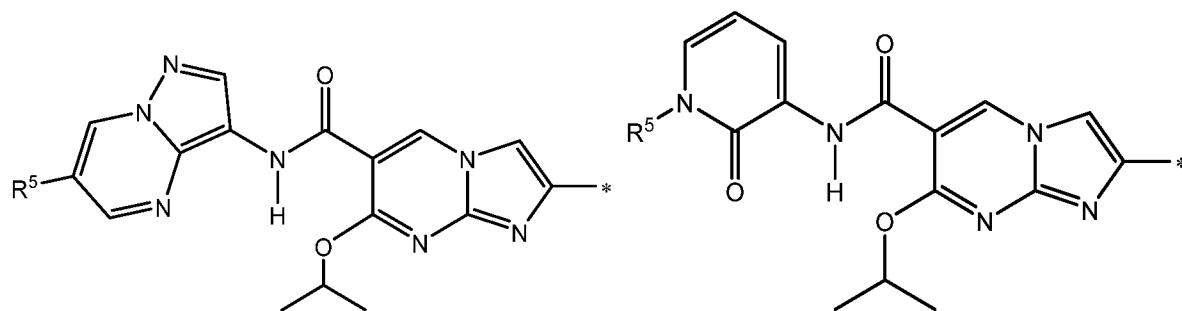
(IB-3a),

(IB-4a),



(IC-1a),

(IC-2a),

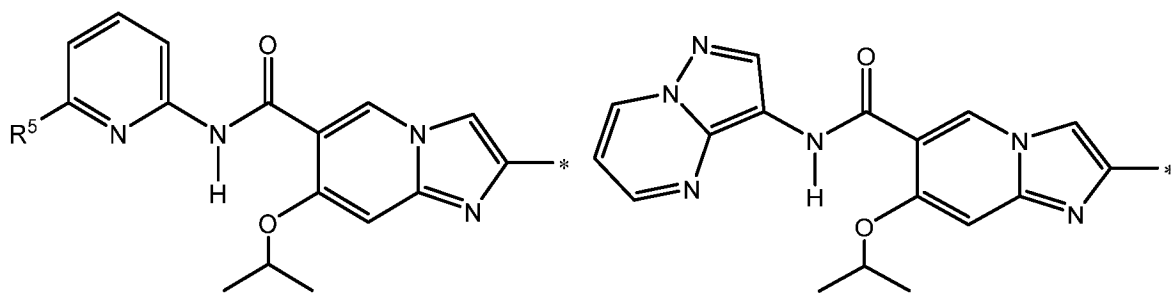


(IC-3a),

(IC-4a),

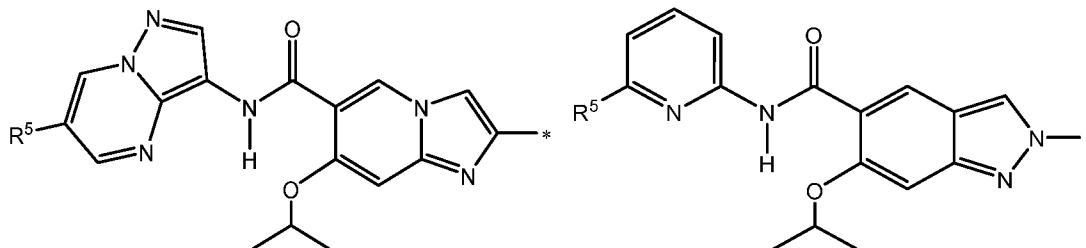
где R^5 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил, или C_{3-4} -циклоалкил, и причем указанный C_{3-4} -циклоалкил необязательно замещен 1 галогеном; и определения других переменных такие же, как определены в первом варианте реализации.

В двадцать четвертом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из следующих формул:



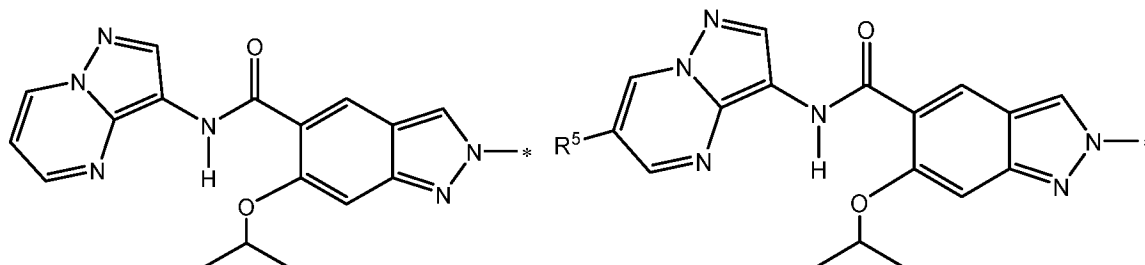
(IA-1a),

(IA-2a),



(IA-3a),

(IB-1a),




(IB-2a)

или

(IB-3a),

где R^5 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил; и определения других переменных такие же, как определены в первом варианте реализации.

В двадцать пятом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из Формул (IA-1a), (IA-2a), (IA-3a), (IA-4a), (IB-1a), (IB-2a), (IB-3a), (IB-4a), (IC-1a), (IC-2a), (IC-3a) или (IC-4a), где R^5

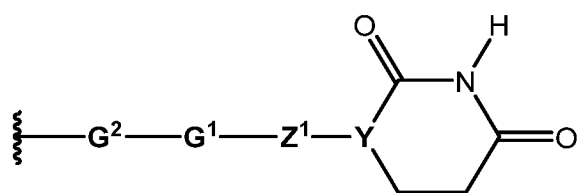
представляет собой CH_3 , CHF_2 , CF_3 , циклопропил или ; и определения других переменных такие же, как определены в двадцать третьем или двадцать четвертом варианте реализации.

В двадцать шестом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли IRAK представляет собой связывающий фрагмент IRAK4, представленный одной из Формул (IA-1a), (IA-2a), (IA-3a), (IA-4a), (IB-1a), (IB-2a), (IB-3a), (IB-4a), (IC-1a), (IC-2a), (IC-3a) или (IC-4a), где R^5 представляет собой CH_3 , CHF_2 или CF_3 ; и определения других переменных такие же, как определены в двадцать третьем или двадцать четвертом варианте реализации.

В. СИГНАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ ДЕГРАДАЦИИ (DSM)

Сигнальный фрагмент деградации (DSM) в соединениях формулы (А) или их фармацевтически приемлемых солях может представлять собой подходящий фрагмент, который связывается с убиквитинлигазой Е3 (*например*, белком cereblon), например, с дегроном или связывающейся убиквитинлигазой Е3 или нацеливающим фрагментом, описанным 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 «Degradation 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». Другие сигнальные фрагменты деградации или фрагменты, связывающие или нацеливающие убиквитинлигазу Е3, которые можно использовать, 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. Все идеи вышеупомянутых публикаций РСТ включены в данный документ посредством ссылки.

В двадцать седьмом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (А) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальный фрагмент формулы (D):

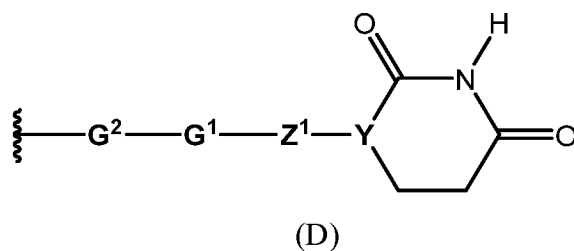


(D)

где ξ — представляет собой связь с линкером L; Y представляет собой CR^{D1} или N;

Z^1 выбран из связи, $-NR^{D2}$ -, $-O$ - и $-CH_2$ -; G^1 выбран из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла; где каждый из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла, представленных G^1 , необязательно замещен одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{D3} ; G^2 выбран из Het_1 , $^*NR^{D4}$ - C_{4-6} циклоалкил- * , $^*NR^{D4}$ - Het_1 - * , $^*NR^{D4}$ - Het_1 - C_{1-4} алкил- * , $^*C_{1-4}$ алкила, $-C(R^{D1})=Het_1-^*$, $^*C(O)-C_{1-4}$ алкил- Het_1-^* , $^*Het_1-C_{1-6}$ алкил- * , $^*Het_1-O-^*$, $^*C(O)-C_{1-4}$ алкил- $Het_1-C(O)-^*$, $^*C(O)-Het_1-C(O)-^*$, $^*C(O)$ -фенил- C_{1-4} алкил- $NHC(O)-^*$, $^*C(O)-C_{1-6}$ алкил- $NR^{D4}-^*$, $^*NR^{D4}$ -циклоалкил- * , *O - Het_1-^* или $^*NR^{D4}$ - C_{1-4} алкил- Het_1-^* ; где * представляет собой связь с линкером L и * представляет собой связь с G^1 ; Het_1 представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероцикл или 7-11-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{D5} ; R^{D1} выбран из H, C_{1-6} алкила или галогена; R^{D2} представляет собой H или C_{1-3} алкил; R^{D3} в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила; R^{D4} представляет собой H или C_{1-3} алкил; и R^{D5} в каждом случае независимо выбран из H, галогена, гидроксила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкокси; и определения других переменных такие же, как определены 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 реализации.

В двадцать восьмом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальный фрагмент формулы (D):



где ξ — представляет собой связь с линкером L; Y представляет собой CR^{D1} или N; Z^1 выбран из связи, $-NR^{D2}$ -, $-O$ - и $-CH_2$ -; G^1 выбран из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла; где каждый из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла, представленных G^1 , необязательно замещен одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{D3} ; G^2 выбран из Het_1 , $^*NR^{D4}$ - Het_1-^* , $^*NR^{D4}$ - Het_1 - C_{1-4} алкил- * , *

C_{1-4} алкила, $-C(R^{D1})=Het_1-*$, $*-C(O)-C_{1-4}$ алкил- Het_1-* , $*-Het_1-C_{1-6}$ алкил- $*$, $*-Het_1-O-*$, $*-C(O)-C_{1-4}$ алкил- $Het_1-C(O)-*$, $*-C(O)-Het_1-C(O)-*$, $*-C(O)-$ фенил- C_{1-4} алкил- $NHC(O)-*$; где $*$ – представляет собой связь с линкером L и $*$ – представляет собой связь с G^1 ; Het_1 представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероцикл или 7-11-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{D5} ; R^{D1} выбран из H, C_{1-6} алкила или галогена; R^{D2} представляет собой H или C_{1-3} алкил; R^{D3} в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила; R^{D4} представляет собой H или C_{1-3} алкил; и R^{D5} в каждом случае независимо выбран из H, галогена, гидроксила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкокси; и определения других переменных такие же, как определены 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 реализации.

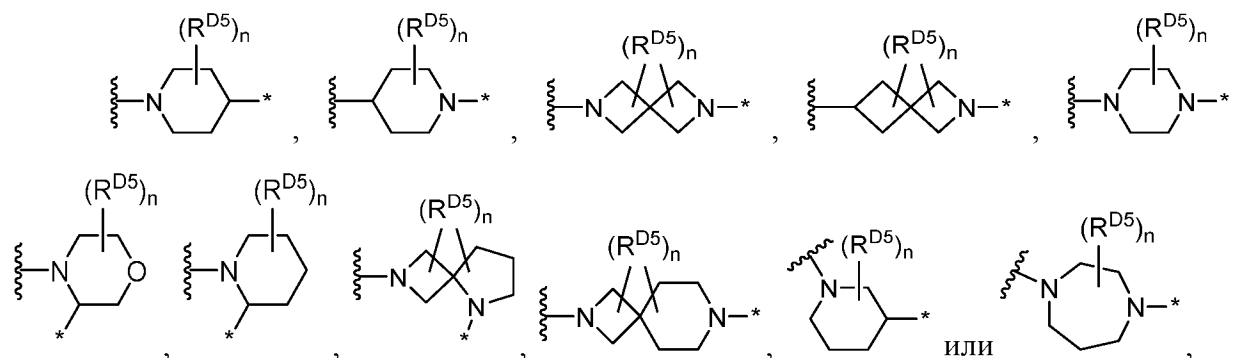
В двадцать девятом варианте реализации данного изобретения, для соединения формулы (A), или его фармацевтически приемлемой соли, DSM представляет собой сигнальный фрагмент формулы (D), где Het_1 представляет собой 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома азота, или 7-8-членный насыщенный спиробициклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома азота, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{D5} ; и определения других переменных такие же, как определены в двадцать седьмом или двадцать восьмом варианте осуществления.

В тридцатом варианте реализации настоящего изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли, DSM представляет собой сигнальный фрагмент формулы (D), где Het_1 представляет собой пиперидин, пиперазин, 1,4-дiazепан, морфолин, 2-азаспиро[3.3]гептан, 2,5-дiazаспиро[3.4]октан, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан или 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{D5} ; и определения других переменных определены в двадцать седьмом или двадцать восьмом варианте реализации.

В тридцать первом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A), или его фармацевтически приемлемой соли, DSM представляет собой сигнальный фрагмент формулы (D) где Het_1 представляет собой пиперидин, пиперазин, 2-азаспиро[3.3]гептан или 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{D5} ; и определения других переменных определены в двадцать седьмом

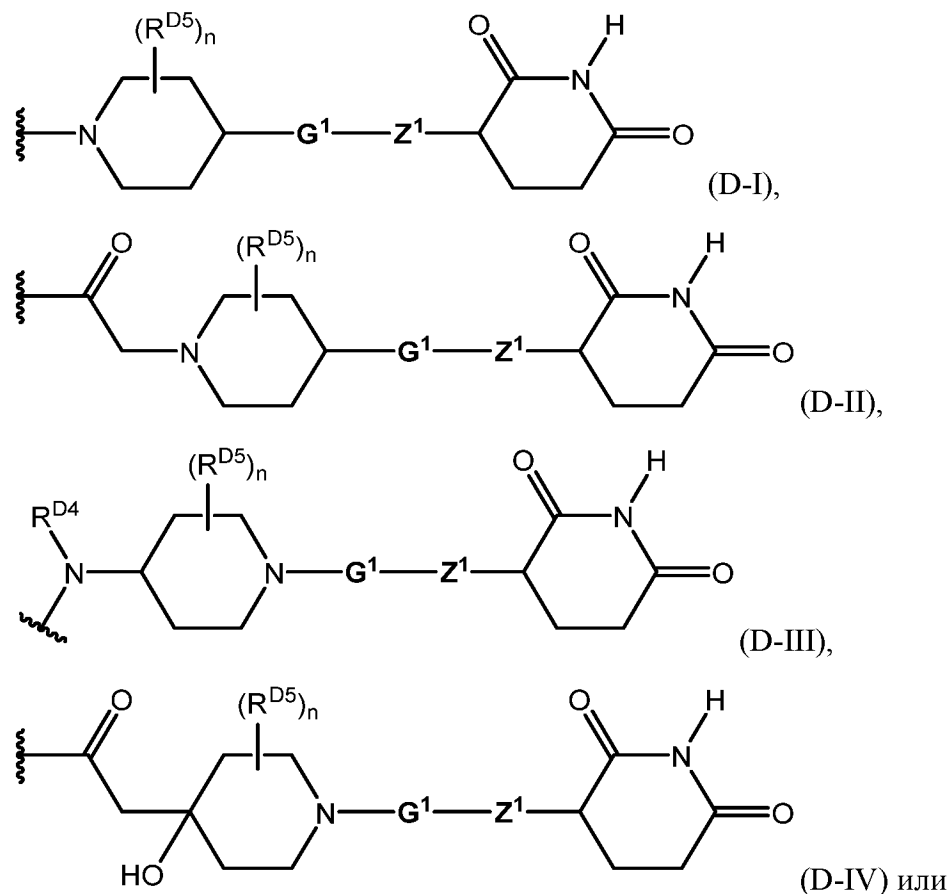
или двадцать восьмом варианте реализации.

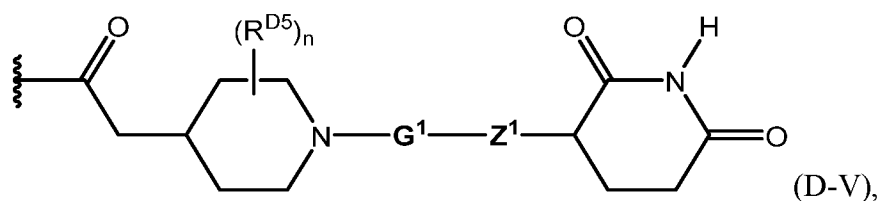
В тридцать втором варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальную часть формулы (D), сигнализирующую о деградации, где Het₁ представлен любой из следующих формул:



где n равно 0, 1 или 2, ξ — представляет собой прямую или косвенную связь с линкером L, а $*$ представляет собой прямую или косвенную связь с G^1 , а определения других переменных такие, как определено в тридцатом варианте реализации.

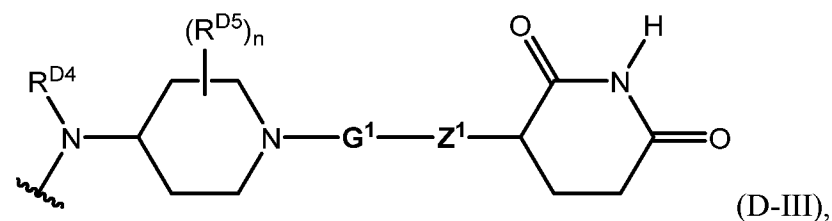
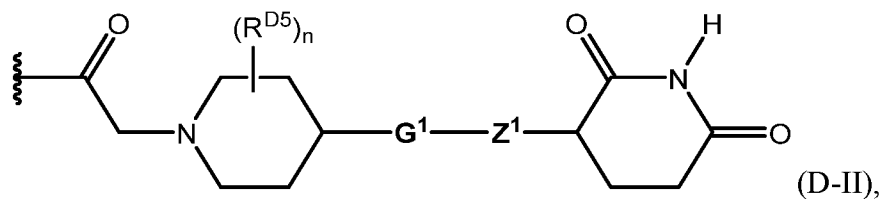
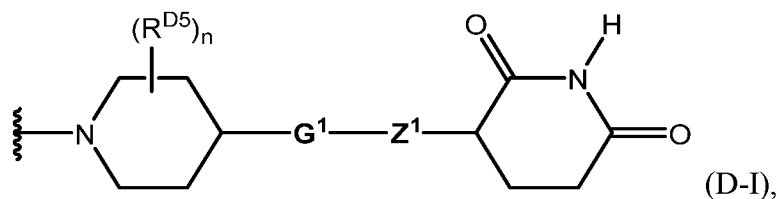
В тридцать третьем варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальную часть разложения формулы (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) или (D-V):

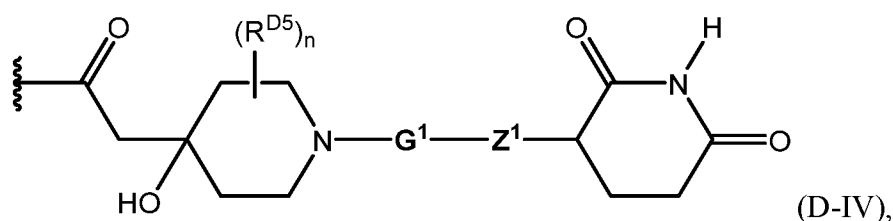




где ξ — представляет собой связь с линкером L; Z^1 выбран из связи, $-NR^{D2}$ - и $-O-$; G^1 выбран из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла; где каждый из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла, представленных G^1 , необязательно замещен одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{D3} ; R^{D2} представляет собой C_{1-3} алкил; R^{D3} в каждом случае независимо выбран из H, галогена и C_{1-4} алкила; R^{D4} представляет собой C_{1-3} алкил; R^{D5} представляет собой галоген; и n равно 0, 1 или 2; а определения других переменных такие же, как определены 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 или тридцать втором варианте реализации.

В тридцать четвертом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальную часть разложения формулы (D-I), (D-II), (D-III) или (D-IV):



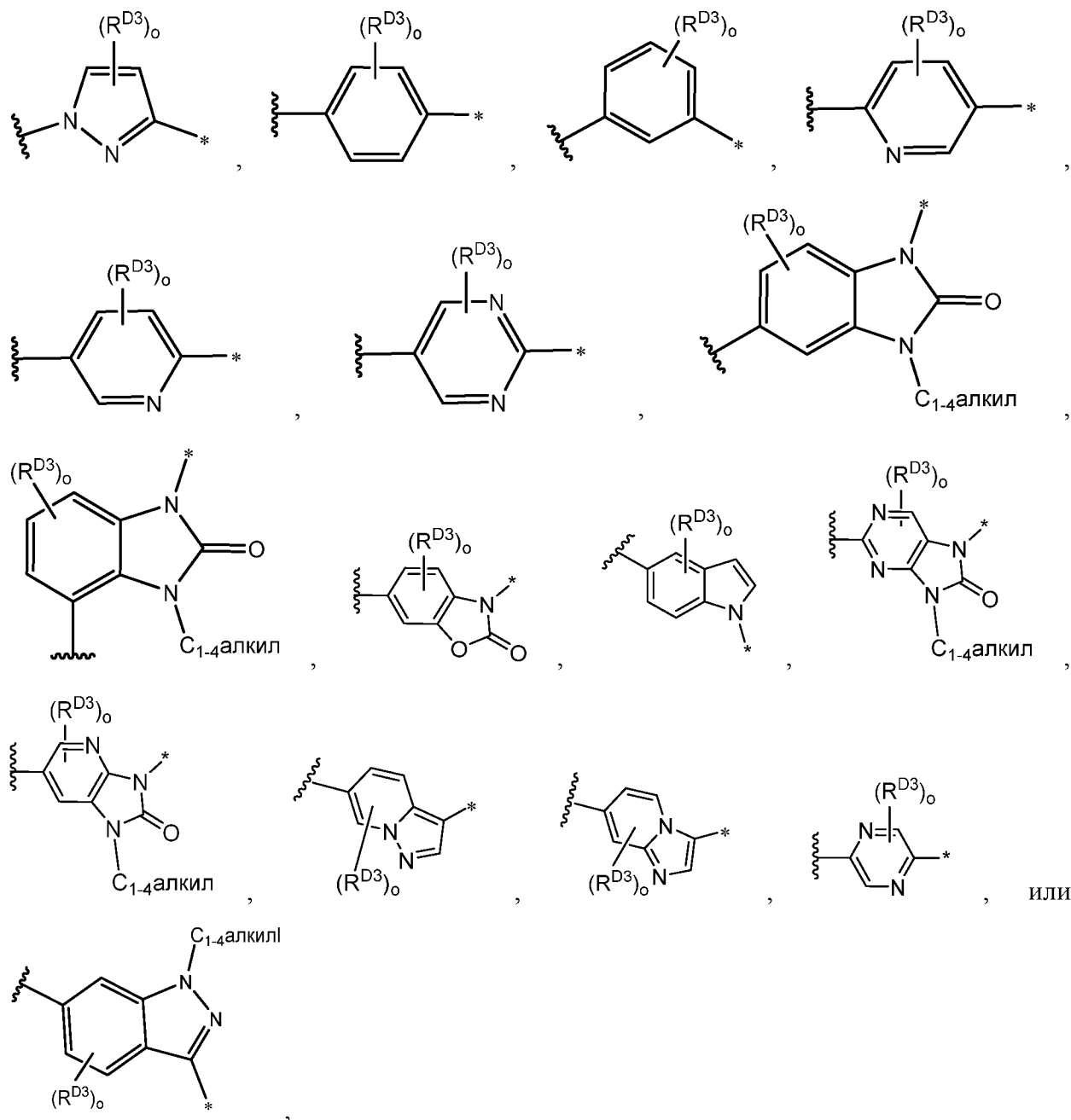


где ξ — представляет собой связь с линкером L; Z^1 выбран из связи, $-NR^{D2}$ - и $-O$ -; G^1 выбран из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла; где каждый из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла, представленных G^1 , необязательно замещен одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{D3} ; R^{D2} представляет собой C_{1-3} алкил; R^{D3} в каждом случае независимо выбран из H, галогена и C_{1-4} алкила; R^{D4} представляет собой C_{1-3} алкил; R^{D5} представляет собой галоген; и n равно 0, 1 или 2; а определения других переменных такие же, как определены 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 или тридцать втором варианте реализации.

В тридцать пятом варианте реализации данного изобретения, для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли, DSM представляет собой сигнальный фрагмент формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) или (D-V), где G^1 выбран из фенила, пиразолила, пиридинила, пиримидинила, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она, бензо[d]оксазол-2(3H)-она, 7,9-дигидро-8H-пурин-8-она, 1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она, пиразинила, индазолила и индолила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{D3} ; и определения других переменных определены в двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем или тридцать четвертом варианте реализации.

В тридцать шестом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальную часть разложения формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) или (D-V), где G^1 выбран из фенила, пиразолила, пиридинила и пиримидинила, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она, индазолила и индолила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{D3} ; и определения других переменных определены в двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем или тридцать четвертом варианте реализации.

В тридцать седьмом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальную часть разложения формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) или (D-V), где G^1 представлен любой из следующих формул:

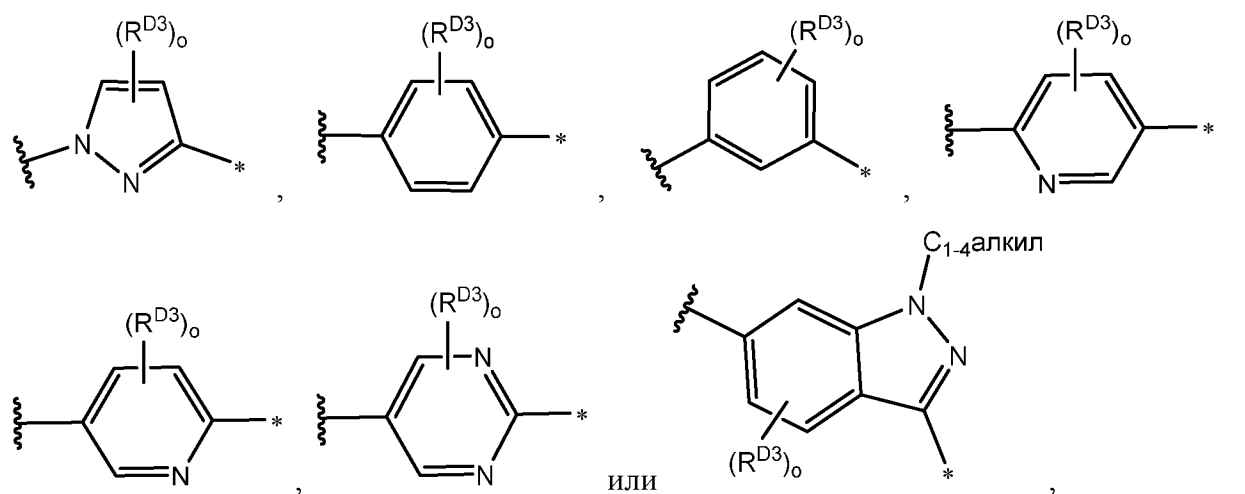


где o равно 0, 1 или 2, ξ — представляет собой связь с G^2 , а $*$ — представляет собой связь с Z^1 ; и определения других переменных определены в двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем или тридцать четвертом варианте реализации.

В тридцать восьмом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальную часть формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) или (D-V), где G^1 представляет

собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; где каждый из 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, представленных G^1 , необязательно замещен 1 или 2 R^{D3} ; и определения других переменных определены в двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем или тридцать четвертом варианте реализации.

В тридцать девятом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальную часть разложения формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) или (D-V), где G^1 представлен любой из следующих формул:



где o равно 0, 1 или 2, ξ — представляет собой связь с G^2 , а $*$ представляет собой связь с Z^1 ; и определения других переменных определены в двадцать седьмом, двадцать восьмом, двадцать девятом, тридцатом, тридцать первом, тридцать втором, тридцать третьем или тридцать четвертом варианте реализации.

В сороковом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальную часть разложения формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) или (D-V), где R^{D1} представляет собой H, $-CH_3$ или F; а определения других переменных такие же, как определены 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 или тридцать девятом варианте реализации.

В сорок первом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальную часть

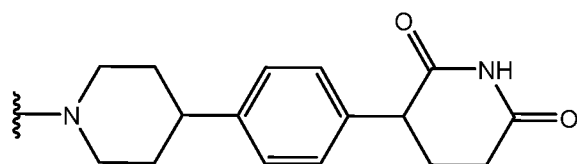
разложения формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) или (D-V), где R^{D2} представляет собой H; а определения других переменных такие же, как определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, двенадцатом, тринадцатом, четырнадцатом, пятнадцатом, 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 или сороковом варианте реализации.

В сорок втором варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальную часть разложения формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) или (D-V), где R^{D3} , в каждом случае, независимо выбран из H, Cl, F и $-CH_3$; а определения других переменных такие же, как определены 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 или сорок первом варианте реализации.

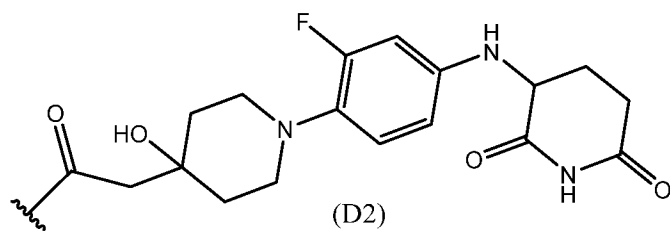
В сорок третьем варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой сигнальную часть разложения формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), (D-V), где R^{D4} представляет собой $-CH_3$; а определения других переменных такие же, как определены 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 или сорок втором варианте реализации.

В сорок четвертом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой

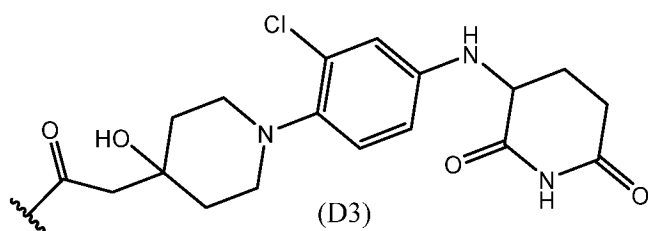
сигнальную часть разложения формулы (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), (D-V), где R^{D5} в каждом случае независимо представляет собой F или OH; а определения других переменных такие же, как определены в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом, десятом, одиннадцатом, 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 или сорок третьем варианте реализации. В сорок пятом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли DSM представляет собой любое из следующих соединений, присоединенных к L:



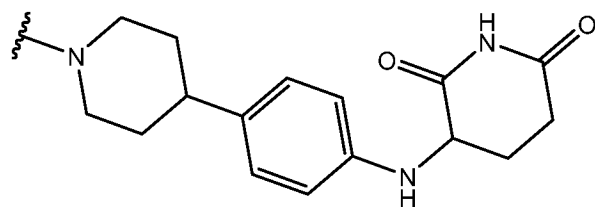
(D1)



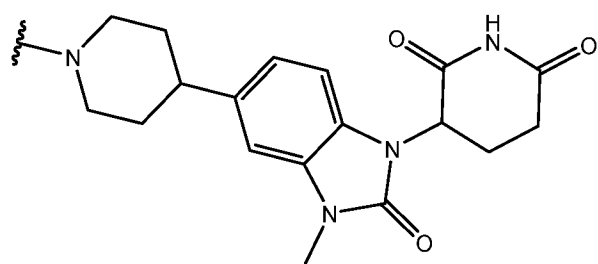
(D2)



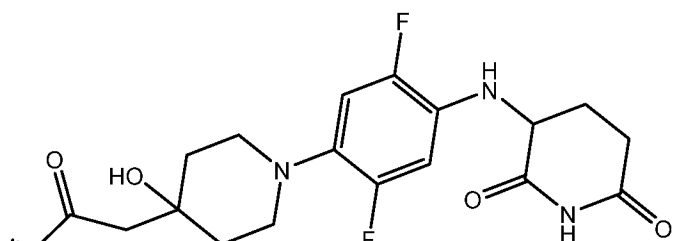
(D3)



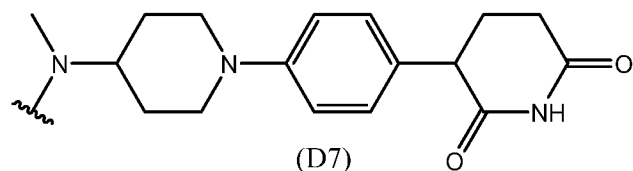
(D4)



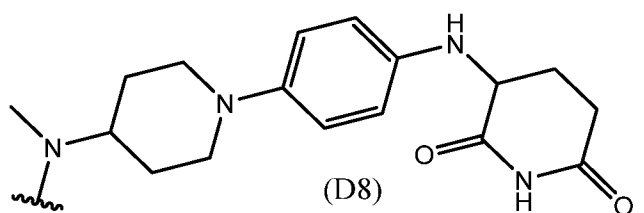
(D5)



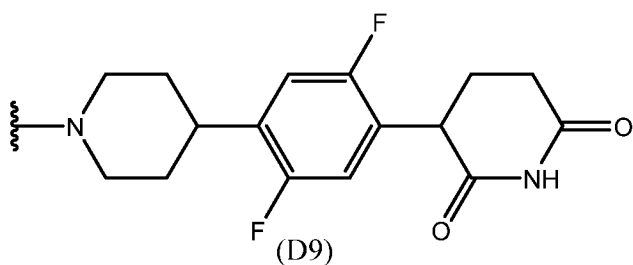
(D6)



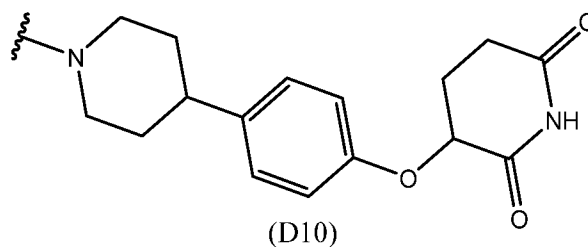
(D7)



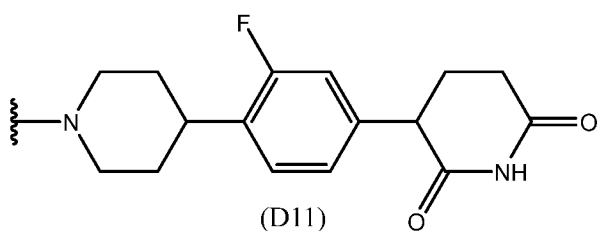
(D8)



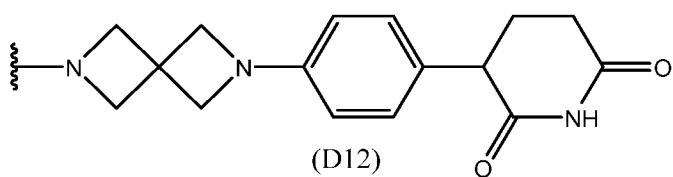
(D9)



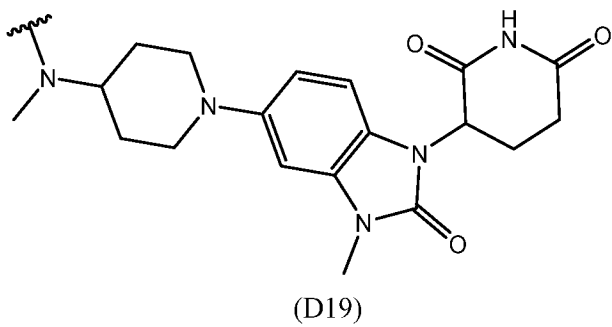
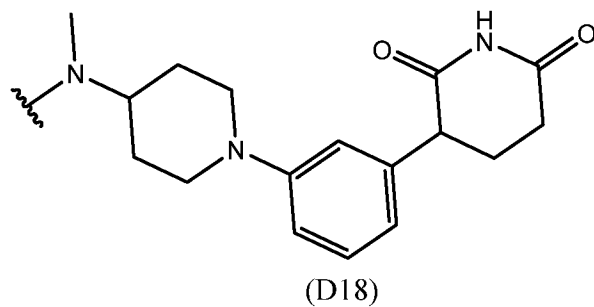
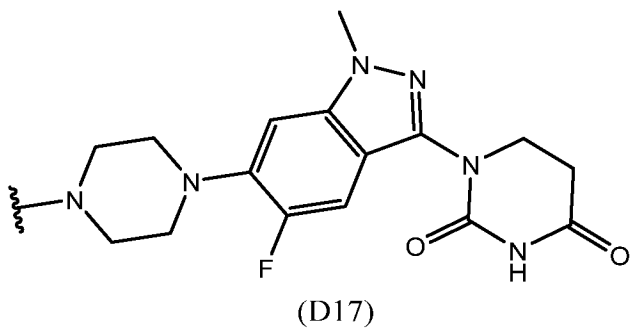
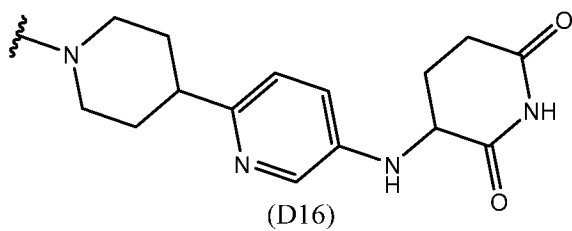
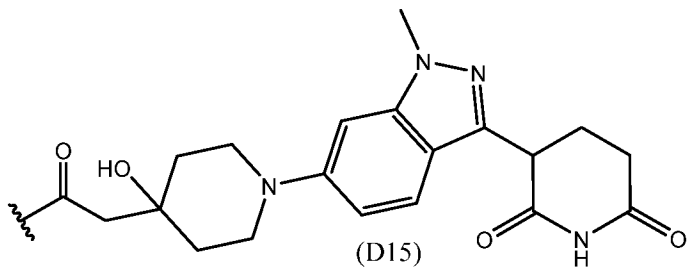
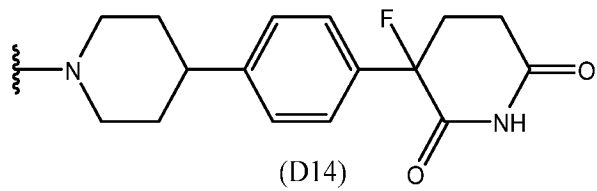
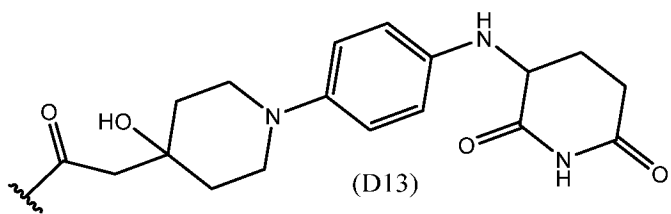
(D10)

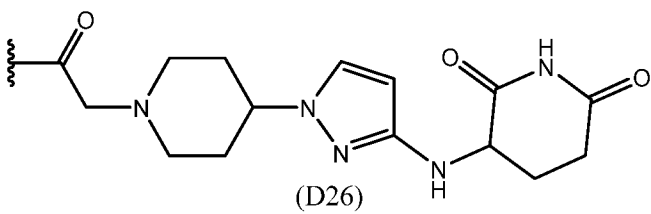
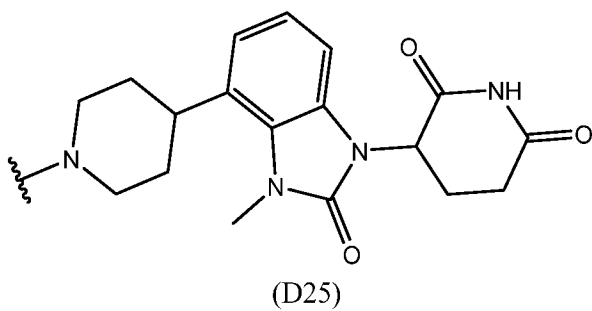
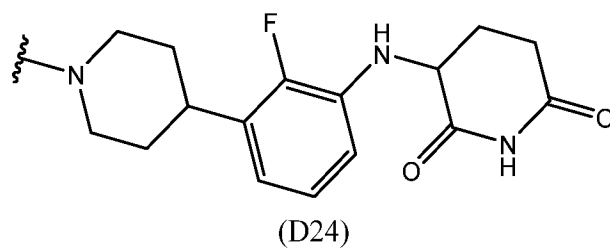
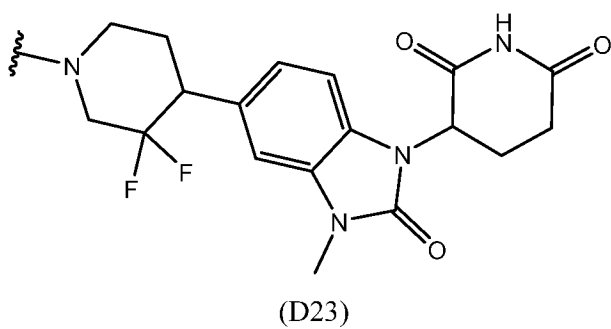
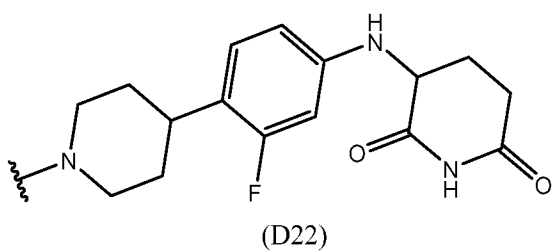
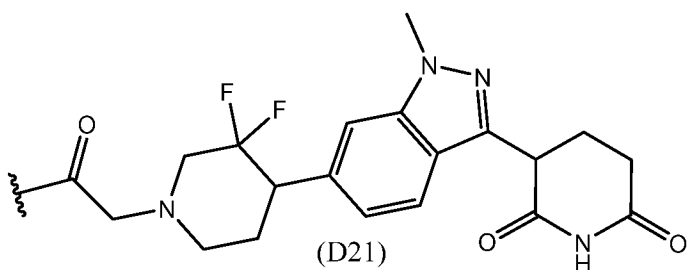
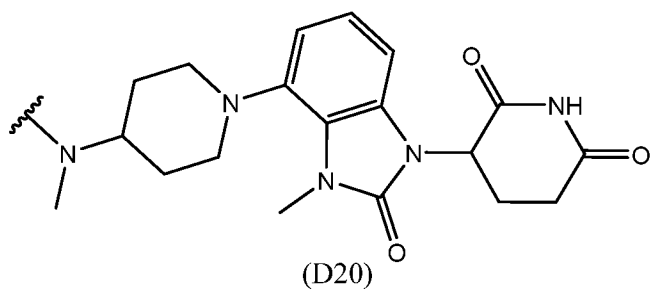


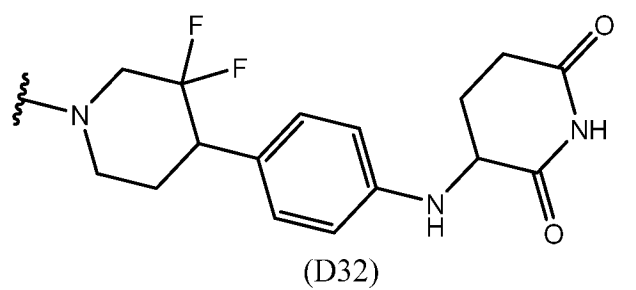
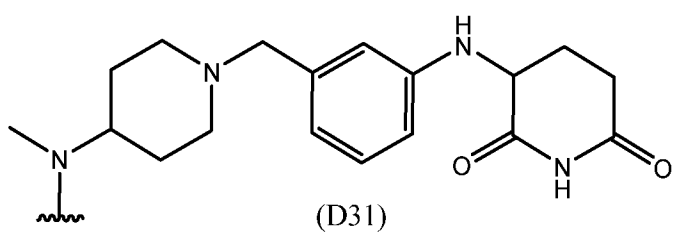
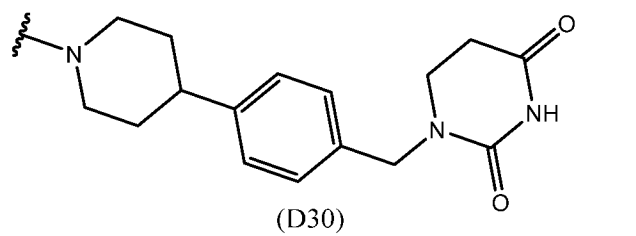
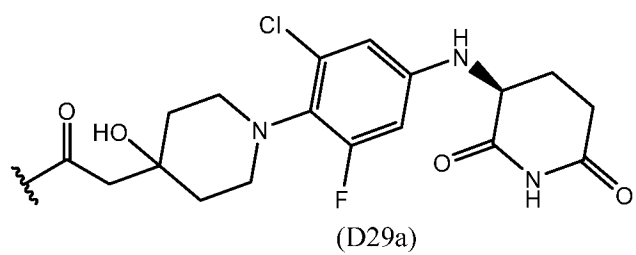
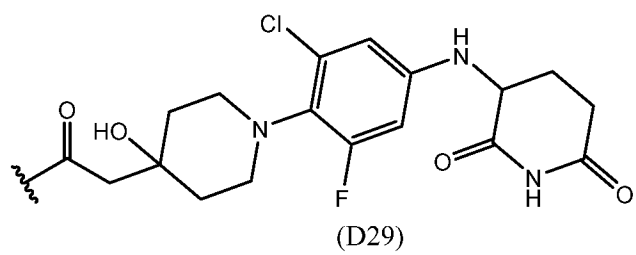
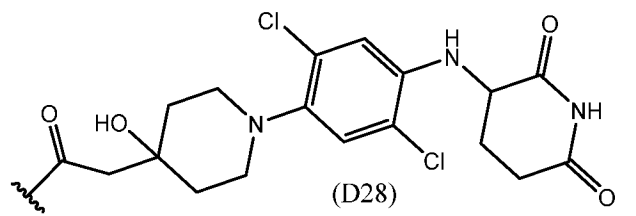
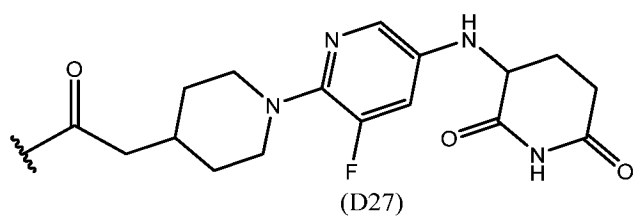
(D11)

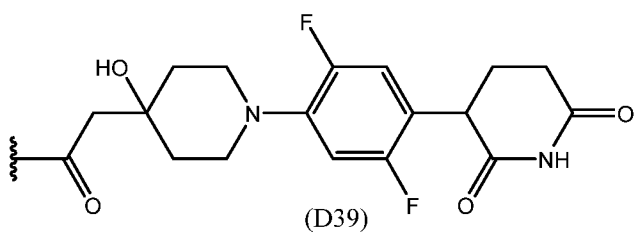
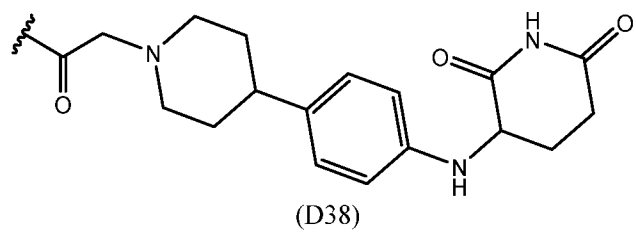
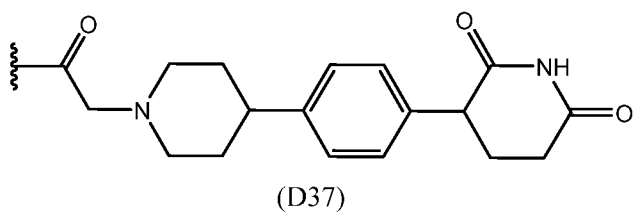
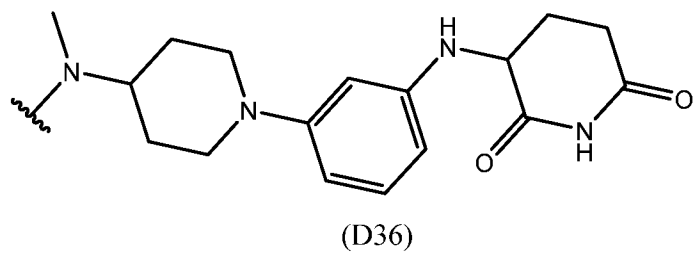
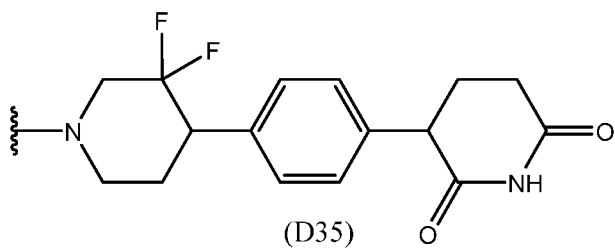
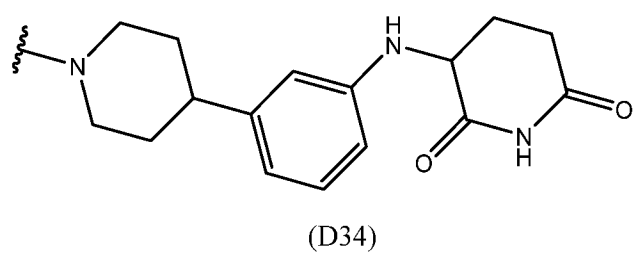
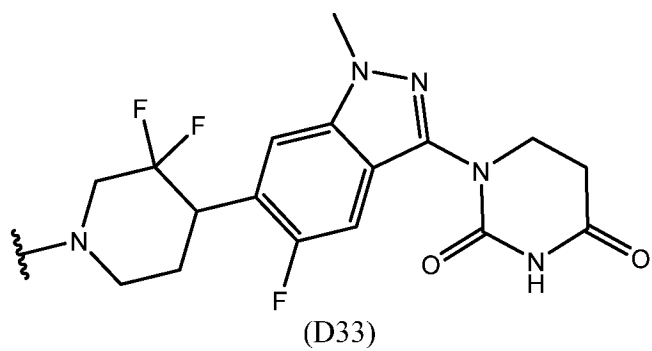


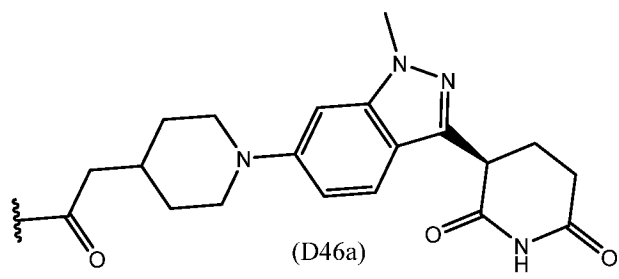
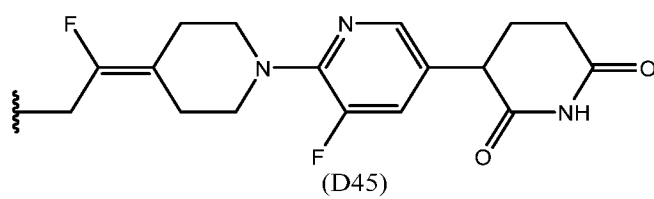
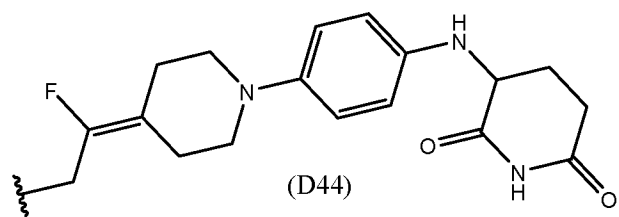
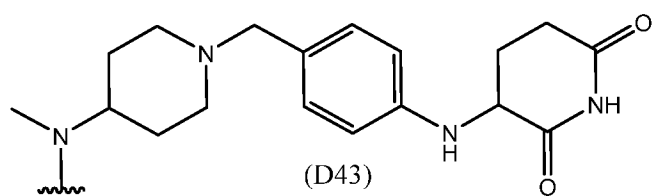
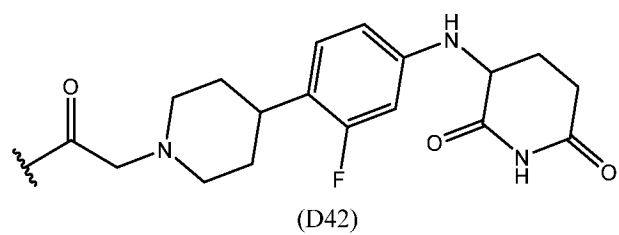
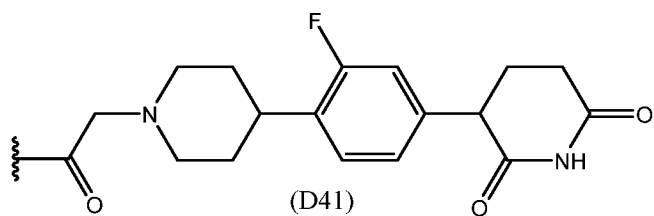
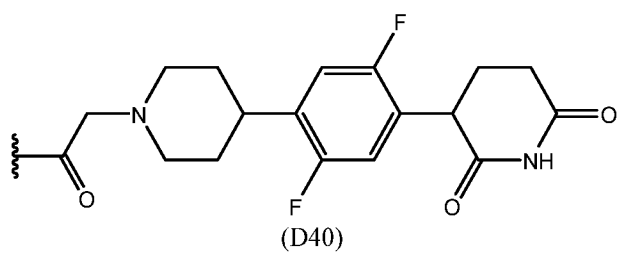
(D12)

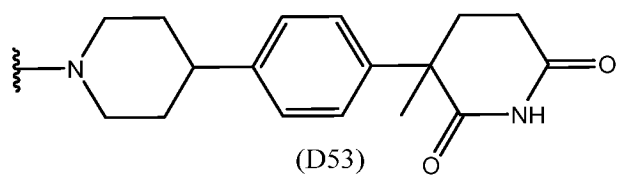
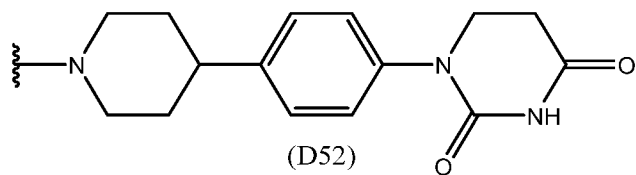
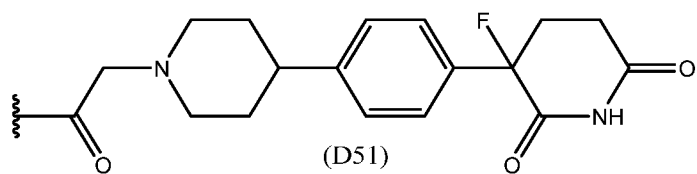
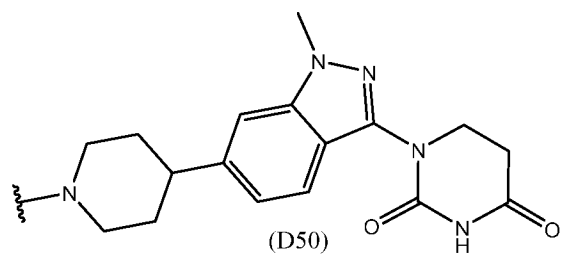
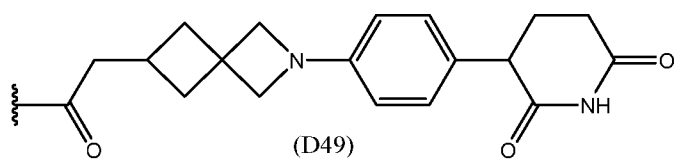
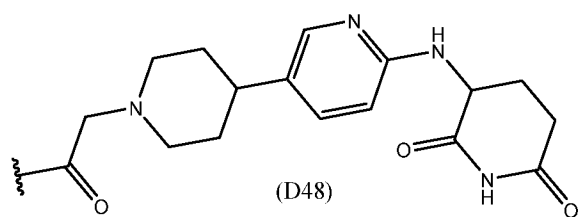
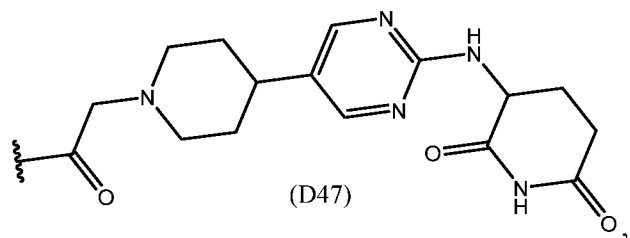
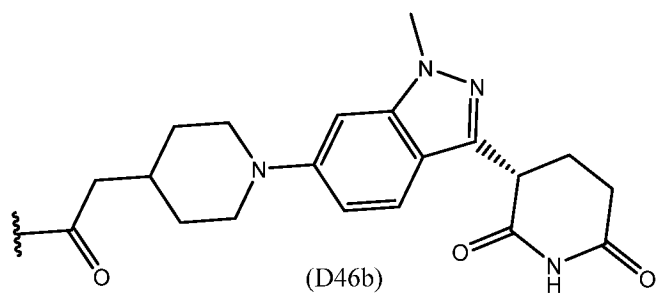


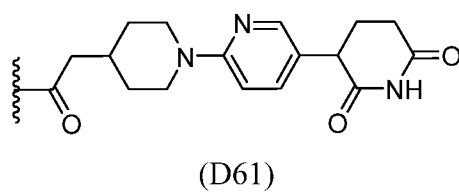
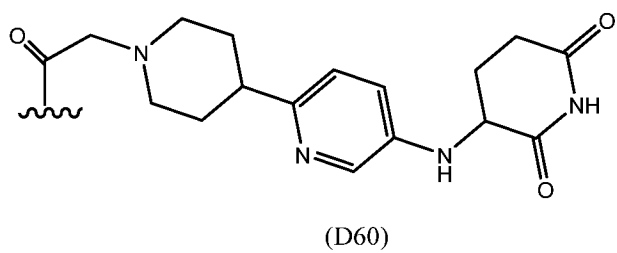
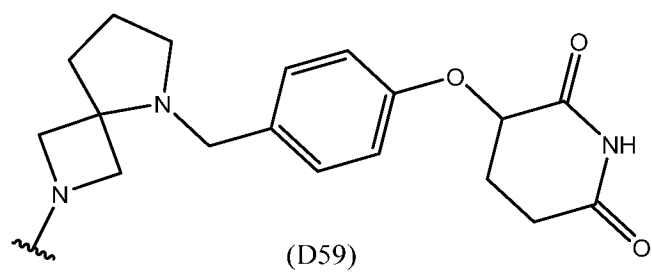
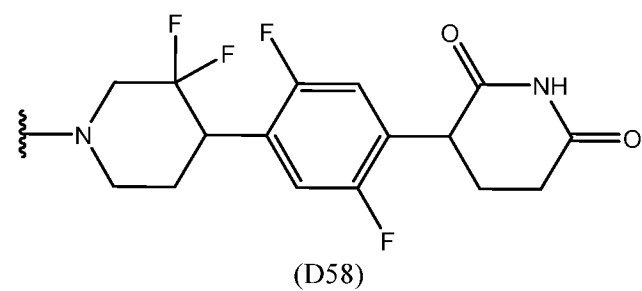
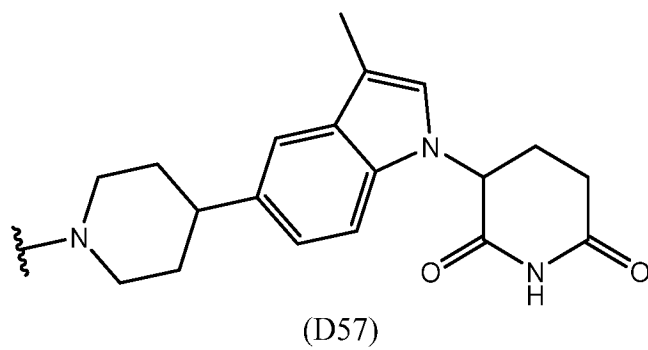
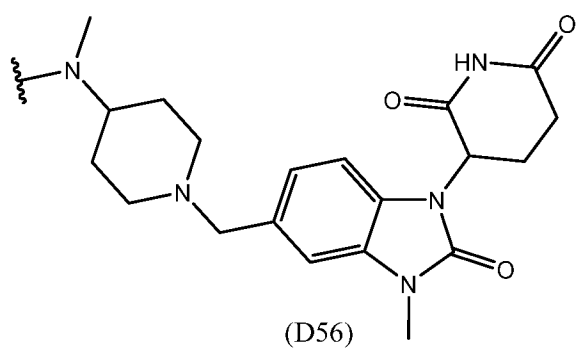
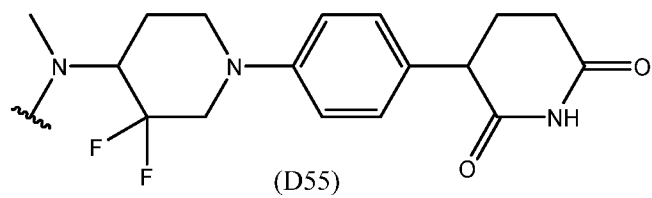
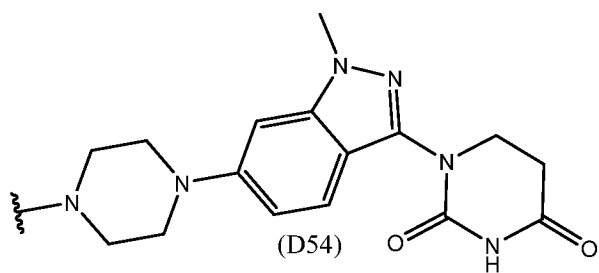


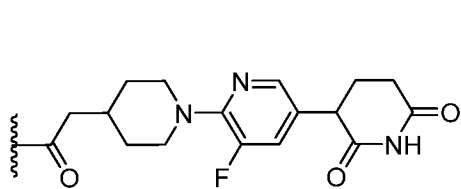




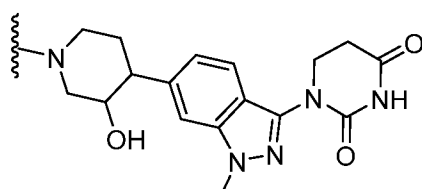




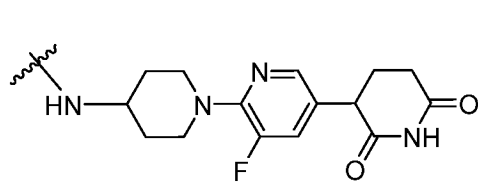




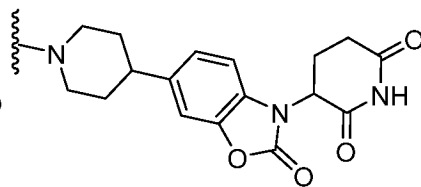
(D62)



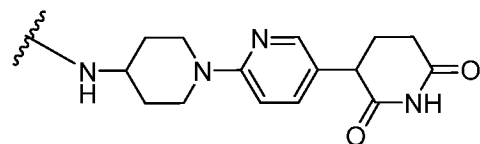
(D63)



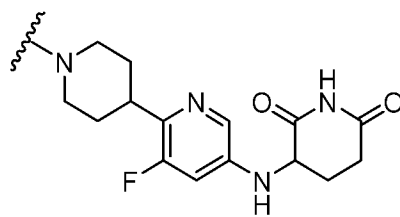
(D64)



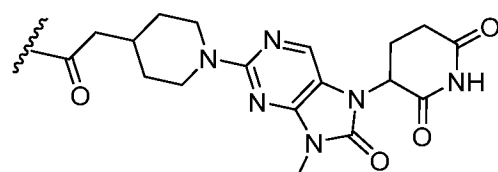
(D65)



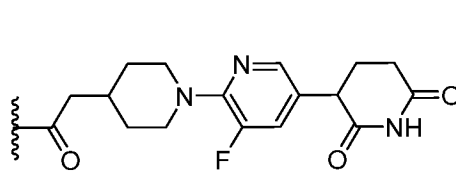
(D66)



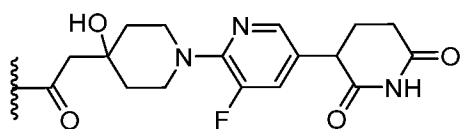
(D67)



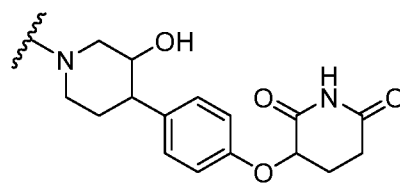
(D68)



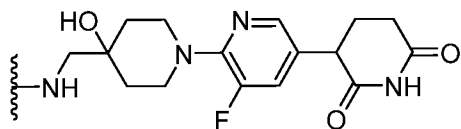
(D69)



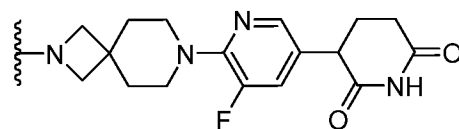
(D70)



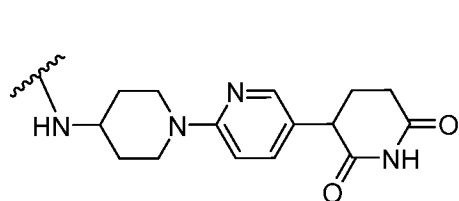
(D71)



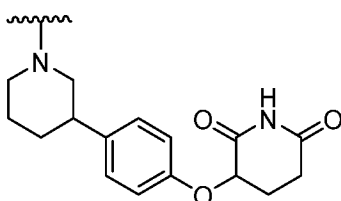
(D72)



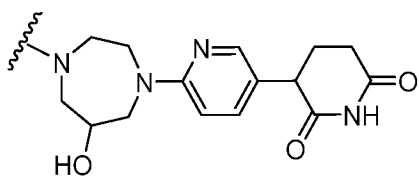
(D73)



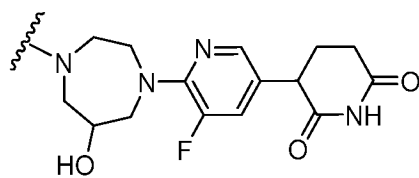
(D74)



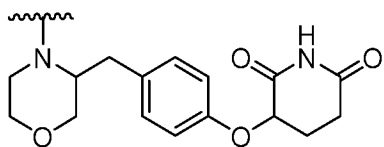
(D75)



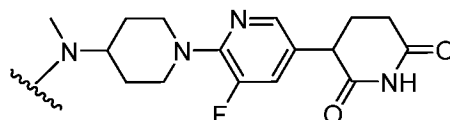
(D76)



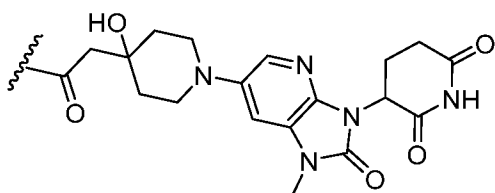
(D77)



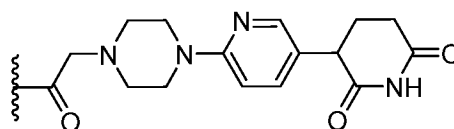
(D78)



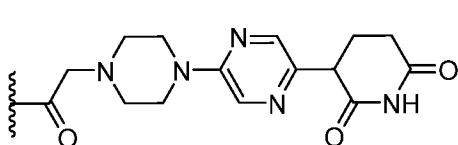
(D79)



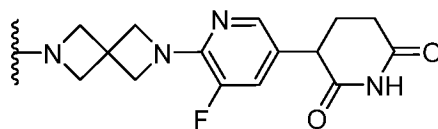
(D80)



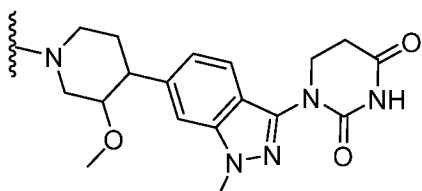
(D81)



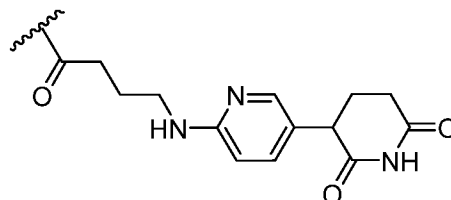
(D82)



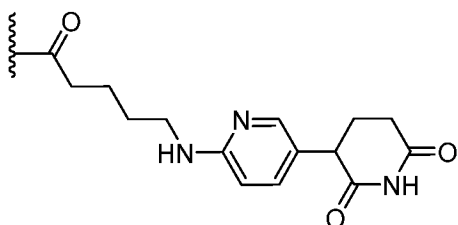
(D83)



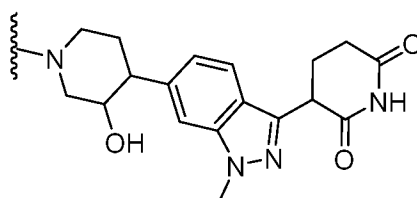
(D84)



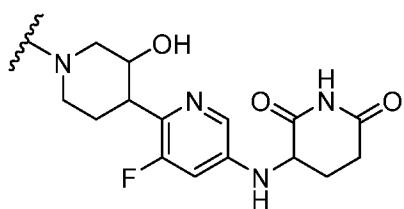
(D85)



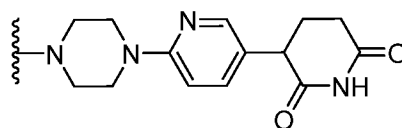
(D86)



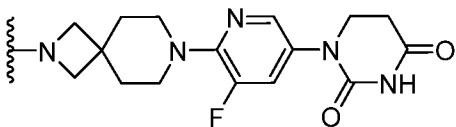
(D87)



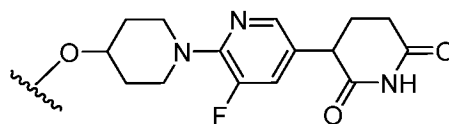
(D88)



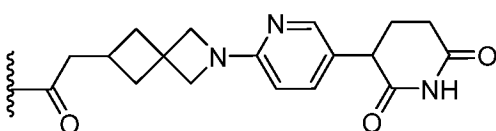
(D89)



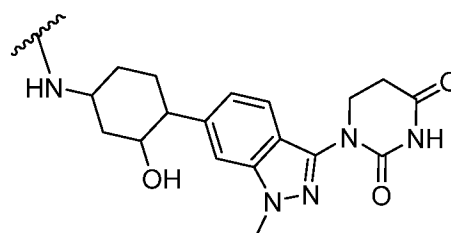
(D90)



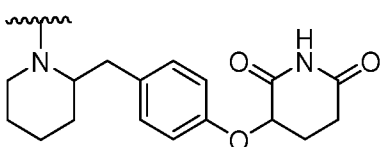
(D91)



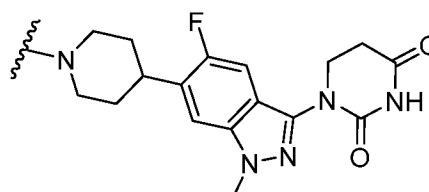
(D92)



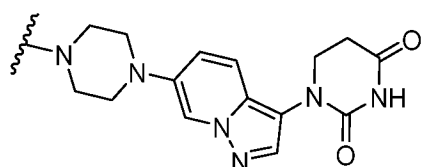
(D93)



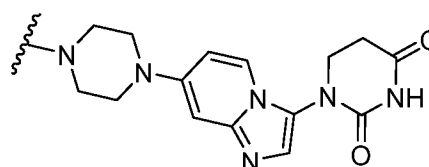
(D94)



(D95)

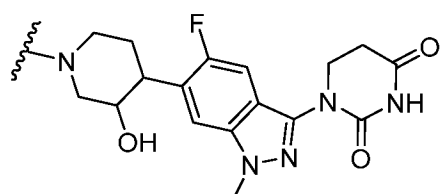


(D96)



(D97)

или



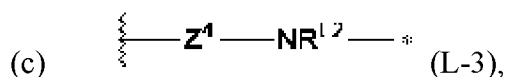
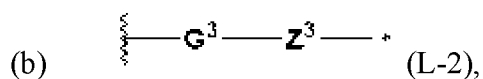
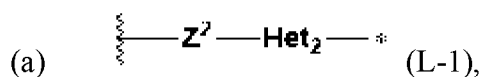
(D98)

и определения других переменных такие же, как определены 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 и двадцать шестом варианте реализации.

С. ЛИНКЕР

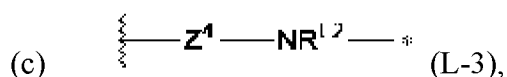
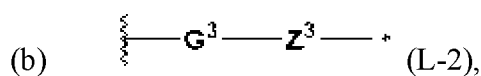
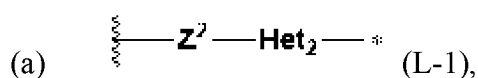
В сорок шестом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представляет собой связь, C₁₋₈ алкил или представлен формулой (L-1), (L-2) или (L-3):



где \mathbf{Z}^2 представляет собой связь или C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) атомами галогена; Het₂ представляет собой 4-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{L1}; G³ представляет собой C₃₋₇ циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл; где C₃₋₇ циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл, представленный G³, необязательно замещен одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{L3}; Z³ представляет собой C₁₋₄ алкил, -C(O)- или *—C₁₋₄ алкил, —C(O)—*, где *— представляет собой связь, соединенную с G³; —* представляет собой связь, соединенную с DSM; и C₁₋₄ алкил необязательно замещенный одним или более атомами галогена; Z⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный R^{L4}; R^{L1} в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄галогеналкила; R^{L2} представляет собой H или C₁₋₄ алкил; R^{L3} в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄галогеналкила; R^{L4} представляет собой галоген, -OR^{L5} или C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный галогеном, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси и C₁₋₄ галогеналкокси; R^{L5} представляет собой H, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ галогеналкил; {— представляет собой связь с IRAK связывающим фрагментом; и —* представляет собой связь с сигнальным фрагментом деградации DSM; а

определения других переменных такие же, как определены 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 реализации.

В сорок седьмом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представляет собой связь, C₁₋₈ алкил или представлен формулой (L-1), (L-2) или (L-3):



где Z^2 представляет собой связь или C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) атомом галогена; Het₂ представляет собой 4-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{L1}; G³ представляет собой C₃₋₇ циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл; где C₃₋₇ циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл, представленный G³, необязательно замещен одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{L3}; Z³ представляет собой C₁₋₄ алкил или *—C₁₋₄ алкил, —C(O)—*, где *— представляет собой связь, соединенную с G³; —* представляет собой связь, соединенную с DSM; и C₁₋₄ алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена; Z⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный R^{L4}; R^{L1} в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄галогеналкила; R^{L2} представляет собой H или C₁₋₄ алкил; R^{L3} в каждом случае независимо выбран из H, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄галогеналкила; R^{L4} представляет собой галоген, —OR^{L5} или C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный атомом

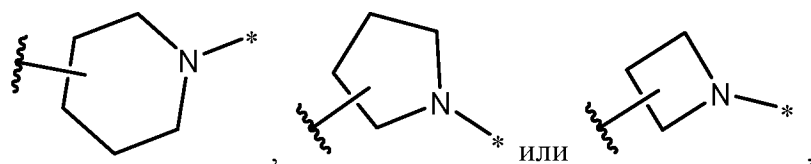
галогена, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси и C₁₋₄ галогеналкокси; R^{L5} представляет собой H, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ галогеналкил; {— представляет собой связь с IRAK связывающим фрагментом; и —* представляет собой связь с сигнальным фрагментом деградации DSM; а определения других переменных такие же, как определены 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 втором, тридцать третьем, тридцать четвертом, тридцать пятом, тридцать шестом, тридцать седьмом, тридцать восьмом, тридцать девятым, сороковым, сорок первом, сорок втором, сорок третьем, сорок четвертом или сорок пятом варианте реализации.

В сорок восьмом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли, L представляет собой связь или представлен формулой (L-1), (L-2) или (L-3), где Z² представляет собой связь или —CH₂—; Het₂ выбран из азетидинила, пиперидинила и пирролидинила; где азетидинил, пиперидинил и пирролидинил, представленные Het₂, каждый необязательно замещен одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{L1}; G³ представляет собой циклогексил или пиперидинил; где циклогексил и пиперидинил, представленные G³, необязательно замещены одним или более (*например*, от 1 до 6, от 1 до 3 или 1, 2, 3, 4, 5 или 6) R^{L3}; Z³ представляет собой —CH₂— или *—CH₂—C(O)—*; и Z⁴ представляет собой —CH₂—, необязательно замещенный R^{L4}; и определения других переменных такие же, как определены в сорок шестом или сорок седьмом варианте реализации.

В сорок девятом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представляет собой связь или представлен формулой (L-1), (L-2) или (L-3), где R^{L1} представляет собой H; R^{L2} представляет собой H; R^{L3} представляет собой H; и R^{L4} представляет собой бензил; и определения других переменных такие же, как определены в сорок шестом, сорок седьмом или сорок восьмом варианте реализации.

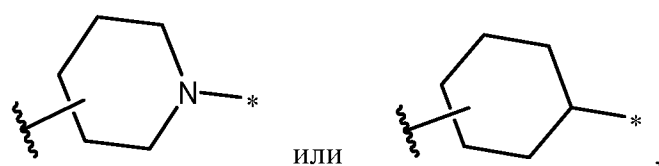
В пятидесятом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен формулой (L-1), а Het₂

представлен одной из формул:



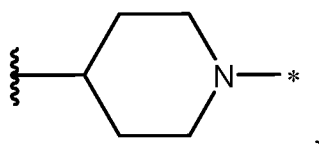
где ξ — представляет собой связь с Z^2 ; и —* представляет собой связь с сигнальным фрагментом деградации DSM; и определения других переменных такие же, как определены в сорок шестом, сорок седьмом или сорок восьмом варианте реализации.

В пятьдесят первом варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен формулой (L-2), а G^3 представлен одной из формул:



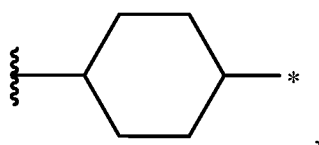
где ξ — представляет собой связь со связывающим фрагментом IRAK; и —* представляет собой связь с Z^3 ; и определения других переменных такие же, как определены в сорок шестом, сорок седьмом или сорок восьмом варианте реализации.

В пятьдесят втором варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен формулой (L-1), а Net_2 представляет собой:



где ξ — представляет собой связь с Z^2 ; и —* представляет собой связь с сигнальным фрагментом деградации DSM; и определения других переменных такие же, как определены в сорок шестом, сорок седьмом или сорок восьмом варианте реализации.

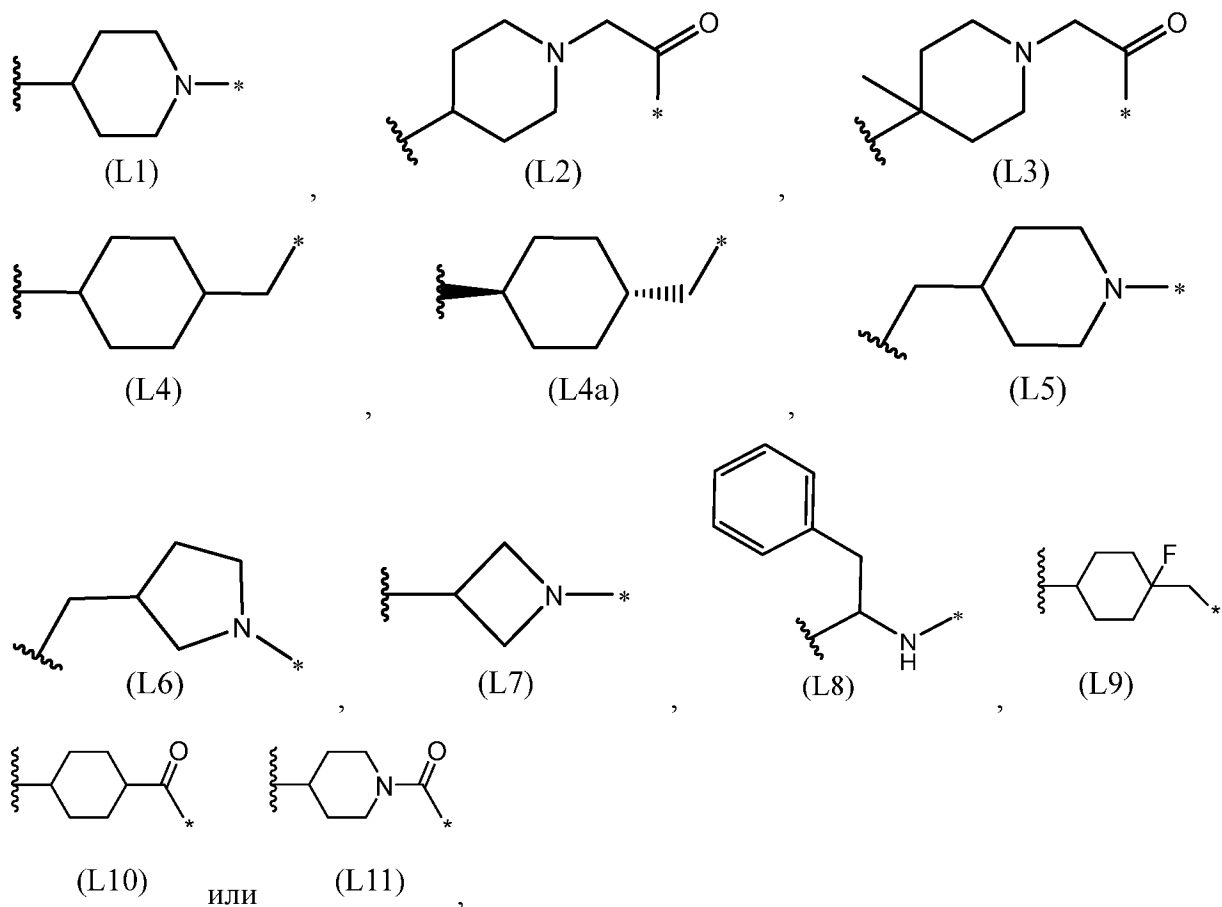
В пятьдесят третьем варианте реализации данного изобретения для соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен формулой (L-2), а G^3 представляет собой:



где ξ — представляет собой связь со связывающим фрагментом IRAK; и —* представляет собой связь с Z^3 ; и определения других переменных такие же, как определены в сорок шестом, сорок седьмом или сорок восьмом варианте реализации.

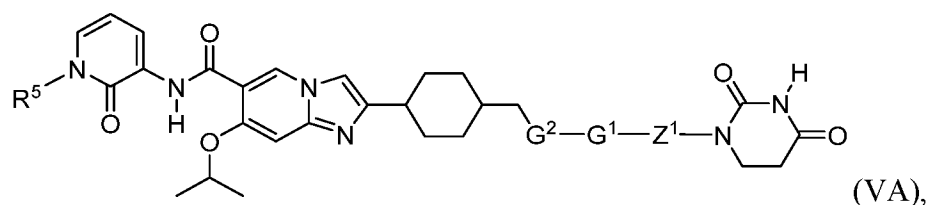
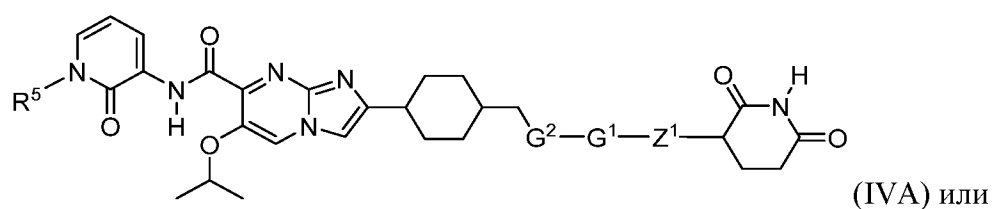
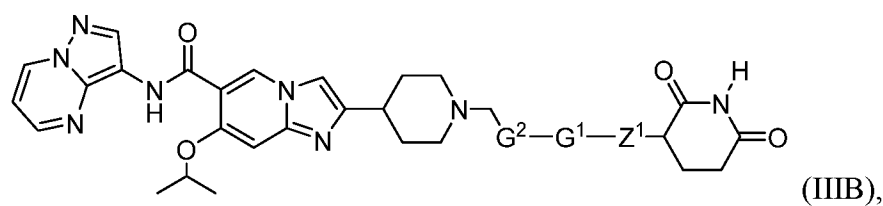
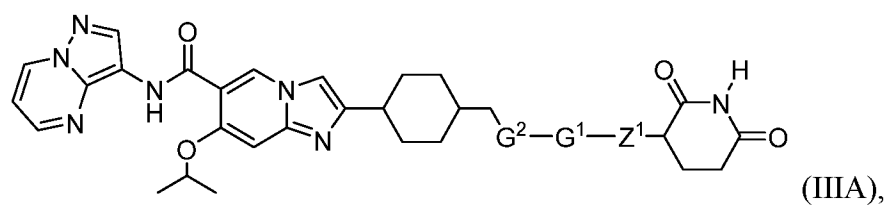
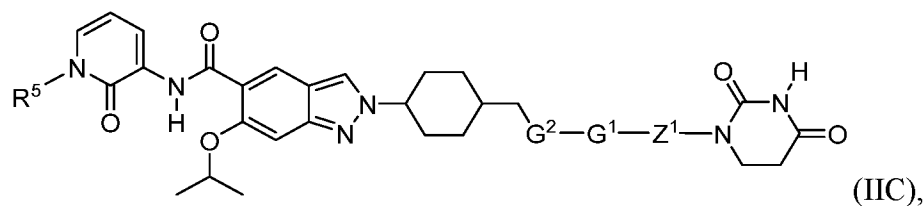
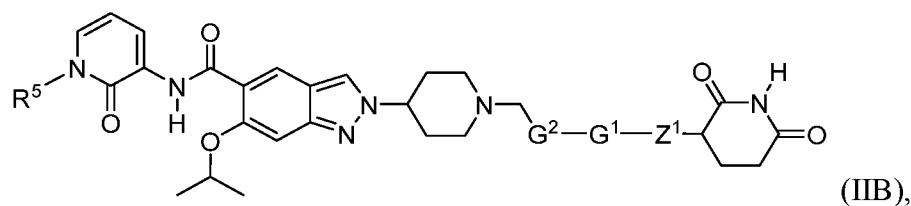
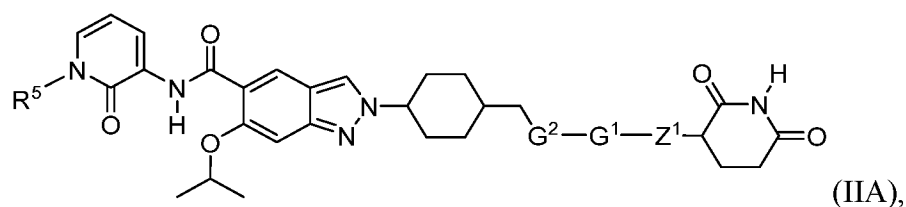
В пятьдесят четвертом варианте реализации данного изобретения для соединения

формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли L представлен любой из следующих формул:



где $\{$ — представляет собой связь со связывающим фрагментом IRAK; и —* представляет собой связь с сигнальным фрагментом деградации DSM; а определения других переменных такие же, как определены 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 реализации.

В пятьдесят пятом варианте реализации соединения формулы (A) соединение представлено одной из следующих формул:

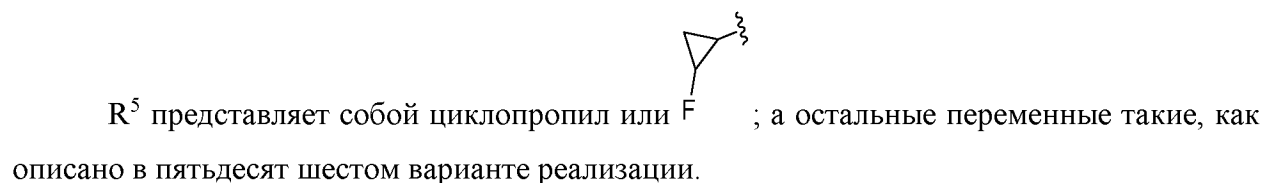
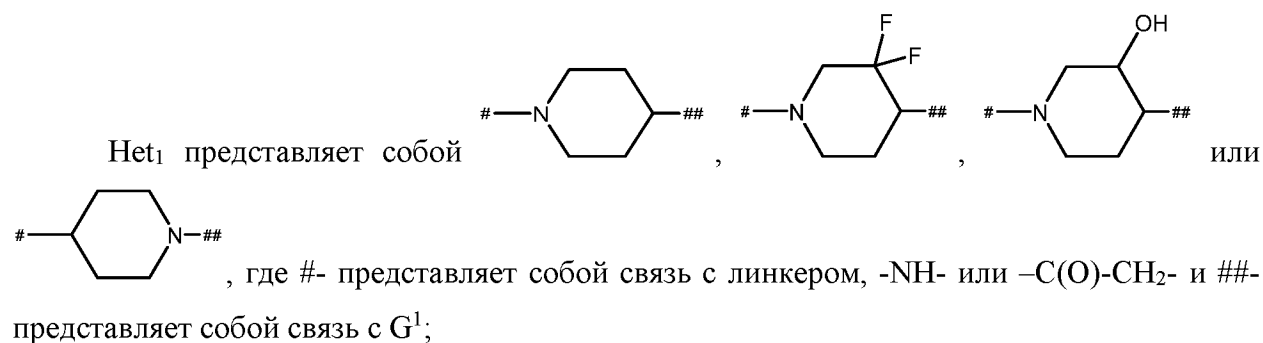
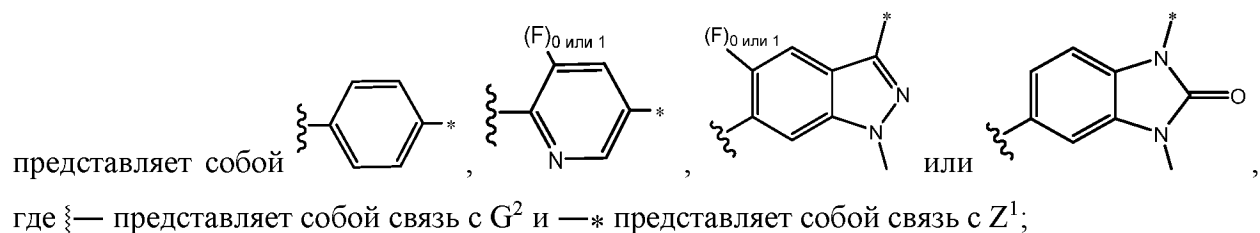


или его фармацевтически приемлемой солью, где Z^1 представляет собой связь или $-O-$; G^1 представляет собой фенил, 6-членный гетероарил или 9-членный частично насыщенный бициклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-2} -алкила; G^2 представляет собой Het_1 , $^*NR^{D4}-Het_1-^*$ или $^*C(O)-C_{1-2}$ алкил- Het_1-^* ; где * — представляет собой связь с линкером L и * — представляет собой связь с G^1 ; Het_1

представляет собой пиперидин необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена, или OH; R⁵ представляет собой C₃-циклоалкил, необязательно замещенный 1 атомом галогена; R^{D4} представляет собой H или C₁₋₂алкила; а остальные переменные такие, как описано в первом варианте реализации.

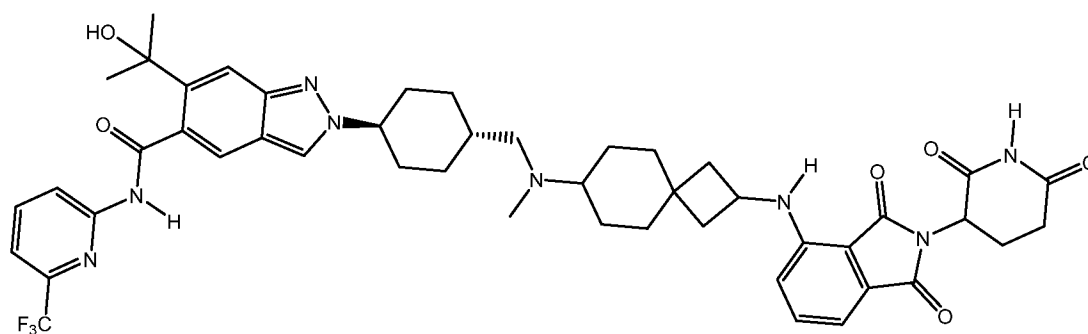
В пятьдесят шестом варианте реализации, для соединения формулы (A), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IVA) или (VA), или его фармацевтически приемлемой соли, где G¹ представляет собой фенил, пиридинил, индазоил или 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₂алкила; G² представляет собой Het₁, *-NH-Het₁-* или *-C(O)-CH₂-Het₁-*; где *- представляет собой связь с линкером L и *- представляет собой связь с G¹; Het₁ представляет собой пиперидин, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена или OH; а остальные переменные такие, как описано в пятьдесят пятом варианте реализации.

В пятьдесят седьмом варианте реализации, для соединения формулы (A), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IVA) или (VA), или его фармацевтически приемлемой соли, где G¹



В пятьдесят восьмом варианте реализации данного изобретения, соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение по любому из Примеров от 1 до 199 или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации данного изобретения, соединение формулы (А) не представляет собой соединение следующей формулы:



или его фармацевтически приемлемую соль.

III. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Другим аспектом данного изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе (*например*, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанное в любом из вариантов реализации, описанных выше) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения по данному изобретению обычно используются в виде фармацевтической композиции (*например*, соединение по данному изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель). Термин «фармацевтически приемлемый носитель», в контексте данного документа, включает общепризнанные безопасные (GRAS) растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (*например*, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, буферные агенты (*например*, малеиновая кислота, винная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, гидрокарбонат натрия, фосфат натрия и т.п.) и т.п. и их комбинации, как известно специалистам в данной области техники (*см.*, *например*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случаев, когда любой традиционный носитель несовместим с активным ингредиентом, предполагается его использование в терапевтических или фармацевтических композициях. Для целей настоящего изобретения сольваты и гидраты считаются фармацевтическими композициями, содержащими соединение по данному изобретению и растворитель (т.е. сольват) или воду (т.е. гидрат).

Было обнаружено, что соединения по данному изобретению модулируют активность IRAK4 и могут быть полезны для лечения неврологических, нейродегенеративных и других дополнительных заболеваний.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе (*например*, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в любом из вариантов реализации, описанных выше), можно использовать для того, чтобы вызвать деградацию белков IRAK4. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе (*например*, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в любом из вариантов реализации, описанных выше), можно использовать для модулирования (*например*, снижения) уровня белков IRAK4. В некоторых вариантах реализации соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе (*например*, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в любом из вариантов реализации, описанных выше), можно использовать для модуляции (*например*, снижения) активности IRAK4 или для иным образом влияния на свойства и/или поведение IRAK4, например, на стабильность, фосфорилирование, киназную активность, взаимодействие с другими белками и т.д.

В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает способы снижения уровней белка IRAK4 и/или ферментативной активности IRAK4. В некоторых вариантах реализации такие способы включают приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в данном документе (*например*, соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в любом из вариантов реализации, описанных выше).

Один из аспектов данного изобретения включает способ лечения расстройства, реагирующего на деградацию IRAK4 и/или ингибирование активности IRAK4, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе (*например*, соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в любом из вариантов реализации, описанных выше), или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

Один вариант реализации данного изобретения включает способ лечения аутоиммунного заболевания, онкологического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, заболевания центральной нервной системы, заболевания кожи, офтальмологического заболевания и состояния, а также заболевания костей у субъекта, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым лечат аутоиммунное заболевание, рак, сердечно-сосудистое заболевание, заболевание центральной нервной системы, заболевание кожи, офтальмологическое заболевание и состояние, и заболевание костей у субъекта.

В одном варианте реализации сердечно-сосудистое заболевание выбрано из

инсульта и атеросклероза. В одном варианте реализации заболевание центральной нервной системы представляет собой нейродегенеративное заболевание. В одном варианте реализации заболевание кожи выбрано из сыпи, контактного дерматита, псориаза, суппуративного гидраденита и атопического дерматита. В одном варианте реализации заболевание костей выбрано из остеопороза и остеоартрита.

В одном варианте реализации данное изобретение предлагает способы лечения аутоиммунных нарушений, воспалительных заболеваний и онкологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе (*например*, соединения или фармацевтически приемлемой соли, описанных в любом из вариантов реализации, описанных выше), или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

Термин «аутоиммунные расстройства» включает заболевания или нарушения, включающие неадекватный иммунный ответ против нативных антигенов, такие как острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ), болезнь Аддисона, очаговая алопеция, антифосфолипидный синдром (АФС), аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный гепатит, буллезный пемфигоид (БП), целиакия, дерматомиозит, сахарный диабет 1 типа, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (СГБ), болезнь Хашимото, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, красная волчанка, кожная красная волчанка (ККВ), оптиконейромиелит (ОНМ) смешанное заболевание соединительной ткани, рассеянный склероз, миастения, обыкновенная пузырчатка, пернициозная анемия, полимиозит, первичный билиарный цирроз печени, синдром Шегрена, височный артериит и гранулематоз Вегенера.

В одном варианте реализации аутоиммунное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, системной красной волчанки, рассеянного склероза, диабета, системного склероза и синдрома Шегрена. В одном варианте реализации аутоиммунное заболевание представляет собой диабет 1 типа.

Термин «воспалительные нарушения» включает заболевания или расстройства, связанные с острым или хроническим воспалением, такие как аллергии, астма, простатит, гломерулонефрит, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК, например, болезнь Крона, язвенный колит), реперфузионное повреждение, ревматоидный артрит, отторжение трансплантата и васкулит. В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает способ лечения ревматоидного артрита или волчанки. В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает способ лечения рассеянного склероза. В некоторых вариантах

реализации данное изобретение предлагает способ лечения системной красной волчанки или атопического дерматита.

Один вариант реализации данного изобретения включает способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым леча воспалительное заболевание у субъекта.

В одном варианте реализации данного изобретения воспалительное заболевание представляет собой заболевание легких или заболевание дыхательных путей. В одном варианте реализации данного изобретения заболевание легких и заболевание дыхательных путей выбрано из синдрома респираторного расстройства взрослых (ОРДС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), фиброза легких, интерстициального заболевания легких, астмы, хронического кашля и аллергического ринита.

В одном варианте реализации данного изобретения воспалительное заболевание выбрано из отторжения трансплантата, CD14-опосредованного сепсиса, не-CD14-опосредованного сепсиса, воспалительного заболевания кишечника, синдрома Бехчета, анкилозирующего спондилита, саркоидоза и подагры. В одном варианте реализации данного изобретения воспалительное заболевание кишечника выбрано из болезни Крона и язвенного колита.

Один вариант реализации данного изобретения включает способ лечения ишемического фиброзного заболевания, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым леча ишемическое фиброзное заболевание у субъекта. В одном варианте реализации данного изобретения ишемическое фиброзное заболевание выбрано из инсульта, острого повреждения легких, острого повреждения почек, ишемического повреждения сердца, острого повреждения печени и ишемического повреждения скелетных мышц.

Один вариант реализации данного изобретения включает способ лечения фиброза после трансплантации органа, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым леча фиброз после трансплантации органа у субъекта.

Один вариант реализации данного изобретения включает способ лечения гипертонического или диабетического заболевания органов-мишеней, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения,

описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым лечат гипертоническое или диабетическое заболевание органов-мишеней у субъекта.

Один вариант реализации данного изобретения включает способ лечения гипертонического заболевания почек, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым лечат гипертоническое заболевание почек у субъекта.

Один вариант реализации данного изобретения включает способ лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым лечат ИЛФ у субъекта.

Один вариант реализации данного изобретения включает способ лечения склеродермии или системной склеродермии, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым лечат склеродермию или системный склероз у субъекта.

Один вариант реализации данного изобретения включает способ лечения цирроза печени, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым лечат цирроз печени у субъекта.

Один вариант реализации данного изобретения включает способ лечения фиброзных заболеваний, при которых присутствуют повреждение и/или воспаление тканей, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым лечат фиброзные заболевания, при которых у субъекта присутствуют повреждение тканей и/или воспаление. К фиброзным заболеваниям относятся, например, панкреатит, перитонит, ожоги, гломерулонефрит, осложнения лекарственной токсичности и рубцевание после инфекций.

Рубцевание внутренних органов является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, которая является следствием субклинического повреждения органа в течение определенного периода времени или острой тяжелой травмы или воспаления. Рубцеванию могут быть подвержены все органы, и в настоящее время существует несколько методов лечения, специально направленных на устранение рубцов. Все больше данных указывает на то, что рубцевание само по себе провоцирует дальнейшее снижение функции органа, воспаление и ишемию тканей. Это может быть напрямую связано с

отложением фиброзного матрикса, который ухудшает функции, например, сократительную способность и расслабление сердца и сосудистой сети, или нарушение надувания и сдувания легких, или увеличение пространства между микроциркуляторной сетью и жизненно важными клетками органа, лишенными питательных веществ и искажают нормальную структуру тканей. Однако недавние исследования показали, что миофибробласты сами по себе являются воспалительными клетками, генерирующими цитокины, хемокины и радикалы, которые способствуют повреждению; а миофибробласты появляются в результате перехода из клеток, которые обычно питают и поддерживают микроциркуляторное русло, известных как перициты. Следствием этого перехода фенотипа является нестабильная микроциркуляция, которая приводит к aberrantному ангиогенезу или разрежению.

Данное изобретение относится к способам и композициям для лечения, предотвращения и/или уменьшения рубцевания органов. Более конкретно, данное изобретение относится к способам и композиции для лечения, предотвращения и/или уменьшения рубцевания почек. Некоторые неограничивающие примеры органов включают: почку, сердце, легкие, желудок, печень, поджелудочную железу, гипоталамус, желудок, матку, мочевой пузырь, диафрагму, поджелудочную железу, кишечник, толстую кишку и т.д.

Предполагается, что данное изобретение, способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать в качестве антифиброзного средства или использовать для лечения, предотвращения и/или уменьшения тяжести и повреждения фиброза. Кроме того, предполагается, что данное изобретение, способы и композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для лечения, предотвращения и/или уменьшения тяжести и повреждения фиброза.

Соединения по данному изобретению (*например*, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в любом из вариантов реализации, описанных выше) могут быть полезны при лечении онкологического заболевания, например онкологического заболевания, выбранного из онкологического заболевания солидной опухоли и онкологического заболевания кроветворной системы.

Термин «рак» включает заболевания или нарушения, связанные с аномальным ростом и/или пролиферацией клеток, такие как глиома, карцинома щитовидной железы, карцинома молочной железы, рак легких (например, мелкоклеточная карцинома легких, немелкоклеточная карцинома легких), рак желудка, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, карцинома поджелудочной железы, карцинома желчных протоков, карцинома яичников, карцинома эндометрия, карцинома предстательной железы, почечно-

клеточная карцинома, лимфома (например, анапластическая крупноклеточная лимфома), лейкомия (например, острый миелолейкоз, 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 реализации данное изобретение предлагает способ лечения лейкомии или лимфомы.

Примеры солидных опухолей включают рак центральной нервной системы, рак головного мозга, рак молочной железы, рак головы и шеи, рак легких; рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода, рак желудка, колоректальный рак, рак прямой кишки, анальный рак, 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 кости, нейроэндокринный рак, рак мезотелиомы, рак яичек, тимому и карциному тимуса и рак щитовидной железы.

Примеры гемопозитических раковых заболеваний включают В-клеточные новообразования (включая редкие В-клеточные злокачественные новообразования), лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, волосатоклеточный лейкоз, гистиоцитарные и дендритные новообразования.

Примеры В-клеточных новообразований включают хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), мантийно-клеточную лимфому (МКЛ), малую лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), макроглобулинемию Вальденстрема, диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДККЛ), фолликулярную лимфому, лимфому Беркитта, лимфому маргинальной зоны, иммунобластную крупноклеточную лимфому, синдром Рихтера и предшественник В-лимфобластной лимфомы, первичную и вторичную множественную миелому, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмцитому, В-клеточную лимфому экстранодальной маргинальной зоны, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны, медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому, внутрисосудистую В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфоматоидный гранулематоз и острый лимфобластный лейкоз.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДККЛ), лимфомы мантийных клеток (ЛМК), мелкой лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ) и макроглобулинемии Вальденстрема. В одном варианте реализации рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ). В другом варианте реализации рак представляет собой

диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДККЛ).

В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к вышеупомянутым способам, причем указанный субъект является млекопитающим. В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к вышеупомянутым способам, при этом указанный субъект представляет собой примата. В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к вышеупомянутым способам, причем указанным субъектом является человек.

Согласно данному изобретению «эффективная доза» или «эффективное количество» соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, эффективное для лечения или уменьшения тяжести одного или более заболеваний, расстройств или состояний, перечисленных выше. Эффективная доза соединения, представленного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая субъекту, может составлять 10 мкг-500 мг.

Составы могут быть приготовлены с использованием обычных процедур растворения и смешивания. Например, нерасфасованное лекарственное вещество (т.е. соединение по данному изобретению или стабилизированная форма соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразователем)) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или более из вспомогательных веществ, описанных выше. Соединение по данному изобретению обычно формулируют в виде фармацевтических дозированных форм, чтобы обеспечить легко контролируемую дозировку лекарственного средства и предоставить пациенту элегантный и удобный в обращении продукт.

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Обычно изделие для введения включает контейнер, в котором находится фармацевтический состав в подходящей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и т.п. Контейнер может также включать защищенный от несанкционированного доступа узел для предотвращения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнере нанесена этикетка, описывающая содержимое контейнера. Этикетка также может содержать соответствующие предупреждения.

Фармацевтическую композицию, содержащую соединение по данному изобретению, обычно готовят для применения в виде парентерального или перорального

введения или, альтернативно, в виде суппозиториев.

Например, фармацевтические композиции для перорального применения по данному изобретению могут быть изготовлены в твердой форме (включая, помимо прочего, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, помимо прочего, растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции могут подвергаться обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать обычные инертные разбавители, смазывающие агенты или буферные агенты, а также адьюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы и буферы и т.д.

Обычно фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с а) разбавителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином; б) смазочные материалы, например диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также с) связующие вещества, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или поливинилпирролидон; при желании d) разрыхлители, например, крахмалы, агар, альгиновая кислота или ее натриевая соль, или шипучие смеси; и/или e) абсорбенты, красители, ароматизаторы и подсластители. Таблетки могут быть покрыты пленочной или энтеросолюбильной оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Подходящие композиции для перорального введения включают соединение по данному изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул, или сиропов, или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, готовят любым способом, известным в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, чтобы обеспечить фармацевтически элегантные и приятные на вкус препараты.

Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, подходящими для производства таблеток. Этими наполнителями являются, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, например, крахмал, желатин или гуммиарабик; и

смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки не покрыты оболочкой или покрыты известными способами, чтобы замедлить распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать вещество замедленного действия, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Парентеральные композиции (например, препараты для внутривенного введения) представляют собой водные изотонические растворы или суспензии. Парентеральные композиции могут быть стерилизованы и/или содержать адъюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут содержать и другие терапевтически ценные вещества. Композиции обычно готовят в соответствии с традиционными методами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно и содержат около 0,1-75% или около 1-50% активного ингредиента.

Соединения и композиции согласно способам данного изобретения можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или уменьшения тяжести одного или более заболеваний, нарушений или состояний, перечисленных выше.

Введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему включает любой подходящий способ доставки. Введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему включает введение млекопитающему соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли местно, энтерально, парентерально, чрескожно, трансмукозно, посредством ингаляции, интрацестернально, эпидурально, интравагинально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутритрожно или интравитреально. Введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему также включает местное, энтеральное, парентеральное, чрескожное, трансмукозальное, посредством ингаляции, интрацестернальное, эпидуральное, интравагинальное, внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутритрожное или интравитреальное введение

млекопитающему соединения, которое метаболизируется внутри или на поверхности тела млекопитающего до соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединение по данному изобретению или его фармацевтическая композиция для применения у субъекта (например, человека) обычно вводят перорально или парентерально в терапевтической дозе, меньшей или равной около 100 мг/кг, 75 мг/кг, 50 мг/кг, 25 мг/кг, 10 мг/кг, 7,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 1,0 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,05 мг/кг или 0,01 мг/кг, но желательно не менее около 0,0001 мг/кг. При внутривенном введении посредством инфузии доза может зависеть от скорости инфузии, с которой вводится внутривенный состав. В общем, терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинации зависит от вида субъекта, массы тела, возраста и индивидуального состояния, расстройства или заболевания или его тяжести, подлежащего лечению. Врач, фармацевт, клиницист или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предотвращения, лечения или подавления прогрессирования расстройства или заболевания.

Таким образом, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в данном документе, можно вводить системно, например, перорально, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель или ассимилируемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в рацион пациента. Для перорального терапевтического введения соединения или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в данном документе, могут быть объединены с одним или более вспомогательными веществами и использованы в форме пероральных таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов или облаток, и т.п. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере около 0,1% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов, конечно, может варьироваться и обычно может составлять от около 2 до около 60% от массы данной единичной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях может быть таким, что будет достигнут эффективный уровень дозировки.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т.п. могут включать следующее: связующие вещества, 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.

В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к вышеупомянутым способам, причем указанное соединение вводят внутримышечно, внутривенно, подкожно, перорально, легочно, ректально, интратекально, местно или интраназально. Активное соединение также можно вводить внутривенно или внутрибрюшинно путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей можно приготовить в воде, необязательно смешанной с нетоксичным поверхностно-активным веществом. В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к вышеупомянутым способам, причем указанное соединение вводят парентерально. В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к вышеупомянутым способам, причем указанное соединение вводят системно.

Типовые фармацевтические лекарственные формы для инъекций или инфузий могут включать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций или инфузий. Во всех случаях конечная лекарственная форма должна быть стерильной, текучей и стабильной в условиях производства и хранения.

Стерильные растворы для инъекций можно приготовить путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными методами приготовления могут быть вакуумная сушка и методы сублимационной сушки, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент, присутствующий в ранее стерильно отфильтрованных растворах.

Типовые твердые носители могут включать тонкоизмельченные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и тому подобное. Полезные 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.

Полезные дозировки соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данном документе, можно определить путем сравнения их активности *in vitro*

и активности *in vivo* на животных моделях. Способы экстраполяции эффективных доз у мышей и других животных на человека известны в данной области техники; например, см. патент США № 4938949, который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, необходимое для использования в лечении, может варьироваться не только в зависимости от конкретной выбранной соли, но также от пути введения, природы подлежащего лечению состояния, возраста и состояния пациента, и в конечном итоге может оставаться на усмотрение лечащего врача или клинициста. Однако в целом доза может находиться в диапазоне от около 0,1 до около 10 мг/кг массы тела в день.

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе, можно удобно вводить в виде стандартной дозированной формы; например, содержащие от 0,01 до 10 мг или от 0,05 до 1 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму. В некоторых вариантах реализации может подходить доза 5 мг/кг или менее.

Желаемая доза может быть удобно представлена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие интервалы.

Раскрытый способ может включать набор, содержащий соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, и инструктивный материал, в котором может быть описано введение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, в клетку или субъекту. Это следует понимать как включающее другие варианты реализации наборов, которые известны специалистам в данной области техники, такие как набор, содержащий (например, стерильный) растворитель для растворения или суспендирования соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе, или композиции, предшествующей введению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или композиции в клетку или субъекту. В некоторых вариантах реализации субъектом может быть человек.

IV. ПРИМЕРЫ

A. В данном документе используются следующие **сокращения и акронимы**:

АСN: означает ацетонитрил (CH_3CN)

АсОН: означает уксусную кислоту;

трет-Амил-ОН: означает 2-метилбутан-2-ол.

Водн.: означает водный;

Ar: означает аргон;

уш: означает уширенный;

трет-BuXPhos Pd G3 означает [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия(II) метансульфонат

°C: означает градусы Цельсия;

CAN означает нитрат церия-аммония [(NH₄)₂Ce(NO₃)₆]

CDCl₃: означает дейтерохлороформ;

CDI: означает 1,1'-карбонилдиимидазол;

CH₂Cl₂: означает метиленхлорид

CaCl₂: означает хлорид кальция;

Cs₂CO₃: означает карбонат цезия;

д: означает дублет;

дд: означает двойной дублет;

δ: означает химический сдвиг;

D₂O: означает дейтерированную воду;

DBU: означает 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;

ДХМ: дихлорметан;

DDQ означает 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон.

ДЭА: диэтиламин

Периодинан Десс-Мартина означает 3-оксо-1λ⁵,2-бензидоксол-1,1,1(3*H*)-триилтриацетат

ДИПЭА: диизопропилэтиламин;

ДМФ: диметилформамид

ДМСО: означает диметилсульфоксид;

ДМСО-d₆: означает гексадейтеродиметилсульфоксид;

ИЭР: ионизация электрораспылением

Et: означает этил;

Et₃N означает триэтиламин

EtOH: этанол;

EtOAc: означает этилацетат;

г: означает грамм;

ч: означает час;

НАТУ: означает 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат;

НВг: означает бромводород;
НСО₂Н: означает муравьиную кислоту;
НСl: означает соляную кислоту;
ВЭЖХ: означает жидкостную хроматографию высокого давления;
¹Н ЯМР: означает протонный ядерный магнитный резонанс;
Н₂О: означает воду;
ИПС: означает изопропиловый спирт;
К₂СО₃: означает карбонат калия;
КОН: означает гидроксид калия;
L: означает литр;
ЖХ: означает жидкостную хроматографию;
ЖХ-МС: означает жидкостную хроматографию масс-спектрометрию;
LDA означает диизопропиламид лития
м: означает мультиплет;
М: означает молярность;
мин: означает минуты;
мл: означает миллилитры;
мкл: означает микролитры;
ммоль: означает миллимоль;
m/z: соотношение массы к заряду
мг: означает миллиграмм;
Me: означает метил;
MeCN: означает ацетонитрил;
MeOH: означает метанол;
MeOH-d₄: означает дейтерометанол;
МГц: означает мегагерц;
Мин(ы): минута(ы)
МС m/z: означает пик масс-спектра;
ТБМЭ: означает трет-бутилметиловый эфир;
масс./об.: означает соотношение массы и объема;
N₂ или N₂: означает азот;
NH₃: означает аммиак;
NH₄Cl означает хлорид аммония
Na: означает натрий;
NaN: означает гидрид натрия;

NaHCO₃: означает гидрокарбонат натрия;
NaOH: означает гидроксид натрия;
NaOCN означает натрий цианат
Na₂SO₄: означает сульфат натрия;
NH₄Cl: означает хлорид аммония;
NH₄OAc означает ацетат аммония
NH₄HCO₃: означает гидрокарбонат аммония;
NH₄OH: представляет собой гидроксид аммония;
Pd₂(dba)₃: означает трис(добензилиденацетон)дипалладия(0);
Pd(dppf)Cl₂: означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);
Pd-PEPPSI-IPentCl означает дихлор[1,3-бис(2,6-ди-4-гептилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладий(II)
Pd(трет-Бу₃P)₂ означает бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0)
ПЭ или петролейный эфир: означает петролейный эфир;
Фунт на квадратный дюйм: означает фунты на квадратный дюйм;
PTSA означает *n*-толуолсульфоновую кислоту
кв: означает квартет;
R_f означает коэффициент удержания
К.т.: или означает комнатную температуру;
RuPhos означает 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибибензил
с: означает синглет;
насыщ.: означает насыщенный;
раствор: означает раствор;
СФХ: означает сверхкритическую флюидную хроматографию;
т: означает триплет;
ТЭА: означает триэтиламин;
ТФК: означает трифторуксусную кислоту;
ТГФ: означает тетрагидрофуран;
ТСХ: означает тонкослойную хроматографию;
мкмоль: означает микромоль;
УЭЖХ означает ультраэффективную жидкостную хроматографию.
Об.: объемы
XPhos: означает 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбибензил.

В. Общие способы

Соединения согласно примерам анализировали или очищали в соответствии с одним

из способов очистки, указанных ниже, если не указано иное.

Если использовали препаративную ТСХ или хроматографию на силикагеле, специалист в данной области техники может выбрать любую комбинацию растворителей для очистки желаемого соединения. Колоночную хроматографию на силикагеле проводили с использованием силикагеля 20–40 мкм (размер частиц), 100–200 меш, 250–400 меш или 400–632 меш с использованием либо Teledyne ISCO Combiflash® RF, либо Biotage® Isolera One 3.3.0, Biotage® Flash Isolera Prime, Grace Reveleris X2 с очисткой ELSD, Gilson-281 с системами очистки ELSD или с использованием азота под давлением (~ 10–15 фунтов на квадратный дюйм) для пропускания растворителя через колонку («флэш-хроматография»).

Если не указано иное, реакции проводили в атмосфере азота. Там, где указано, растворы и реакционные смеси концентрировали ротационным испарением в вакууме.

С. Аналитические способы

ЯМР

Технические характеристики инструмента:

Bruker AVANCE III 400

Bruker AVANCE III HD 400

Bruker AVANCE NEO 400

ЖХ/МС

Технические характеристики инструмента:

Система ЖХ/МСД Agilent серии 1200 с DAD и масс-спектрометром Agilent ЖХ/МС G6110A.

Agilent (Дегазатор: 1200; Насос: 1260; Hip-ALS: 1200; TCC: 1200; DAD: 1100)

Серийная система ЖХ/МС с DAD\ELSD и масс-спектрометром Agilent ЖХ/МС G6110A.

Agilent (Дегазатор: 1200; Насос: 1260; Hip-ALS: 1100; TCC: 1260; DAD: 1100)

Серийная система ЖХ/МС с DAD и масс-спектрометром Agilent ЖХ/МС G1956A.

Agilent (Дегазатор: 1200; Насос: 1200; Hip-ALS: 1100; TCC: 1200; DAD: 1200)

Серийная система ЖХ/МС с DAD и масс-спектрометром Agilent ЖХ/МС G1956A.

Квадрупольный МС Agilent 1290 Infinity II-6130 (один счетверенный)

Система ВЭЖХ/МС серии SHIMADZU LC-20AD с SPD-M20A и масс-спектрометром SHIMADZU ЖХ/МС LCMS-2020.

Система ВЭЖХ/МС серии SHIMADZU LC-20AD с SPD-M20A\ELSD и масс-

спектрометром SHIMADZU ЖХ/МС LCMS-2020.

Система ВЭЖХ/МС серии SHIMADZU LC-20AD с SPD-M40 и масс-спектрометром SHIMADZU ЖХ/МС LCMS-2020.

Система ВЭЖХ/МС серии SHIMADZU LC-20AB с SPD-M20A и масс-спектрометром SHIMADZU ЖХ/МС LCMS-2020.

Система ВЭЖХ/МС серии SHIMADZU LC-20AB с SPD-M20A\ELSD и масс-спектрометром SHIMADZU ЖХ/МС LCMS-2020.

Детектор Waters Acquity UPLC H-Class-SQ 2

Ultima 3000 Dionex UHPLC – ионная ловушка Thermo LCQ

ВЭЖХ

Технические характеристики инструмента:

Система ЖХ серии SHIMADZU LC-20AD с SPD-M20A

Система ЖХ серии SHIMADZU LC-20AB с SPD-M40

Система ЖХ серии SHIMADZU LC-20AB с SPD-M20A

Waters Acquity HPLC (бинарный/четвертичный насос)

Система ВЭЖХ Agilent 1260 Infinity II с детектором PDA

преп-ВЭЖХ

Технические характеристики инструмента:

Shimadzu Nexera Prep-Pump-LC-20 AP с автоматическим пробоотборником и автосборником фракций

Насосная система Gilson 331/332 для ВЭЖХ

Waters- MS преп-QDA

СФХ

Технические характеристики инструмента:

Система очистки воды 150/200

Исследователь Уотерса

Waters UPC2

Система скрининга Seriatec

Обычно соединения формулы (А) можно получить согласно схем, представленных ниже. Следующие примеры служат для иллюстрации данного изобретения без ограничения его объема. Способы получения таких соединений описаны ниже.

Данное изобретение дополнительно включает любой вариант настоящих способов, в которых реакционные компоненты используются в форме их солей или оптически чистого материала. Соединения по данному изобретению и промежуточные соединения также можно превращать друг в друга способами, общеизвестными специалистам в данной области техники.

D. Способы ЖХ-МС

Способ 1

0,1% муравьиной кислоты в воде (водная фаза)

100% ацетонитрил (органическая фаза)

Режим: градиент %В (от 5 до 95 за 3,7 минуты)

Время выполнения: 4,8 минуты

Колонка: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1,7 мкм/2,5 мкм, 2,1 x 50 мм

Скорость потока: 0,5 мл/0,6 мл в минуту

Температура: 40 °С

Способ 2

10 мМ ацетата аммония в воде (водная фаза)

100% ацетонитрил (органическая фаза)

Режим: градиент %В (от 5 до 95 за 3,7 минуты)

Время выполнения: 4,8 минуты

Колонка: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1,7 мкм/2,5 мкм, 2,1 x 50 мм

Скорость потока: 0,5 мл/0,6 мл в минуту

Температура: 40 °С

Способ 3

0,1% ТФК в воде (водная фаза)

100% ацетонитрил (органическая фаза)

Режим: градиент %В (от 5 до 95 за 3,7 минуты)

Время выполнения: 4,8 минуты

Колонка: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1,7 мкм/2,5 мкм, 2,1 x 50 мм

Скорость потока: 0,5 мл/0,6 мл в минуту

Температура: 40 °С

Способ 4

10 mM гидрокарбоната аммония в воде (водная фаза)

100% ацетонитрил (органическая фаза)

Режим: градиент %В (от 5 до 95 за 3,7 минуты)

Время выполнения: 4,8 минуты

Колонка: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1,7 мкм/2,5 мкм, 2,1 x 50 мм

Скорость потока: 0,5 мл/0,6 мл в минуту

Температура: 40 °С

Способ 5

Подвижная фаза: А: 0,0375% ТФК в H₂O об./об.

В: 0,01875% ТФК в АСN, об./об.

Колонка: Kinetex EVO C18 30*2,1 мм, 5 мкм

Скорость потока: 1,5 мл/мин

Температура: 50 °С

Градиент: 5–95 % В, 0–60 % В, 30–90 % В или 50–100 % В за 1,55 мин.

Способ 6

Подвижная фаза: А: 0,025% NH₃ H₂O в H₂O, об./об.

В: АСN

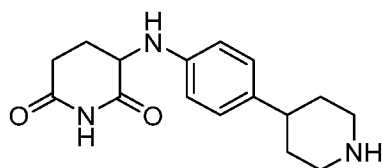
Колонка: Kinetex EVO C18 30*2,1 мм, 5 мкм

Скорость потока: 1,5 мл/мин

Температура: 50 °С

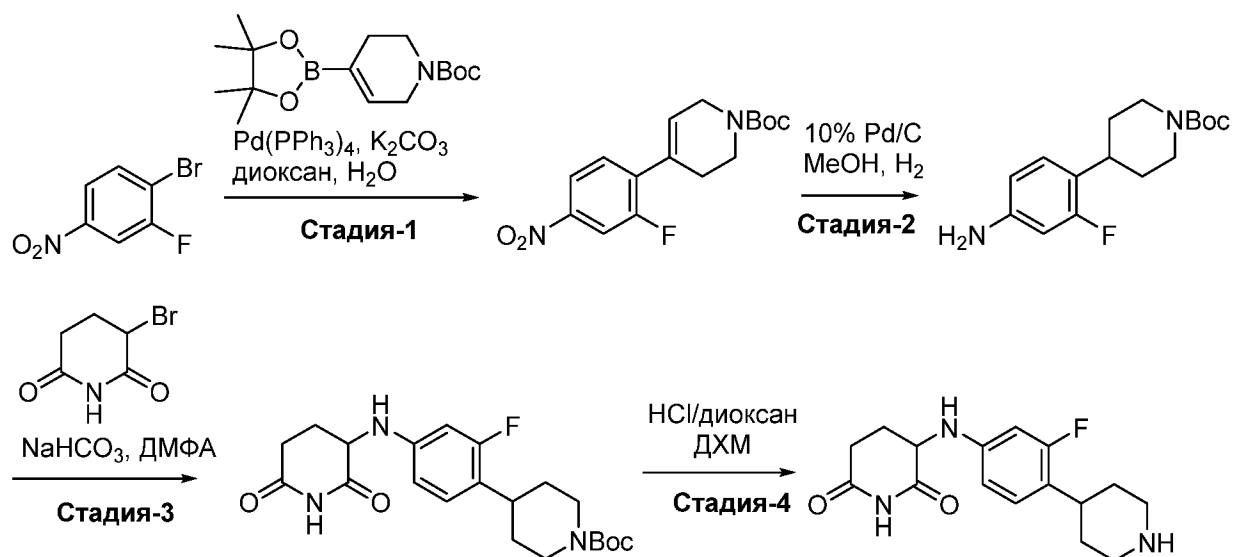
Градиент: 5–95 % В, 0–60 % В, 30–90 % В или 50–100 % В за 1,55 мин.

Е. Синтез сигнальных фрагментов деградации



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

Синтез 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 аргоном в течение 10 минут, а затем добавляли карбонат калия, гранулированный (11,31 г, 81,82 ммоль). Раствор продували газообразным аргоном в течение дополнительных 20 минут, затем добавляли палладий-трифенилфосфан (1,58 г, 1,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенный органический слой концентрировали *in vacuo* и очищали колоночной хроматографией с нормальной фазой (силикагель Davisil, 5% этилацетат 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, 67,01% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 267,15 [M-*трет*Bu+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому 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 угле, 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 ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения трет-бутил 4-(4-амино-2-фтор-фенил)пиперидин-1-карбоксилата

(2,5 г, 5,95 ммоль, 63,88% выход) в виде фиолетового твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 239,30 [M-*tert*Bu +H]⁺.

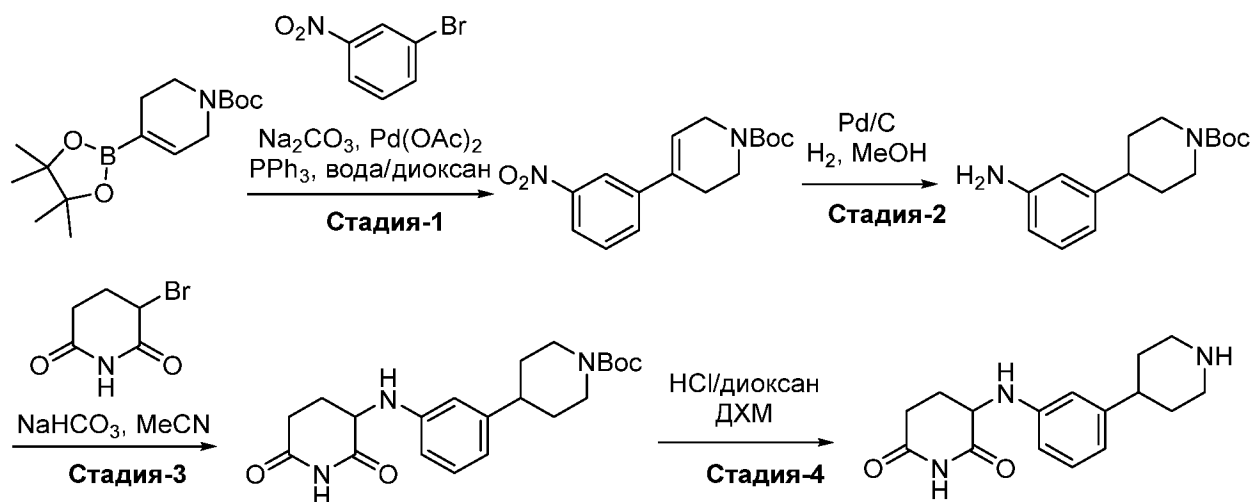
Стадия-3:

В герметично закрытой пробирке, раствор трет-бутил 4-(4-амино-2-фтор-фенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 8,49 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (4,08 г, 21,23 ммоль) в ДМФА (40 мл) перемешивали в течение 10 минут до добавления гидрокарбоната натрия (3,57 г, 42,46 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель Devisil, 0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 3,64 ммоль, 42,86% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 404,3 [M-H].

Стадия-4:

К раствору трет-бутил 4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 246,63 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа. После завершения реакции, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, растворитель удаляли и остаток растворяли в MeCN (30 мл), доводили до pH=7 с помощью NaHCO₃ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и использовали непосредственно на следующей стадии. Соединение 3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-дион (75 мг, 233,34 мкмоль, 94,61% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 306,2 [M+H]⁺.

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



Стадия-1:

К раствору 1-бром-3-нитробензола (5 г, 24,75 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (8,42 г, 27,23 ммоль) в воде (15 мл) и диоксане (50 мл) добавляли карбонат натрия (7,87 г, 74,26 ммоль) и ацетат палладия (555,70 мг, 2,48 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. После того, как ЖХ-МС показала израсходование реагента, реакцию смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1). Соединение трет-бутил 4-(3-нитрофенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (6,5 г, 16,87 ммоль, 68,17% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 249,1 [M-*tert*Bu+H]⁺.

Стадия-2:

К раствору трет-бутил 4-(3-нитрофенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4 г, 13,14 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 10% масс. Pd/C (400 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 часов в атмосфере H₂ (15 фунтов на квадратный дюйм) и реакцию контролировали с помощью ТСХ. По завершении реакции реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Соединение трет-бутил 4-(3-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилат (3,5 г, 12,66 ммоль, 96,35% выход) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 6,91 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,51 - 6,22 (м, 3H), 4,92 (с, 2H), 4,03 (уш.д., *J* = 12,1 Гц, 2H), 2,90 - 2,64 (м, 2H), 2,49 - 2,43 (м, 1H), 1,68 (уш.д., *J* = 12,6 Гц, 2H), 1,40 (с, 10H).

Стадия-3:

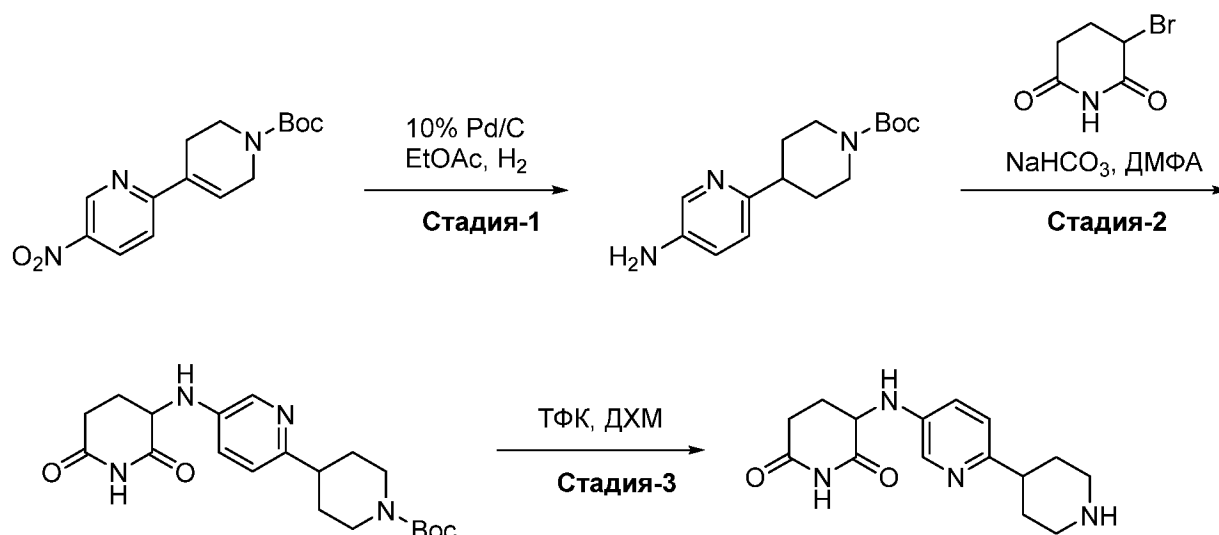
К раствору трет-бутил 4-(3-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 9,05 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (1,74 г, 9,05 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли NaHCO₃ (2,28 г, 27,14 ммоль) и смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. После того как с помощью ЖХ-МС было обнаружено 73% желаемого продукта, реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 0/1). Соединение трет-бутил 4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-карбоксилат (2,5 г, 6,45 ммоль, 71,33% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 332,0 [M-

*трет*Bu+H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (160 мг, 412,93 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (4 М, 1,03 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали МТВЕ (10 мл×2), а затем сушили при пониженном давлении с получением неочищенной HCl соли 3-[3-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона (120 мг, 351,24 мкмоль, 85,06% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 288,4 [M+H]⁺.

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



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(5-нитро-2-пиридил)-3,6-дигидро-2H-пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 32,75 ммоль) в этилацетате (100 мл) добавляли 10% масс. палладия на угле, тип 487, сухой (3,49 г, 32,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. 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% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-(5-амино-2-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (7 г, 23,47 ммоль, 71,66% выход). ЖХ-МС (ЭС⁻): *m/z* 276,24 [M-H]⁻.

Стадия-2:

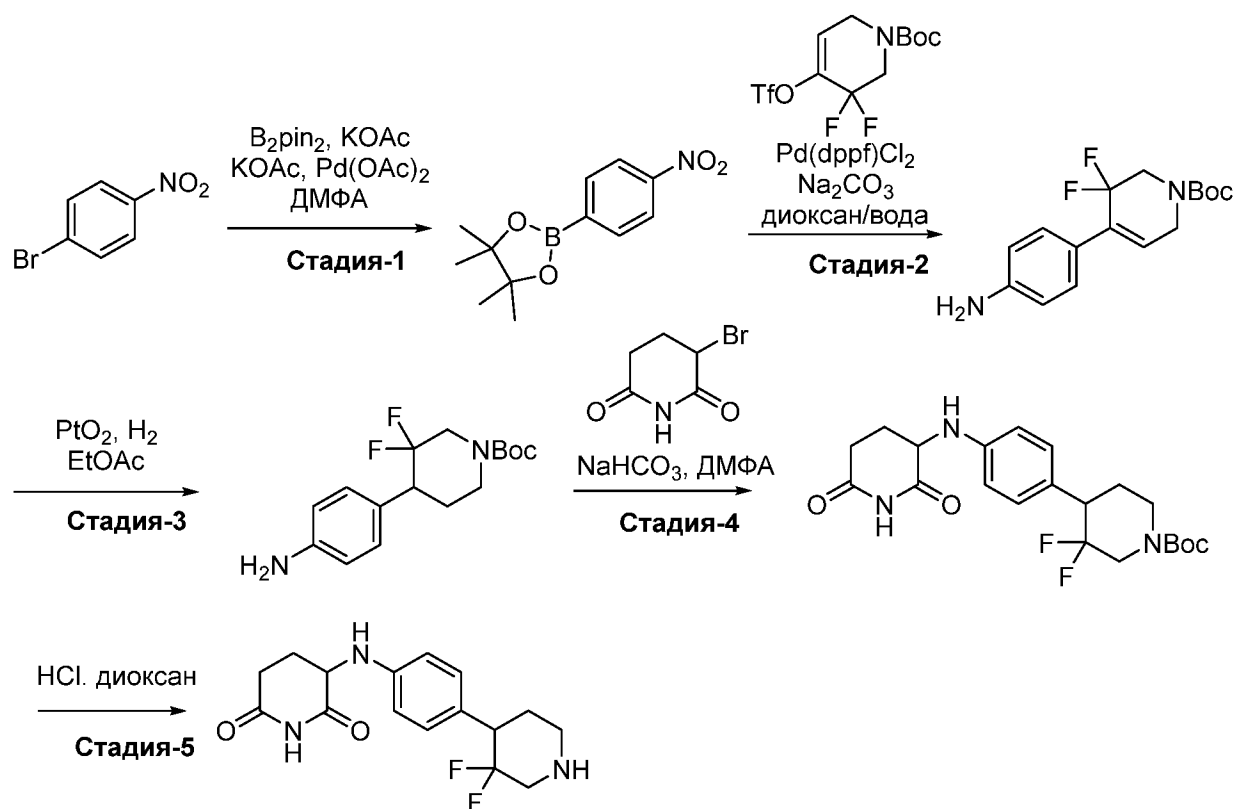
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(5-амино-2-пиридил)пиперидин-1-

карбоксилата (6,5 г, 23,44 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (13,50 г, 70,31 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (19,69 г, 234,35 ммоль) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. По завершении реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали холодным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (2,84 г, 6,40 ммоль, 27,32% выход) в виде светло-зеленого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 387,28 [M-H]⁻.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиперидил]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,57 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (5,92 г, 51,92 ммоль, 4 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. По завершении реакции реакционную смесь упаривали с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром и концентрировали в вакууме с получением 3-[[6-(4-пиперидил)-3-пиперидил]амино]пиперидин-2,6-диона (700 мг, 2,03 ммоль, 78,74% выход) в виде твердого вещества зеленого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 289,46 [M+H]⁺.

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 ДМФА (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 аргоном в течение 30 минут, затем добавляли ацетат палладия (166,71 мг, 742,55 мкмоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 60 °С в течение 6 часов. После завершения реакции, как показало ТСХ, смесь выливали в холодную воду (100 мл) полученное твердое вещество фильтровали и сушили в высоком вакууме с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолана (3,5 г, 9,84 ммоль, 39,74% выход) в виде твердого вещества коричнево-черного цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (д, J= 8,8Гц, 2H), 7,96 (д, J=8,8Гц, 2H), 1,37 (с, 12H).

Стадия-2:

В герметично закрытой пробирке, в раствор 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 циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (1,59 г, 2,18 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 55 С в течение 3 часов, за ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции, ее промывали

водой и экстрагировали этилацетатом (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, 53,42% выход) в виде смолистого твердого вещества. Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,27 (д, J=8,8Гц, 2H), 7,74 (д, J=8,8Гц, 2H), 6,83 (уш.с., 1H), 4,22 (уш.с., 2H), 3,97 (т, J=6,8Гц, 2H).

Стадия-3:

К перемешиваемому 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 платины (IV) оксид (6,01 г, 26,45 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и снова заполняли газообразным водородом с помощью водородной камеры, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, как показала ТСХ, реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил 4-(4-аминофенил)-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (5,4 г, 14,63 ммоль, 55,31% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 257,2 [M-третБу+H]⁺.

Стадия-4:

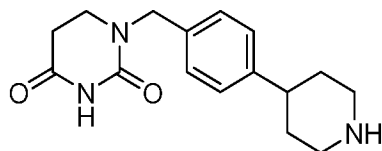
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(4-аминофенил)-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (5,0 г, 16,01 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (9,22 г, 48,02 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (8,07 г, 96,04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ 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-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (5,17 г, 11,77 ммоль, 73,54% выход). ЖХ-МС (ЭС⁻): *m/z* 422,24 [M-H]⁻.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифтор-пиперидин-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 °С в течение 2 часов и контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС.

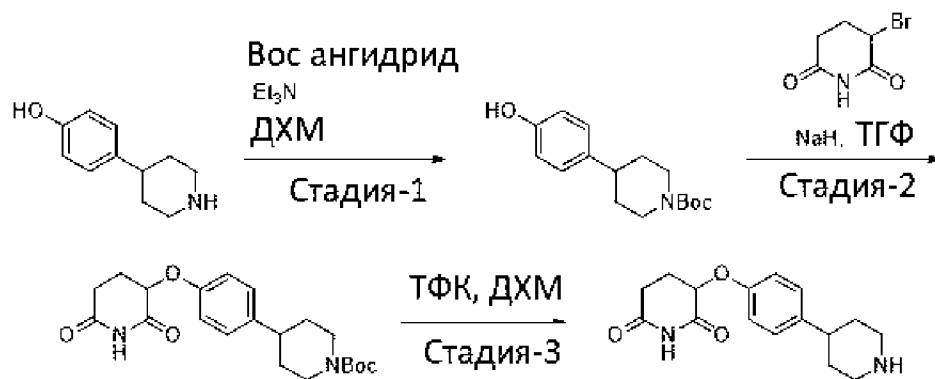
После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали досуха и промывали диэтиловым эфиром (10 мл×2) с получением HCl соли 3-[4-(3,3-дифтор-4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона (0,4 г, 1,06 ммоль, 89,45% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 324,09 [M+H]⁺.

Синтез 1-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона



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

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



Стадия-1:

Раствор NBoc соли 4-(4-пиперидил)фенола (2,00 г, 7,75 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли в круглодонную колбу емкостью 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 ТСХ), реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и последовательно промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (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% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 6,45 ммоль, 83,22% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 178,2 [M-Boc+H]⁺.

Стадия-2:

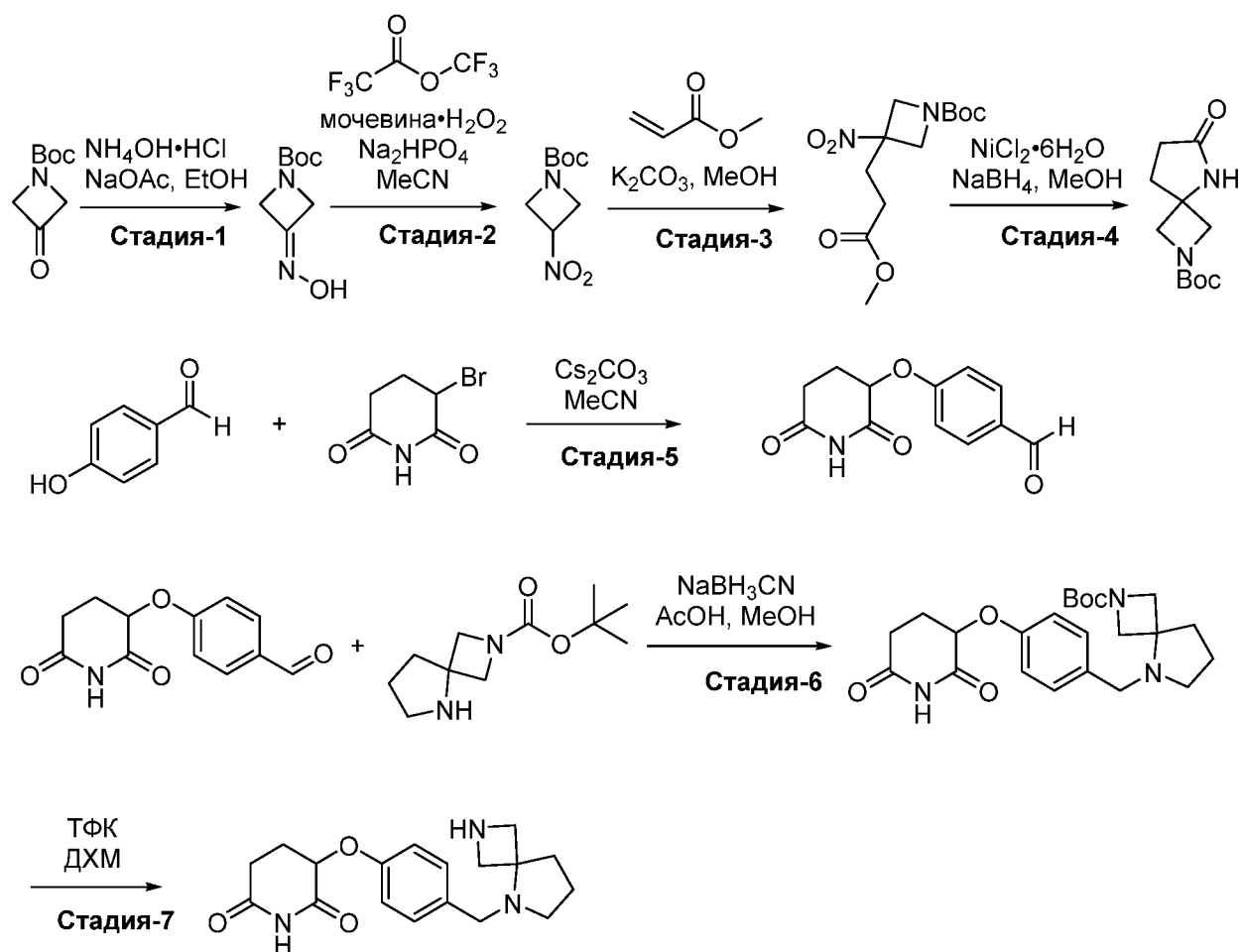
Гидрид натрия (93,78 мг, 3,61 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемому

раствору трет-бутил 4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,61 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С. После добавления реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 30 минут. Смесь снова охлаждали до 0 °С, после чего очень медленно добавили 3-бромпиперидин-2,6-дион (553,83 мг, 2,88 ммоль), после чего реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 2 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По завершении реакцию гасили хлоридом аммония и экстрагировали этилацетатом, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (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%). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 411,41 [M+Na]⁺.

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 ДХМ (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (161,44 мг, 1,42 ммоль, 109,08 мкл) при 0 °С 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 (20 мл) с получением ТФК соли 3-[4-(4-пиперидил)фенокси]пиперидин-2,6-диона (0,5 г, 1,13 ммоль, 80,02% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 289,28 [M+H]⁺.

Синтез 3-[4-(2,5-дiazаспиро[3.4]октан-5-илметил)фенокси]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилата (200 г, 1,17 моль) в этаноле (2000 мл), добавляли гидрохлорид гидроксиламина (162,37 г, 2,34 моль, 97,23 мл) и безводный ацетат натрия (383,33 г, 4,67 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 75-80 °С. После завершения реакции, как показало ТСХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом, промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением трет-бутил 3-(гидроксиимино)азетидин-1-карбоксилата (198 г, 1,02 моль, 87,38% выход) в виде белого кристаллического твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,96 (с, 1H), 4,50 (д, $J=10,8\text{Гц}$, 4H), 1,40 (с, 9H).

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-гидроксииминоазетидин-1-карбоксилата (135 г, 725,00 ммоль) в ацетонитриле (1800 мл), добавляли перекись мочевины (409,20 г, 4,35 моль) и натрия моногидрофосфат (617,52 г, 4,35 моль). Затем медленно добавляли (2,2,2-трифторацетил)-2,2,2-трифторацетат (456,82 г, 2,17 моль, 306,59 мл) (наблюдалась экзотерма) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником

в течение 3-4 часов при 60-70 °С. После завершения реакции, как показала ТСХ, реакцию гасили ледяной водой и смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (15-20% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 3-нитроазетидин-1-карбоксилата (60 г, 280,89 ммоль, 38,88% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,20-5,10 (м, 1H), 4,43-4,30 (м, 4H), 1,45 (с, 9H).

Стадия-3:

Перемешиваемый раствор трет-бутил 3-нитроазетидин-1-карбоксилата (5 г, 24,73 ммоль) в метаноле (50 мл) охлаждали до 0 °С. К реакционной смеси при 0 °С добавляли карбонат калия (5,13 г, 37,09 ммоль), а затем метилакрилат (2,55 г, 29,67 ммоль, 2,67 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при этой температуре. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 15-20% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 3-(3-метокси-3-оксопропил)-3-нитроазетидин-1-карбоксилата (4 г, 13,18 ммоль, 53,31% выход) в виде коричневого смолистого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,46 (д, J=10Гц, 2H), 4,04 (д, J=10Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,56-2,52 (м, 2H), 2,38-2,34 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия-4: Раствор трет-бутил 3-(3-метокси-3-оксопропил)-3-нитроазетидин-1-карбоксилата (40 г, 138,75 ммоль) в метаноле (400 мл) охлаждали до -10 °С и добавляли боргидрид натрия (15,75 г, 416,24 ммоль). Затем порциями в течение 1 часа добавляли гексагидрат хлорида никеля (II), 98% (23,67 г, 83,25 ммоль) (цвет раствора менялся с зеленого на черный). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -10 °С. После завершения реакции, как показала ТСХ, реакцию гасили раствором карбоната калия (76,6 г в 80 мл воды) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат экстрагировали этилацетатом и промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, и сушили над сульфатом натрия. Органический слой концентрировали *in vacuo* с получением коричневой смолистой жидкости. Неочищенный продукт растирали с пентаном и упаривали с получением продукта трет-бутил 2,5-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (25 г, 104,96 ммоль, 75,65% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (с, 1H), 3,86 (с, 4H), 2,23-2,15 (м, 4H), 1,37 (с, 9H).

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору 4-гидроксибензальдегида (20 г, 163,77 ммоль, 17,70 мл) в ACN (300 мл) добавляли карбонат дицезия (160,08 г, 491,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 70 °С. Затем к реакционной смеси добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (73,11 г, 380,77 ммоль) и далее перемешивали в течение 18 часов при 70 °С. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ/ЖХ-МС. После завершения реакции, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель Davisil, 40% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]бензальдегида (10,26 г, 43,70 ммоль, 26,68% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 234,35 [M+H]⁺.

Стадия-6:

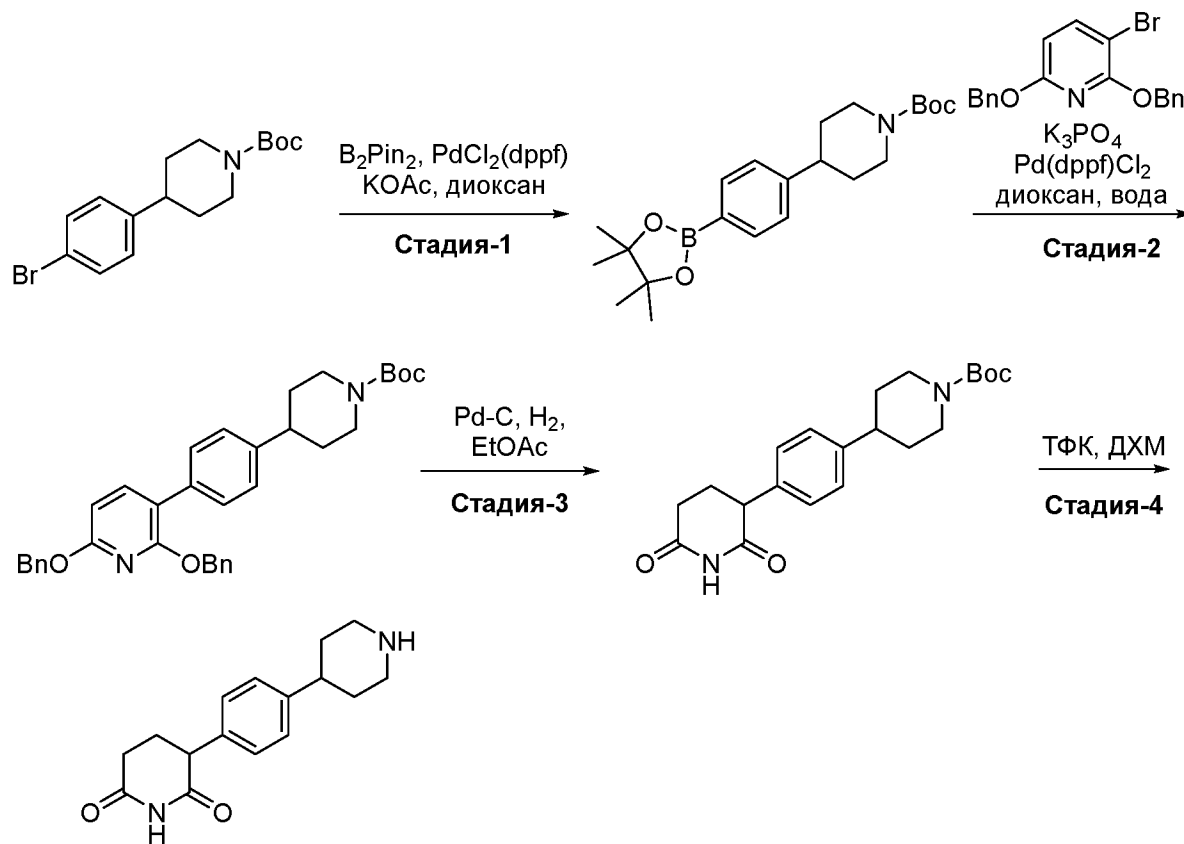
В герметично закрытой пробирке, раствор 4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]бензальдегида (0,250 г, 1,07 ммоль), трет-бутил 2,5-диаза Spiro[3.4]октан-2-карбоксилат (227,56 мг, 1,07 ммоль), уксусную кислоту (0,250 г, 4,16 ммоль, 238,10 мкл) в метаноле (3 мл) перемешивали при 60 °С в течение 3 часов. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, добавляли цианоборгидрид натрия (134,72 мг, 2,14 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов при этой температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции ее гасили водой. Впоследствии, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением трет-бутил 5-[[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]метил]-2,5-диаза Spiro[3.4]октан-2-карбоксилата (0,150 г, 345,74 мкмоль, 32,25% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 430,42 [M+H]⁺.

Стадия-7:

К раствору трет-бутил 5-[[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]метил]-2,5-диаза Spiro[3.4]октан-2-карбоксилата (0,150 г, 349,24 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (398,20 мг, 3,49 ммоль, 269,05 мкл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (5 мл) с получением ТФК соли 3-[4-(2,5-диаза Spiro[3.4]октан-5-илметил)феноксипиперидин-2,6-диона (0,150 г, 312,30 мкмоль, 89,42% выход) в виде

коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 330,08 [M+H]⁺.

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



Стадия-1:

В круглодонную колбу емкостью 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 циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий; железо (2,40 г, 2,94 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 6 часов, контролируя при помощи ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3) и водой (200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (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, 82,58% выход) в

виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 332,41 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$.

Стадия-2:

В круглодонную колбу емкостью 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 безводный трехосновный 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 циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (1,89 г, 2,58 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 16 часов, отслеживая при помощи ТСХ и ЖХ-МС. По завершении реакции катализатор отфильтровывали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл \times 3). Фильтрат промывали водой (100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, 0-40% этилацетат в петролейном эфире) с получением желаемого продукта в виде густой желтой жидкости, которую растирали с петролейным эфиром с получением очищенного трет-бутил 4-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (7 г, 11,57 ммоль, 44,80% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 551,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

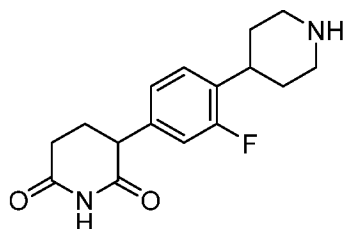
Стадия-3: В раствор трет-бутил 4-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (14 г, 25,42 ммоль) в этилацетате (420 мл) добавляли 10% масс. палладия на угле (14 г, 25,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали под давлением водорода (70 фунтов на квадратный дюйм) при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. 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, 90,65% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС^-): m/z 371,23 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 671,22 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (5,92 г, 51,92 ммоль, 4 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. По завершении,

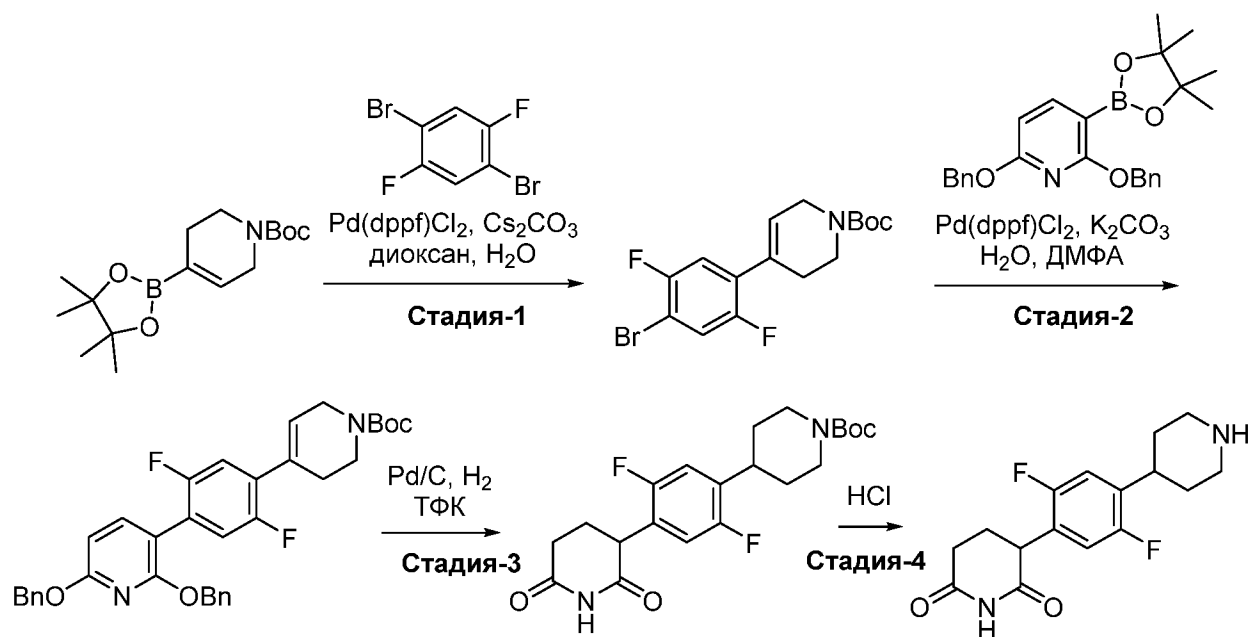
реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением желаемого продукта ТФК соли 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона (250 мг, 404,22 мкмоль, 60,22% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 371,23 [M-H]⁻.

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



Процедуры были по существу аналогичны процедурам для 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона, за исключением того, что синтез начинали с трет-бутил-4-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилата и на стадии 3 использовали гидроксид палладия вместо палладия. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 291,37 [M+H]⁺.

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



Стадия-1:

Смесь трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (10 г, 32,34 ммоль), 1,4-дибром-2,5-дифторбензола (9,67 г, 35,57 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (2,37 г, 3,23 ммоль), карбоната цезия (42,15 г, 129,36 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (20 мл) дегазировали и продували N₂ три раза. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂.

После завершения реакции, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, суспензию

фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой (200 мл×2) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 5/1). Соединение трет-бутил 4-(4-бром-2,5-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (5,16 г, 11,31 ммоль, 34,96% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 317,9 [M-третBu+H]⁺.

Стадия-2:

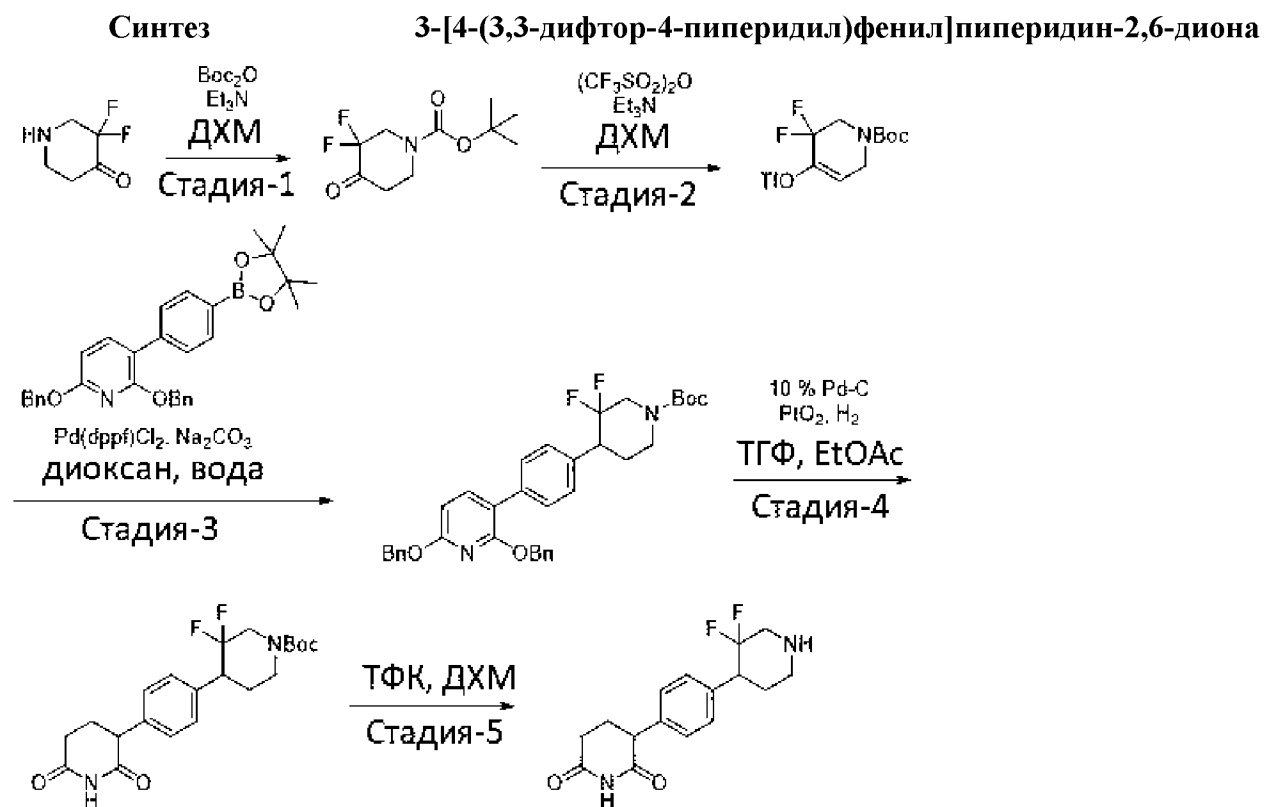
К раствору трет-бутил 4-(4-бром-2,5-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (4,7 г, 12,56 ммоль) в воде (10 мл) и 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (5,24 г, 12,56 ммоль) добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (918,98 мг, 1,26 ммоль) и карбонат калия (5,21 г, 37,68 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. После полного расходования реагента, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, реакцию разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 10/1). Соединение трет-бутил 4-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (6,4 г, 10,95 ммоль, 87,16% выход) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 585,3 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К раствору трет-бутил 4-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (6,4 г, 10,95 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли Pd/C (1,75 г, 1,64 ммоль, 0,1 чистоты) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали и продували H₂ три раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов на квадратный дюйм) при 25 °С в течение 5 часов. После полного расходования реагента, как показала ЖХ-МС, реакцию фильтровали и фильтрат концентрировали с получением твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение трет-бутил 4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,5-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксилат (4 г, 6,29 ммоль, 57,49% выход) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 353,1 [M-третBu+H]⁺.

Стадия-4:

Раствор трет-бутил 4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2,5-дифтор-фенил]пиперидин-1-карбоксилат (4 г, 9,79 ммоль) и HCl (16,00 г, 438,83 ммоль, 20 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. После завершения реакции, как показала ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение HCl соль 3-(2,5-дифтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (3,4 г, 9,76 ммоль, 99,69% выход) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 309,2 [M+H]⁺.



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 3,3-дифторпиперидин-4-она (0,5 г, 3,70 ммоль) в ДХМ (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. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. По завершении, реакцию гасили добавлением воды (10 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Затем смесь экстрагировали ДХМ (2 × 10 мл) и органический слой промывали 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого смолистого вещества. (700 мг, 48,25% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-

d_6) δ 6,38 (с, 2H), 3,60 (т, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,37 (уш.с., 2H), 1,68 (уш.с., 2H), 1,39 (с, 9H).

Соединение находится в форме гидрата.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 3,3-дифтор-4-оксо-пиперидин-1-карбоксилата (5 г, 21,26 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли триэтиламин (6,45 г, 63,77 ммоль, 8,89 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -30 °С. После этого добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (9,00 г, 31,88 ммоль, 5,36 мл) и реакционную смесь перемешивали при -30 °С в течение 16 часов и контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. По завершении, реакцию гасили водой (3×50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель Devisil, 7% этилацетат/петролейный эфир) с получением соединения трет-бутил 3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиперидин-1-карбоксилат (1,8 г, 4,42 ммоль, 20,80% выход) в виде желтой смолистой жидкости. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 268,16 [M-100+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиперидин-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]пиперидина (5,64 г, 11,44 ммоль) в диоксане (40 мл) и воды (10 мл) добавляли карбонат натрия (2,52 г, 23,82 ммоль). Смесь дегазировали N₂ и при комнатной температуре добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (697,26 мг, 952,93 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 60 °С и ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции, ее разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 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% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 2,84 ммоль, 29,80% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 585,44 [M+H]⁺.

Стадия-4:

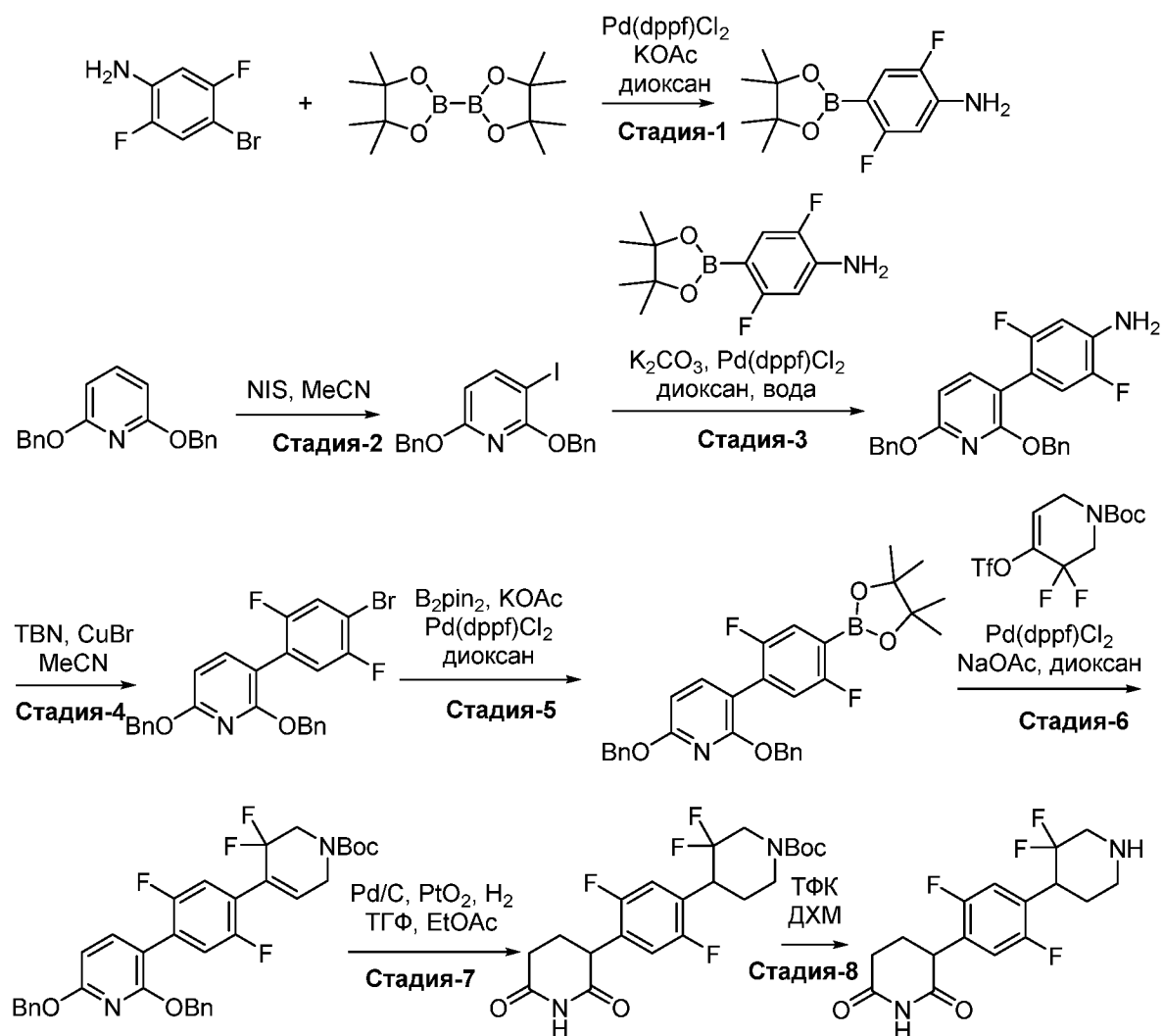
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиперидин-1-карбоксилата (2 г, 3,42 ммоль) в ТГФ (40 мл), этилацетата (10 мл) добавляли 10% масс. влажного палладия на угле (1,82 г, 17,10

ммоль) и диоксоплатины (932,15 мг, 4,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода и ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения, реакционную 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 декантировали и желаемый продукт сушили при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (995 мг, 2,22 ммоль, 64,92% выход). ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 407,12 [М-Н].

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (0,1 г, 244,84 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (4,44 г, 38,94 ммоль, 3 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при 0-28 °С в течение 2 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. По завершении, реакцию выпаривали досуха и промывали диэтиловым эфиром (10 мл × 2) с получением ТФК соли 3-[4-(3,3-дифтор-4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона (85 мг, 100,63 мкмоль, 41,10% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 309,00 [М+Н]⁺.

Синтез 3-[4-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-2,5-дифтор-фенил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

К раствору 4-бром-2,5-дифторанилина (5,2 г, 25,00 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (12,70 г, 50,00 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли ацетат калия (7,36 г, 75,00 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий; железо (1,02 г, 1,25 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут и перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель Davisil, 12% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (7 г, 11,36 ммоль, 45,46% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 255,46 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 2,6-добензилоксипиридина (6 г, 20,59 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) медленно добавляли 1-йодпирролидин-2,5-дион (4,63 г, 20,59

ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь нагревали и перемешивали при 80 °С в течение 2 часов, контролируя при помощи ЖХМС и ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и экстрагировали холодной водой (100 мл) и этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение промывали пентаном с получением продукта 2,6-добензилокси-3-йодпиридина (6 г, 9,06 ммоль, 43,99% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 418,28 [M+H]⁺.

Стадия-3:

В герметично закрытой пробирке, раствор 2,6-добензилокси-3-йодпиридина (10 г, 23,97 ммоль) и 2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (7,34 г, 28,76 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (0,3 мл) добавляли карбонат калия, безводный, 99% (9,94 г, 71,90 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут до добавления циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (1,75 г, 2,40 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут и перемешивали при 110 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 200-400 меш, 10% этилацетат в петролейном эфире) с получением 4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2,5-дифтор-анилина (6 г, 12,90 ммоль, 53,83% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 419,22 [M+H]⁺.

Стадия-4:

Раствор бромида меди (I) (2,06 г, 14,34 ммоль, 436,72 мкл), трет-бутилнитрита (2,96 г, 28,68 ммоль, 3,41 мл) в ацетонитриле (50 мл) охлаждали до 0 °С. Затем к реакционной смеси при той же температуре добавляли 4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2,5-дифторанилин (6 г, 14,34 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до 25 °С, перемешивали в течение 16 часов и контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции, к реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2), и органический слой концентрировали *в вакууме* с получением 2,6-добензилокси-3-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)пиридина (4,4 г, 7,27 ммоль, 50,70% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 482,28 [M+H]⁺.

Стадия-5:

В герметично закрытой пробирке, в раствор 2,6-добензилокси-3-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)пиридина (4,4 г, 9,12 ммоль) и (4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,63 г, 18,25 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли ацетат калия (2,69 г, 27,37 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (333,75 мг, 456,13 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут, а затем перемешивали при 110 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель Davisil, 10% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,6-добензилокси-3-[2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиридина (5,6 г, 4,97 ммоль, 54,52% выход) в виде бледно-коричневого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 530,46 [M+H]⁺.

Стадия-6:

В герметично закрытой пробирке, в раствор трет-бутил 3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (3,0 г, 8,17 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-[2,5-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиридина (5,19 г, 9,80 ммоль) в диоксане (120 мл) добавляли ацетат натрия безводный (2,01 г, 24,50 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут, после добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (298,83 мг, 408,40 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут и перемешивали при 110 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 200-400 меш, 12% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2,5-дифтор-фенил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (2,6 г, 3,25 ммоль, 39,79% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 621,43 [M+H]⁺.

Стадия-7:

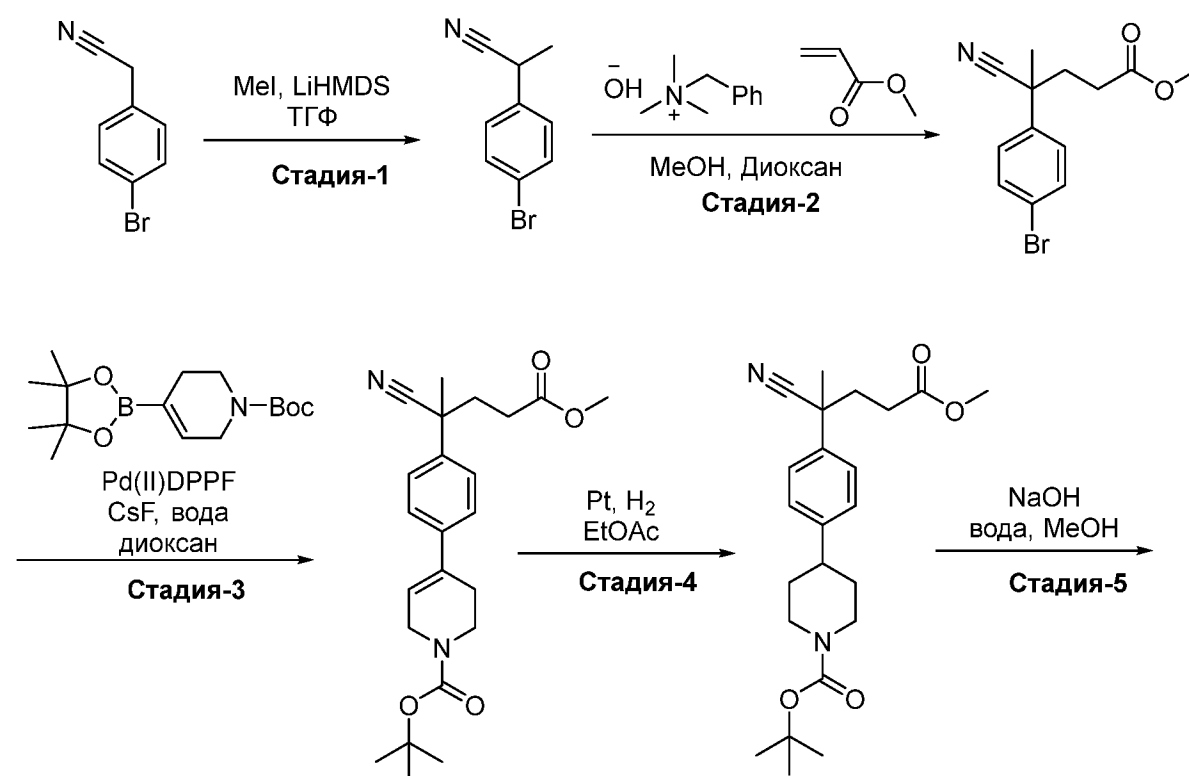
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2,5-дифтор-фенил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (2,6 г, 4,19 ммоль) в ТГФ (20 мл) и этилацетата (80 мл), к реакционной смеси добавляли 10% палладия на угле, тип 487, сухой (445,82 мг, 4,19 ммоль), оксид гидрата платины (IV) (1,03 г, 4,19 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере шара с Н₂ в течение 16 часов. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[4-(2,6-диоксо-3-

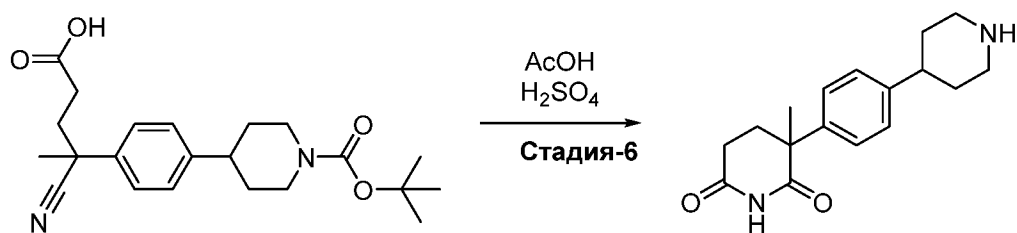
пиперидил)-2,5-дифтор-фенил]-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (1,46 г, 1,95 ммоль, 46,58% выход) в виде бледно-коричневой вязкой массы. ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 443,41 [M-H]⁻.

Стадия-8:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2,5-дифтор-фенил]-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (1,46 г, 3,29 ммоль) в ДХМ (50 мл), к реакционной смеси добавляли трифторуксусную кислоту (1,87 г, 16,43 ммоль, 1,27 мл) и перевешивали при 25 °С в течение 16 часов. Реакцию контролировали с помощью ЖХМС. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали *в вакууме* и неочищенный продукт промывали 50% этилацетатом в петролейном эфире (70 мл) с получением ТФК соли 3-[4-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-2,5-дифтор-фенил]пиперидин-2,6-диона (0,6475 г, 1,26 ммоль, 38,34% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 345,15 [M+H]⁺.

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 ТГФ (20 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 М, 12,24 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 часа, затем добавляли йодметан (1,59 г, 11,22 ммоль, 698,61 мкл) и смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл*2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (10 г диоксида кремния, градиент 0-10% этилацетат/петролейный эфир при 70 мл/мин) с получением 2-(4-бромфенил)пропаннитрила (1,41 г, 6,64 ммоль, 65,13% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54-7,52 (м, 2H), 7,27-7,24 (м, 2H), 3,88 (кв, $J = 7,2$ 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 гидроксид бензилтриметиламмония, 40% масс./масс. в метаноле (796,15 мг, 1,90 ммоль) и 2-(4-бромфенил)пропаннитрил (1 г, 4,76 ммоль) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и смесь перемешивали при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили добавлением хлорида аммония (20 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 4-(4-бромфенил)-4-цианопентаноата (1,05 г, 3,51 ммоль, 73,73% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (129,71 мг,

177,27 мкмоль) и фторцезия (1,62 г, 10,64 ммоль, 392,15 мкл) в воде (2 мл) и диоксана (10 мл) дегазировали и продували азотом три раза, а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали NaCl (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (10 г диоксида кремния, 0-20% этилацетата в градиенте петролейного эфира при 60 мл/мин) с получением трет-бутил 4-[4-(1-циано-4-метокси-1-метил-4-оксо-бутил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,23 ммоль, 91,09% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 299,1 [M+H-Вос]⁺.

Стадия-4:

К раствору трет-бутил 4-[4-(1-циано-4-метокси-1-метил-4-оксо-бутил)фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,26 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли палладий, 5% на пасте с активированным углем (347,17 мг, 3,26 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и трижды продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода при 25 °С в течение 4 часов. 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, 99,50% выход), использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 423,3 [M+Na]⁺.

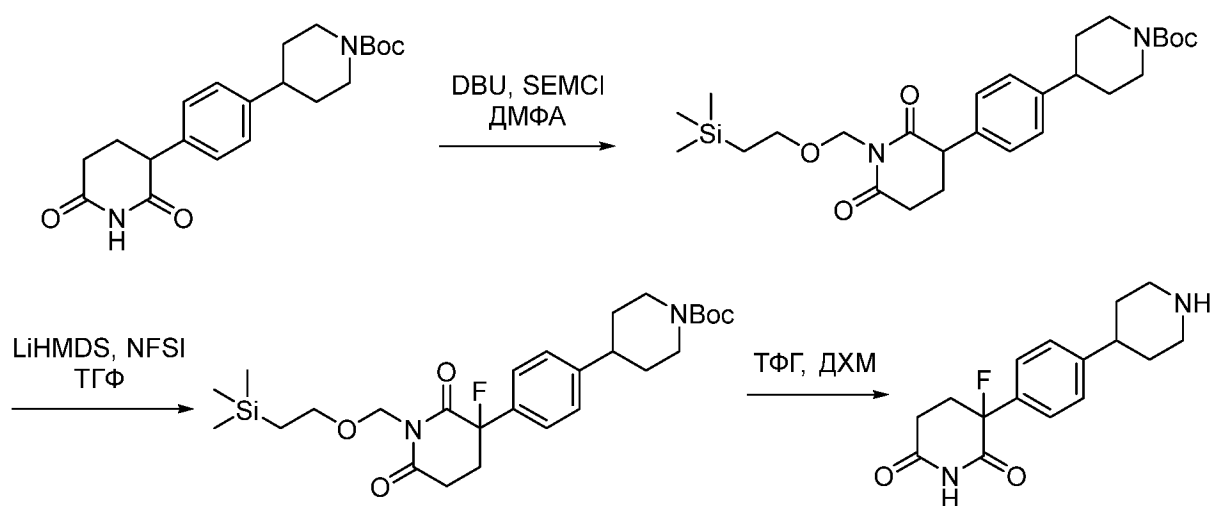
Стадия-5:

К раствору трет-бутил 4-[4-(1-циано-4-метокси-1-метил-4-оксо-бутил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (11,7 г, 29,21 ммоль) в воде (10 мл) и метанола (100 мл) добавляли гидроксид натрия, гранулы (2,34 г, 58,43 ммоль, 1,10 мл) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH, разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). pH водного слоя доводили до 5 с помощью 1М HCl и экстрагировали ДХМ (100 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, 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, 79,94% выход) в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) 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 (уш.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 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (поток: 100 мл/мин; градиент: 100-50% воды в ацетонитриле (с модификатором HCl) в течение 15 минут; колонка: 330 г Flash Column Welch Ultimate XB_C18 20-40 мкм; 120 Å) с получением гидрохлорида 3-метил-3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона (4,40 г, 13,07 ммоль, 77,73% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,94 (с, 1H), 9,10 - 8,74 (м, 2H), 7,28 - 7,21 (м, 4H), 3,36 (уш.с., 2H), 2,98 (уш.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-фтор-3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (8,4 г, 22,55 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (6,87 г, 45,11 ммоль, 6,73 мл) и 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (5,64 г, 33,83 ммоль, 5,99 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100- 200 меш, 0 -50% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[4-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (6,2 г, 11,59 ммоль, 51,40% выход) в виде смолистой жидкости желтого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁻): *m/z* 501,36 [M-H].

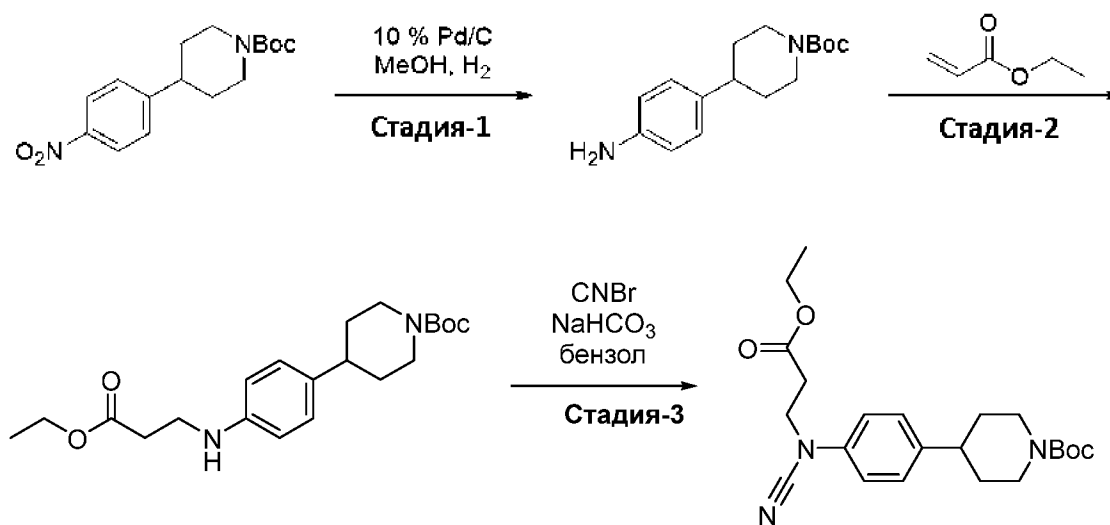
Стадия-2:

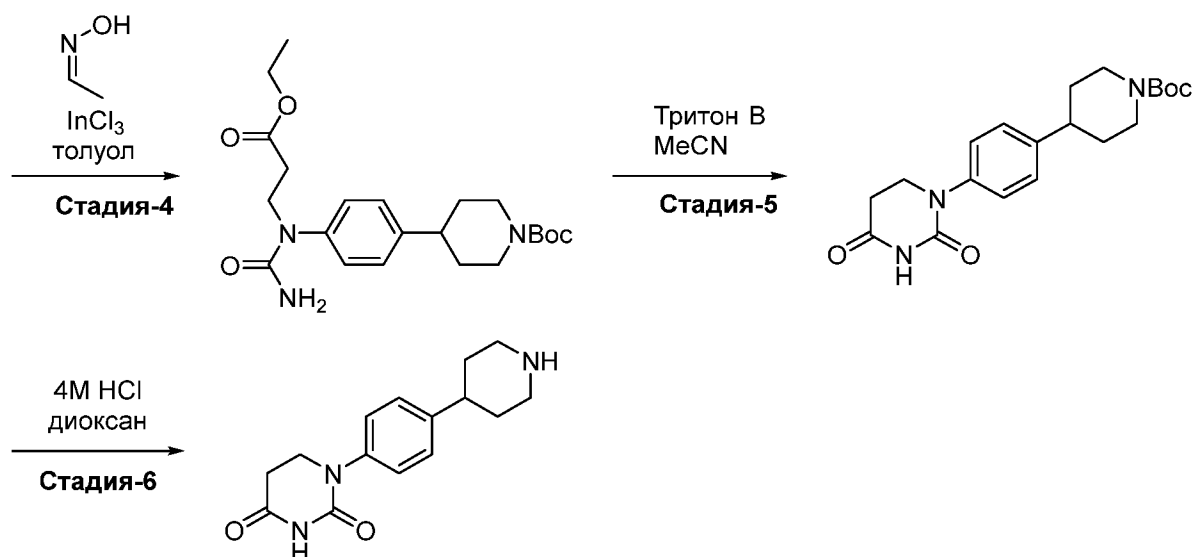
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(4-(2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси) метил)пиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (6,0 г, 11,94 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (3,99 г, 23,87 ммоль) и N-фторбензолсульфонимид (3,76 г, 11,94 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 20 минут. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции, смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили раствором NH₄Cl (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил 4-(4-(3-фтор-2,6-диоксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,34 г, 1,78 ммоль, 14,88% выход) в виде смолистой жидкости желтого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁻): *m/z* 519,29 [M-H]⁻.

Стадия-3:

К раствору трет-бутил 4-[4-[3-фтор-2,6-диоксо-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)-3-пиперидил]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,580 г, 1,11 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФК (1,27 г, 11,14 ммоль, 858,13 мкл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) с получением ТФК соли 3-фтор-3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона (0,580 г, 1,00 ммоль, 90,14% выход) в виде не совсем белого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 291,22 [M+H]⁺.

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





Стадия-1:

Раствор трет-бутил 4-(4-нитрофенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (15,0 г, 49,29 ммоль) в метаноле (300 мл) дегазировали газообразным аргоном в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 10% масс. палладия на угле (10,49 г, 98,57 ммоль) при комнатной температуре и гидрирование проводили при 70 фунтах на квадратный дюйм с использованием аппарата Парра в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. По завершении реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (4 × 20 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении при 45 °С с получением желаемого продукта трет-бутил 4-(4-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилата (11,8 г, 34,14 ммоль, 69,26% выход) в виде не совсем белого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 177,17 [M-100+H]⁺.

Стадия-2:

Смесь трет-бутил 4-(4-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилата (16 г, 57,89 ммоль), молочной кислоты DBU (ионная жидкость) (10,28 г, 34,74 ммоль) и этилакрилата (7,53 г, 75,26 ммоль, 8,02 мл) перемешивали при 90 °С в течение 3 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. По завершении реакции давали остыть до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Водный слой отделяли и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью CombiFlash® с использованием 5-10% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением трет-бутил 4-[4-[(3-этокси-3-оксопропил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (12,5 г, 31,54 ммоль, 54,48% выход) в виде смолистой желтой жидкости. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 321,2 [M-третБу+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[4-[(3-этокси-3-оксопропил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (15 г, 39,84 ммоль) в бензоле (100 мл), одновременно добавляли бромид карбонитрида (6,75 г, 63,75 ммоль, 3,34 мл) и гидрокарбонат натрия (5,36 г, 63,75 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. После полного расходования исходного вещества по данным ТСХ реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали водой, разделяли, 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, 74,24% выход) в виде полутвердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 402,2 [M+H]⁺.

Стадия-4:

Перемешиваемый раствор трет-бутил 4-[4-[циано-(3-этокси-3-оксопропил)амино]фенил] пиперидин-1-карбоксилат (12,5 г, 31,13 ммоль), трихлориндиган (2,07 г, 9,34 ммоль) и (1Z)-оксим ацетальдегида (5,52 г, 93,40 ммоль) в толуоле (100 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. После полного потребления исходного вещества по данным 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, 83,61% выход) в виде смолистой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 364,4 [M-третBu+H]⁺.

Стадия-5:

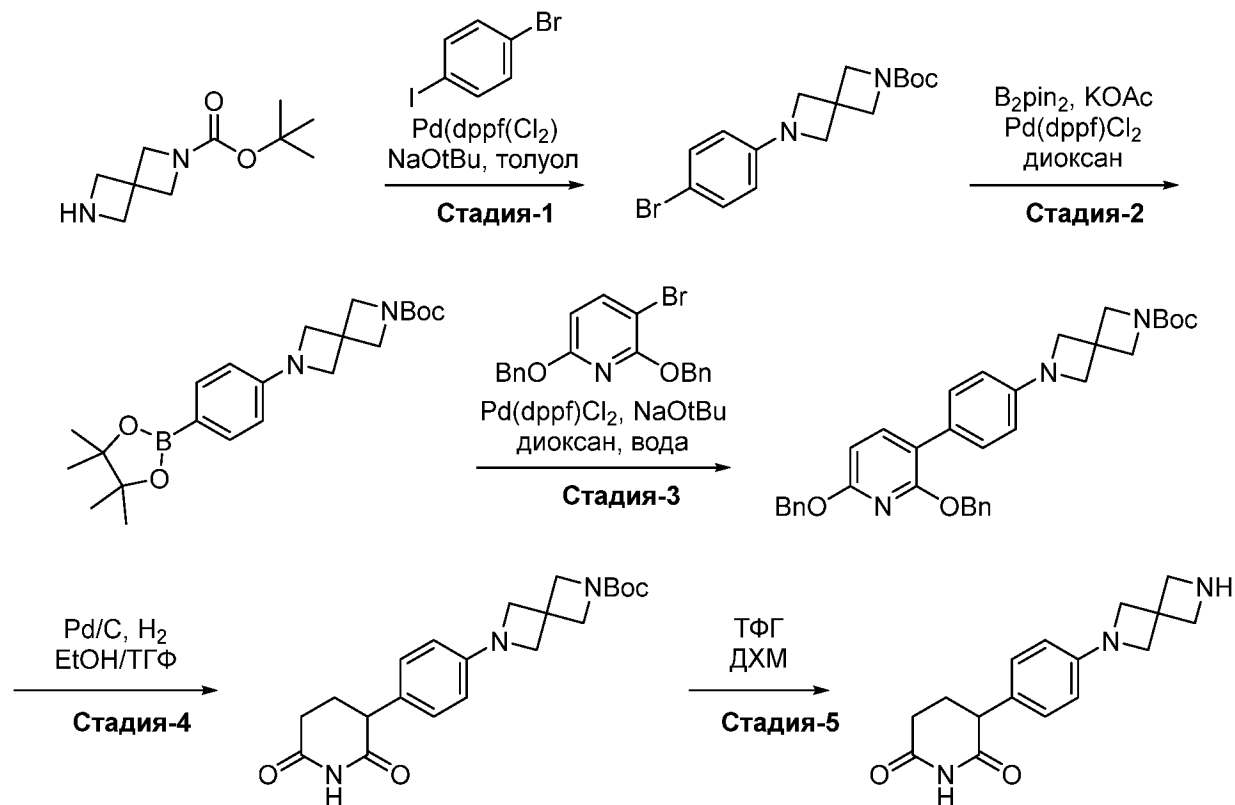
Раствор трет-бутил 4-[4-[карбамоил-(3-этокси-3-оксопропил)амино]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (12 г, 28,60 ммоль) в ацетонитриле (120 мл) нагревали при 60 °С при перемешивании. Добавляли Тритон В (40% в метаноле) (17,94 г, 42,91 ммоль, 19,50 мл) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут. После полного расходования исходного вещества (подтверждено ТСХ и ЖХ-МС), 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, 74,14% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 318,1 [M-третBu+H]⁺.

Стадия-6:

К перемешиваемой 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

М НСl в диоксане (50 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После завершения реакции, как показала ЖХ-МС, летучие вещества удаляли в вакууме с получением НСl соли 1-[4-(4-пиперидил)фенил]гексагидропиримидин-2,4-диона (11,1 г, 34,77 ммоль, 96,18% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 274,4 [M+H]⁺.

Синтез 3-[4-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

В пробирке Шленка на 50 мл, трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (8,0 г, 40,35 ммоль) и 1-бром-4-йодбензол (11,42 г, 40,35 ммоль) в толуоле (80 мл) дегазировали азотом в течение 15 минут. Затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (3,30 г, 4,04 ммоль) и трет-бутоксид натрия (19,39 г, 201,75 ммоль) и смесь дополнительно дегазировали в течение 5 минут. Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 65 °С в течение 60 часов и контролировали с помощью ТСХ и УЭЖХ. После полного расходования исходного вещества, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-20% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 6-(4-бромфенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (8,5 г, 22,85 ммоль, 56,64% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 354,9 [M+H]⁺.

Стадия-2:

В герметично закрытой пробирке, в перемешиваемый раствор трет-бутил 6-(4-бромфенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (5 г, 14,15 ммоль) в диоксане (60 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (5,03 г, 19,82 ммоль), а затем ацетат калия (4,17 г, 42,46 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 минут, с последующим добавлением Pd(dppf)Cl₂ (1,16 г, 1,42 ммоль) и смесь дегазировали азотом в течение 10 минут, а затем нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и УЭЖХ. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали через слой целита, и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш) с получением трет-бутил 6-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (5,1 г, 12,35 ммоль, 87,24% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 401,2 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 2,6-добензилокси-3-бромпиридина (0,5 г, 1,35 ммоль) и трет-бутил 6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (648,75 мг, 1,62 ммоль) в диоксане (4,00 мл) и воде (2 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (389,36 мг, 4,05 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение 15 минут перед добавлением циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (197,63 мг, 270,10 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении при 50 °С. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 6-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,35 г, 596,33 мкмоль, 44,16% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 564,45 [M+H]⁺.

Стадия-4:

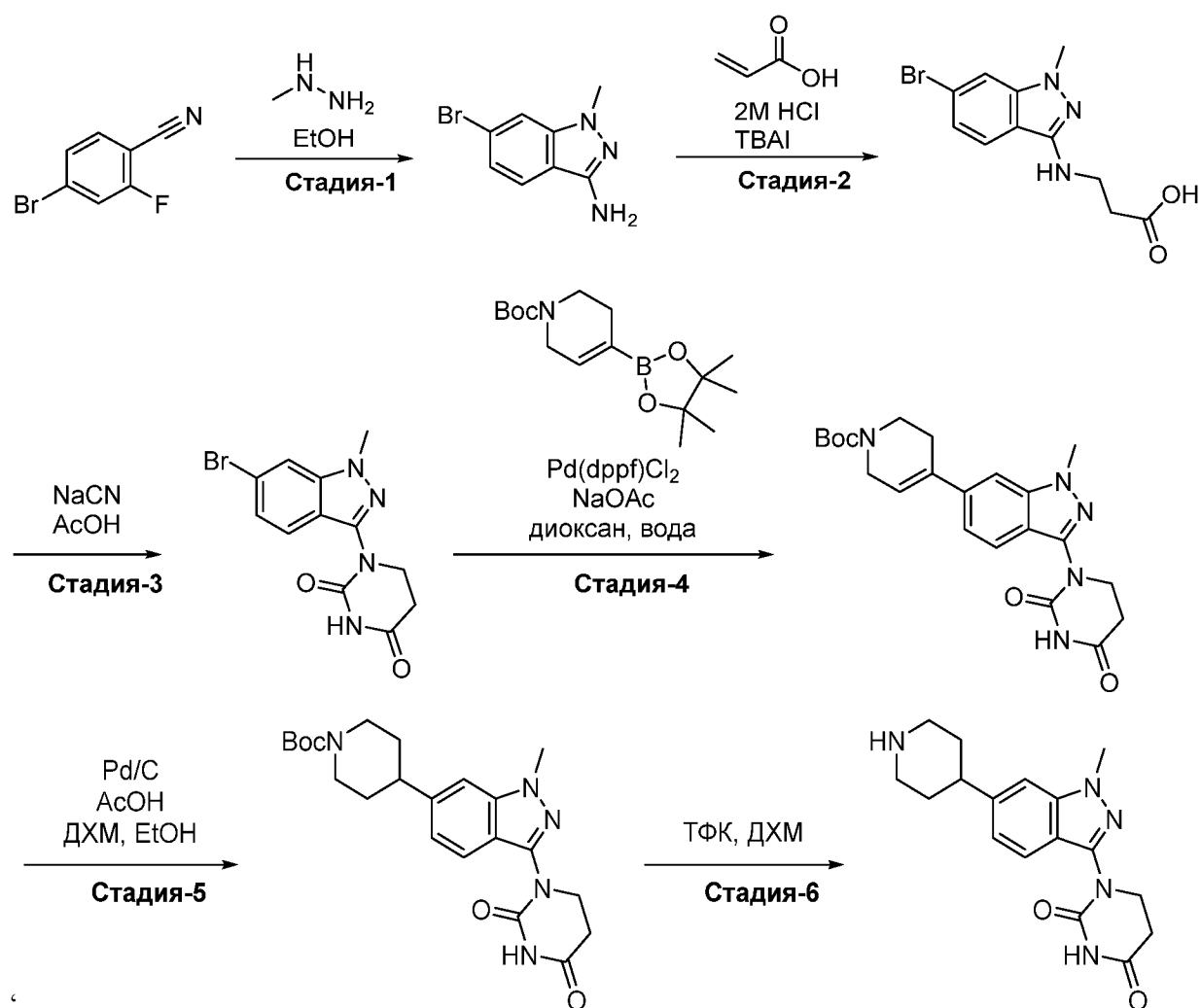
К перемешиваемому раствору трет-бутил 6-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,3 г, 532,21 мкмоль) в этаноле (20 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли 10% палладия на угле, влажный (0,3 г, 2,82 ммоль) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов под давлением шара с водородом. После завершения реакции, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении при 45 °С. Неочищенное соединение очищали

с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 6-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,15 г, 350,35 мкмоль, 65,83% выход). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 386,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 6-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,1 г, 259,43 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (147,90 мг, 1,30 ммоль, 99,93 мкл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакции, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 40 °С с получением ТФК соли 3-[4-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил]пиперидин-2,6-диона (0,1 г, 239,18 мкмоль, 92,19% выход). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 286,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



Стадия-1:

К перемешиваемому 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 °С в автоклаве (1000 мл) в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (2000 мл), и хорошо перемешивали в течение 30 минут. Затвердевшую массу отфильтровывали, промывали водой и хорошо высушивали с получением 6-бром-1-метил-1Н-индазол-3-амин (25 г, 105,05 ммоль, 84,05% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 291,37 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 6-бром-1-метил-индазол-3-амин (50 г, 221,17 ммоль) в HCl (2 М водный раствор) (500,00 мл) добавляли бромид тетрабутиламмония (7,13 г, 22,12 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 55 °С (внутренняя температура) и при этой температуре по каплям добавляли акриловую кислоту (23,91 г, 331,75 ммоль, 22,77 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 100 °С (внешняя температура) в течение 12 часов. По завершении реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (1000 мл). Смесь нейтрализовали до pH от 6,5 до 7 с помощью 2М раствора NaHCO₃ (1000 мл) при хорошем перемешивании. Твердый осадок отфильтровывали, промывали избытком ледяной воды и хорошо высушивали с получением 3-[(6-бром-1-метил-индазол-3-ил)амино]пропановой кислоты (54 г, 163,30 ммоль, 73,84% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 298,28 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 3-[(6-бром-1-метил-индазол-3-ил)амино]пропановой кислоты (160 г, 536,67 ммоль) в уксусной кислоте (1,07 кг, 17,76 моль, 1,02 л) добавляли натрий цианат, 95% (46,67 г, 717,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 12 часов и ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По завершении, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через воронку Бюхнера и промывали водой (2 × 500 мл). Продукт полностью высушивали с получением 1-(6-бром-1-метил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (175 г, 527,69 ммоль, 98,33% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 323,27 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К раствору 1-(6-бром-1-метил-индазол-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-2Н-пиридин-1-карбоксилата (18,66 г, 60,34 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) и воде (30

мл) добавляли безводный ацетат натрия (11,42 г, 139,26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (3,40 г, 4,64 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут, а затем перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 70% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (18 г, 34,69 ммоль, 74,73% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 426,44 [M+H]⁺.

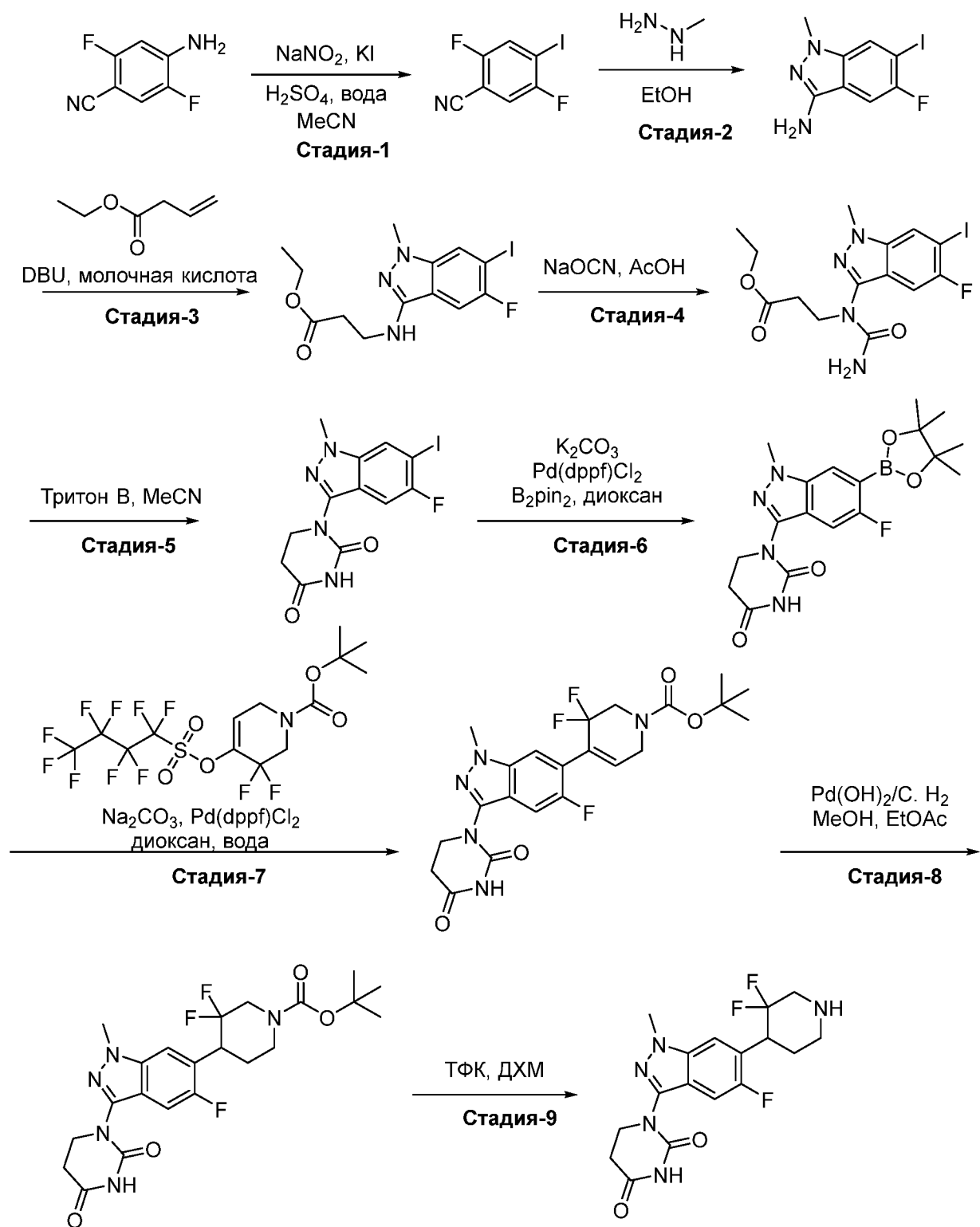
Стадия-5:

Раствор трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (3,6 г, 8,46 ммоль) в этаноле (30 мл) и ДХМ (10 мл), и каталитическое количество ледяной уксусной кислоты (508,09 мг, 8,46 ммоль, 3 мл) добавляли в гидрогенизатор шейкер Парра. К полученной смеси в инертной атмосфере добавляли палладий на угле, 10% масс. (3,08 г, 25,38 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. По завершении реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали смесью 10% MeOH/ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (3,6 г, 8,17 ммоль, 96,55% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 428,45 [M+H]⁺.

Стадия-6:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (2,7 г, 6,32 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФК (22,20 г, 194,70 ммоль, 15 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. По завершении, реакционную смесь упаривали с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром и концентрировали *in vacuo* с получением ТФК соли 1-[1-метил-6-(4-пиперидил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (2,5 г, 4,92 ммоль, 77,93% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 328,48 [M+H]⁺.

Синтез 1-[6-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-5-фтор-1-метил-индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона



Стадия-1:

В четырехгорлой круглодонной колбе емкостью 5000 мл, в раствор 4-амино-2,5-дифтор-бензонитрила (50 г, 324,43 ммоль) в ледяной воде (150 мл) и серной кислоте (150 мл) при 0 °С добавляли ацетонитрил (200 мл). При 0 °С в течение 1 часа добавляли нитрит натрия (40,29 г, 583,97 ммоль, 18,57 мл) в воде (120 мл) и полученную смесь дополнительно перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Затем добавляли йодид калия (107,71 г, 648,86 ммоль) в воде (120 мл) при 0 °С и перемешивали в течение 80 минут. Реакционную

смесь гасили тиосульфатом натрия при 0 °С, перемешивали в течение 30 минут, фильтровали, промывали водой (1000 мл) и сушили при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, 0-10% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,5-дифтор-4-йодбензонитрила (45 г, 152,83 ммоль, выход 47,11%) в виде не совсем белого твердого вещества. Продукт непосредственно использовали на следующей стадии. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,21-8,17 (м, 2H), 8,02-7,99 (м, 2H).

Стадия-2:

В трехгорлой круглодонной колбе объемом 1000 мл к суспензии 2,5-дифтор-4-йодбензонитрила (70 г, 264,15 ммоль) в этаноле (700 мл) добавляли метилгидразин в воде 85% (57,27 г, 1,06 моль, 65,83 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, разбавляли водой (1800 мл). После образования твердого вещества, смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут, фильтровали, промывали водой (1200 мл), петролейным эфиром (1200 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 5-фтор-6-йод-1-метилиндазол-3-амин (45 г, 147,52 ммоль, 55,85% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 292,0 [M+H]⁺.

Стадия-3:

В трехгорлой круглодонной колбе объемом 1000 мл к суспензии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (36,98 г, 242,92 ммоль, 36,26 мл) добавляли молочную кислоту 85% водный раствор (21,88 г, 242,92 ммоль, 18,24 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. К полученной реакционной смеси добавляли 5-фтор-6-йод-1-метил-индазол-3-амин (57 г, 186,86 ммоль) и этилбут-3-еноат (149,30 г, 1,31 моль, 158,83 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 48 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили водой (500 мл), экстрагировали этилацетатом (3×400 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, 20-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил 3-[(5-фтор-6-йод-1-метил-индазол-3-ил)амино]пропаноата (55 г, 125,74 ммоль, 67,29% выход) в виде бледно-желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 392,0 [M+H]⁺.

Стадия-4:

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл, содержащую хорошо перемешанную суспензию этил 3-[(5-фтор-6-йод-1-метил-индазол-3-ил)амино]пропаноата

(55 г, 125,74 ммоль) в уксусной кислоте (550 мл) добавляли натрий цианат (16,35 г, 251,48 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, охлаждали до 0 °С, добавляли 10% гидрокарбонат натрия (1300 мл) и экстрагировали дихлорметан (600 мл). Органический слой промывали 10% гидрокарбонатом натрия (500 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, 90-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил 3-[карбамоил-(5-фтор-6-йод-1-метил-индазол-3-ил)амино]пропаноата (40 г, 89,56 ммоль, 71,23% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 435,0 [M+H]⁺.

Стадия-5:

В одностороннюю круглодонную колбу на 1000 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор этил 3-[карбамоил-(5-фтор-6-йод-1-метил-индазол-3-ил)амино]пропаноата (67,4 г, 150,91 ммоль) в ацетонитриле (330 мл) добавляли бензилтриметиламмония гидроксид, 40% в метаноле (18,93 г, 45,27 ммоль, 20,58 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли петролейным эфиром (330 мл), и полученное твердое вещество фильтровали, промывали петролейный эфир (500 мл), сушили при пониженном давлении с получением 1-(5-фтор-6-йод-1-метил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (50,67 г, 128,25 ммоль, 84,98% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 389,0 [M+H]⁺.

Стадия-6:

В герметичной пробирке емкостью 250 мл, содержащей перемешиваемый раствор 1-(5-фтор-6-йод-1-метил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (2,5 г, 6,44 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (7,07 г, 27,85 ммоль) и ацетат калия (5,47 г, 55,70 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 минут, с последующим добавлением к реакционной смеси Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (1,52 г, 1,86 ммоль) и реакционную смесь дегазировали азотом в течение дополнительных 10 минут. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов и ход реакции контролировали с помощью ТСХ и УЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, а затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой концентрировали при пониженном

давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage® Isolera, желаемый продукт элюируется при 60–65% этилацетата в петролейном эфире). Соединение 1-[5-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (2 г, 3,13 ммоль, 48,65% выход) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 389,3 [M+H]⁺.

Стадия-7:

В герметичную пробирку объемом 250 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 1-[5-фтор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (1,0 г, 2,58 ммоль) и трет-бутил 3,3-дифтор-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутилсульфонил окси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (1,47 г, 2,83 ммоль) в 1'4-диоксане (16 мл) и воде (4 мл) добавляли карбонат натрия (819,09 мг, 7,73 ммоль). Смесь продували газообразным азотом в течение 10 минут. Затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II) (1:1) (210,20 мг, 257,60 мкмоль) и реакционную смесь продували азотом в течение дополнительных 2 минут. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции, смесь охлаждали до комнатной температуры, реакционную массу разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органические слои разделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100-200 меш, 50-80% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (1,0 г, 1,84 ммоль, 71,25% выход) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 480,5 [M+H]⁺.

Стадия-8:

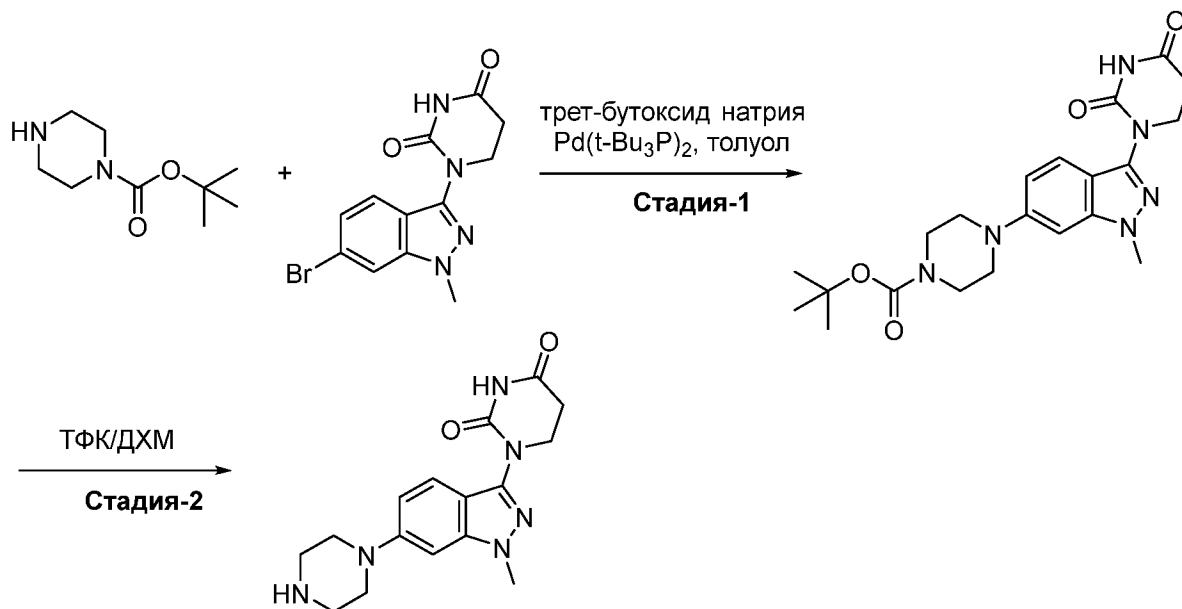
В колбу емкостью 25 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (1,4 г, 2,92 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) добавляли гидроксид палладия на угле, 20% масс., 50% воды (820,14 мг, 5,84 ммоль) при комнатной температуре. Содержимое перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере газообразного водорода. Ход реакции контролировали с помощью УЭЖХ и ТСХ. После полной конверсии исходного вещества, реакционную смесь фильтровали через слой целита в атмосфере азота и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Biotage® Isolera, желаемый продукт элюировался при от 10% до 15% метанола в ДХМ) с получением трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (0,6 г, 1,06 ммоль, 36,15% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 426,2 [M-третBu+H]⁺.

Стадия-9:

В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 50 мл, содержащую раствор трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 145,39 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли Хлороводород, 4М в 1,4-диоксане, 99% (800,00 мг, 21,94 ммоль, 1 мл) при 0 °С, полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и УЭЖХ. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали под вакуумом и промывали диэтиловым эфиром с получением продукта HCl соли 1-[6-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-5-фтор-1-метил-индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона (60 мг, 119,77 мкмоль, 82,38% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 382,2 [M+H]⁺.

Синтез 1-(1-метил-6-пиперазин-1-ил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона



Стадия-1:

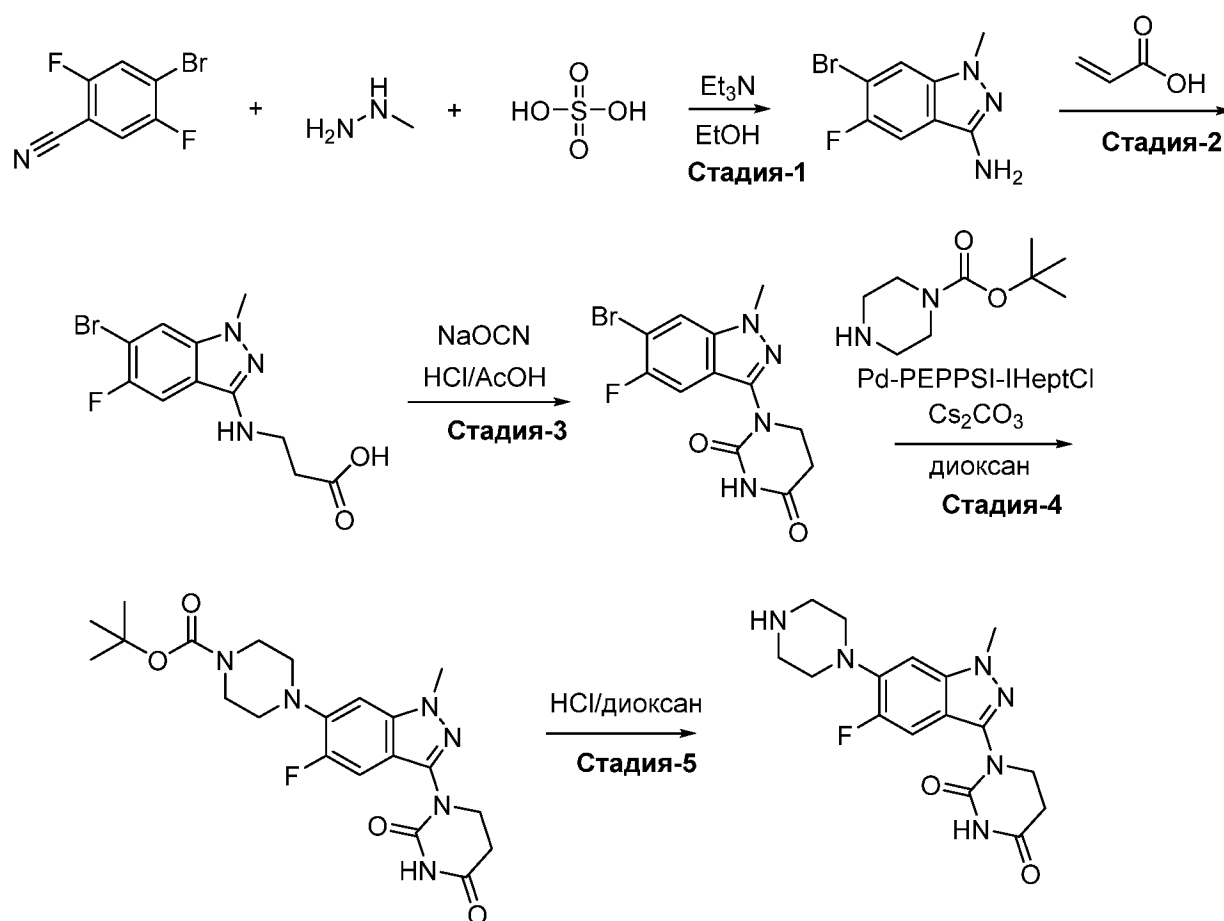
В круглодонной колбе объемом 100 мл, к перемешиваемому раствору 1-(6-бром-1-метил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (0,5 г, 1,55 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (288,18 мг, 1,55 ммоль) и трет-бутоксиднатрия (297,40 мг, 3,09 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут, затем добавляли Pd(трет-Bu₃P)₂ (79,07 мг, 154,73

мкмоль), затем снова дегазировали в течение 5 минут. Перемешивали при 110 °С в течение 16 часов, при этом ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь упаривали с получением остатка, который выливали в воду (20 мл) и полученный раствор экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (30 мл) с получением трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,310 г, 614,96 мкмоль, 39,74% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 429,50 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,3 г, 700,14 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл) при 0 °С и продолжали перемешивание в течение 6 часов при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции растворитель упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали в диэтиловом эфире (20 мл) и твердое вещество фильтровали и сушили с получением 1-(1-метил-6-пиперазин-1-ил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (0,280 г, 591,28 мкмоль, 84,45% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 329,30 [M+H]⁺.

Синтез **1-(5-фтор-1-метил-6-пиперазин-1-ил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона**



Стадия-1:

К раствору 4-бром-2,5-дифтор-бензонитрила (10 г, 45,87 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли метилгидразин серную кислоту (19,84 г, 137,62 ммоль) и Et₃N (18,57 г, 183,49 ммоль, 25,61 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 часов. ЖХ-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик желаемой массы. Смесь охлаждали до 30 °С, добавляли воду (300 мл). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (5 мл×2), и затем концентрировали при 40 °С в вакууме с получением 6-бром-5-фтор-1-метил-индазол-3-амина (6,5 г, 25,30 ммоль, 55,16% выход, 95% чистоты) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 7,46 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,06 - 7,04 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,83 (д, *J* = 0,8 Гц, 3H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 245 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К раствору 6-бром-5-фтор-1-метилиндазол-3-амина (22 г, 90,14 ммоль) и акриловой кислоты (9,74 г, 135,21 ммоль, 9,28 мл) в 2 М водн. HCl (220 мл) добавляли бромид тетрабутиламмония (2,91 г, 9,01 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. ЖХ-МС показала полное расхождение и был обнаружен один основной пик желаемой массы. Всю реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH=8. Раствор подкисляли уксусной кислотой до pH=5. Белое твердое вещество

осаждали, фильтровали и промывали водой (250 мл), затем сушили при пониженном давлении с получением 3-[(6-бром-5-фтор-1-метил-индазол-3-ил)амино]пропановой кислоты (28 г, 88,57 ммоль, 98,26% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 318,2 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К раствору 3-[(6-бром-5-фтор-1-метил-индазол-3-ил)амино]пропановой кислоты (26 г, 82,25 ммоль) в AcOH (260 мл) добавляли NaOCN (11,36 г, 164,49 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. К смеси добавляли HCl (260 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение дополнительных 3 часов. ЖХ-МС показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик желаемой массы. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа, фильтровали и промывали водой (250 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением 1-(6-бром-5-фтор-1-метил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (18 г, 47,63 ммоль, 57,91% выход, 90,26% чистоты) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,59 (с, 1H), 8,16 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,93 - 3,90 (м, 2H), 2,77 - 2,73 (м, 2H).

Стадия-4:

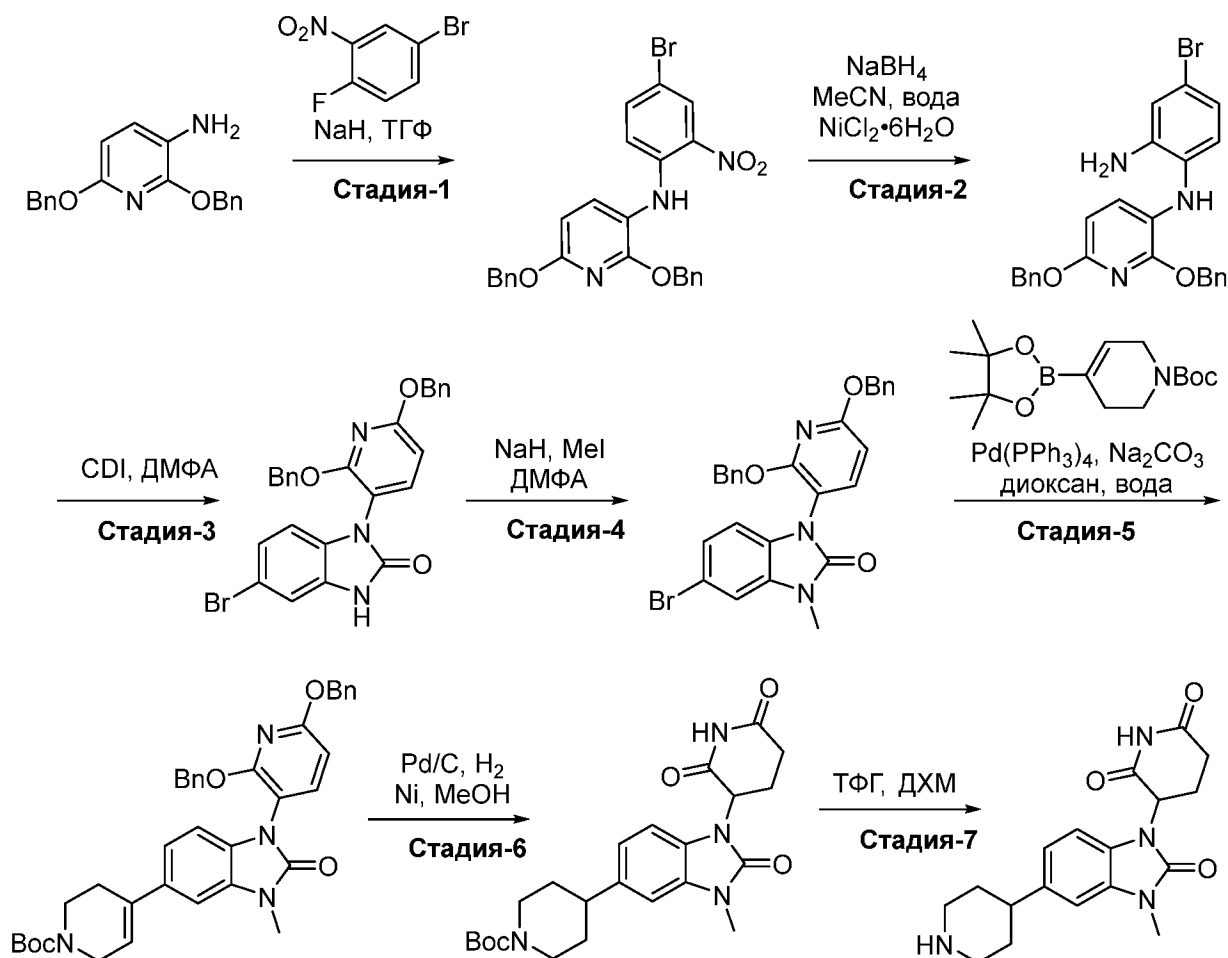
К раствору 1-(6-бром-5-фтор-1-метил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (5 г, 14,66 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (8,19 г, 43,97 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли Pd-PEPSI-HeptCl (427,40 мг, 439,71 мкмоль) и Cs₂CO₃ (14,33 г, 43,97 ммоль) при 25 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в атмосфере N₂ в течение 16 часов. ЖХ-МС показала полное потребление и обнаружение желаемой массы. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до остатка, который растирали с EtOAc:MTBE (1:5). Суспензию фильтровали и сушили с получением трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (3,4 г, 6,85 ммоль, 46,76% выход) в виде серого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,53 (с, 1H), 7,38 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,89-3,87(м, 2H), 3,52 (уш.с., 4H), 3,06 - 2,98 (м, 4H), 2,75 - 2,73 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

Стадия-5:

Раствор трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,4 г, 5,38 ммоль) в 4М HCl/диоксане (30 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. ТСХ показала, что реагент израсходовался

и образовалось новое пятно. Реакционную смесь концентрировали до остатка, который растирали с МТВЕ (200 мл), фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением 1-(5-фтор-1-метил-6-пиперазин-1-ил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (2 г, 4,70 ммоль, 87,47% выход) в виде серого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,54 (с, 1H), 9,22 (уш.с., 2H), 7,41 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,91 - 3,88 (м, 2H), 3,31 (уш.с., 8H), 2,76 - 2,72 (м, 2H).

Синтез 3-[3-метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

К гидриду натрия (в масляной дисперсии) 60% дисперсии в минеральном масле (53,51 г, 2,33 моля) добавляли ТГФ (2300 мл) и суспензию охлаждали до 5-10 °С. Раствор 2,6-дибензилоксипиридин-3-амина (230 г, 750,76 ммоль) в ТГФ (1400 мл) добавляли при 5-10 °С в течение 20 минут, при этом наблюдалась экзотермичность. Температуру поддерживали в течение 30 минут. К этому раствору добавляли 4-бром-1-фтор-2-нитробензол, 98% (247,75 г, 1,13 моль, 138,41 мл) в ТГФ (1600 мл) при 5-10 °С в течение 20 минут. Раствор нагревали до комнатной температуры и поддерживали эту температуру в течение 16 часов. ТСХ (20% EtOAc в петролейном эфире) подтвердила образование

продукта. Реакционную массу гасили 10%-ным раствором воды в ТГФ (5 об.) при температуре ниже 10 °С с наблюдаемой экзотермичностью. Насыщенный раствор NaCl (10 об.) добавляли при температуре ниже 15 °С и нагревали до комнатной температуры. Слои разделяли и органический слой концентрировали в вакууме. Отбирали водный слой, экстрагировали ДХМ (15 об.) и оставляли в стороне. Органический слой объединяли с неочищенным продуктом, промывали водой (5 об.) и полностью концентрировали в вакууме при 45 °С. Неочищенный продукт загружали в ДХМ (2,5 об.) при 45 °С и выдерживали в течение 15 минут до растворения, затем добавляли петролейный эфир (10 об.) при 45 °С и выдерживали в течение 1 часа при 45 °С. Охлаждали до комнатной температуры и выдерживали в течение 30 минут. Фильтровали и промывали петролейным эфиром (2*3 об.) с получением 2,6-добензилокси-N-(4-бром-2-нитрофенил)пиридин-3-амина (400 г, 686 ммоль, 91% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 506,32 [M+H]⁺.

Стадия-2:

Раствор 2,6-добензилокси-N-(4-бром-2-нитрофенил)пиридин-3-амина (50 г, 98,75 ммоль) в ACN (450 мл) и воде (50 мл) охлаждали до 0-5 °С и порциями добавляли боргидрид натрия (7,47 г, 197,49 ммоль, 6,98 мл) в течение 60 часов, в течение которых комнатную температуру поддерживали в течение 4 часов. ТСХ использовали для контроля за ходом реакции. Добавляли боргидрид натрия (7,47 г, 197,49 ммоль, 6,98 мл) при 0-5 °С и поддерживали температуру в течение 2 часов. Затем реакцию гасили 10% раствором NH₄Cl (5 об.), добавляли воду (5 об.), затем ДХМ (10 об.), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Водный слой экстрагировали ДХМ (10 об.), объединенные органические слои промывали водой (10 об.) и полностью концентрировали в вакууме при 40 °С. Для отгонки остатка (3 об.) использовали петролейный эфир, затем в неочищенный остаток добавляли 10% EtOAc в петролейном эфире (5 об.) и нагревали до 45 °С. Температуру поддерживали при 45 °С в течение 30 минут, охлаждали до комнатной температуры и поддерживали в течение 30 минут. Очищенный продукт фильтровали и промывали петролейным эфиром (3 об.). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 476,33 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 4-бром-N1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)бензол-1,2-диамина (200 г, 419,85 ммоль) в ДМФА (800 мл) добавляли ди(имидазол-1-ил)метанон (177,00 г, 1,09 моль) при 25-35 °С с наблюдаемой экзотермичностью. CDI загружали одной порцией. Начальную температуру 25 °С контролировали, а конечную температуру 35 °С отмечали через 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре. ТСХ показала расход исходного вещества. Реакционную смесь загружали в воду (420 мл) при комнатной температуре. Образовался осадок (Примечание:

медленное добавление требовало минимум 1 часа для образования осадка), и смесь перемешивали в течение 3 часов. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой и петролейным эфиром (2×35 мл). Продукт сушили в вакууме в течение 7 часов при 50 °С с получением 6-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1Н-бензимидазол-2-она (200 г, 391,43 ммоль, 93,23% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 502,1 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору 6-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1Н-бензимидазол-2-она (108 г, 214,99 ммоль) в ДМФА (1000 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (14,83 г, 644,96 ммоль) при 0-28 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, с последующим добавлением по каплям метилиодида (храненного над медью) (31,16 г, 214,99 ммоль, 13,37 мл). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и полученное твердое вещество получали, фильтровали и сушили в вакууме. Твердое вещество экстрагировали этилацетатом, затем промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенное соединение промывали пентаном с получением продукта 5-бром-1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-бензимидазол-2-она (95 г, 183,81 ммоль, 85,50% выход, 99,91% чистоты) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 516,14 [M+H]⁺.

Стадия-5:

К раствору 5-бром-1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-бензимидазол-2-она (20 г, 38,73 ммоль) в 1,4-диоксане (160 мл) и воде (40 мл) добавляли карбонат натрия (12,32 г, 116,19 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (15,57 г, 50,35 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 20 минут, затем загружали тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (2,24 г, 1,94 ммоль) и нагревали до 90-100 °С в течение 5 часов. ТСХ подтверждала образование продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат отбирали и полностью перегоняли в вакууме при 45 °С. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (15 об.) и разделяли водой (10 об.). Органический слой промывали водой (5 об.), насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 об.), затем сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой концентрировали в вакууме при 45 °С, затем очищали колоночной хроматографией (100-200 меш силикагель, 0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (21 г, 33,06 ммоль, 99% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 619,41 [M+H]⁺.

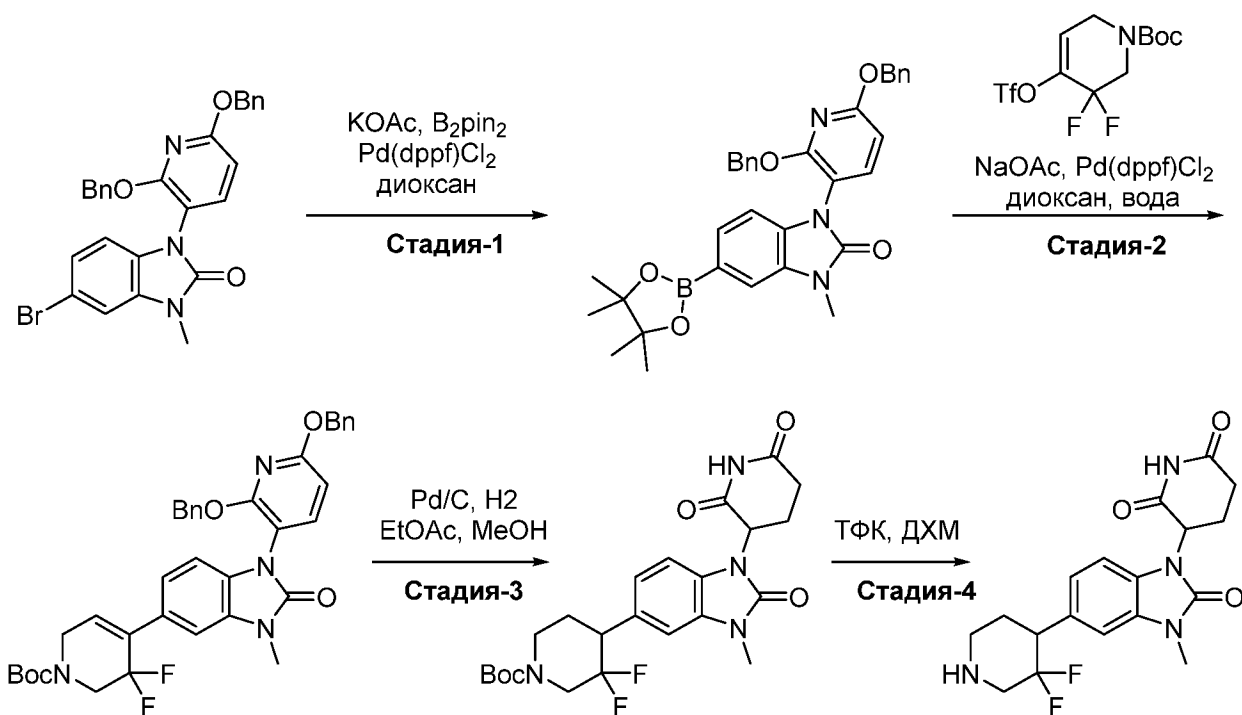
Стадия-6:

К раствору трет-бутил 4-[1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (40 г, 64,65 ммоль) в метаноле (1600 мл) добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (12,00 г, 112,76 ммоль) и никель (12,00 г, 204,45 ммоль). Подавали газообразный водород (10 кг) и поддерживали температуру реакции 60-65 °С в течение 16 часов. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали и промывали ДХМ и MeOH. Фильтрат отбирали и полностью перегоняли в вакууме при 45 °С. К неочищенному остатку добавляли IPA (3 об.) и нагревали до 60 °С в течение 15 минут. Добавляли петролейный эфир (3 об.) и смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Твердое вещество отфильтровывали и промывали петролейным эфиром с получением трет-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (21 г, 44 ммоль, 69% выход). ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 441,18 [M-H].

Стадия-7:

К раствору трет-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (7,5 г, 16,95 ммоль) в ДХМ (75 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (55,87 г, 490,03 ммоль, 37,75 мл) при 0-5 °С и поддерживали температуру в течение 15 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и поддерживали в течение 3 часов. ЖХМС подтвердила образование продукта. ДХМ и ТФУ удаляли в вакууме при 40 °С и неочищенный продукт отгоняли с толуолом (2×5 об.), и добавляли диэтиловый эфир, при этом наблюдали образование твердого вещества. Реакционную смесь декантировали после добавления диэтилового эфира (3×5 об.), затем сушили при 45 °С. Неочищенное вещество растворяли в MeOH (10 об.), перемешивали в течение 10 минут и фильтровали через шоттовскую воронку и промывали MeOH, при этом наблюдались небольшие количества нерастворенных частиц. Перегнанный фильтрат полностью упаривали в вакууме при 45 °С с получением 3-[3-метил-2-оксо-5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (7,72 г, 16,5 ммоль, 97% выход). ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 343,35 [M-H].

Синтез 3-[5-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

В герметично закрытой пробирке емкостью 100 мл, к раствору 5-бром-1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-бензимидазол-2-она (1,5 г, 2,90 ммоль) в 1,4 диоксане (1 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,11 г, 4,36 ммоль) и ацетат калия (855,25 мг, 8,71 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут, затем добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий; железо (118,61 мг, 145,24 мкмоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 6 часов, отслеживая при помощи ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции, растворитель удаляли при пониженном давлении и экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл×3) и водой (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 меш силикагель, 0-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазол-2-она (1,3 г, 2,17 ммоль, 74,66% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 264,36 [M+H]⁺.

Стадия-2:

В герметично закрытой пробирке, к раствору 1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазол-2-она (1,2 г, 2,13 ммоль) в диоксане (12 мл) и воде (4 мл) добавляли трет-бутил 3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилат (938,67 мг, 2,56

ммоль) и ацетат натрия (524,13 мг, 6,39 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут. После дегазации, добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (155,83 мг, 212,97 мкмоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов, отслеживая при помощи ТСХ и ЖХ-МС. Катализатор отфильтровывали через целит и промывали этилацетатом (20 мл×3). Фильтрат промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (230-400 меш силикагель, 0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (1,3 г, 1,97 ммоль, 92,30% выход) в виде бесцветной густой жидкости. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 655,34 [M+H]⁺.

Стадия-3:

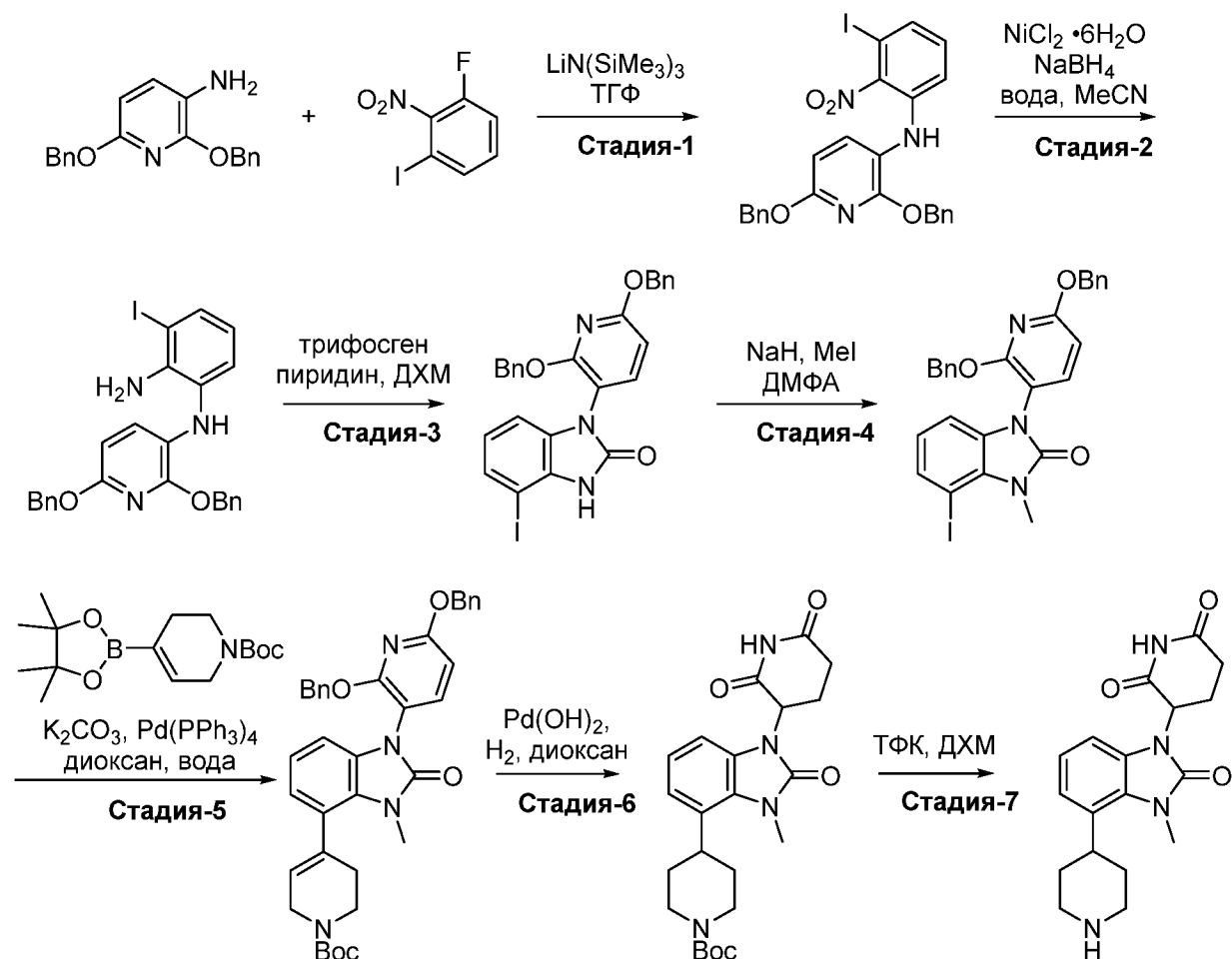
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (1,3 г, 1,99 ммоль) в этилацетате (20 мл) и этаноле (5 мл) добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (975,00 мг, 9,16 ммоль) и диоксоплатину (433,33 мг, 1,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через целит с использованием этилацетата (50 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали в диэтиловом эфире (30 мл), затем декантировали и сушили при пониженном давлении с получением продукта трет-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (0,460 г, 922,91 мкмоль, 46,48% выход) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 479,35 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (0,45 г, 940,46 мкмоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли ТФК (3,33 г, 29,20 ммоль, 2,25 мл) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов, при этом ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали и подвергали совместной перегонке с толуолом (10 мл) и диэтиловым эфиром (2×50 мл) с получением продукта 3-[5-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (0,3 г, 536,15 мкмоль, 57,01% выход) в виде

желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 379,53 [M+H]⁺.

Синтез 3-[3-метил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

2,6-дибензилоксипиперидин-3-амин (50 г, 163,21 ммоль) растворяли в ТГФ (500 мл) и охлаждали до -78°C . По каплям добавляли бис(триметилсилил)амид лития (40,96 г, 244,81 ммоль), затем перемешивали в течение 1 часа при -78°C . По каплям добавляли 1-фтор-3-йод-2-нитробензол (43,58 г, 163,21 ммоль) в виде раствора в ТГФ (500 мл) при -78°C , затем перемешивали в течение 1 часа при -78°C . После завершения реакции, что было подтверждено ТСХ, реакцию гасили 10% раствором хлорида аммония (150 мл). Растворитель выпаривали до получения черного смолистого твердого вещества. Добавляли петролейный эфир и хорошо перемешивали в течение 15 минут до образования коричневого твердого вещества, которое фильтровали через воронку Бюхнера и промывали петролейным эфиром (2×300 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением 2,6-дибензилокси-N-(3-йод-2-нитрофенил)пиперидин-3-амина (80 г, 144,57 ммоль). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 554,20 [M+H]⁺.

Стадия-2:

Раствор 2,6-добензилокси-N-(3-йод-2-нитрофенил)пиридин-3-амина (80 г, 144,57 ммоль) в ацетонитриле (720 мл) и воде (80 мл) добавляли никель(II) хлорид гексагидрат, 98% (8,22 г, 28,91 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли порциями боргидрид натрия (13,67 г, 361,44 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. После завершения реакции, что подтверждалось с помощью ТСХ, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Органические слои разделяли и промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой упаривали с получением черного смолистого твердого вещества. К полученному неочищенному остатку добавляли петролейный эфир и перемешивали до получения коричневого твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали через воронку Бюхнера, затем промывали петролейным эфиром и сушили в вакууме с получением N1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-йодбензол-1,2-диамина (36 г, 66 ммоль, 45% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 524,23 [M+H]⁺.

Стадия-3:

Раствор N1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-йодбензол-1,2-диамина (5,58 г, 10,66 ммоль) в ДХМ (120 мл) охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли пиридин (8,43 г, 106,62 ммоль, 8,62 мл) и раствор перемешивали в течение 30 минут при 0 °С. По каплям добавляли трифосген (4,75 г, 15,99 ммоль) при 0 °С в виде раствора. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, контролируя с помощью ТСХ. По завершении, в реакционную смесь добавляли насыщенный раствор NaHCO₃, который медленно добавляли при 0 °С с наблюдаемым выделением газа. Реакционную массу экстрагировали ДХМ, затем промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным Na₂SO₄. Органические слои упаривали с получением бледно-коричневого твердого вещества. К данному неочищенному твердому веществу добавляли диэтиловый эфир и хорошо перемешивали, а затем фильтровали через воронку Бюхнера. Продукт промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме с получением 3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-7-йод-1H-бензимидазол-2-она (5,1 г, 8,9 ммоль, 83% выход) ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 550,55 [M+H]⁺.

Стадия-4:

Раствор 3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-7-йод-1H-бензимидазол-2-она (47,82 г, 87,06 ммоль) в ДМФА (410 мл) и охлаждали до 0 °С. Порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (5,60 г, 243,75 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. По каплям добавляли йодметан (18,53 г, 130,58 ммоль, 8,13 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После завершения реакции, что

подтверждалось с помощью ТСХ, реакционную смесь медленно декантировали в ледяную воду. Выпадало не совсем белое твердое вещество, которое отфильтровали через воронку Бюхнера, затем промыли ледяной водой и высушивали в вакууме. Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×200 мл) с получением бледно-коричневого твердого вещества. Петролейный эфир добавляли и хорошо перемешивали в течение 10 минут, после чего твердое вещество отфильтровывали через воронку Бюхнера и промывали петролейным эфиром (3×100 мл). Продукт сушили в вакууме с получением 1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-4-йод-3-метил-бензимидазол-2-она в виде светло-коричневого твердого вещества (47 г, 83 ммоль, 95% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 564,03 [M+H]⁺.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору 1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-4-йод-3-метил-бензимидазол-2-она (25 г, 44,37 ммоль) в диоксане (210 мл) и воде (90 мл) добавляли карбонат калия (18,40 г, 133,12 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (20,58 г, 66,56 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 минут, а затем добавляли трифенилфосфан палладия (5,13 г, 4,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 4 часов и контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную массу фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали колоночной хроматографией (100-200 меш силикагель, 10-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (20 г, 31,63 ммоль, 71,27% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 619,19 [M+H]⁺.

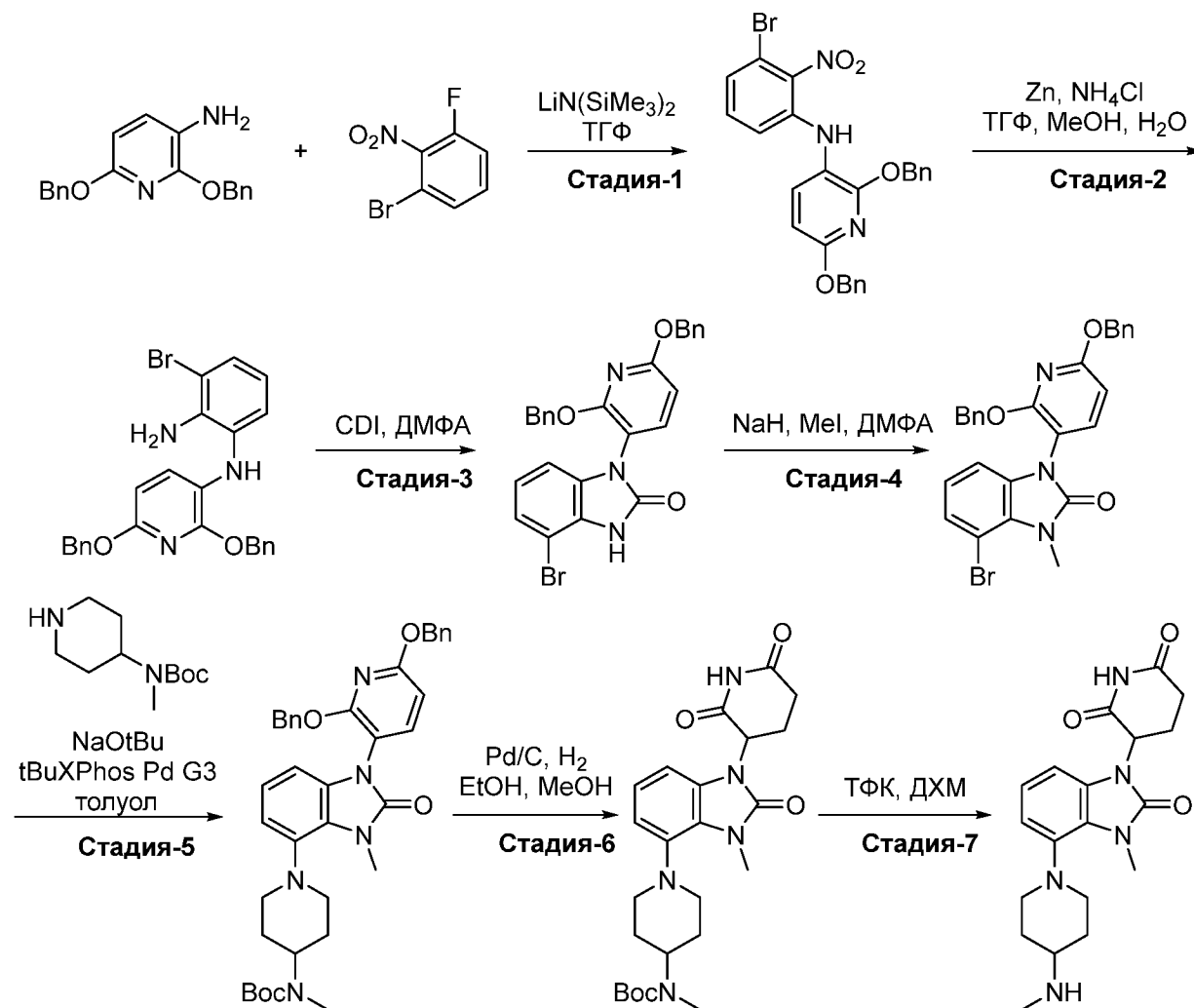
Стадия-6:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (21,00 г, 33,94 ммоль) в 1,4-диоксане (600 мл) добавляли дигидроксипалладий (5,72 г, 40,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 60-65 °С в атмосфере газообразного водорода под давлением 150 фунтов на квадратный дюйм. Проводили ТСХ и ЖХ-МС для подтверждения завершения реакции (10% метанол в ДХМ, значение R_f: 0,4). По завершении, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром с получением трет-бутил 4-[1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (10 г, 19,98 ммоль, 58,86% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 441,54 [M+H]⁺.

Стадия-7:

Раствор трет-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 22,60 ммоль) в ДХМ (150 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли трифторуксусную кислоту (25,77 г, 225,99 ммоль, 17,41 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. ТСХ подтверждала завершение реакции (10% метанол в ДХМ, значение R_f : 0,2). По завершении реакционный растворитель выпаривали и к неочищенной смеси добавляли диэтиловый эфир (2×100 мл). Диэтиловый эфир удаляли и продукт сушили в вакууме с получением 3-[3-метил-2-оксо-4-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (10,71 г, 22,39 ммоль, 99,06% выход, 95,40% чистоты, соль ТФК) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС ($ЭС^+$): m/z 343,33 $[M+H]^+$.

Синтез 3-[3-метил-4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксо-бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

Раствор 2,6-дибензилоксипиперидин-3-амина (2 г, 6,53 ммоль) в ТГФ (50 мл) охлаждали до -78 °С. К этому по каплям добавляли бис(триметилсилил)азанид лития (1,09

г, 6,53 ммоль, 6,5 мл) в течение 15 минут при -78 °С. Реакцию поддерживали при -78 °С в течение 1 часа, после чего по каплям добавляли 1-бром-3-фтор-2-нитробензол (1,44 г, 6,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов. Завершение реакции подтверждали методами ТСХ (20% EtOAc/петролейный эфир) и ЖХ-МС. Реакционную смесь разбавляли 10% раствором хлорида аммония и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир и этилацетат) с получением 2,6-добензилокси-N-(3-бром-2-нитрофенил)пиридин-3-амина (2,5 г, 4,08 ммоль, 62,42% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 506,32 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 2,6-добензилокси-N-(3-бром-2-нитрофенил)пиридин-3-амина (20 г, 39,50 ммоль) в ТГФ (65 мл) и метанола (65 мл) добавляли цинк (25,83 г, 394,99 ммоль, 3,62 мл), а затем добавляли суспензию гидрохлорид аммония (31,69 г, 592,48 ммоль) в воде (65 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По завершении реакции содержимое пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и экстрагировали EtOAc (250 мл). Органические слои разделяли и сушили над безводным Na₂SO₄, затем упаривали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией с использованием силикагеля Devisil (элюируя растворителем 0-70% EtOAc в гексане) с получением 3-бром-N1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)бензол-1,2-диамина (15 г, 27,56 ммоль, 69,78% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 398,46 [M-Br+H]⁺.

Стадия-3:

Раствор 3-бром-N1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)бензол-1,2-диамина (210 г, 440,84 ммоль) в ДМФА (1,17 л) добавляли ди(имидазол-1-ил)метанон (200,15 г, 1,23 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. ТСХ подтверждала расход исходного вещества (40% этилацетат в петролейном эфире, значение R_f: 0,4). По завершении реакции, смесь выливали в ледяную воду. Не совсем белое твердое вещество выпадало в осадок и его отфильтровывали через воронку Бюхнера. Влажное твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме с получением 7-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1H-бензимидазол-2-она (220 г, 378,33 ммоль, 85,82% выход). ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 500,41 [M-H]⁻.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору 7-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1H-бензимидазол-2-она (220 г, 437,93 ммоль) в ДМФА (2200 мл) добавляли гидрид натрия,

60% дисперсия в минеральном масле, (28,19 г, 1,23 моль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 1 часа. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли йодметан (93,24 г, 656,90 ммоль, 40,89 мл) при 0-5 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 1 часа. За ходом реакции следили и подтверждали методом ТСХ (20% этилацетат:петролейный эфир значение Rf: 0,3). По завершении реакцию гасили ледяной водой и выпадало не совсем белое твердое вещество, которое выделяли вакуумной фильтрацией через воронку Бюхнера и промывали водой (1000 мл). Полученное влажное твердое вещество сушили в вакууме с получением 4-бром-1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-бензимидазол-2-она в виде не совсем белого твердого вещества (221 г, 420,66 ммоль, 96,05% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 516,09 [M+H]⁺.

Стадия-5:

В герметично закрытой пробирке, в раствор 4-бром-1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-бензимидазол-2-она (0,5 г, 968,27 мкмоль), трет-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (207,50 мг, 968,27 мкмоль) в толуоле (10 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат натрия (279,16 мг, 2,90 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 минут, затем к реакционной смеси добавляли трет-BuXPhos PdG3 (76,88 мг, 96,83 мкмоль) и дегазировали в течение дополнительных 5 минут. Реакционную смесь затем нагревали при 90 °С в течение 5 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 меш силикагель, 0-70% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил N-[1-[1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,25 г, 307,80 мкмоль, 31,79% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 672,41 [M+Na]⁺.

Стадия-6:

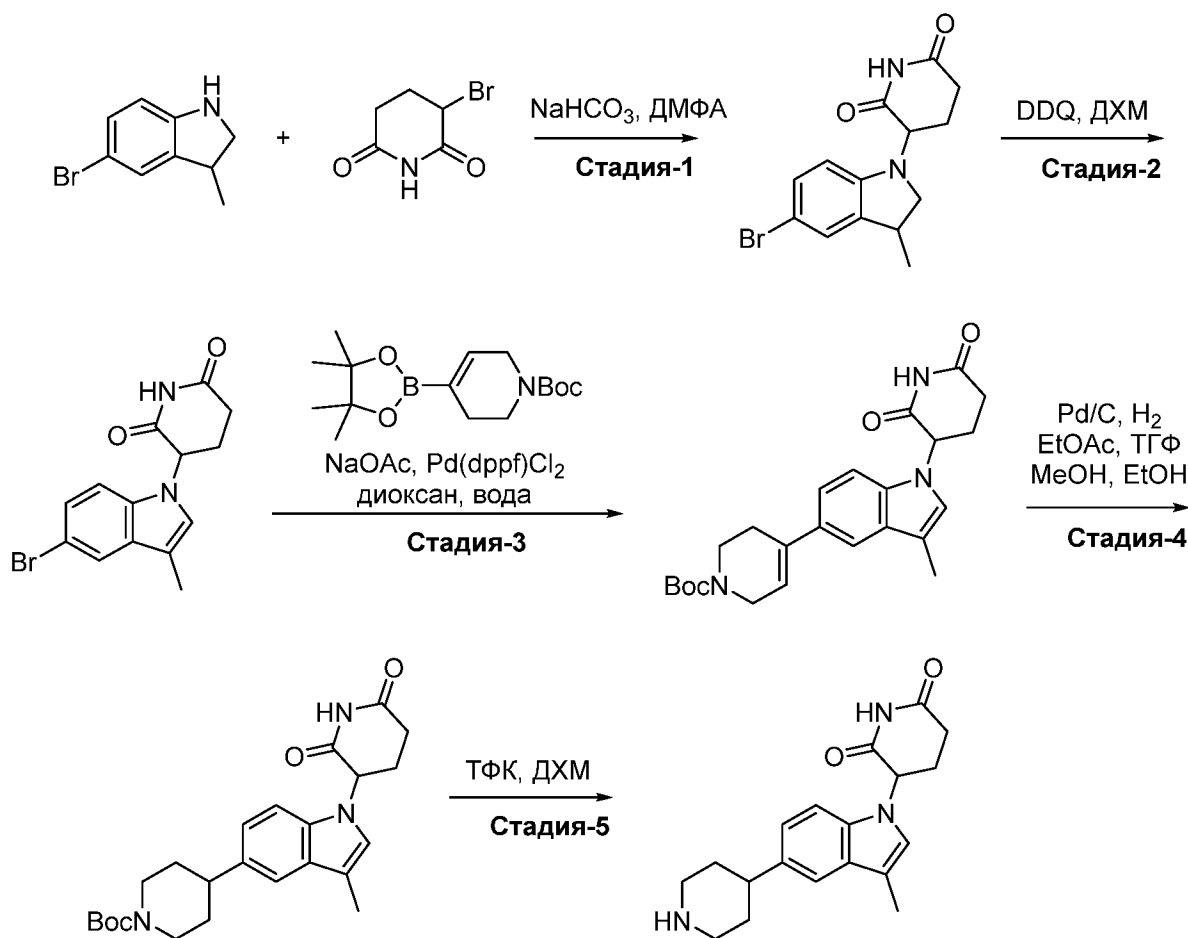
трет-Бутил N-[1-[1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамат (0,415 г, 638,68 мкмоль) сольватировали в этаноле (3 мл) и метаноле (3 мл), и продували азотом в течение 10 минут. К этому раствору добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (67,97 мг, 638,68 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (резиновая камера) при комнатной температуре в течение 5 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (10% метанол ДХМ; значение Rf: 0,3). После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (50 мл x 2), а органический слой концентрировали с получением

продукта трет-бутил N-[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,3 г, 610,75 мкмоль, 95,63% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 672,41 [M+H]⁺.

Стадия-7:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,3 г, 636,20 мкмоль) в ДХМ (50 мл) при 0 °С добавляли ТФК (72,54 мг, 636,20 мкмоль, 49,01 мкл) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов и реакцию контролировали с помощью ТСХ (10% метанол в ДХМ, значение R_f: 0,2). После завершения реакции, смесь концентрировали и подвергали совместной перегонке с толуолом (10 мл) и диэтиловым эфиром (2×50 мл) с получением продукта соли ТФК 3-[3-метил-4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксо-бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (0,23 г, 447,87 мкмоль, 70,40% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 372,28 [M+H]⁺.

Синтез 3-[3-метил-5-(4-пиперидил)индол-1-ил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

К раствору 5-бром-3-метилиндолина (5,5 г, 25,93 ммоль) в ДМФА (70 мл) в герметично закрытой пробирке добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (7,47 г, 38,90 ммоль)

и гидрокарбонат натрия (6,54 г, 77,80 ммоль, 3,03 мл). Реакционную смесь перемешивали при нагревании при 70 °С в течение 48 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС, затем выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием 30% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением 3-(5-бром-3-метил-индолин-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,5 г, 7,43 ммоль, 28,64% выход, 96% чистоты). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 323,26 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору соединения 3-(5-бром-3-метил-индолин-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,5 г, 7,74 ммоль) в ДХМ (80 мл) медленно добавляли DDQ (2,11 г, 9,28 ммоль) при 0 °С. После добавления перемешивание продолжали в течение 1 часа при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. После того, как образование продукта было подтверждено ЖХ-МС, реакционную смесь экстрагировали ДХМ и органические слои промывали 1М NaOH. Затем органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, 40% этилацетат в гексане) с получением 3-(5-бром-3-метил-индол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (911,38 мг, 2,83 ммоль, 36,58% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 321,11 [M+H]⁺.

Стадия-3:

3-(5-бром-3-метил-индол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (0,05 г, 155,68 мкмоль) загружали в круглодонную колбу емкостью 250 мл и сольватировали в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл). При комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (62,58 мг, 202,39 мкмоль) и безводный ацетат натрия (38,31 мг, 467,04 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут. После дегазирования, добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (11,39 мг, 15,57 мкмоль) и реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 6 часов, отслеживая при помощи ТСХ и ЖХ-МС. Катализатор отфильтровывали через целит и промывали этилацетатом (10 мл×3). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-индол-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (0,04 г, 49,11 мкмоль, 31,55% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁻): *m/z* 422,51 [M-H]⁻.

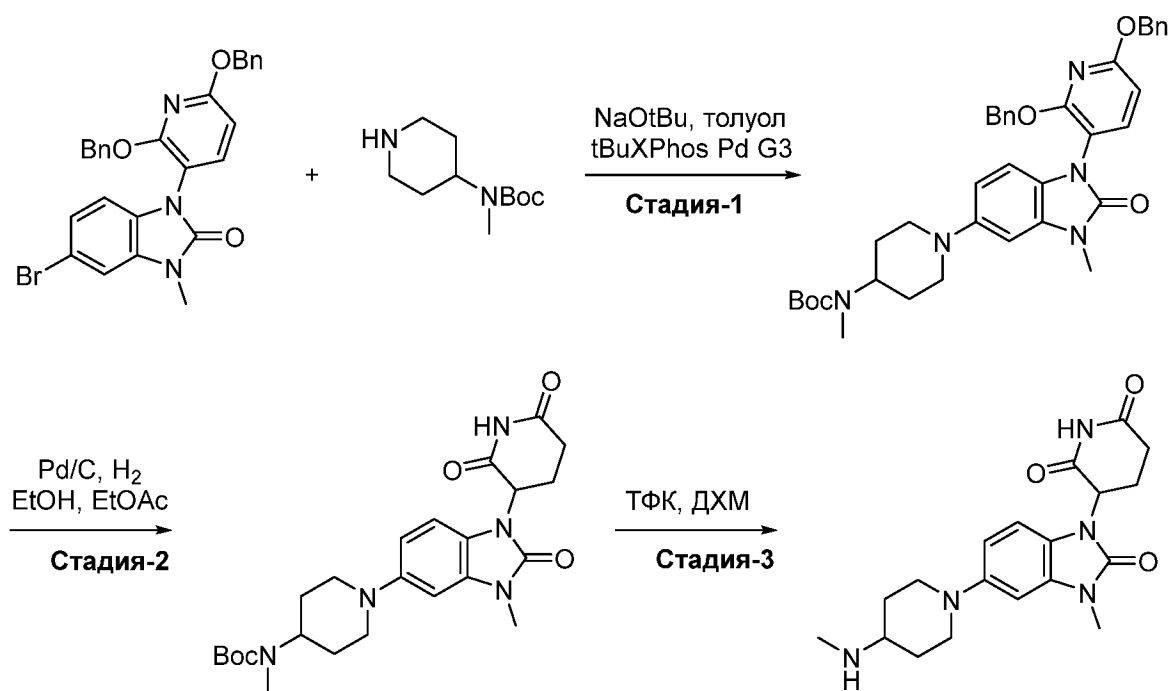
Стадия-4:

Трет-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-индол-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (0,1 г, 236,13 мкмоль) загружали в круглодонную колбу и сольватировали в этилацетате (2 мл). К этому перемешиваемому раствору добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (25,13 мг, 236,13 мкмоль), затем подавали Н₂ под давлением баллона и реакцию смесь непрерывно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Ход реакции проверяли с помощью ЖХ-МС, затем реакцию смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (10 мл) и метанолом (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирают с н-пентаном (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта трет-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-индол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,08 г, 131,60 мкмоль, 55,73% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 424,34 [M-H]⁻.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-индол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,03 г, 70,50 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (40,19 мг, 352,51 мкмоль, 27,16 мкл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции растворитель упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который растирали в диэтиловом эфире (10 мл), а затем фильтровали с получением соли ТФК 3-[3-метил-5-(4-пиперидил)индол-1-ил]пиперидин-2,6-диола (0,015 г, 29,36 мкмоль, 41,64% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 326,35 [M+H]⁺.

Синтез 3-[3-метил-5-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксо-бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диола



Стадия-1:

В герметично закрытой пробирке, в раствор 5-бром-1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-бензимидазол-2-она (1 г, 1,94 ммоль) и трет-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (622,52 мг, 2,90 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли натрия 2-метилпропан-2-олат (558,30 мг, 5,81 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 минут, затем к реакционной смеси добавляли трет-БуXPhos PdG3 (153,76 мг, 193,65 мкмоль) и снова дегазировали в течение 5 минут. Реакционную смесь затем нагревали при 90 °С в течение 16 часов и ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo*, а затем очищали колоночной хроматографией (100-200 меш силикагель, 0-70% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил N-[1-[1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,7 г, 1,02 ммоль, 52,85% выход) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 650,97 [M+H]⁺.

Стадия-2:

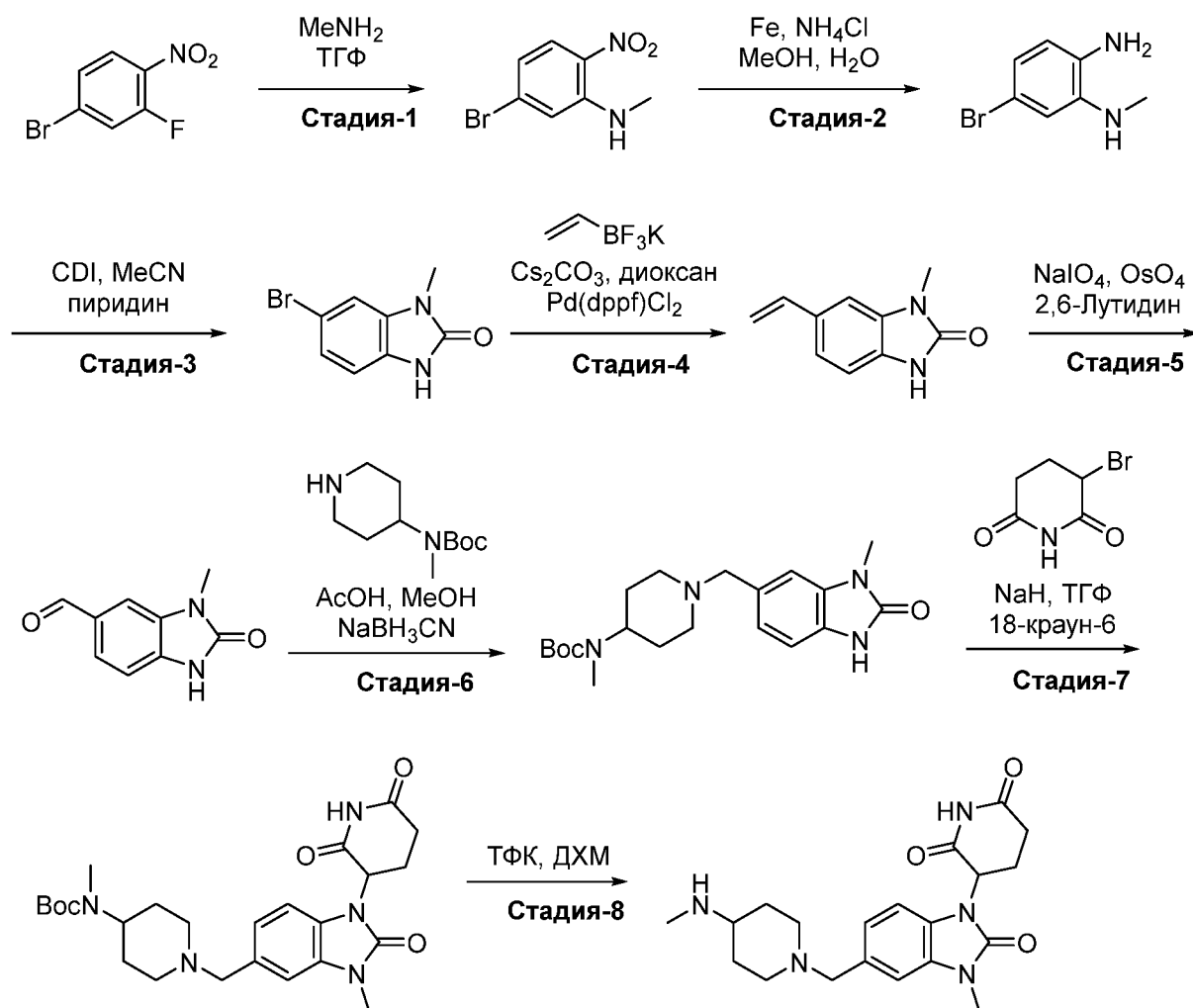
Перемешиваемый раствор трет-бутил N-[1-[1-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,6 г, 923,39 мкмоль) в смеси этанола (50 мл) и этилацетата (50 мл) продували газообразным водородом с последующим добавлением палладия, 10% на угле, тип 487, сухой (523,21 мг, 4,92 ммоль) и концентрированной HCl (254,14 мг, 7,06 ммоль, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление 1 атм) при комнатной температуре в течение 5 часов. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь фильтровали через слой целита и

промывали метанолом (50 мл×2). Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил N-[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,25 г, 334,01 мкмоль, 36,17% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 472,93 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]-N-метилкарбамата (0,32 г, 678,62 мкмоль) при 0 °С добавляли ТФК (77,38 мг, 678,62 мкмоль, 52,28 мкл) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов и реакцию контролировали с помощью ТСХ (10% метанол в ДХМ, значение R_f: 0,2). После завершения, реакционную смесь концентрировали и подвергали совместной перегонке с толуолом (10 мл) и диэтиловым эфиром (2×50 мл) с получением продукта соли ТФК 3-[3-метил-5-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-оксо-бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (0,25 г, 475,69 мкмоль, 70,10% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 372,28 [M+H]⁺.

Синтез **3-[3-метил-5-[4-(метиламино)-1-пиперидил]метил]-2-оксо-бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона**



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (10 г, 4,55 ммоль) в ТГФ (100 мл), охлажденному до 0 °С, по каплям добавляли метанамин (141,17 г, 4,55 ммоль, 157,03 мкл). Реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение 16 часов и ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ (10% EtOAc в петролейном эфире; R_f = 0,7). Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного твердого вещества, которое дважды промывали пентаном и сушили с получением 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (600 мг, 2,49 ммоль, 54,85% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 231,24 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (5 г, 10,82 ммоль) в этаноле (50 мл) и воды (50 мл) добавляли железо (3,02 г, 54,10 ммоль) и аммоний хлорид, 98+% (2,89 г, 54,10 ммоль). Реакционную смесь нагревали до около 90 °С в течение 16 часов и ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ (30% EtOAc в петролейном эфире, R_f=0,5). Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и растворитель упаривали.

Неочищенное вещество промывали диэтиловым эфиром и пентаном с получением 4-бром-N2-метил-бензол-1,2-диамина (4 г, 954,92 ммоль, 88,24% выход) в виде темной красной жидкости. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 203,27 [M+2H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 4-бром-N2-метил-бензол-1,2-диамина (5 г, 24,87 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли ди(имидазол-1-ил)метанон (24,19 г, 149,21 ммоль) и пиридин (5,90 г, 74,60 ммоль, 6,03 мл). Реакционную смесь нагревали до 85 °С в течение 16 часов и ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ (50% EtOAc в петролейном эфире). Реакционную смесь выливали в холодную воду, выпавший в осадок неочищенный продукт фильтровали и затем промывали избытком холодной воды для удаления пиридина. Полученное неочищенное соединение промывали диэтиловым эфиром и пентаном с получением 5-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (5 г, 21,58 ммоль, 86,78% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 227,17 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (2,5 г, 11,01 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли калий трифтор(винил)борануид (1,47 г, 11,01 ммоль) и карбонат цезия (3,59 г, 11,01 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 минут, а затем добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий; железо (899,15 мг, 1,10 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 4 часов и ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ (50% этилацетат в петролейном эфире, $R_f=0,6$). В реакционную смесь добавляли холодную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и растворитель концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии с обратной фазой (1% ацетат аммония/ацетонитрил) с получением 3-метил-5-винил-1H-бензимидазол-2-она (1,5 г, 7,75 ммоль, 70,39% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 175,38 [M+H]⁺.

Стадия-5:

Перемешиваемый раствор 3-метил-5-винил-1H-бензимидазол-2-она (1,5 г, 8,61 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (15 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли 2,6-диметилпиридин (1,85 г, 17,22 ммоль, 2,00 мл). После этого добавляли периодат натрия (3,68 г, 17,22 ммоль) и тетраоксоосмий (218,91 мг, 861,09 мкмоль). Реакционную массу перемешивали при 28 °С в течение 2 часов и ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ (50% EtOAc в петролейном эфире, $R_f=0,5$). В реакционную смесь добавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который

очищали с помощью колоночной хроматографии с обратной фазой (1% ацетат аммония/ацетонитрил) с получением 3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-5-карбальдегида (1 г, 5,62 ммоль, 65,26% выход) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 177,39 [M+H]⁺.

Стадия-6:

К перемешиваемому раствору 3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-5-карбальдегида (2,0 г, 11,35 ммоль) в метаноле (20 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли уксусную кислоту (681,72 мг, 11,35 ммоль, 649,26 мкл) и трет-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамат (2,43 г, 11,35 ммоль) и молекулярные сита. Реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 4 часов, затем охлаждали до 0 °С. Цианоборгидрид натрия (713,39 мг, 11,35 ммоль) добавляли порциями в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при 28 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ (50% этилацетат в петролейном эфире, R_f=0,5). Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с обратной фазой (1% ацетат аммония/ацетонитрил) с получением частично очищенного соединения трет-бутил N-метил-N-[1-[(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-5-ил)метил]-4-пиперидил]карбамата (2,0 г, 3,63 ммоль, 31,99% выход). Полученное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 375,35 [M+H]⁺.

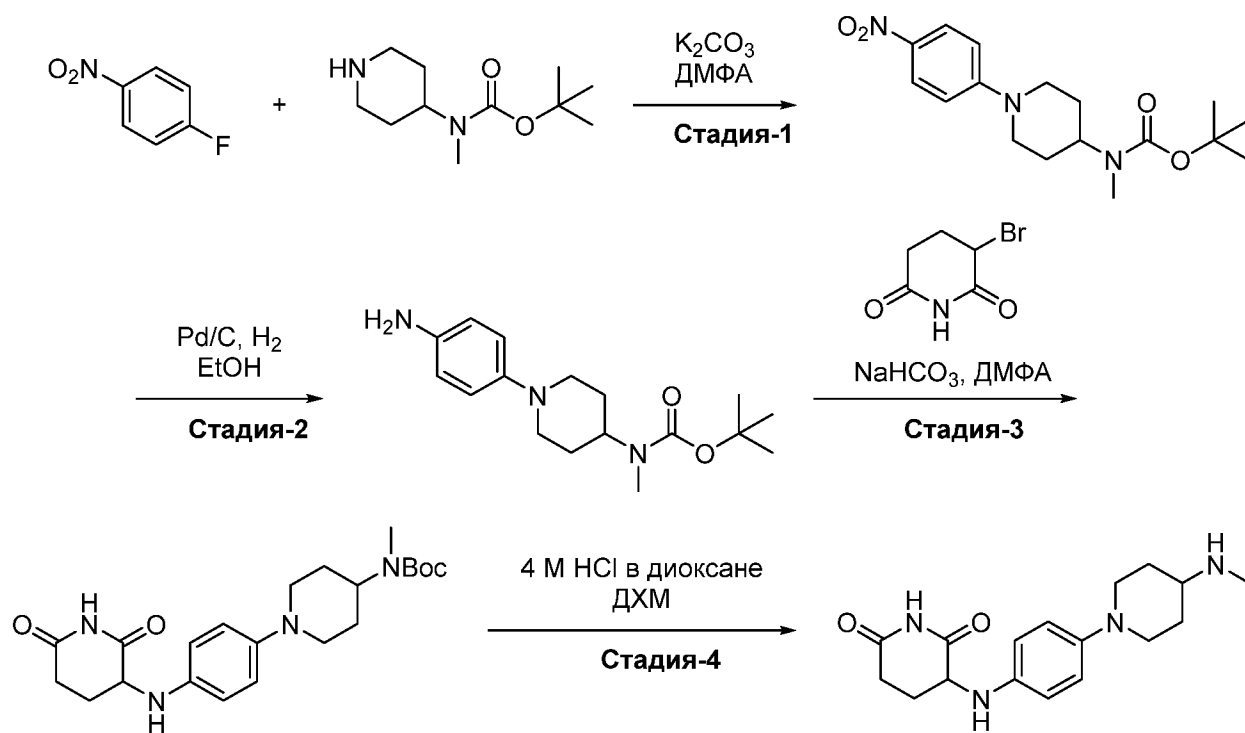
Стадия-7:

Перемешиваемый раствор трет-бутил N-метил-N-[1-[(3-метил-2-оксо-1H-бензимидазол-5-ил)метил]-4-пиперидил]карбамата (2,5 г, 6,68 ммоль) в ТГФ (сухой) (25 мл) охлаждали до 0 °С и порциями добавляли NaH (767,41 мг, 33,38 ммоль), затем добавляли 18-краун-6 (882,28 мг, 3,34 ммоль, 747,70 мкл). Реакционную массу перемешивали при 28 °С в течение 2 часов, охлаждали до 0 °С и добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (1,28 г, 6,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 6 часов, при этом ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ (50% EtOAc в петролейном эфире, R_f=0,5). В реакционную смесь добавляли холодную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой разделяли, промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали с получением неочищенного соединения, которое очищали с использованием преп-ВЕЖХ с получением трет-бутил N-[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]метил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (600 мг, 1,09 ммоль, 16,29% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 486,95 [M+H]⁺.

Стадия-8:

Перемешиваемый раствор трет-бутил N-[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]метил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (50 мг, 102,97 мкмоль) в ДХМ (2 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли ТФК (117,41 мг, 1,03 ммоль, 79,33 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 28 °С в течение 2 часов; ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ (10% MeOH в ДХМ, R_f =0,4). Реакционную смесь концентрировали для удаления ДХМ и избытка ТФК. Неочищенный продукт выделяли и охлаждали до 0 °С, и промывали холодным диэтиловым эфиром (5 мл×3) и пентаном, затем лиофилизировали с получением соли ТФК 3-[3-метил-5-[[4-(метиламино)-1-пиперидил]метил]-2-оксо-бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (18 мг, 31,11 мкмоль, 30,21% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 386,32 [M+H]⁺.

Синтез 3-[4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 1-фтор-4-нитробензола (2 г, 14,17 ммоль, 1,50 мл) в ДМФА (10 мл) добавляли трет-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамат (3,04 г, 14,17 ммоль) и карбонат калия гранулированный (3,92 г, 28,35 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 4 часов. Выполняли ТСХ (R_f: 0,4 в 10% этилацетата в петролейном эфире) и ЖХ-МС для проверки завершения реакции. После завершения, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флеш колоночной хроматографии (силикагель) с получением трет-бутил N-метил-N-[1-(4-нитрофенил)-4-пиперидил]карбамата (2 г, 5,84 ммоль, 41,23%

выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 336,28 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-метил-N-[1-(4-нитрофенил)-4-пиперидил]карбамата (2 г, 5,96 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (634,59 мг, 5,96 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 4 часов. Выполняли ТСХ (R_f: 0,4 в 50% этилацетата в петролейном эфире) и ЖХМС для проверки завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Растворитель упаривали в вакууме и остаток промывали пентаном с получением трет-бутил N-[1-(4-аминофенил)-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (1,5 г, 4,67 ммоль, 78,24% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 303,31 [M+H]⁺.

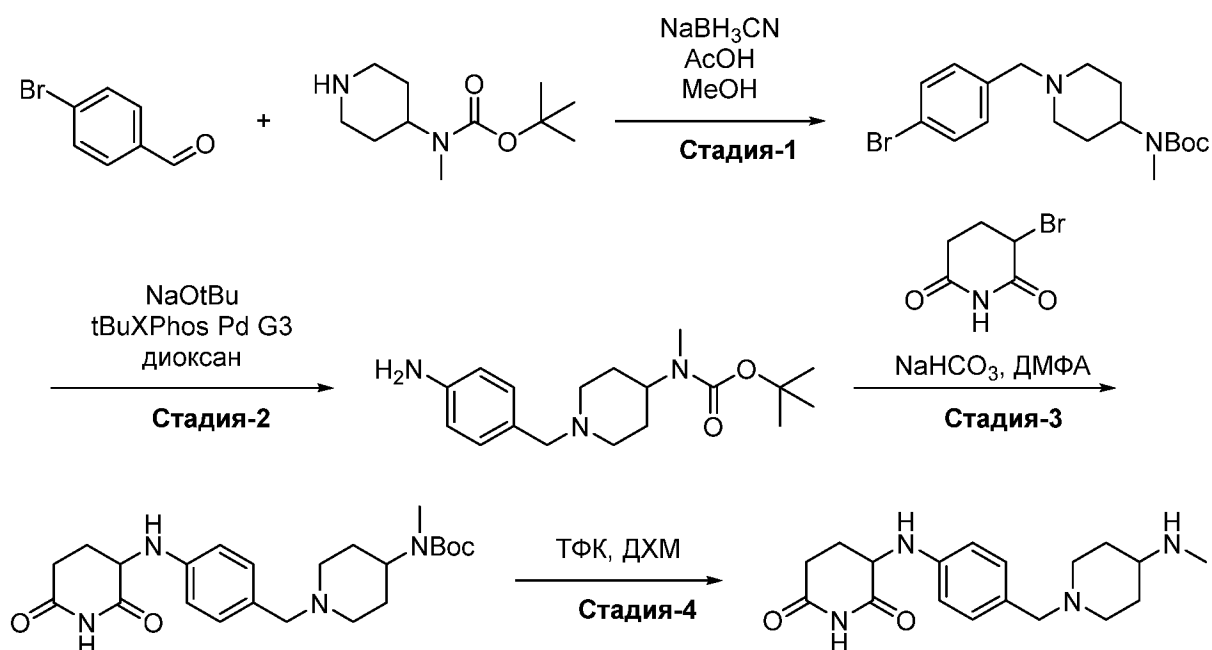
Стадия-3:

Трет-бутил N-[1-(4-аминофенил)-4-пиперидил]-N-метил-карбамат (1 г, 3,27 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл), и добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (1,26 г, 6,55 ммоль) и гидрокарбонат натрия (1,10 г, 13,10 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (R_f: 0,4 в 50% этилацетата в петролейном эфире), которая показала израсходование исходного вещества. Реакционную смесь затем гасили водой, экстрагировали этилацетатом и органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 меш силикагель, этилацетат и петролейный эфир) с получением трет-бутил N-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,6 г, 1,35 ммоль, 41,36% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 417,56 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,5 г, 1,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) медленно добавляли 4 М HCl в диоксане (43,77 мг, 1,20 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при 0-25 °С в течение 2 часов. ТСХ (R_f: 0,4 в 50% этилацетат в петролейном эфире) и ЖХМС проверяли на завершение реакции. После завершения, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и промывали пентаном, и диэтиловым эфиром с получением HCl соли 3-[4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диона (0,35 г, 823,28 мкмоль, 68,58% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 317,37 [M+H]⁺.

Синтез 3-[4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]метил]анилино]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 4-бромбензальдегида (1 г, 5,40 ммоль), трет-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (1,16 г, 5,40 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли уксусную кислоту (324,57 мг, 5,40 ммоль, 309,12 мкл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут в атмосфере N₂. Затем медленно добавляли цианоборгидрид (679,29 мг, 10,81 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. ТСХ и ЖХ-МС проверяли на завершение реакции. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем проводили обработку с использованием EtOAc и воды. Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество дополнительно очищали с использованием силикагель флэш-колоночной хроматографии с получением трет-бутил N-[1-[(4-бромфенил)метил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (1,06, 2,77 ммоль, 51,16% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,49 (дд, J = 8,4 и 8,2 Гц 2H), 7,23 (дд, J = 8,4 и 3,2 Гц 2H), 4,65 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,90 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,04 (м, 2H), 1,99 (м, 1H), 1,72 (м, 2H), 1,57 (с, 9H).

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-[(4-бромфенил)метил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (1 г, 2,61 ммоль) в 1,4 диоксане (10 мл) добавляли трет-бутоксиднатрия (626,78 мг, 6,52 ммоль) и продували газообразный аммиак в течение 15 минут при 0 °С. Затем добавляли трет-BuXPhos Pd G3 (310,82 мг, 391,32 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 90 °С. The ход реакции контролировали с помощью ТСХ (40% EtOAc:ПЭ, значение R_f: 0,3) и ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат

концентрировали до получения неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (нейтральный оксид алюминия, 40% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил N-[1-[(4-аминофенил)метил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,750 г, 1,80 ммоль, 69,12% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 320,44 [M+H]⁺.

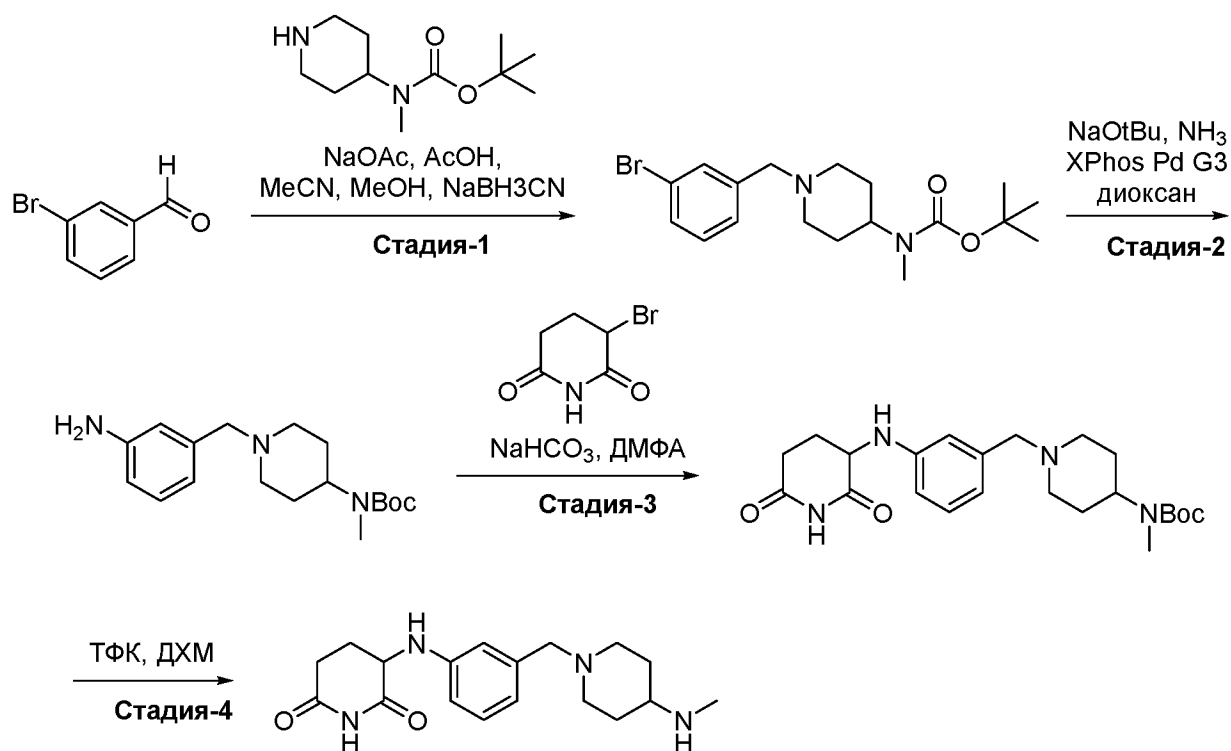
Стадия-3:

Трет-бутил N-[1-[(4-аминофенил)метил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамат (1 г, 3,13 ммоль) растворяли в ДМФА (40 мл) и добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (1,80 г, 9,39 ммоль) и гидрокарбонат натрия (788,97 мг, 9,39 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ, которая показала расход исходного вещества. Реакционную смесь затем гасили водой, экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением трет-бутил N-[1-[[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]метил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,45 г, 877,97 мкмоль, 28,05% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 431,32 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-[[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]метил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,15 г, 348,40 мкмоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С добавляли ТФК (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов и реакцию контролировали с помощью ТСХ (10% метанол в ДХМ, значение R_f: 0,2). После завершения реакции, смесь концентрировали и подвергали совместной перегонке с толуолом (10 мл) и диэтиловым эфиром (2×50 мл) с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-[4-[[4-(метиламино)-1-пиперидил]метил]анилино]пиперидин-2,6-диона (0,022 г, 62,48 мкмоль, 17,93% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 330,95 [M+H]⁺.

Синтез 3-[3-[[4-(метиламино)-1-пиперидил]метил]анилино]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 3-бромбензальдегида (5 г, 27,15 ммоль) в смеси MeCN:MeOH (соотношение 1:1, 20 мл) добавляли трет-бутил метил(пиперидин-4-ил)карбамат (6,95 г, 32,58 ммоль), а затем ацетат натрия (6,68 г, 81,45 ммоль) и каталитическое количество уксусной кислоты (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 часов. Через 3 часа, реакционную смесь охлаждали до 0 °С и порциями добавляли цианоборгидрид натрия (1,68 г, 27,15 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь гасили холодной водой. Растворитель упаривали при пониженном давлении, разбавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, EtOAc и петролейный эфир) с получением соли муравьиной кислоты трет-бутил (1-(3-бромбензил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (5,5 г, 10,91 ммоль, 40,20% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 385,4 [M+H]⁺.

Стадия-2:

В герметично закрытой пробирке, в раствор трет-бутил (1-(3-бромбензил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (3 г, 7,85 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли NaO^{трет}Bu (2,26 г, 23,54 ммоль). Раствор продували газообразным аммиаком в течение 20 минут, после чего добавляли XPhos Pd G3 (1,25 г, 1,57 ммоль). Полученную

реакционную смесь нагревали и перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и тонкослойной хроматографии. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Неочищенное соединение разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил 2-[1-[(3-аминофенил)метил]-4-пиперидил]пропаноата (2 г, 1,24 ммоль, 15,82% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 320,38 [M+H]⁺.

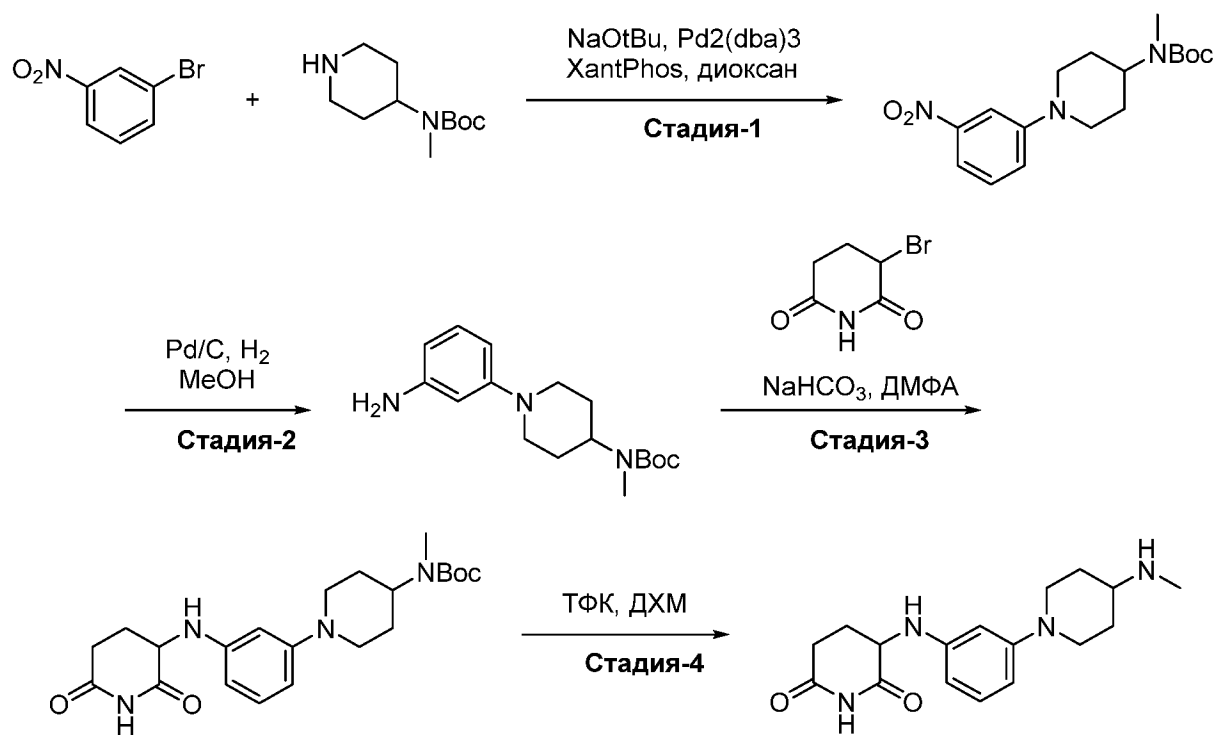
Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-[(3-аминофенил)метил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (2,0 г, 6,28 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли NaHCO₃ (1,58 г, 18,84 ммоль) и раствор продували аргоном в течение 15 минут. Затем добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (3,62 г, 18,84 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 90 °С при перемешивании в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и тонкослойной хроматографии. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь концентрировали досуха и очищали препаративной ВЕЖХ с получением соли муравьиной кислоты трет-бутил (1-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензил)пиперидин-4-ил)(метил) карбамата (0,4 г, 792,17 мкмоль, 12,61% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 320,38 [M+H]⁺.

Стадия-4:

Перемешиваемый раствор соли ТФК трет-бутил (1-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензил) пиперидин-4-ил)(метил) карбамата (0,03 г, 55,09 мкмоль) в ДХМ (3 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли ТФК (444,00 мг, 3,89 ммоль, 0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и тонкослойной хроматографии (10 % MeOH в ДХМ. Значение R_f: 0,3). После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь концентрировали досуха с получением соли ТФК 3-[3-[[4-(метиламино)-1-пиперидил]метил]анилино]пиперидин-2,6-диона (0,023 г, 42,36 мкмоль, 76,89% выход) в виде светло-красного твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 331,51 [M+H]⁺.

Синтез 3-[3-[4-(метиламино)-1-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (5,30 г, 24,75 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (4,76 г, 49,50 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (1,13 г, 1,12 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (286,44 мг, 495,04 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, а затем добавляли 1-бром-3-нитробензол (5,0 г, 24,75 ммоль, 52,52 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов, контролируя с помощью ТСХ (Подвижная фаза: 50% EtOAc: Петролейный эфир; R_f (продукт): 0,5). После завершения реакцию смесь гасили льдом, а выпавшее твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением трет-бутил-N-метил-N-[1-(3-нитрофенил)-4-пиперидил]карбамата (5,0 г, 14,61 ммоль, выход 59,02%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 336,2 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-метил-N-[1-(3-нитрофенил)-4-пиперидил]карбамата (5,0 г, 14,91 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли палладий на угле (5,00 г, 46,98 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, контролируя с помощью ТСХ (Подвижная фаза: 50% EtOAc: Петролейный эфир. R_f (Продукт): 0,5). После завершения, реакцию смесь фильтровали через целит и органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель от 100 до 200 меш, 0-50% EtOAc в петролейном эфире) с

получением трет-бутил N-[1-(3-аминофенил)-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (3,0 г, 9,53 ммоль, 63,91% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 306,18 [M+H]⁺.

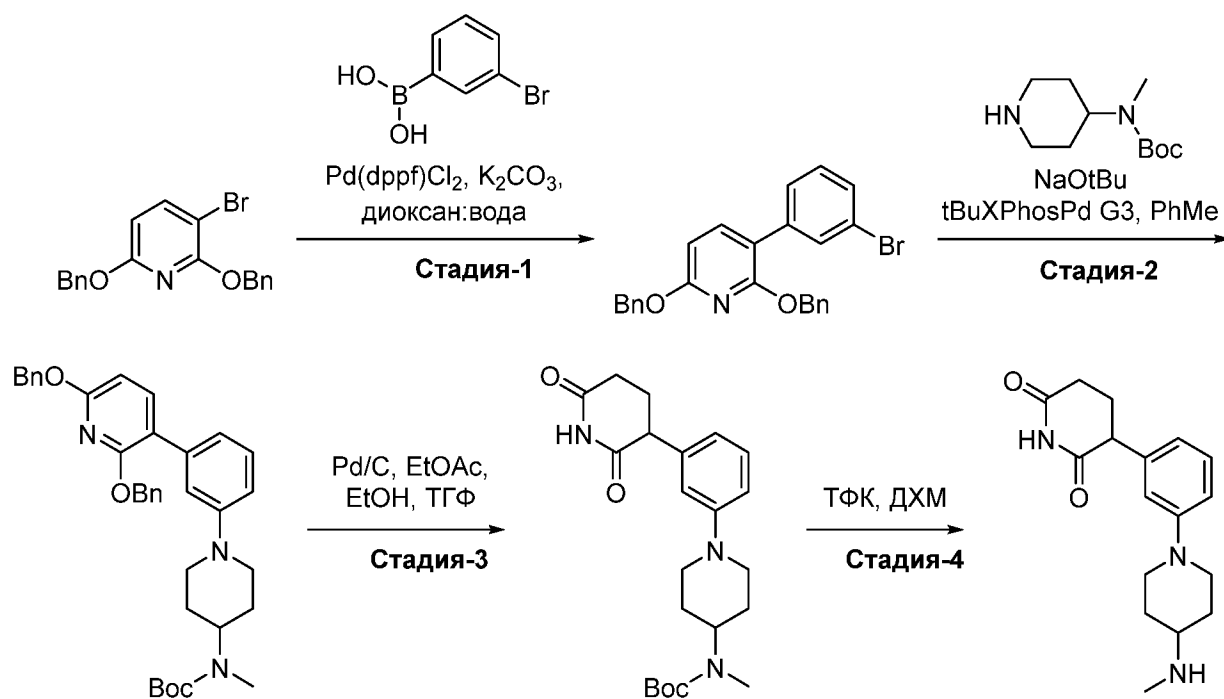
Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-(3-аминофенил)-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (2,5 г, 8,19 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (3,14 г, 16,37 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (2,75 г, 32,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов, контролируя с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель от 100 до 200 меш, 0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил N-[1-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (1,3 г, 2,90 ммоль, 35,46% выход) в виде смолистой жидкости желтого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 417,53 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (80 мг, 192,07 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (131,40 мг, 1,15 ммоль, 88,79 мкл) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, контролируя при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×100 мл). Выпавшее твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением соли ТФК 3-[3-[4-(метиламино)-1-пиперидил]анилино]пиперидин-2,6-диона (72 мг, 159,15 мкмоль, выход 82,86%) в виде синего твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 317,52 [M+H]⁺.

Синтез 3-[3-[4-(метиламино)-1-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

Раствор (3-бромфенил)борной кислоты (1 г, 4,98 ммоль), 2,6-добензилокси-3-йодпиридина (2,08 г, 4,98 ммоль), карбонат калия (2,06 г, 14,94 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (364,35 мг, 497,94 мкмоль) и 2,6-добензилокси-3-йодпиридина (2,08 г, 4,98 ммоль) в смеси диоксан:вода (соотношение 4:1 5 мл) перемешивали в течение 16 часов при 90 °С. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляли холодной водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2,6-добензилокси-3-(3-бромфенил)пиридина (1,500 г, 1,41 ммоль, 28,35% выход). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 446,2 [M + H]⁺.

Стадия-2:

Раствор 2,6-добензилокси-3-(3-бромфенил)пиридина (1,3 г, 2,91 ммоль), трет-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата (749,02 мг, 3,50 ммоль), трет-бутоксид натрия (559,82 мг, 5,83 ммоль) и трет-BuXPhos Pd G3 (462,52 мг, 582,52 мкмоль) в толуоле (15 мл) перемешивали в течение 16 часов при 100 °С. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли холодной водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[1-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,9 г, 947,00 мкмоль, 32,51% выход).

ЖХМС (ЭС⁺): m/z 580,3 [M + H]⁺.

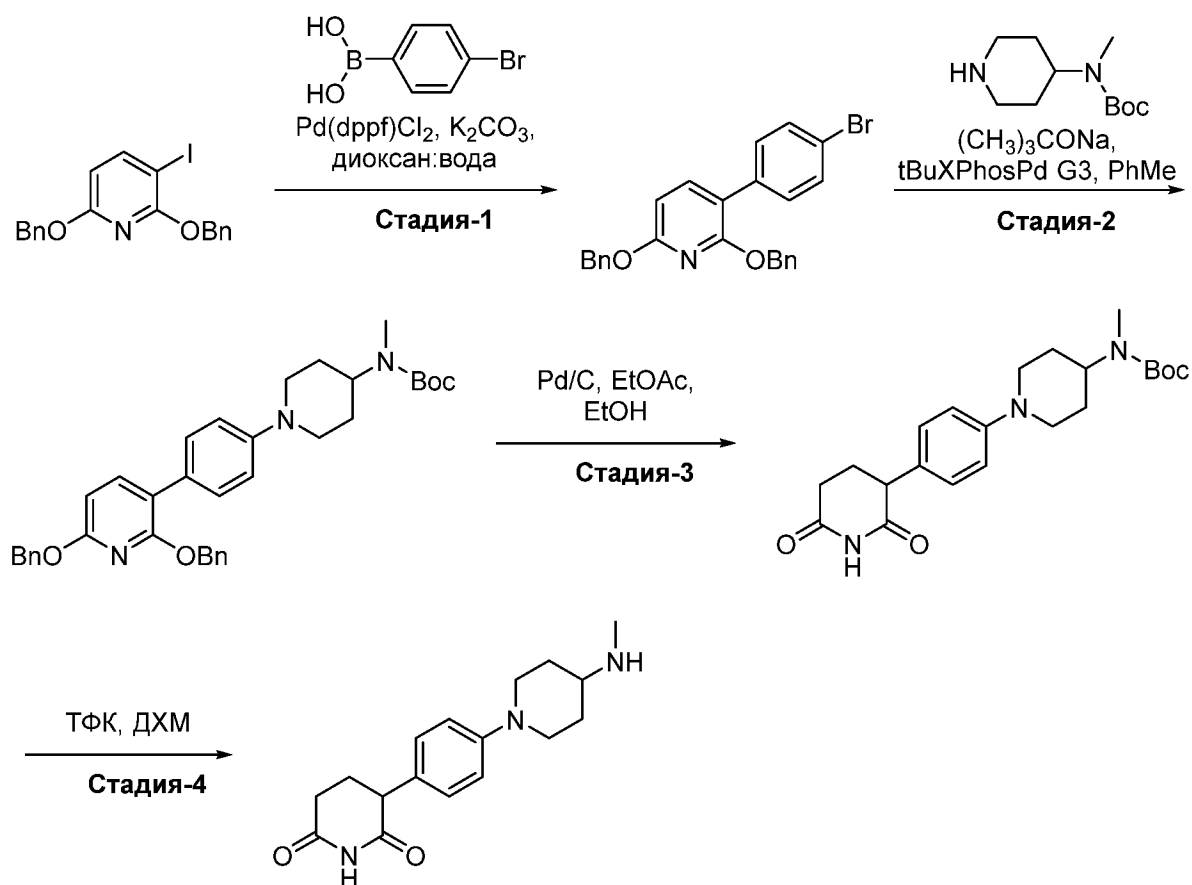
Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-[3-(2,6-дибензилокси-3-пиперидил)фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (1,8 г, 3,10 ммоль) в смеси этилацетат : этанол : ТГФ=1:5:4 (30 мл) добавляли 10% палладия на угле (тип 487, 1,8 г). Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере Н₂ (1 атмосферного давления) в течение 16 часов. Реакционную смесь пропускали через слой целита, затем промывали метанолом и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с обратной фазой (Колонка/размеры : X-SELECT C18 (19×250×5 мкм) Подвижная фаза А : 0,1% МК в воде (водн.) Подвижная фаза В : АСN (орг.) Градиент (время/%В) : 0/20,2/20,10/50,15/50,15,1/98,18/98,18,1/20,21/20. Скорость потока : 16 мл/мин. Раствор : АСN+ТГФ+ВОДА) с получением соединения трет-бутил N-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (1,00 г, 2,48 ммоль, 79,92% выход). ЖХМС (ЭС⁻): m/z 400,3 [M - H]⁺.

Стадия-4:

Раствор трет-бутил N-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,040 г, 99,63 мкмоль) и 20 % 2,2,2-трифторуксусной кислоты (11,36 мг, 99,63 мкмоль, 7,68 мкл) в ДХМ (1 мл) перемешивали в течение 4 часов при 0 °С, затем при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром с получением соли ТФК 3-[3-[4-(метиламино)-1-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-диона (27 мг, 64,16 мкмоль, 64,40% выход). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 302,3 [M + H]⁺.

Синтез 3-[4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

В герметичной пробирке, в раствор (4-бромфенил)борной кислоты (4 г, 19,92 ммоль) и 2,6-дибензилокси-3-йодпиридина (8,31 г, 19,92 ммоль) в диоксане и воды (20 мл) добавляли карбонат калия (8,25 г, 59,75 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 20 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (1,46 г, 1,99 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 90 °С. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Затем раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (60-120 меш силикагель, 0-4% этилацетат в петролейном эфире) с получением соли муравьиной кислоты 2,6-дибензилокси-3-(4-бромфенил)пиридина (7 г, 9,93 ммоль, 49,83% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 446,1 [M + H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-метил-N-(4-пиперидил)карбамата соли ТФК (1,47 г, 4,48 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли (CH₃)₃CONa (861,24 мг). Через 10 минут, добавляли 2,6-дибензилокси-3-(4-бромфенил)пиридин (2 г, 4,48 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при нагревании. Ход

реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную неочищенную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь выливали в этилацетат и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением трет-бутил N-[1-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (3 г, 3,83 ммоль, 85,45% выход). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 581,00 [M + H]⁺.

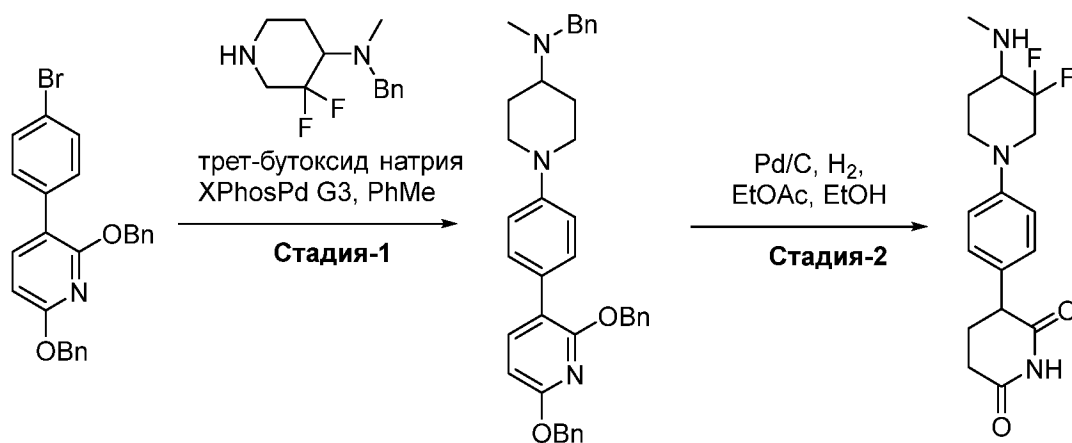
Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (3 г, 5,17 ммоль) в EtOAc (10 мл) и EtOH (10 мл) добавляли Pd/C (3,14 г, 25,87 ммоль) в атмосфере водорода. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После израсходования исходного вещества полученное неочищенное вещество фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка/размеры: X-BRIDGE PHENYL-C18 (19*250*5 мкм), Подвижная фаза А : 5 мМ ацетат аммония в воде (водн.), Подвижная фаза В : ACN (орг.)) с получением соединения трет-бутил N-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (1,7 г, 4,21 ммоль, 81,37% выход). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 402,5 [M + H]⁺.

Стадия-4:

К раствору соли муравьиной кислоты трет-бутил N-[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,05 г, 111,73 мкмоль) в ДХМ (2 мл) при 0 °С добавляли ТФК (12,74 мг, 111,73 мкмоль, 8,61 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (5 мл) с получением соли муравьиной кислоты 3-[4-[4-(метиламино)-1-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-диона (0,03 г, 84,15 мкмоль, 75,32% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 302,5 [M + H]⁺.

Синтез 3-[4-[3,3-дифтор-4-(метиламино)-1-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-диона



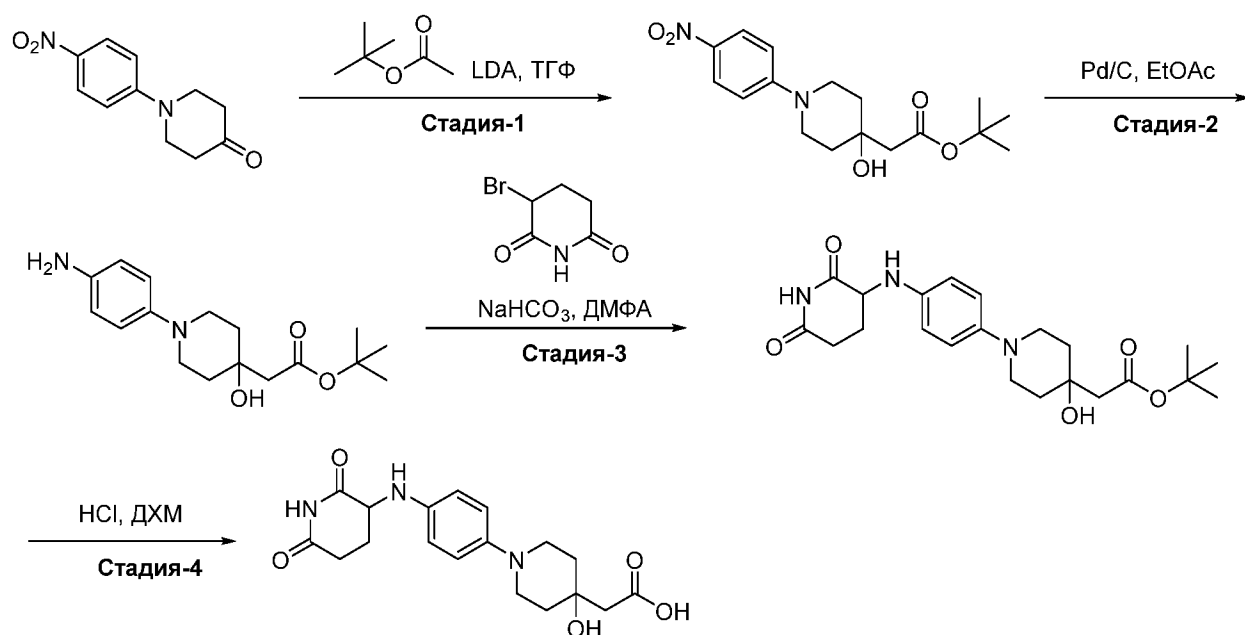
Стадия-1:

В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору 2,6-дибензилокси-3-(4-бромфенил)пиридина (1 г, 2,24 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (645,93 мг, 6,72 ммоль). Через 10 минут добавляли N-бензил-3,3-дифтор-N-метилпиперидин-4-амин (646,04 мг, 2,69 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 100 °С. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой с использованием 80% ацетонитрила (200 мл) и воды (300 мл) с получением N-бензил-1-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенил]-3,3-дифтор-N-метилпиперидин-4-амина (0,4 г, 614,15 мкмоль, 27,41% выход). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 606,5[M + H]⁺.

Стадия-2:

Перемешиваемый раствор N-бензил-1-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)фенил]-3,3-дифтор-N-метилпиперидин-4-амина (1 г, 1,65 ммоль) в EtOH (7 мл) и этилацетата (7 мл) дегазировали аргоном в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли палладий на угле (1,00 г, 8,25 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре под давлением шара с H₂. После завершения реакции, смесь фильтровали через слой целита, промывали EtOH и EtOAc. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 3-[4-[3,3-дифтор-4-(метиламино)-1-пиперидил]фенил]пиперидин-2,6-диона соли ТФК (0,45 г, 968,22 мкмоль, 58,65% выход) в виде темно-зеленого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 338,5[M + H]⁺.

Синтез **2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты**



Стадия-1:

В многорлую круглодонную колбу емкостью 500 мл, содержащую хорошо перемешиваемый раствор трет-бутилацетата (2,64 г, 22,70 ммоль, 3,06 мл) в безводном ТГФ (75 мл) добавляли (диизопропиламино)литий (2 М, 22,70 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в инертной атмосфере. Затем полученную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут. Позже, к реакционной смеси добавляли гидрокси-оксо-[4-(4-оксо-1-пиперидил)фенил]аммоний (5,02 г, 22,70 ммоль) в ТГФ (50 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и реакционную смесь оставляли нагреваться до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 3 часов при той же температуре. После израсходования исходного вещества, как показало ТСХ, в реакционную смесь добавляли насыщенный хлорид аммония (100 мл). Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (250 мл) и водой (200 мл). Органический слой разделяли, промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш, 0-50% EtOAc/н-гексан) с получением [4-[4-(2-трет-бутокси-2-оксо-этил)-4-гидрокси-1-пиперидил]фенил]-гидрокси-оксо-аммония (3 г, 6,68 ммоль, 29,41% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 337,4 [M + H]⁺.

Стадия-2:

В многорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор [4-[4-(2-трет-бутокси-2-оксо-этил)-4-гидрокси-1-пиперидил]фенил]-гидрокси-оксо-аммония (3 г, 8,89 ммоль) в этилацетате (30 мл) добавляли 10 % палладий на активированном угле (50% влажный) (946,26 мг, 8,89 ммоль) в инертной атмосфере при комнатной температуре. Затем реакционную смесь

перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов при комнатной температуре. После израсходования исходного вещества, контролируемого ТСХ, реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой на целите промывали этилацетатом (300 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества трет-бутил 2-[1-(4-аминофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2,5 г, 8,04 ммоль, 90,42% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 307,2 [M + H]⁺.

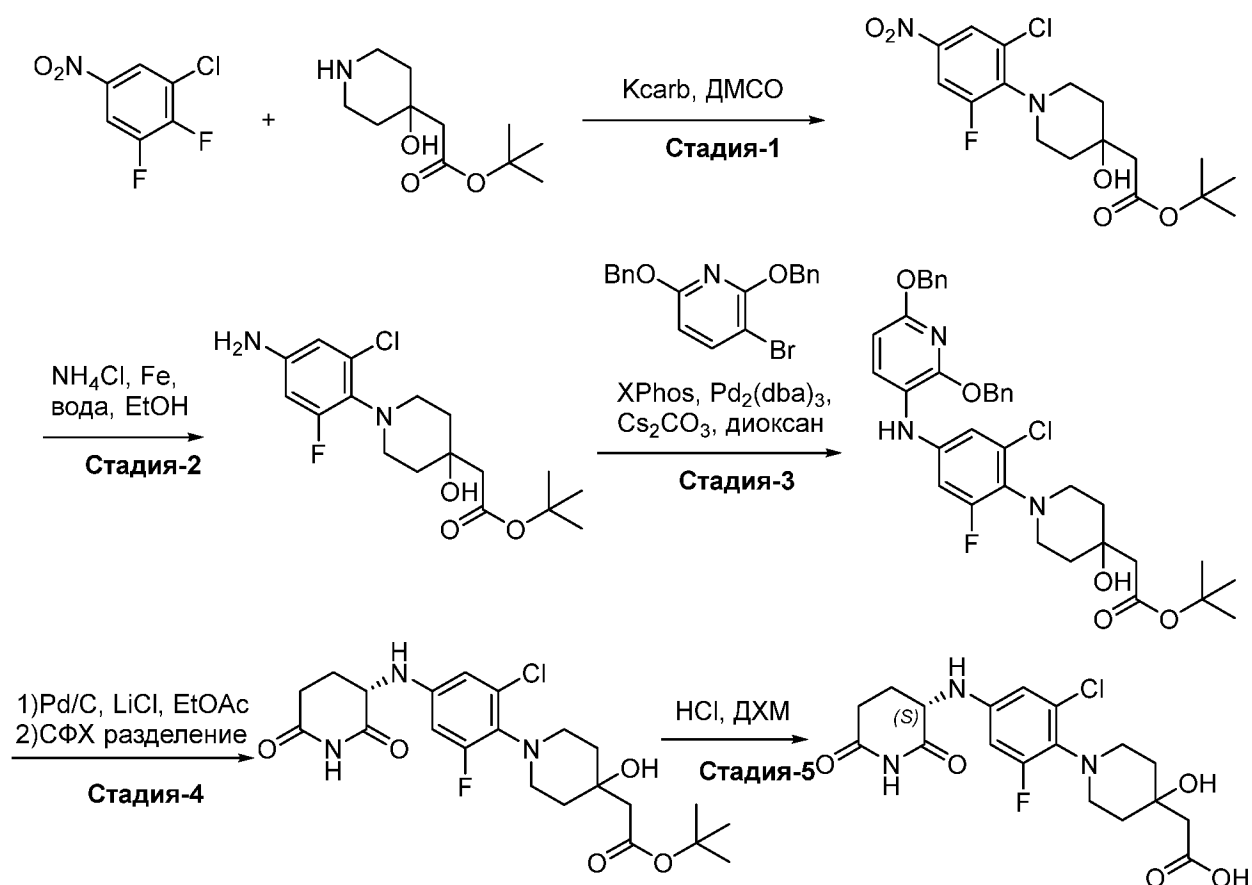
Стадия-3:

В герметичную пробирку объемом 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор 3-бромпиперидин-2,6-диона (1,57 г, 8,16 ммоль) и трет-бутил 2-[1-(4-аминофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2,5 г, 8,16 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (2,06 г, 24,48 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Затем реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение 16 часов. После расходования исходного вещества по данным ЖХМС реакционную смесь выливали в холодную воду (150 мл). Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (350 мл) и водой (100 мл). Органический слой разделяли, промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш, 0-100% EtOAc/н-гексан) с получением трет-бутил 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2 г, 4,75 ммоль, 58,24% выход) в виде твердого вещества синего цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 418,4 [M+H]⁺.

Стадия-4:

В одnogорлую круглодонную колбу, содержащую раствор трет-бутил 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1 г, 2,40 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор хлористого водорода в диоксане (4 М, 10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. После потребления исходного вещества, как показала ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×15 мл) и растирали с МТБЭ (2×20 мл) с получением HCl соли 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (900 мг, 2,05 ммоль, выход 85,62%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 361,2 [M+H]⁺.

Синтез 2-[1-[2-хлор-4-[[3S]-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

К раствору трет-бутил 2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетата (8 г, 37,16 ммоль) и 1-хлор-2,3-дифтор-5-нитробензола (6,54 г, 33,78 ммоль) в ДМСО (80 мл) добавляли карбонат калия (14,01 г, 101,34 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и фильтровали. Фильтрат гасили водой (200 мл). Реакционную смесь фильтровали в вакууме и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением продукта трет-бутил 2-[1-(2-хлор-6-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (13 г, 33,43 ммоль, 98,97% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,07 - 8,06 (м, 1Н), 7,85-7,81 (дд, 1Н), 3,85 (с, 1Н), 3,65-3,52 (т, 2Н), 3,24-3,12 (д, 2Н), 2,46 (с, 2Н), 1,78-1,71 (м, 4Н), 1,49 (с, 9Н).

Стадия-2:

К смеси трет-бутил 2-[1-(2-хлор-6-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (13 г, 33,43 ммоль) в воде (40 мл), этанола (200 мл) добавляли хлорид аммония (8,94 г, 167,17 ммоль, 5,84 мл) и порошок железа (11,20 г, 200,61 ммоль, 1,43 мл). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и проводили диатомитовую фильтрацию. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. Остаток разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл×2), сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получали трет-бутил 2-[1-(4-амино-2-хлор-6-фтор-фенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат (11 г, 30,65 ммоль, 91,69% выход) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 6,50-6,49$ (м, 1H), $6,29-6,25$ (дд, 1H), $3,72-3,61$ (м, 3H), $3,43-3,32$ (м, 2H), $3,89-3,78$ (м, 2H), $2,45$ (с, 2H), $1,75-1,72$ (м, 4H), $1,48$ (с, 9H).

Стадия-3:

Перемешиваемый раствор трет-бутил 2-[1-(4-амино-2-хлор-6-фтор-фенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (4,2 г, 11,70 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-бром-пиридина (6,50 г, 17,56 ммоль) в диоксане (45 мл) дегазировали азотом в течение 15 минут, затем добавляли карбонат цезия (11,44 г, 35,11 ммоль), XPhos (557,97 мг, 1,17 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,07 г, 1,17 ммоль) при 25 °С. Смесь дегазировали азотом в течение дополнительных 5 минут и затем нагревали до 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 25 °С и разбавляли водой (300 мл), и экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 0/1 до 5/1) с получением трет-бутил 2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-6-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (5,7 г, 8,79 ммоль, 75,13% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 648,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-4-1:

К смеси трет-бутил 2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]-6-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (5,6 г, 8,64 ммоль) в этилацетате (57 мл) добавляли Pd/C (570 мг) и хлорид лития (732,55 мг, 17,28 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов в атмосфере H_2 (35 фунтов на квадратный дюйм). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил 2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-6-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,9 г, 4,04 ммоль, 46,80% выход) в виде синего твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 10,79$ (с, 1H), $6,57$ (с, 1H), $6,46-6,41$ (дд, 1H), $6,21$ (д, 1H), $4,43$ (с, 1H), $4,35-4,30$ (м, 1H), $3,31 - 3,16$ (м, 2H), $2,78 - 2,63$ (м, 3H), $2,54-2,52$ (м, 1H), $2,33$ (с, 2H), $2,12 - 1,98$ (м, 1H), $1,91-1,68$ (м, 3 H), $1,63-1,54$ (м, 2H), $1,41$ (с, 9H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 470,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-4-2:

Трет-бутил 2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-6-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат (2,2 г, 4,68 ммоль) очищали с помощью преп-СФХ при следующих условиях.

Подготовка пробы: в пробу добавляли ИПС и CH_2Cl_2 100 мл

Инструмент: Waters 80Q

Подвижная фаза: 50% ИПС (Neu) в сверхкритическом CO_2

Скорость потока: 70 г/мин

Время цикла: 4,4 мин, общее время: 550 мин.

Объем одной инъекции: 1,5 мл.

Противодавление: 100 бар для поддержания CO_2 в сверхкритическом потоке

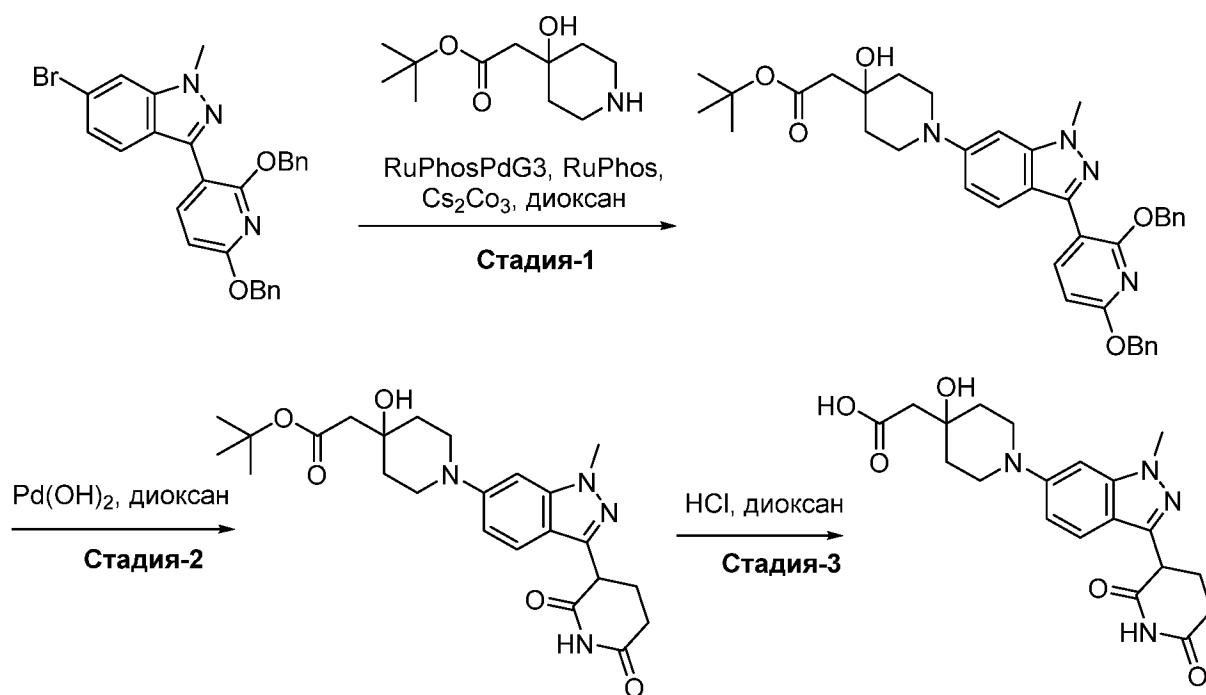
Соединение трет-бутил 2-[1-[2-хлор-4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат (900 мг, 1,84 ммоль, 39,27% выход) получали в виде синего твердого вещества и подтверждали с помощью ВЭЖХ и СФХ.

Соединение трет-бутил 2-[1-[2-хлор-4-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат (1 г, 2,13 ммоль, 45,45% выход) получали в виде синего твердого вещества.

Стадия-5:

К раствору трет-бутил 2-[1-[2-хлор-4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (0,25 г, 531,99 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 4 М соляную кислоту в 1,4 диоксане (3 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали с получением продукта HCl соли 2-[1-[2-хлор-4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (240 мг, 522,33 мкмоль, 98,18% выход) в виде синего твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 414,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 2-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

В запаянной пробирке в раствор 6-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метил-индазола (1,4 г, 2,80 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) добавляли трет-бутил 2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетат (602,34 мг, 2,80 ммоль) и карбонат цезия (2,73 г, 8,39 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 минут, затем к реакционной смеси добавляли RuPhos (130,56 мг, 279,78 мкмоль) и RuPhosPdG3 (234,00 мг, 279,78 мкмоль). Смесь снова дегазировали азотом в течение 5 минут и нагревали до 100 °С в течение 2,5 часов. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50,0 мл), промывали водой (20,0 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30,0 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 50% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 2-[1-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,1 г, 1,64 ммоль, 58,64% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 635,2 [M+H]⁺.

Стадия-2:

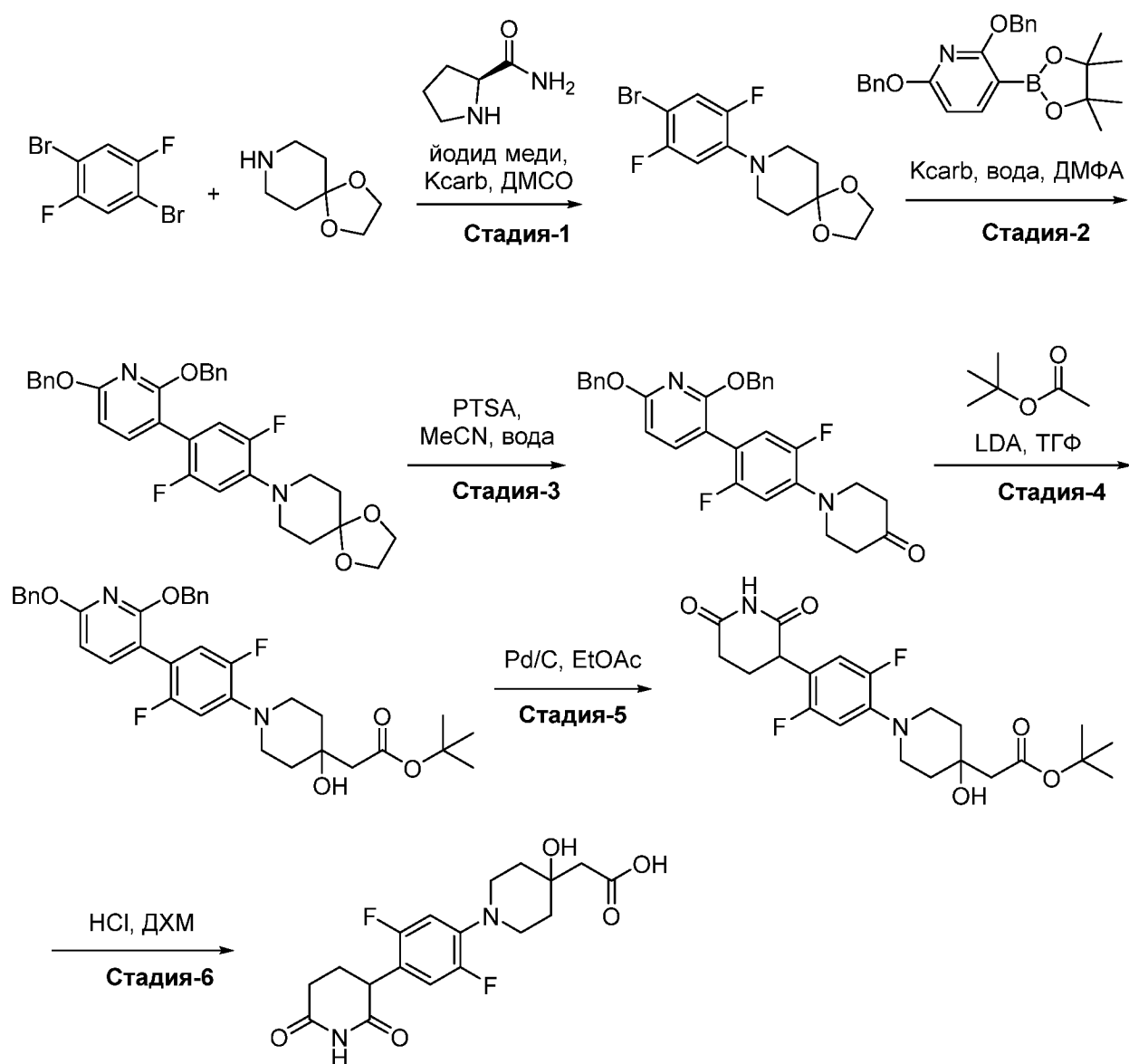
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[1-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2,0 г, 3,15 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл), продутом газообразным азотом, добавляли гидроксид палладия на угле, 20% масс. сухого вещества (442,48 мг, 3,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения

реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (200 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 75% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 2-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,2 г, 2,59 ммоль, 82,34% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 457,2 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,2 г, 2,59 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл), охлажденному до 0 °С, по каплям добавляли 4,0 М раствор хлороводорода в диоксане (648,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 часов. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали, промывали гексаном (100 мл) и сушили с получением продукта HCl соли 2-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (1,15 г, 2,16 ммоль, 83,40% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 401,2 [M+H]⁺.

Синтез 2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,5-дифторфенил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)уксусной кислоты



Стадия-1:

Смесь 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (20 г, 139,68 ммоль, 17,86 мл), 1,4-дибром-2,5-дифторбензола (113,93 г, 419,04 ммоль), йодмеди (6,65 г, 34,92 ммоль, 1,18 мл), карбоната калия (57,92 г, 419,04 ммоль) и (2S)-пирролидин-2-карбоамида (7,97 г, 69,84 ммоль) в ДМСО (120 мл) дегазировали и продували N₂ три раза, а затем смесь перемешивали при 60 °С в течение 6 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ISCO®; 20 г колонка SepaFlash® Silica Flash, 0-10% этилацетат/петролейный эфир в качестве элюента при 50 мл/мин). Соединение 8-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (1,8 г, 4,31 ммоль, 3,09% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺):

m/z 334,0 [M+H]⁺.

Стадия-2:

Смесь 8-(4-бром-2,5-дифтор-фенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (1,8 г, 5,39 ммоль), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (3,37 г, 8,08 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (394,15 мг, 538,67 мкмоль), K₂CO₃ (2,23 г, 16,16 ммоль) в ДМФА (20 мл) и воды (4 мл) дегазировали и продували N₂ три раза. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали раствором CaCl₂ (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Затем объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ISCO®; 40 г колонка SepaFlash® Silica Flash, 0-50% этилацетат/петролейный эфир при 60 мл/мин). Соединение 8-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (1,8 г, 2,46 ммоль, 45,61% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 545,2 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К раствору 8-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2,5-дифтор-фенил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (1,0 г, 1,36 ммоль) в ацетоне (90 мл) и воде (21 мл) добавляли PTSA (935,97 мг, 5,44 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. После завершения, реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетона и остаток разбавляли раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл×1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 1-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2,5-дифтор-фенил]пиперидин-4-он (1,03 г, 1,03 ммоль, 75,72% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 501,2 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К раствору LDA (1 М, 3,02 мл) в ТГФ (45 мл) по каплям добавляли трет-бутил ацетат (336,27 мг, 2,89 ммоль, 389,65 мкл) при -70 °С. После добавления смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часа, затем по каплям через воронку добавляли раствор 1-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2,5-дифтор-фенил]пиперидин-4-она (1,8 г, 2,52 ммоль) в ТГФ (45 мл). Через 30 минут при -70 °С, смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. После

завершения реакции, реакционную смесь гасили добавлением раствора NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ISCO®; 40 г колонка SepaFlash® Silica Flash, 0-40% этилацетат/петролейный эфир в качестве элюента при 50 мл/мин). Трет-бутил 2-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат (600 мг, 846,45 мкмоль, 33,63% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 617,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

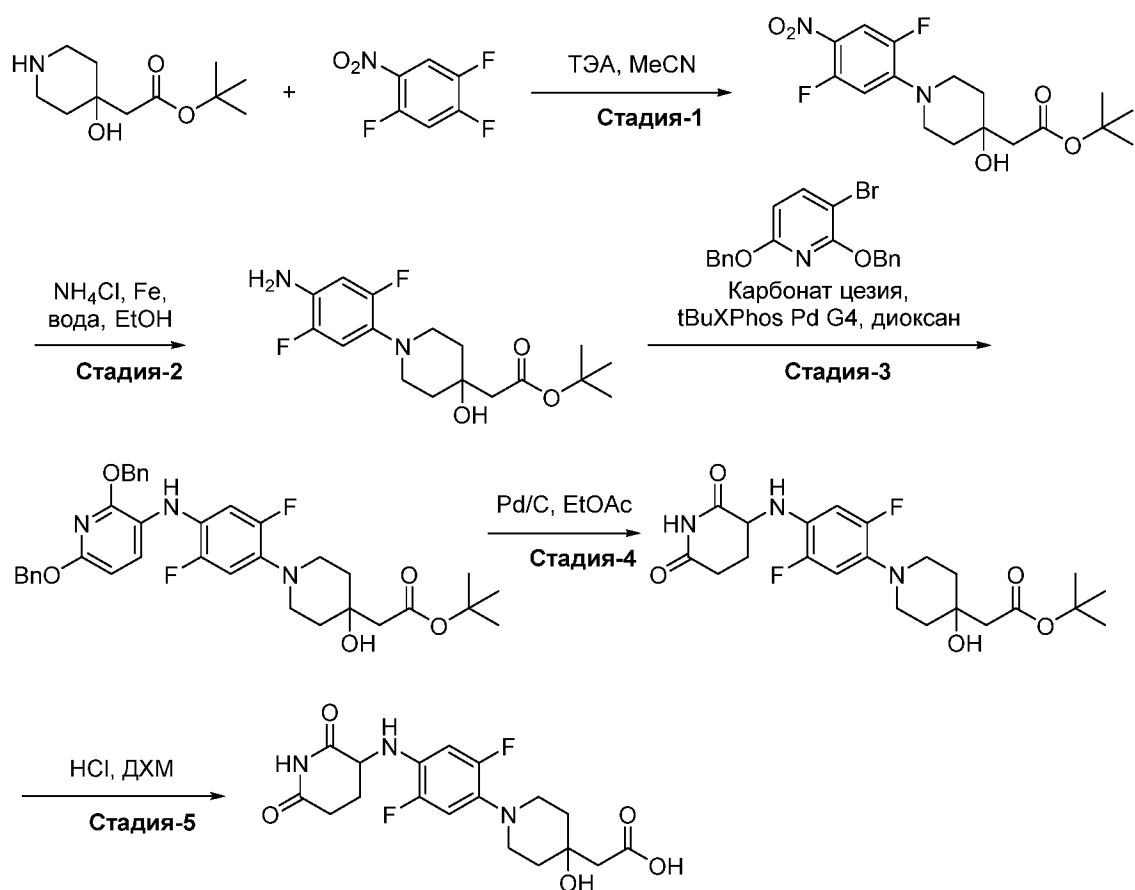
Стадия-5:

К раствору трет-бутил 2-[1-[4-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)-2,5-дифтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (0,6 г, 972,93 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляли 10% Pd/C (590,83 мг, 486,47 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола. Неочищенный продукт трет-бутил 2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат (0,4 г, 912,28 мкмоль, 93,77% выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 437,1 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Стадия-6:

К раствору трет-бутил 2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата (0,4 г, 912,28 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl (12 М, 760,23 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 часов. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (ACSWH-GX-U/Phenomenex Luna C18 150×40 мм×15 мкм; вода (0,1% ТФК)/ACN; 10-40% градиент; время (мин): 11). Соединение 2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)уксусная кислота (0,1 г, 238,77 мкмоль, 26,17% выход) получали в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 12,53 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 7,2, 13,2 Гц, 1H), 6,85 (дд, J = 7,2, 12,0 Гц, 1H), 4,43 - 4,12 (м, 1H), 4,09 - 3,87 (м, 2H), 3,15 - 2,95 (м, 3H), 2,78 - 2,65 (м, 1H), 2,53 (уш.д., J = 3,6 Гц, 1H), 2,40 (с, 2H), 2,19 (д.кв., J = 3,6, 13,0 Гц, 1H), 2,00 - 1,91 (м, 1H), 1,85 - 1,75 (м, 2H), 1,72 - 1,64 (м, 2H).

Синтез 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

К раствору 1,2,4-трифтор-5-нитробензола (4 г, 22,59 ммоль, 2,60 мл) и трет-бутил 2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетата (4,86 г, 22,59 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли ТЭА (85,72 мг, 847,07 мкмоль, 118,06 мкл), затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. После завершения реакции, смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением трет-бутил 2-[1-(2,5-дифтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (5 г, 13,32 ммоль, 58,97% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 373,2 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К раствору трет-бутил 2-[1-(2,5-дифтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (2 г, 5,37 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (4 мл) добавляли железо (1,20 г, 21,48 ммоль) и хлорид аммония (2,30 г, 42,97 ммоль), затем смесь перемешивали при 20 °С в течение 3 часов. После завершения реакции, смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-[1-(4-амино-2,5-дифтор-фенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,5 г, 4,24 ммоль, 78,95% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС(ЭС⁺): m/z 343,2 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К раствору 2,6-добензилокси-3-бром-пиридина (1,47 г, 3,98 ммоль) и трет-бутил 2-

[1-(4-амино-2,5-дифтор-фенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,5 г, 4,38 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли карбонат цезия (3,89 г, 11,95 ммоль) и трет-БуXPhos Pd G3 (316,79 мг, 398,28 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂. По завершении, реакцию гасили водой (30 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением трет-бутил 2-[1-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиперидил)амино]-2,5-дифтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,3 г, 1,95 ммоль, 49,05% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 632,5 [M+H]⁺.

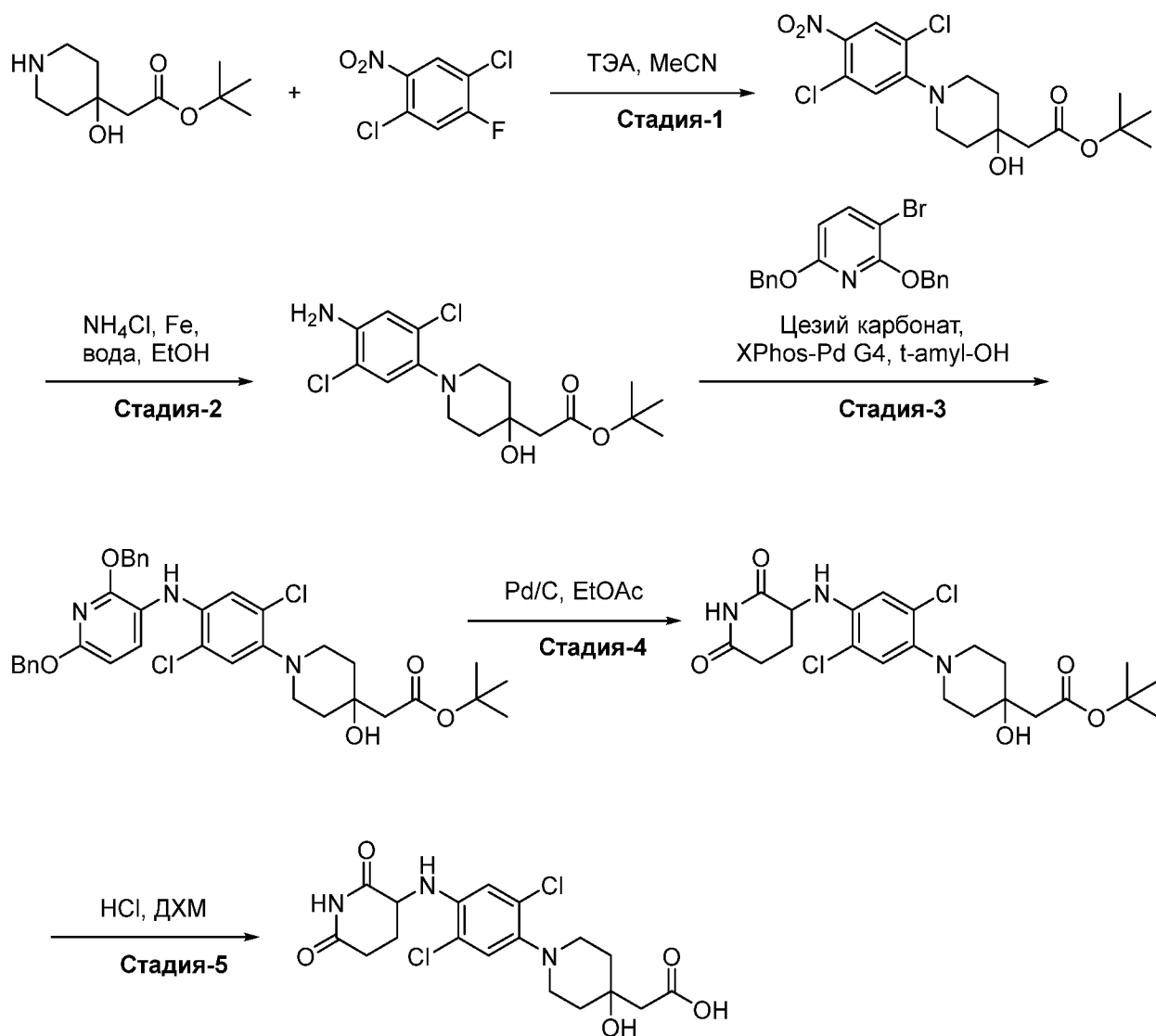
Стадия-4:

К раствору трет-бутил 2-[1-[4-[(2,6-добензилокси-3-пиперидил)амино]-2,5-дифтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1,3 г, 2,06 ммоль) в этилацетате (15 мл) добавляли 10% Pd (219,00 мг, 205,79 мкмоль) и смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов в атмосфере H₂ (15 фунтов на квадратный дюйм). После завершения реакции, реакцию гасили водой (30 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (0,8 г, 1,76 ммоль, 85,72% выход) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 454,3 [M+H]⁺.

Стадия-5:

К раствору трет-бутил 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (0,8 г, 1,76 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли соляную кислоту (12 М, 1,47 мл) при 0 °С и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли ацетонитрилом (5 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 15 минут. Затем его фильтровали и осадок на фильтре сушили в вакууме с получением HCl соли 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (600 мг, 1,38 ммоль, 78,40% выход) в виде фиолетового твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 398,1 [M+H]⁺.

Синтез 1-[2,5-дихлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

К раствору 1,4-дихлор-2-фтор-5-нитробензола (2 г, 9,52 ммоль, 1,30 мл) и трет-бутил 2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетата (2,26 г, 10,48 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли ТЭА (1,45 г, 14,29 ммоль, 1,99 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали на следующей стадии без очистки. Соединение трет-бутил 2-[1-(2,5-дихлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат (3,5 г, 8,48 ммоль, 89,02% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 405,1 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К раствору трет-бутил 2-[1-(2,5-дихлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3,5 г, 8,64 ммоль) в этаноле (30 мл) и воде (6 мл) добавляли железо

(1,93 г, 34,54 ммоль, 245,46 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-[1-(4-амино-2,5-дихлор-фенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (3 г, 7,89 ммоль, 91,32% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 375,1 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К раствору трет-бутил 2-[1-(4-амино-2,5-дихлор-фенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (1 г, 2,66 ммоль) и 2,6-дибензилокси-3-бром-пиридина (1,18 г, 3,20 ммоль) в трет-Амил-ОН (10 мл) добавляли карбонат цезия (2,60 г, 7,99 ммоль) и X-Phos-Pd G4 (229,28 мг, 266,46 мкмоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, затем экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) с получением трет-бутил 2-[1-[2,5-дихлор-4-[(2,6-дибензилокси-3-пиридил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (550 мг, 723,94 мкмоль, 27,17% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 664,1 [M+H]⁺.

Стадия-4:

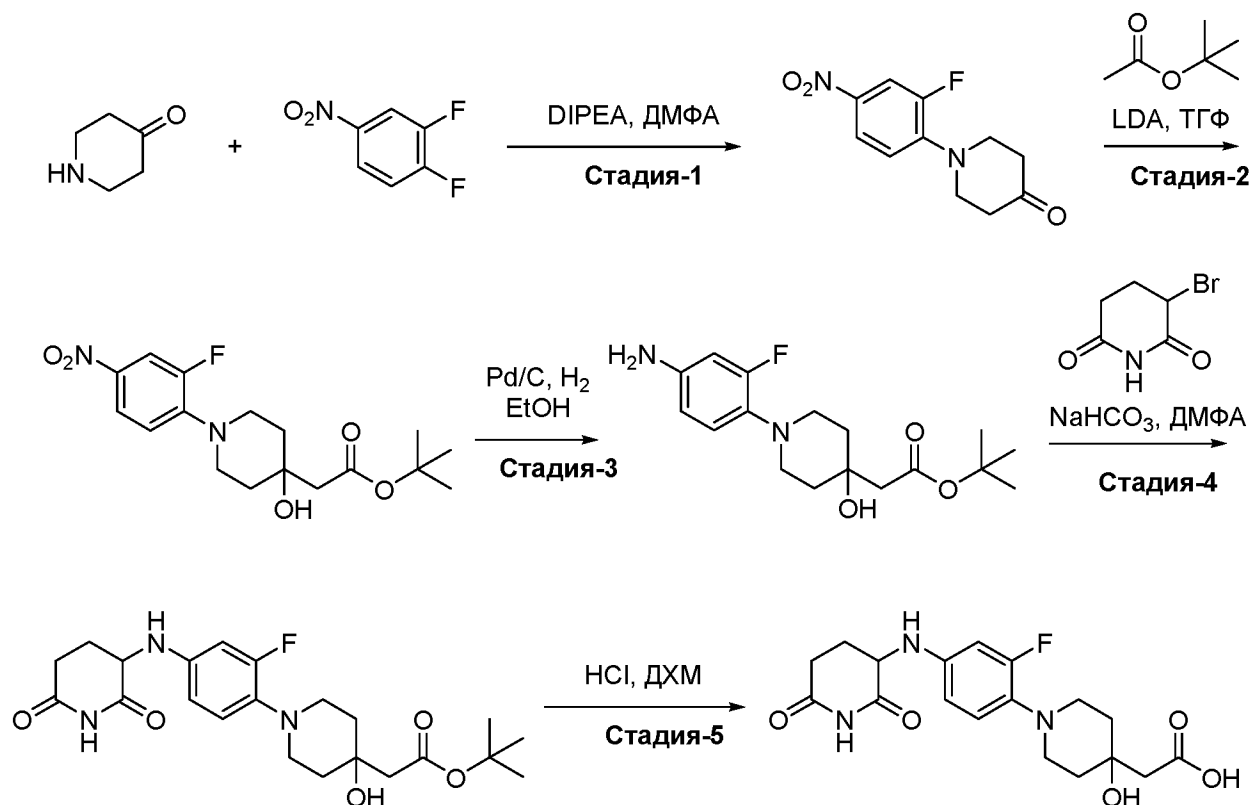
К раствору трет-бутил 2-[1-[2,5-дихлор-4-[(2,6-дибензилокси-3-пиридил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (550 мг, 827,55 мкмоль) в этилацетате (6 мл) добавляли 10% Pd/C (50 мг) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 6 часов в атмосфере H₂ (15 фунтов на квадратный дюйм). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь использовали на следующей стадии в неочищенном виде. Соединение трет-бутил 2-[1-[2,5-дихлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат (150 мг, 245,36 мкмоль, 29,65% выход) получали в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 486,2 [M+H]⁺.

Стадия-5:

К раствору трет-бутил 2-[1-[2,5-дихлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (150 мг, 308,40 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли соляную кислоту (12 М, 257,00 мкл) при 0 °С, затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. После завершения, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с

получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (условия ТФК) с получением 1-[2,5-дихлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (90 мг, 180,51 мкмоль, 58,53% выход) в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 429,9 [M+H]⁺.

Синтез 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору HCl соли пиперидин-4-она (20 г, 147,50 ммоль) и 1,2-дифтор-4-нитробензола (26,99 г, 169,63 ммоль, 18,74 мл) в ДМСО (200 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (19,06 г, 147,50 ммоль, 25,69 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи и контролировали с помощью ТСХ. Через 16 часов и полного расходования реагента по данным ТСХ к реакционной смеси добавляли ледяную воду и твердое вещество фильтровали через воронку Бюхнера. Твердое вещество полностью высушивали с получением 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-она (28 г, 115,66 ммоль, 78,41% выход). ЖХ-МС (ЭС⁻): *m/z* 237,1 [M-H]⁻.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил ацетата (7,31 г, 62,97 ммоль, 8,47 мл) в ТГФ добавляли диизопропиламид лития (13,49 г, 125,94 ммоль) при -78 °С. Смеси давали перемешиваться в течение часа, после чего добавляли 1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-он (15 г, 62,97 ммоль). Реакцию продолжали в атмосфере азота в течение 2 часов. После

завершения реакции смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония, продукт экстрагировали этилацетатом (2×200 мл) и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с использованием флэш-колоночной хроматографии (силикагель, 40% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 2-[1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (17,6 г, 43,71 ммоль, 69,41% выход) в виде смолистой коричневой жидкости. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 355,2 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[1-(2-фтор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (17,6 г, 49,67 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (15 г, 140,95 ммоль). Реакцию проводили в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. По завершении реакции реакцию смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с использованием флэш-колоночной хроматографии (силикагель, 45% этилацетат в петролейном эфире) с получением соединения трет-бутил 2-[1-(4-амино-2-фтор-фенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (13 г, 38,99 ммоль, 78,51% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 325,2 [M+H]⁺.

Стадия-4:

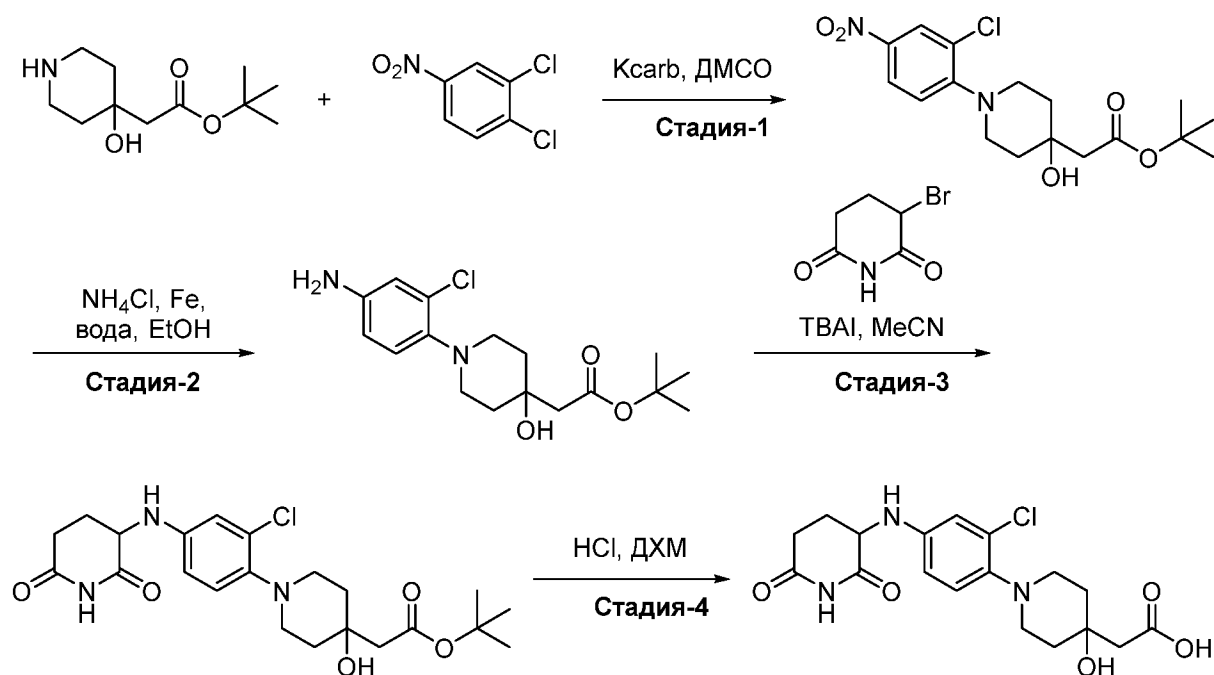
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[1-(4-амино-2-фтор-фенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (13 г, 40,08 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (15,39 г, 80,15 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (6,73 г, 80,15 ммоль). Реакцию проводили при 65 °С в течение ночи и контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции продукт экстрагировали обработкой этилацетатом и водой. Экстрагированный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под высоким вакуумом с получением неочищенного вещества, которое очищали с использованием флэш-колоночной хроматографии (силикагель, 45% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (11,5 г, 65,41% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 436,2 [M+H]⁺.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (411 мг, 943,77 мкмоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли хлороводород в 1,4-диоксане, 99% (4 М, 4,72 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов и контролировали с помощью УЭЖХ. После завершения реакции, реакцию смесь упаривали досуха при пониженном давлении. Продукт повторно растворяли в ДХМ и добавляли МТБЭ для

осаждения. Центрифугирование для декантации твердого вещества. Растворитель удаляли. Твердое вещество сушили в высоком вакууме с получением HCl соли 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (365 мг, 789,96 мкмоль, 83,70% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 380,3 [M+H]⁺.

Синтез 2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

К раствору 1,2-дихлор-4-нитробензола (5 г, 26,04 ммоль) и 1,2-дихлор-4-нитробензола (5 г, 26,04 ммоль) в ДМСО (50 мл) добавляли карбонат калия (10,80 г, 78,13 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и выливали в воду (500 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (200 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200×2мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 2-[1-(2-хлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (9,4 г, 22,8 ммоль, 87,6% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 8,20 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,12 (дд, *J* = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,29 (уш.д., *J* = 12,0 Гц, 2H), 3,19 - 3,08 (м, 2H), 2,39 (с, 2H), 1,88 - 1,78 (м, 2H), 1,76 - 1,67 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия-2:

В смесь трет-бутил 2-[1-(2-хлор-4-нитрофенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (9,4 г, 25,35 ммоль) в этаноле (190 мл) и воды (38 мл) добавляли хлорид аммония (4,07 г,

76,05 ммоль) и порошок железа (4,25 г, 76,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали для удаления порошка железа, концентрировали для удаления растворителя. Затем ее выливали в воду (400 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (200 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил 2-[1-(4-амино-2-хлор-фенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (8,64 г, 22,94 ммоль, 90% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 6,88 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,61 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,47 (дд, *J* = 2,4, 8,4 Гц, 1H), 4,96 (уш.с., 2H), 4,43 (с, 1H), 2,89 - 2,80 (м, 2H), 2,79 - 2,72 (м, 2H), 2,34 (с, 2H), 1,82 - 1,72 (м, 2H), 1,68 - 1,60 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия-3:

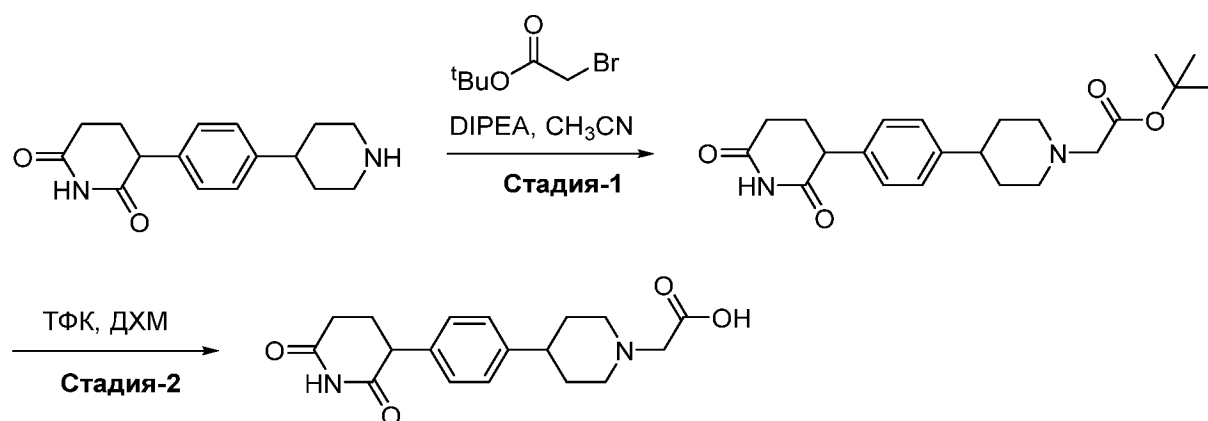
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[1-(4-амино-2-хлор-фенил)-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (6,4 г, 18,78 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли TBAI (13 г, 9,39 ммоль), NaHCO₃ (4,41 г, 56,33 ммоль). После 5 минут перемешивания добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (3,61 г, 18,78 ммоль) при комнатной температуре. Через 10 минут температуру реакции повышали до 90 °С и реакцию продолжали около 72 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 1:1) с получением трет-бутил 2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетатакарбамата (4,0 г, 8,41 ммоль, 44,8% выход) в виде синего твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,78 (с, 1H), 6,95 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,59 (дд, *J* = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,83 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,32 - 4,25 (м, 1H), 2,91 - 2,83 (м, 2H), 2,81 - 2,75 (м, 2H), 2,74 - 2,68 (м, 1H), 2,58 (т, *J* = 4,0 Гц, 1H), 2,35 (с, 2H), 2,11 - 2,03 (м, 1H), 1,85 (дд, *J* = 4,4, 12,0 Гц, 1H), 1,81 - 1,73 (м, 2H), 1,68 - 1,61 (м, 2H), 1,41 (с, 9H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 452,2 [M+H]⁺.

Стадия-4:

В одnogорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор трет-бутил-2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (150 мг, 331,90 мкмоль) в безводном ДХМ (2 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (331,90 мкмоль, 3 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением HCl соли 2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (140 мг, 320,61 мкмоль, 96,60% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 396,1 [M+H]⁺.

Синтез 2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

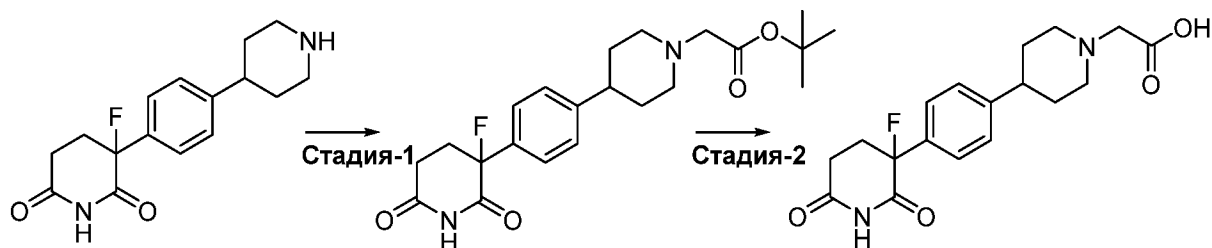
Раствор соли ТФК 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона (0,150 г, 388,23 мкмоль) в ацетонитриле (3 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при комнатной температуре в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли N,N-диизопропилэтиламин (150,53 мг, 1,16 ммоль, 202,87 мкл), затем трет-бутил 2-бромацетат (75,73 мг, 388,23 мкмоль, 56,94 мкл) при той же температуре. Реакционную смесь затем перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции, растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт гасили водой, экстрагировали этилацетатом и промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетата (0,150 г, 319,69 мкмоль, 82,34% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 387,50 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетата (0,2 г, 517,49 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (885,08 мг, 7,76 ммоль, 598,03 мкл) при 0 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По завершении, реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток промывали диэтиловым эфиром (5 мл) с получением

соли ТФК 2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (0,14 г, 226,29 мкмоль, 43,73% выход) в виде черной смолы. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 331,46 [M+H]⁺.

Синтез 2-[4-[4-(3-фтор-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты



Методики аналогичны методикам получения 2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты, за исключением того, что синтез начинали с 3-фтор-3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона.

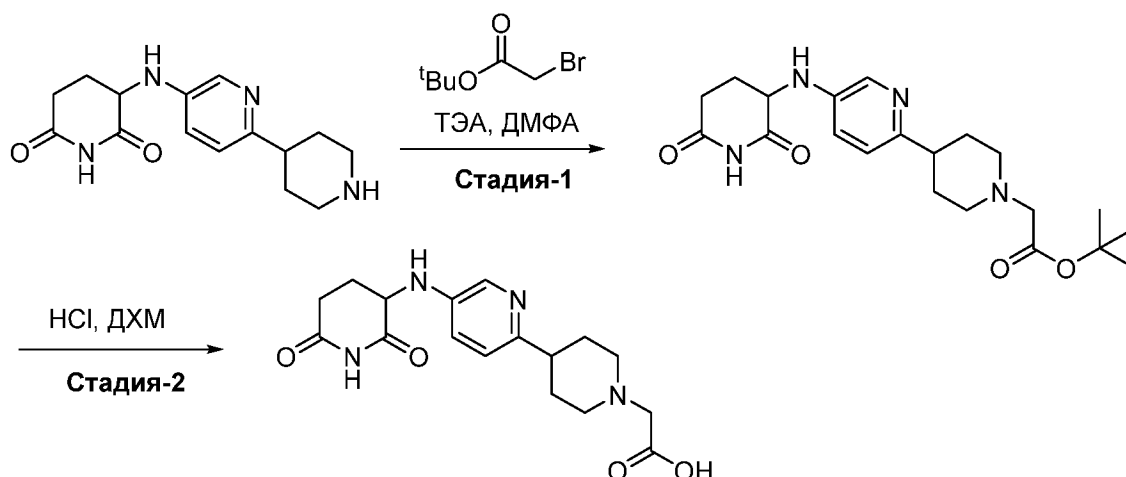
Стадия-1:

Соединение трет-бутил 2-[4-[4-(3-фтор-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетата (0,070 г, 162,68 мкмоль, 29,90% выход) получали в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 405,31 [M+H]⁺.

Стадия-2:

Соединение соль ТФК 2-[4-[4-(3-фтор-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (0,060 г, 90,83 мкмоль, 52,48% выход) получали в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 349,65 [M+H]⁺.

Синтез 2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты



Стадия-1:

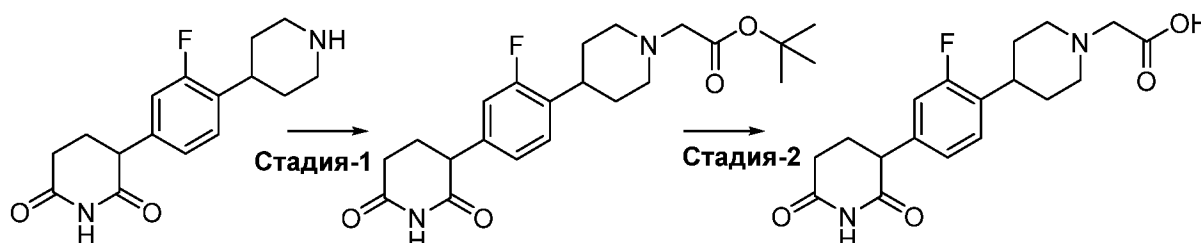
К раствору 3-[[6-(4-пиперидил)-3-пиридил]амино]пиперидин-2,6-диона (130 мг, 450,85 мкмоль) и трет-бутил 2-бромацетата (105,53 мг, 541,02 мкмоль, 79,34 мкл) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЭА (364,97 мг, 3,61 ммоль, 502,72 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С

в течение 16 часов. После того как ЖХ-МС показала полное израсходование реагента, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДМФА, а остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (ACSWH-GX-O/Phenomenex Luna C18 75×30 мм×3 мкм/ вода (0,1% ТФК)-ACN/Начало В:2- Конец В:32/Время градиента (мин): 7). Соединение трет-бутил 2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетата (90 мг, 223,61 мкмоль, 49,60% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 403,2 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К раствору трет-бутил 2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (90 мг, 223,61 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl (12 М, 186,34 мкл) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 часов. После полного расходования реагента, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ДХМ. Соединение HCl соль 2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (60 мг, 156,72 мкмоль, 70,09% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 347,15 [M+H]⁺.

Синтез 2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фтор-фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты



Методики аналогичны методикам получения 2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты, за исключением того, что синтез начинали с 3-(3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона.

Стадия-1:

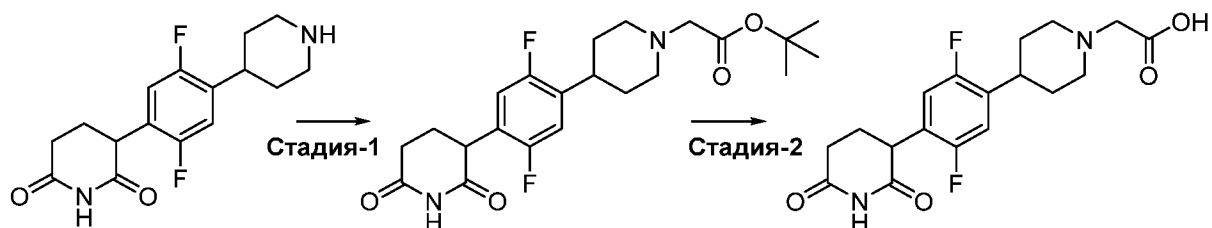
Соединение трет-бутил 2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетат (147 мг, 348,90 мкмоль, 33,77% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 405,2 [M+H]⁺.

Стадия-2:

Соединение HCl соль 2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фтор-фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (130 мг, 337,81 мкмоль, 97,60% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 349,0 [M+H]⁺.

Синтез 2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,5-дифторфенил)пиперидин-1-

ил)уксусной кислоты



Методики аналогичны методикам получения 2-(4-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты, за исключением того, что синтез начинали с 3-[2,5-дифтор-4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона.

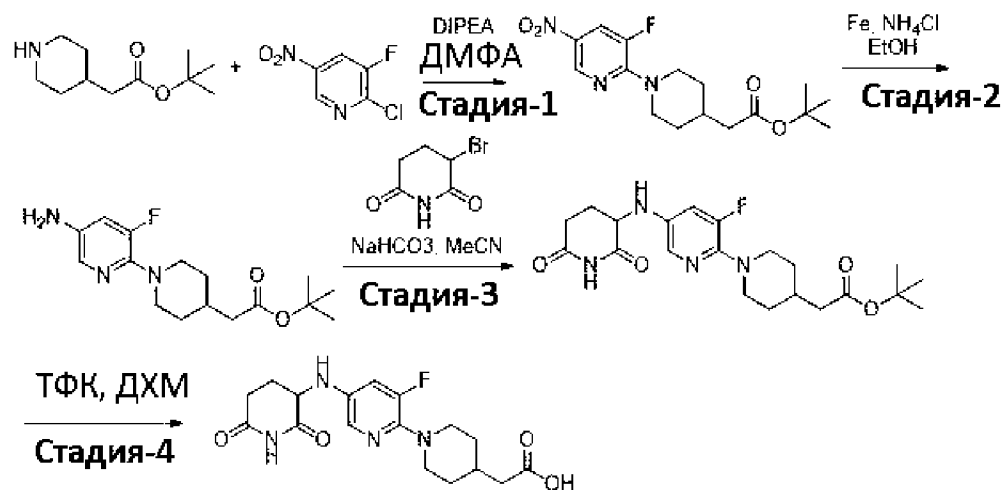
Стадия-1:

Соединение трет-бутил 2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,5-дифторфенил)пиперидин-1-ил)ацетат (240 мг, 568,10 мкмоль, 70,06% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 423,2[M+H]⁺.

Стадия-2:

Соединение 2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,5-дифторфенил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота (200 мг, 545,91 мкмоль, 96,10% выход) получали в виде не совсем белого твердого вещества. Неочищенный продукт проверяли с помощью ТСХ и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Синтез 2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 100 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор трет-бутил 2-(4-пиперидил)ацетата (2 г, 10,04 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли DIPEA (3,89 г, 30,11 ммоль, 5,24 мл), затем добавляли 2-хлор-3-фтор-5-нитро-пиридин (1,77 г, 10,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов и контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции,

реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли холодную воду (300 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл) и объединенный органический слой промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-[1-(3-фтор-5-нитро-2-пиридил)-4-пиперидил]ацетата (2,5 г, 6,58 ммоль, 65,52% выход) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 340,2 [M+H]⁺.

Стадия-2:

В одnogорлую круглодонную колбу емкостью 250 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор трет-бутил 2-[1-(3-фтор-5-нитро-2-пиридил)-4-пиперидил]ацетата (1 г, 2,45 ммоль) в этаноле (25 мл) и воде (8 мл) добавляли раствор хлорида аммония (656,50 мг, 12,27 ммоль, 429,09 мкл) в воде (3 мл). После этого порциями добавляли порошок железа (685,39 мг, 12,27 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 75 °С и перемешивали в течение 4 часов. После того как с помощью ЖХ-МС было обнаружено 58% продукта, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (50 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, 65-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил 2-[1-(5-амино-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]ацетата (570 мг, 1,76 ммоль, 71,68% выход) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 310,2 [M+H]⁺.

Стадия-3:

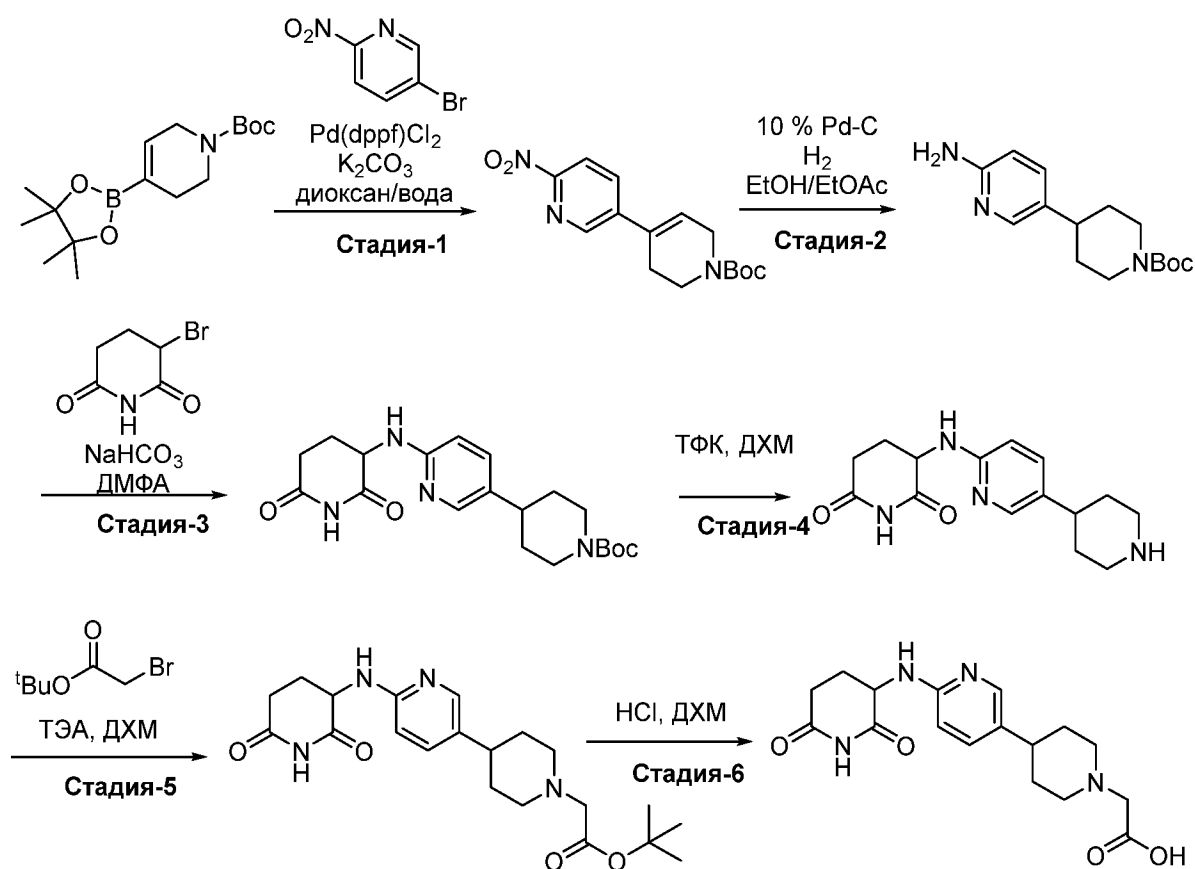
В одnogорлую круглодонную колбу 50, содержащую хорошо перемешанный раствор трет-бутил 2-[1-(5-амино-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]ацетата (780 мг, 2,43 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (1,02 г, 12,13 ммоль), затем 3-бромпиперидин-2,6-дион (931,40 мг, 4,85 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС. После около 60% превращения к реакционной смеси добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (931,40 мг, 4,85 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 16 часов. После около 65% превращения, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 65-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением неочищенного продукта, который далее очищали колоночной

хроматографией с обращенной фазой (30 г колонки HP-C18 с градиентом 0,1% NH₄OAc в CAN с желаемым продуктом, элюирующим при 49-53% 0,1% NH₄OAc в ACN (скорость потока 10 мл/мин), с получением трет-бутил 2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетата (400 мг, 948,45 мкмоль, выход 39,11%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 421,2 [M+H]⁺.

Стадия-4:

В одnogорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, содержащую хорошо перемешанный раствор трет-бутил 2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетата (130 мг, 242,39 мкмоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли ТФК (1,48 г, 12,98 ммоль, 1 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции летучие вещества отгоняли при пониженном давлении с получением коричневого остатка, который растирали с МТБЭ (10 мл) с получением неочищенной соли ТФК 2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (102 мг, 183,36 мкмоль, 75,65% выход) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 365,2 (M+H)⁺.

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



Стадия-1:

В раствор 5-бром-2-нитро-пиридина (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, затем добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (2,70 г, 3,69 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 80 °С в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения, реакционную смесь разбавляли холодной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-20% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-(6-нитро-3-пиридил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (18 г, 57,18 ммоль, 77,39% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 306,42[M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому 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 угле, тип 487, сухой (4,36 г, 40,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения, реакционную 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, 94,35% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 278,46 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(6-амино-3-пиридил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 7,21 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (6,06 г, 72,11 ммоль), затем добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (13,85 г, 72,11 ммоль) в атмосфере аргона в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов и ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 30 минут. Твердый продукт отделяли фильтрованием и промывали водой и петролейным эфиром. Продукт в фильтрате экстрагировали этилацетатом. Твердый продукт затем растворяли в смеси дихлорметан/метанол (5/1) и объединяли с экстрагированным продуктом в этилацетате. Затем сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетат 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, 63,97% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 389,25 [M+H]⁺.

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 °С 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 соли ТФК 3-[[5-(4-пиперидил)-2-пиридил]амино]пиперидин-2,6-диола (1,1 г, 2,05 ммоль, 72,41% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 289,47 [M+H]⁺.

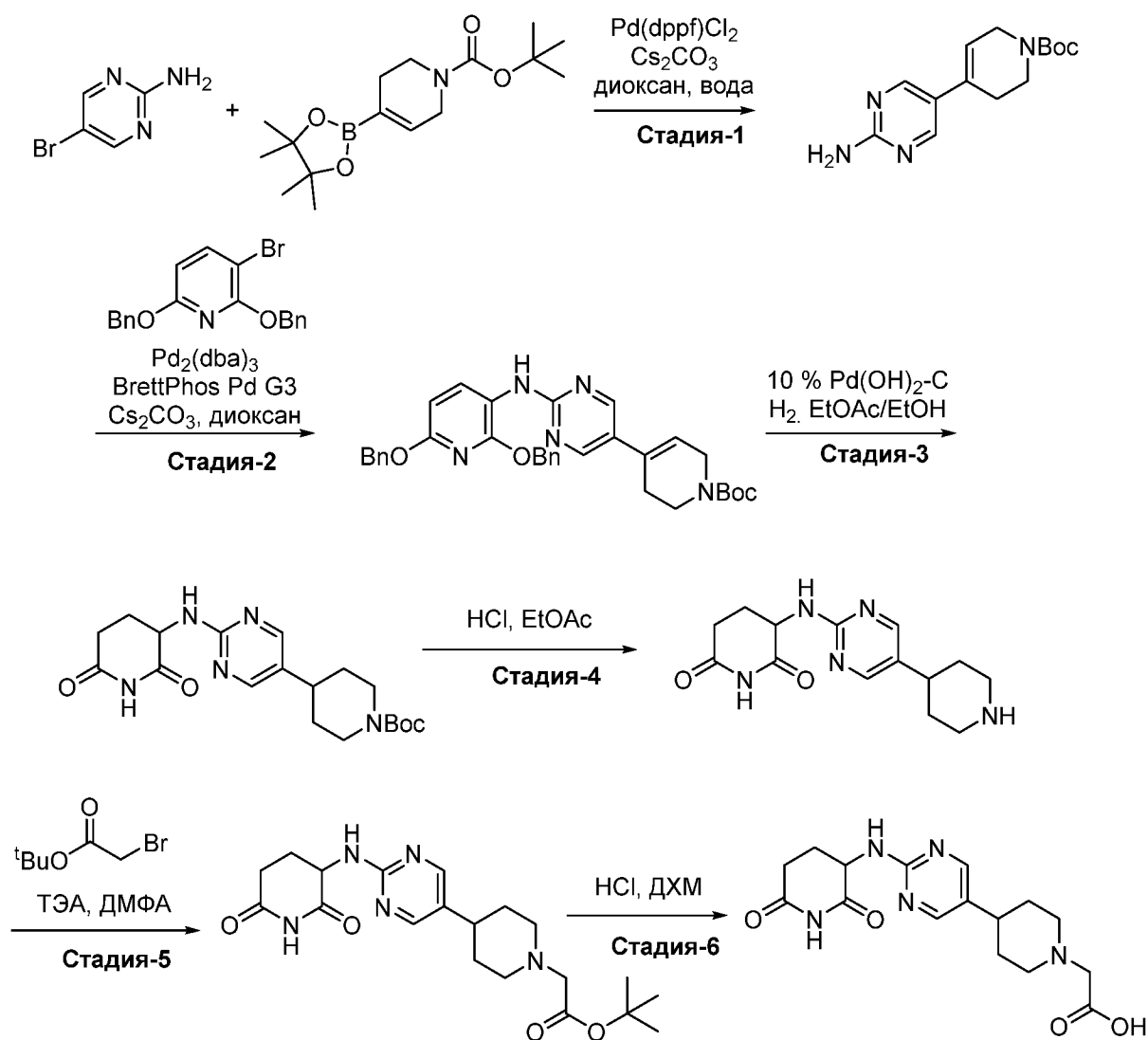
Стадия-5:

К раствору 3-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-2,6-диола (70 мг, 242,77 мкмоль) и трет-бутил 2-бромацетата (52,09 мг, 267,04 мкмоль, 39,16 мкл) в ДМФА (1 мл) добавляли ТЭА (196,52 мг, 1,94 ммоль, 270,69 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. После полного расходования реагента, как показала ЖХ-МС, смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт трет-бутил 2-(4-(6-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетат (107 мг, 265,85 мкмоль, 109,51% выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 403,3 [M+H]⁺.

Стадия-6:

К раствору трет-бутил 2-[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-пиридил]-1-пиперидил]ацетата (107 мг, 265,85 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl (12 М, 22,15 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. После полного расходования реагента, как показала ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт HCl соль 2-(4-(6-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (108 мг, 282,10 мкмоль, 106,11% выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 347,15 [M+H]⁺.

Синтез 2-(4-(2-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты



Стадия-1:

К раствору трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (8,53 г, 27,59 ммоль) и 5-бромпиридин-2-амина (4 г, 22,99 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (4 мл) добавляли карбонат цезия (14,98 г, 45,98 ммоль) и циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий; железо (1,88 г, 2,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 часов. После завершения реакции, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = 3/1-1/1). Желаемый продукт трет-бутил 4-(2-аминопиридин-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (5,27 г, 19,07 ммоль, 82,96% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 277,2 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К смеси трет-бутил 4-(2-аминопиридин-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (110 мг, 398,07 мкмоль) и 2,6-добензилокси-3-бром-пиридина (176,86 мг,

477,68 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он; палладий (36,45 мг, 39,81 мкмоль), дициклогексил(2,4,6-триизопропил-3,6-диметокси-[1,1-бифенил]-2-ил)фосфин (42,73 мг, 79,61 мкмоль) и карбоната цезия (389,10 мг, 1,19 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. После завершения реакции, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=5/1). Желаемый продукт трет-бутил 4-[2-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (181 мг, 260,14 мкмоль, 65,35% выход) получали в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 566,2 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К раствору трет-бутил 4-[2-[(2,6-добензилокси-3-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 1,76 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли гидроксид палладия на угле, 20% масс. (247,39 мг, 1,76 ммоль). Смесь трижды продували Н₂ и перемешивали в атмосфере Н₂ при 45 °С в течение 3 часов. После расходования реагента, как показало ЖХ-МС, смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ. (ПЭ/ЭА=1/2-0/1). Желаемый продукт трет-бутил 4-[2-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиримидин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат (315 мг, 680,23 мкмоль, 38,62% выход) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 389,9 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К раствору трет-бутил 4-[2-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиримидин-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 256,77 мкмоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 1,0 М раствор хлористого водорода в этилацетате (18,72 мг, 513,55 мкмоль, 23,41 мкл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. После расходования реагента, как показала ЖХ-МС, смесь концентрировали с получением неочищенного продукта HCl соли 3-[[5-(4-пиперидил)пиримидин-2-ил]амино]пиперидин-2,6-диона (43,2 мг, 132,60 мкмоль, 51,64% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 290,1 [M+H]⁺.

Стадия-5:

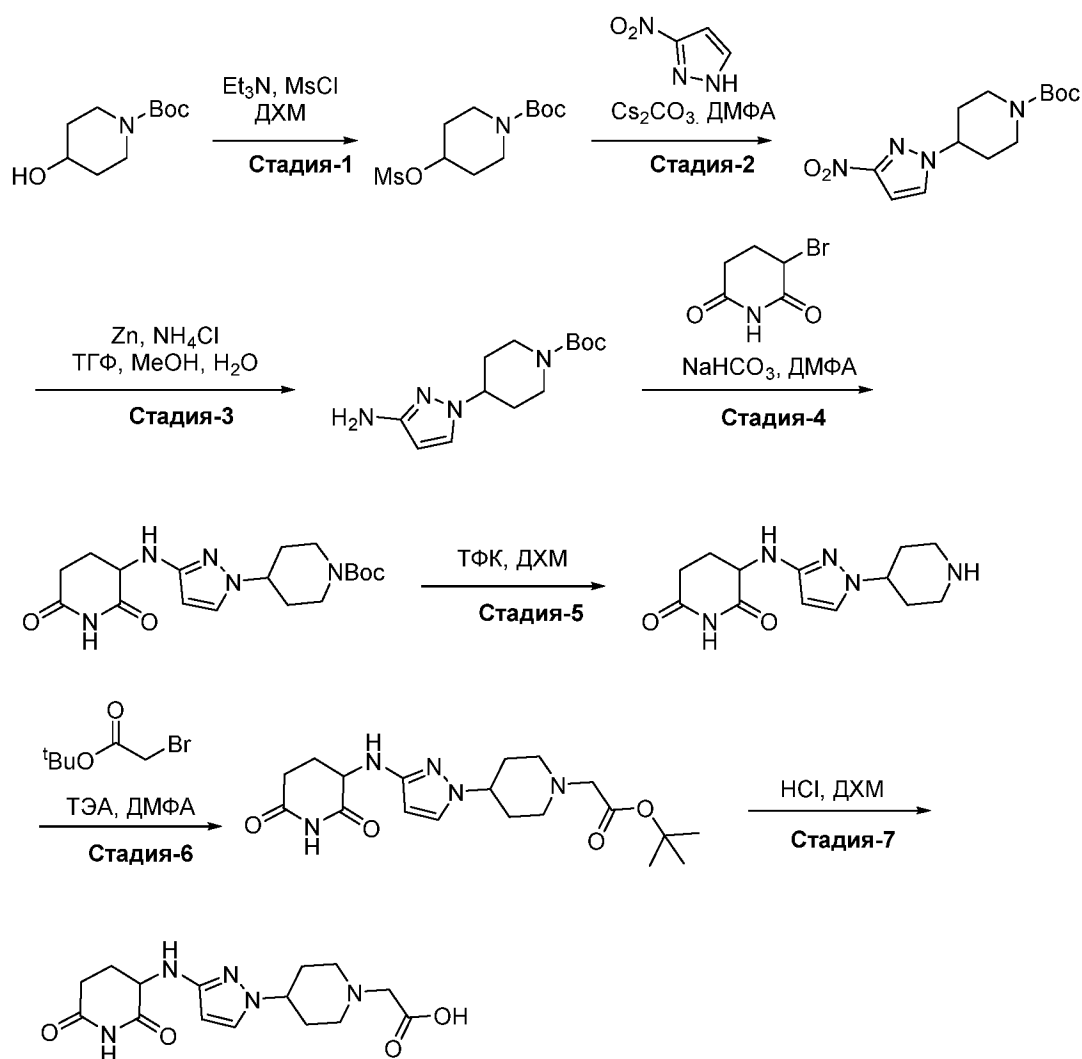
К раствору 3-[[5-(4-пиперидил)пиримидин-2-ил]амино]пиперидин-2,6-диона (80 мг, 276,50 мкмоль) и трет-бутил 2-бромацетата (59,33 мг, 304,15 мкмоль, 44,61 мкл) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЭА (223,83 мг, 2,21 ммоль, 308,31 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. После завершения реакции, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3).

Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт трет-бутил 2-(4-(2-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)ацетат (80 мг, 198,28 мкмоль, 71,71% выход) использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 404,3 [M+H]⁺.

Стадия-6:

К раствору трет-бутил 2-[4-[2-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиримидин-5-ил]-1-пиперидил]ацетата (80 мг, 198,28 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl (12 M, 165,23 мкл) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. После полного расходования реагента, как показала ЖХ-МС, реакцию смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта HCl соли 2-(4-(2-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (95 мг, 247,51 мкмоль, 124,83% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 348,15 [M+H]⁺.

Синтез **2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты**



Стадия-1:

К раствору трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (30 г, 149,06 ммоль) в ДХМ (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 °С и реакционную смесь перемешивали при 27 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Органический слой промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, 0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-метилсульфонилокси пиперидин-1-карбоксилата (40 г, 136,03 ммоль, 91,26% выход, 95% чистоты) трет-бутил 4-метилсульфонилокси пиперидин-1-карбоксилата (40 г, 136,03 ммоль, 91,26% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 4,84-4,79 (м, 1H), 3,63-3,57 (м, 2H), 3,17-2,51 (м, 5H), 1,93-1,88 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

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 ДМФА (200 мл) добавляли карбонат цезия (86,44 г, 265,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 65 °С. Затем реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией (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 белой полужидкости. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 241,2 [[M-C(CH₃)₃]+H]+H⁺.

Стадия-3:

К раствору трет-бутил 4-(3-нитропиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 13,50 ммоль) в ТГФ (20 мл) и метанола (20 мл) добавляли гидрохлорид аммония (14,44 г, 269,98 ммоль) в воде (5 мл), с последующим добавлением суспензии цинка (8,83 г, 134,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции смесь пропускали через слой целита, фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл). Органический слой разделяли и сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой упаривали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель Devisil, 0-100% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил 4-(3-аминопиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 6,57 ммоль, 48,68% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 211,2 [[M-C(CH₃)₃]+H]+H⁺.

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-диона (4,33 г, 22,53 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (6,31 г, 75,09 ммоль) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 16 часов. По завершении реакции смесь выливали в охлажденную льдом воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали охлажденным водным насыщенным раствором хлорида натрия с получением неочищенного продукта. Полученный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией на целите с использованием 10% муравьиной кислоты в воде с получением трет-бутил-4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиразол-1-ил]пиперидина-1-карбоксилата (1,1 г, 2,84 ммоль, выход 37,83%) в виде твердого вещества светло-пепельного цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 378,3 [M+H]⁺.

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 ДХМ (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (271,89 мг, 2,38 ммоль, 183,71 мкл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. 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-диона (0,900 г, 1,61 ммоль, 67,51% выход) в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 278,5 [M+H]⁺.

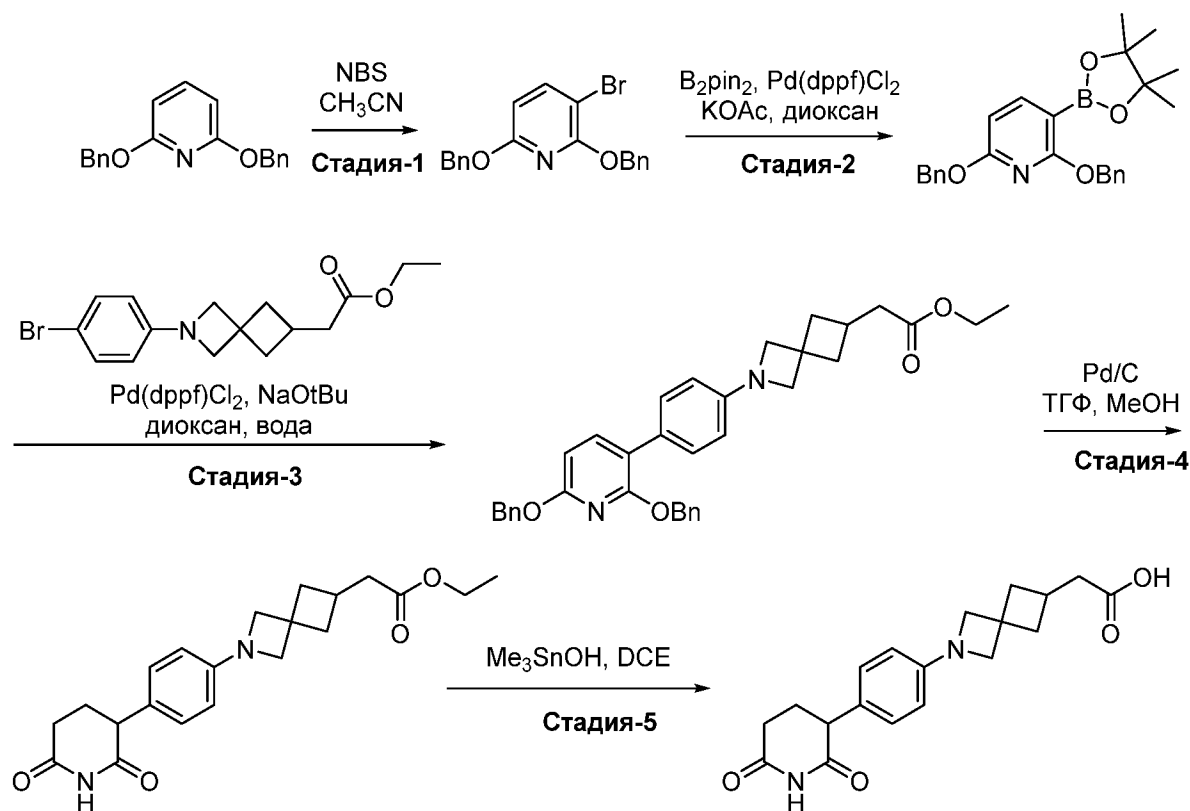
Стадия-6:

К раствору 3-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиперидин-2,6-диона (180 мг, 649,07 мкмоль) и трет-бутил 2-бромацетата (139,26 мг, 713,97 мкмоль, 104,71 мкл) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЭА (525,43 мг, 5,19 ммоль, 723,73 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. После полного расходования реагента, как показала ЖХ-МС, реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил 2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)ацетата (120 мг, 288,95 мкмоль, 44,52% выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 392,2 [M+H]⁺.

Стадия-7:

К раствору трет-бутил 2-[4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиразол-1-ил]-1-пиперидил]ацетата (120 мг, 306,54 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl (12 M, 255,45 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. После полного расходования реагента, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Соединение HCl соль 2-(4-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (140 мг, 376,53 мкмоль, 122,83% выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 336,15 [M+H]⁺.

Синтез 2-[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусной кислоты



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 2,6-дибензилоксипиридина (57 г, 144,78 ммоль) в ацетонитриле (500 мл) добавляли N-бромсукцинимид (25,77 г, 144,78 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. После расходования исходного вещества, как показала ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который распределяли между EtOAc (2×250 мл) и водой (100 мл). Органический слой промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,6-дибензилокси-3-бром-пиридина (60 г, 90,75 ммоль, 62,68% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 292,2 [M-Br+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 2,6-дибензилокси-3-бром-пиридина (35 г, 94,53 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (36,01 г, 141,80 ммоль) в диоксане (400 мл) добавляли ацетат калия (27,83 г, 283,60 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий; железо (3,86 г, 4,73 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь снова дегазировали аргоном в течение 5 минут и реакционную смесь перемешивали

при 100 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (силикагель Davisil, 5% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (30 г, 38,21 ммоль, 40,42% выход) в виде светло-зеленой смолы. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 418,53 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору этил 2-[2-(4-бромфенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (0,5 г, 1,48 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (142,06 мг, 1,48 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение 15 минут. Затем медленно добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (216,33 мг, 295,65 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении при 50 °С. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-30% метанол в ДХМ) с получением этил 2-[2-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (0,35 г, 603,08 мкмоль, 40,80% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 549,32 [M+H]⁺.

Стадия-4:

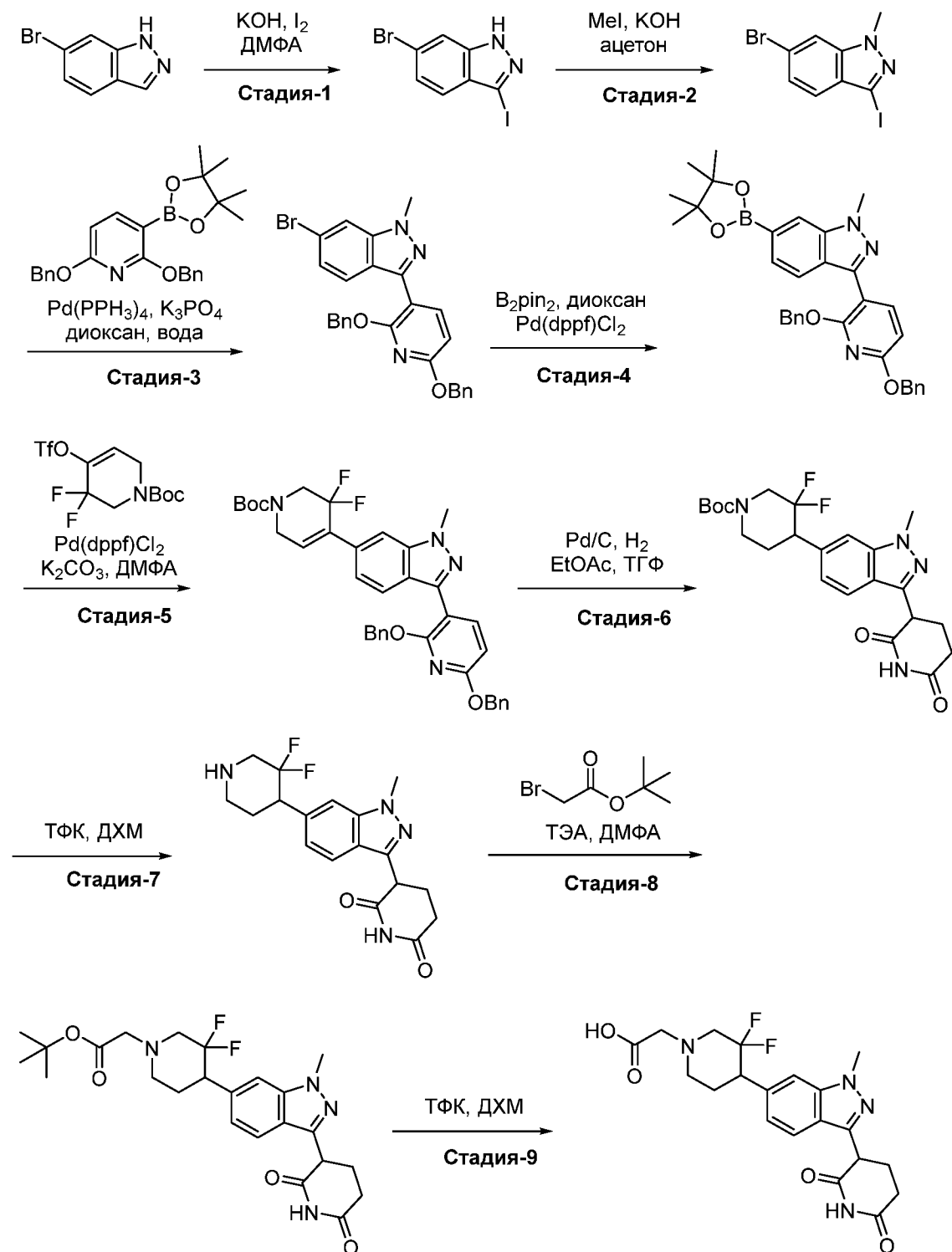
К перемешиваемому раствору этил 2-[2-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (0,2 г, 364,52 мкмоль) в ТГФ (10 мл) и этаноле (10 мл) добавляли 10% палладия на угле (193,96 мг, 1,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов контролируя при помощи ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и затем концентрировали при пониженном давлении при 45 °С с получением этил 2-[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (0,2 г, 355,36 мкмоль, 97,49% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 371,14 [M+H]⁺.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору этил 2-[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (0,15 г, 404,92 мкмоль) в DCE (20 мл) добавляли гидроксид триметилолова (439,31 мг, 2,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, что подтверждалось с помощью ЖХ-МС, в реакционную смесь добавляли HCl в диоксане (0,5 мл) и концентрировали при пониженном давлении при 50 °С с получением 2-[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусной кислоты (0,2 г, 277,93

мкмоль, 68,64% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 343,44 [M+H]⁺.

Синтез 2-[4-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

К суспензии 6-бром-1H-индазола (15 г, 76,13 ммоль) в ДМФА (120,00 мл) добавляли KOH (10,25 г, 182,71 ммоль) при 0 °С порциями в течение 10 минут и

реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли йод (19,63 г, 153,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и смесью насыщенного водного раствора NaCl и насыщенного тиосульфата натрия в соотношении 1:1. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-бром-3-йод-1H-индазола (19,5 г, 57,88 ммоль, 76,03% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 323,19 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 6-бром-3-йод-1H-индазола (19 г, 58,84 ммоль) в ацетоне (200,19 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, затем добавляли гидроксид калия (4,95 г, 88,25 ммоль) и поддерживали при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при этой температуре. К реакционной смеси по каплям добавляли йодметан (8,35 г, 58,84 ммоль, 3,66 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 3 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции, растворитель удаляли при пониженном давлении, промывали этилацетатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали (60-120 меш силикагель, 30% этилацетат в гексане) с получением 6-бром-3-йод-1-метил-индазола (10,5 г, 29,99 ммоль, 50,97% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 337,22 [M+H]⁺.

Стадия-3:

Раствор 6-бром-3-йод-1-метил-индазола (3 г, 8,90 ммоль), 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (7,43 г, 17,81 ммоль) в 1,4 диоксане (85 мл), воды (30 мл) при комнатной температуре дегазировали аргоном в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли трикалийфосфат (5,67 г, 26,71 ммоль) и палладий; трифенилфосфан (617,30 мг, 534,20 мкмоль) при той же температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 10 минут, и затем перемешивали при 110 °С в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией

(силикагель Davisil) с получением 6-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метил-индазола (1,5 г, 2,92 ммоль, 32,75% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 500,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору 6-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метил-индазола (1 г, 2,00 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (507,48 мг, 2,00 ммоль) в 1,4 диоксане (10 мл) добавляли ацетат калия (588,40 мг, 6,00 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 5 минут и к реакционной смеси добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий; железо (97,92 мг, 119,91 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 1 минуты, затем перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой на фильтре промывали диоксаном. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель Davisil, 40% этилацетат в петролейном эфире) с получением 3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (0,9 г, 1,52 ммоль, 75,94% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 548,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (369,00 мг, 1,00 ммоль) и 3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (0,5 г, 913,32 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия, гранулированный (378,69 мг, 2,74 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (40,10 мг, 54,80 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 минут при комнатной температуре и затем перемешивали при 85 °С в течение 3 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении при 45 °С с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель Davisil, 10% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (0,5 г, 682,09 мкмоль, 74,68% выход) в виде желтой смолистой жидкости. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 639,97 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-6:

Перемешиваемый раствор трет-бутил 4-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-2,6-дигидропиридин-1-карбоксилата (0,51 г, 798,50 мкмоль) в EtOAc (10 мл) и ТГФ (10 мл) дегазировали газообразным азотом в течение 10 минут и добавляли палладий на угле (934,73 мг, 8,78 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление шара) при комнатной температуре в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ТГФ (50 мл), и EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (0,35 г, 556,53 мкмоль, 69,70% выход) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 463,48 [M+H]⁺.

Стадия-7:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-пиперидин-1-карбоксилата (0,220 г, 475,69 мкмоль) в ДХМ (10,48 мл) добавляли ТФК (296,00 мг, 2,60 ммоль, 0,2 мл) при 0 °С и продолжали перемешивание в течение 4 часов при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, растворитель упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали в диэтиловом эфире (10 мл) и образовавшееся твердое вещество фильтровали и сушили с получением 3-[6-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-1-метил-индазол-3-ил]пиперидин-2,6-диона соли ТФК (0,180 г, 324,94 мкмоль, 68,31% выход) в виде твердого вещества серого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 363,43 [M+H]⁺.

Стадия-8:

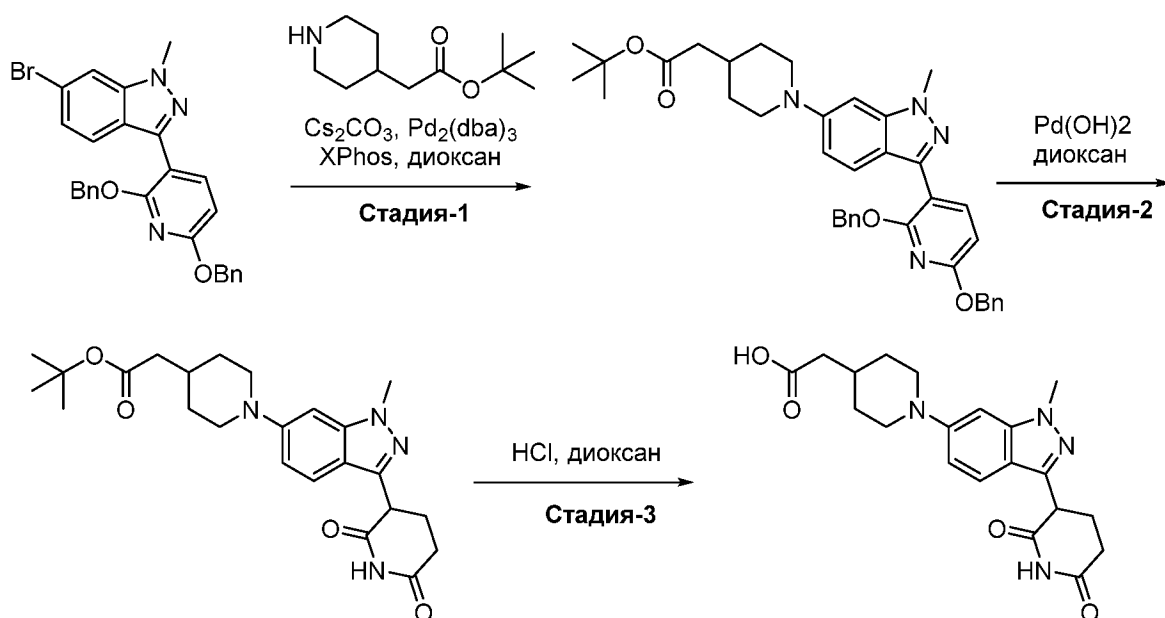
К раствору 3-[6-(3,3-дифтор-4-пиперидил)-1-метил-индазол-3-ил]пиперидин-2,6-диона (75 мг, 206,97 мкмоль) и трет-бутил 2-бромацетата (44,41 мг, 227,67 мкмоль, 33,39 мкл) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЭА (167,55 мг, 1,66 ммоль, 230,78 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. После расходования реагента, что было подтверждено ЖХ-МС, смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 1/1). Соединение трет-бутил 2-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетат (52 мг, 87,30 мкмоль, 42,18% выход) получали в

виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 477,2 [M+H]⁺.

Стадия-9:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[4-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетата (0,130 г, 272,81 мкмоль) в ДХМ (5 мл) в атмосфере азота, добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (311,07 мг, 2,73 ммоль, 210,18 мкл) при 0 °С и затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 25 °С. После завершения реакции, ДХМ упаривали в вакууме. Неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением 2-[4-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]уксусной кислоты (88 мг, 148,62 мкмоль, 54,48% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 421,80 [M+H]⁺.

Синтез 2-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

В герметично закрытой пробирке, в раствор 6-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиперидил)-1-метил-индазола (2 г, 3,68 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли трис(добензилиденацетон) дипалладия(0) (202,04 мг, 220,63 мкмоль) и X-Phos (175,30 мг, 367,72 мкмоль). Полученный раствор продували газообразным азотом в течение 20 минут, затем добавляли карбонат цезия (3,59 г, 11,03 ммоль). Герметично закрытую реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС и ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (200 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 40% этилацетат и 60% петролейный эфир) с получением трет-бутил 2-[1-[3-(2,6-

добензилокси-3-пиридил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]ацетата (1,82 г, 2,36 ммоль, 64,15% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 619,2 [M+H]⁺.

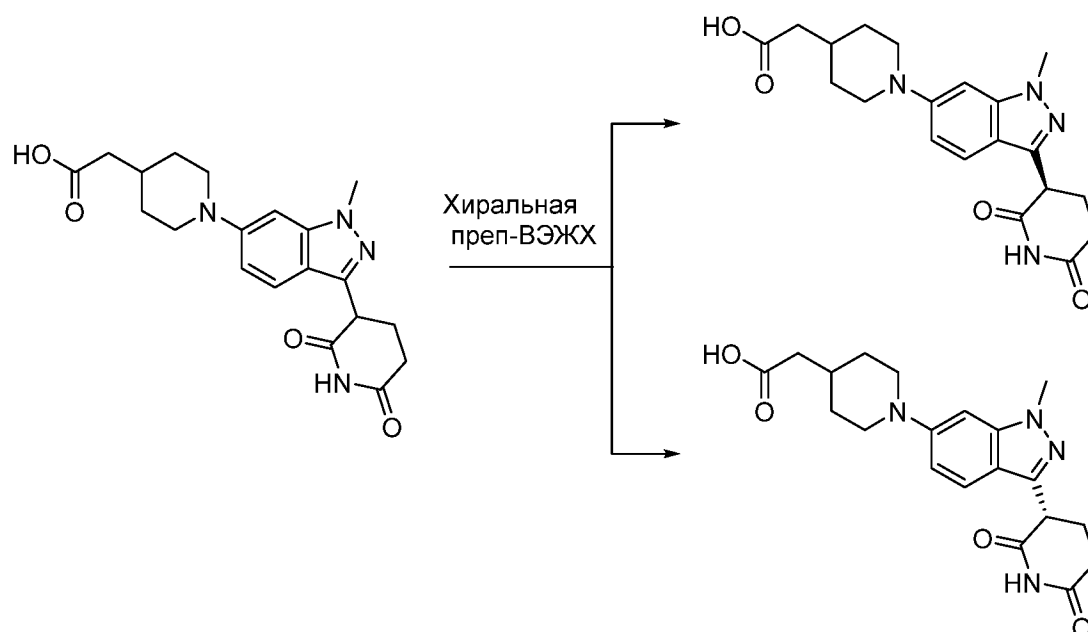
Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[1-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]ацетата (2 г, 3,23 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл), продуемый газообразным азотом, добавляли гидроксид палладия на угле, 20% масс. 50% воды (10,78 мг, 76,73 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (200 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта трет-бутил 2-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]ацетата (1,4 г, 3,03 ммоль, 93,80% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 441,2 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]ацетата (1,4 г, 3,03 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл), охлажденному до 0 °С, по каплям добавляли 4,0 М раствор хлороводорода в диоксане (757,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь непосредственно концентрировали, промывали гексаном (100 мл) и сушили с получением продукта HCl соли 2-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (1,25 г, 2,58 ммоль, 85,22% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 385,2 [M+H]⁺.

Синтез 2-[1-[3-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]уксусной кислоты и 2-[1-[3-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]уксусной кислоты



Хиральное разделение 2-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (500 мг, 1,30 ммоль) с помощью нормально-фазовой хиральной препаративной ВЭЖХ, давало 2-[1-[3-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]уксусную кислоту (120 мг, 305,10 мкмоль, 23,46% выход) и 2-[1-[3-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]уксусную кислоту (100 мг, 258,59 мкмоль, 19,88% выход) с использованием метода, описанного ниже.

Колонка: Chiralpak IC (250 x 21 мм) 5 мкм

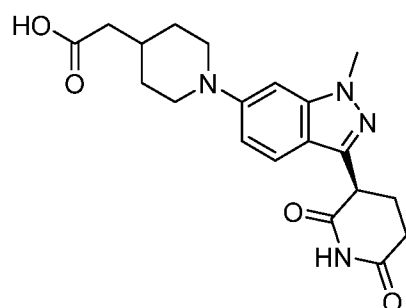
Подвижная фаза: ДХМ/ИПС: 60/40

Скорость потока: 18 мл/мин

время записи хроматограммы: 18,0 мин.

Длина волны: 250 нм

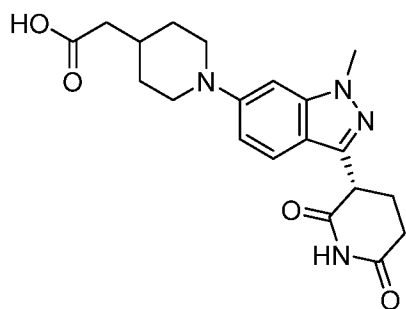
Раствор: ДКМ+ТФЭ



2-[1-[3-[(3R)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]уксусная кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,10 (уш.с., 1H), 10,85 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,84 (уш.с., 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,76 (д, $J=11,8$ Гц, 2H), 2,77-2,68 (м, 2H), 2,63-2,59 (м, 2H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 3H), 1,84-1,76 (м, 3H),

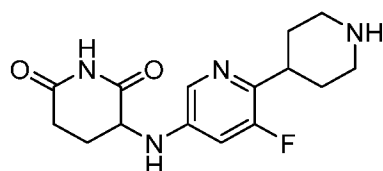
1,35-1,33 (м, 2H).



2-[1-[3-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]-1-метил-индазол-6-ил]-4-пиперидил]уксусная кислота

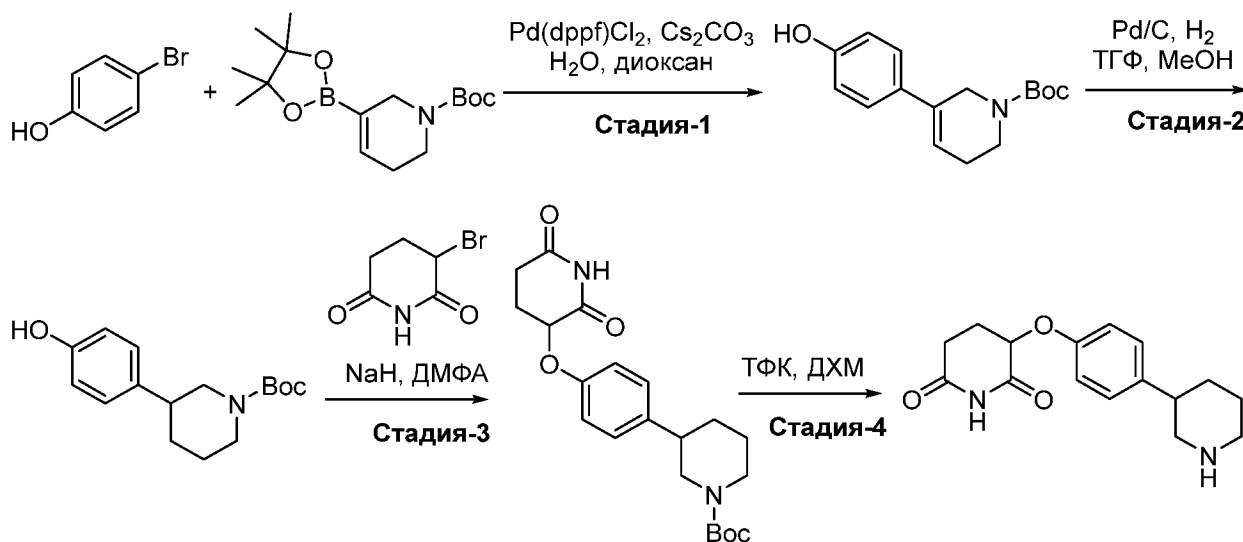
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,10 (уш.с., 1H), 10,85 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,84 (уш.с., 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,77-3,75 (м, 2H), 2,77-2,68 (м, 2H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 3H), 1,84-1,76 (м, 3H), 1,35-1,33 (м, 2H).

3-((5-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)амино)пиперидин-2,6-дион



Данное соединение получали согласно способу, описанному на странице 706 WO2021/127561A1.

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



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 4-бромфенола (5 г, 28,90 ммоль) в воде (2 мл) и диоксане (25 мл) добавляли трет-бутил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (8,94 г, 28,90 ммоль) и карбонат цезия (28,25 г,

86,70 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут, после добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (1,89 г, 2,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через небольшой слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом (2×150 мл), промывали водой (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-30% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил 5-(4-гидроксифенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,5 г, 14,38 ммоль, 49,76% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁻): *m/z* 274,32 [M - H]⁻.

Стадия-2:

В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору трет-бутил 5-(4-гидроксифенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,5 г, 9,08 ммоль) в ТГФ (10 мл), метанола (10 мл) добавляли 10% палладия на угле, влажный (2,50 г, 23,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 25 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% метанолом и дихлорметаном (70 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,4 г, 7,70 ммоль, 84,82% выход). ЖХМС (ЭС⁻): *m/z* 275,81 [M - H]⁻.

Стадия-3:

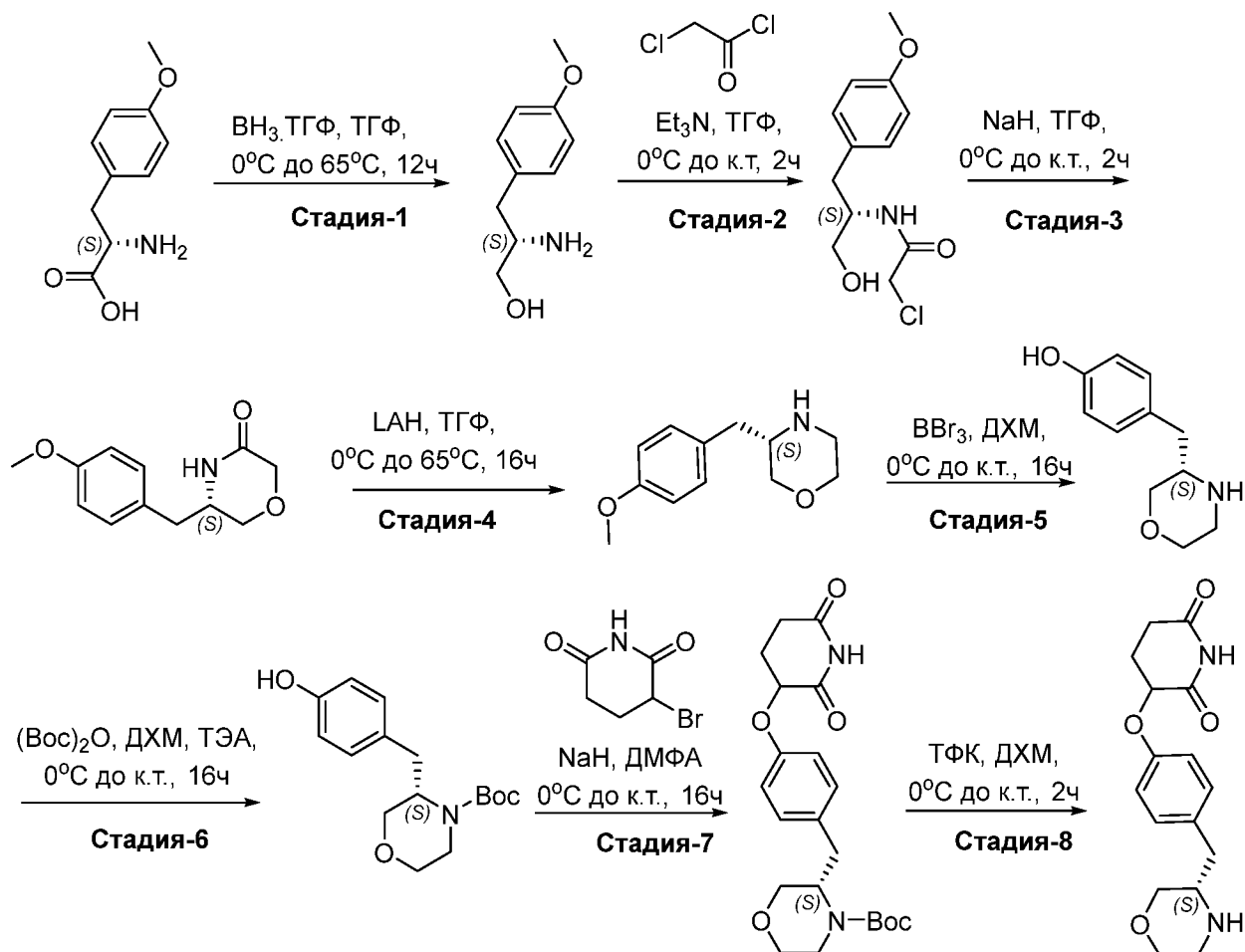
К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 7,21 ммоль) в ДМФА (50 мл) медленно добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (904,25 мг, 21,63 ммоль) при 0 °С. Раствор затем перемешивали при к.т. в течение 1 часа, после чего медленно добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (4,15 г, 21,63 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительных 6 часов. По завершении реакции реакционную смесь гасили ледяной водой (15 об.) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 об.). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *в вакууме*. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (Reveleris C18 80 г, 0-60% 0,05% гидрокарбоната аммония в воде/ACN) с получением трет-бутил 3-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 2,01 ммоль, 27,85% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁻): *m/z* 387,37 [M - H]⁻.

Стадия-4:

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

пиперидил)окси]фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,050 г, 128,71 мкмоль) в ДХМ (3,86 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (14,68 мг, 128,71 мкмоль, 9,92 мкл) и перемешивали при к.т. в течение 3 часов. По завершении реакции реакцию смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением 3-[4-(3-пиперидил)фенокси]пиперидин-2,6-диона (0,04 г, 94,44 мкмоль, 73,37% выход, соль ТФК) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 289,3 [M + H]⁺.

Синтез 3-[4-[(3S)-морфолин-3-ил]метил]фенокси]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

Перемешиваемый раствор (S)-2-амино-3-(4-метоксифенил)пропановой кислоты (40,0 г, 204,9 ммоль) в ТГФ (609,8 мл) охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли боран-тетрагидрофуран (1 М, 1,02 л). После добавления реакционной смеси позволяли перемешиваться при 65 °С в течение 12 часов. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляли метанолом при 0 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл) и экстрагировали 10% метанолом в ДХМ (3 × 250 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением

неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (200 мл) с получением (S)-2-амино-3-(4-метоксифенил)пропан-1-ола (18,5 г, 98,07 ммоль, 47,86% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 182,34 [M + H]⁺

Стадия-2:

Перемешиваемый раствор (S)-2-амино-3-(4-метоксифенил)пропан-1-ола (18,5, 102,08 ммоль) в ТГФ (800 мл) охлаждали до 0 °С, затем добавляли ТЭА (30,99 г, 606,24 ммоль, 42,68 мл) и по каплям добавляли хлорацетилхлорид, 98% (11,53 г, 102,08 ммоль, 8,14 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часа. После завершения реакции, реакцию концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (100 мл) с получением (S)-2-хлор-N-(1-гидрокси-3-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)ацетамида (4) (26 г, 30,1 ммоль, 29,49% выход) в виде твердого вещества оранжевого цвет. ЖХМС (ЭС⁻): m/z 256,33 [M - H]⁻

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору (S)-2-хлор-N-(1-гидрокси-3-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)ацетамида (18,0 г, 69,85 ммоль) в ТГФ (700 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (4,82 г, 209,54 ммоль) при 0 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часа. После завершения реакции реакцию гасили холодной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенный органический слой разделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (19 г), который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель Davisil) с использованием 50% этилацетата в петролейном эфире в виде элюента с получением (S)-5-(4-метоксибензил)морфолин-3-она (9,5 г, 42,94 ммоль, 61,48% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 222,2 [M + H]⁺

Стадия-4:

Перемешиваемый раствор (S)-5-(4-метоксибензил)морфолин-3-она (9,5 г, 42,94 ммоль) в ТГФ (200 мл) охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли алюмогидрид лития (2M, 150,28 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем нагревали при 65 °С в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию гасили холодным насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенный органический слой разделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (13 г), который растирали с диэтиловым эфиром с

получением (S)-3-(4-метоксибензил)морфолина (9,0 г, 37,38 ммоль, 86,05% выход) в виде смолистой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 208,24 [M + H]⁺

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору (S)-3-(4-метоксибензил)морфолина (9,0 г, 43,42 ммоль) в ДХМ (250 мл) по каплям добавляли трибромборан (1М, 219,17 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию смесь гасили холодным водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл) при 0 °С до рН=8. Основную смесь экстрагировали 10% метанолом в ДХМ (3 × 200 мл). Органический слой разделяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (100 мл) с получением (S)-4-(морфолин-3-илметил)фенола (7) (9,0 г, 39,3 ммоль, 39,30% выход) в виде коричневого смолистого масла. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 194,28 [M + H]⁺

Стадия-6:

К перемешиваемому раствору (S)-4-(морфолин-3-илметил)фенола (9,0 г, 46,57 ммоль) в ДХМ (200 мл) и ТЭА (7,07 г, 69,86 ммоль, 9,74 мл) по каплям добавляли трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбонат (10,16 г, 46,57 ммоль, 10,69 мл) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. После завершения реакции, в реакцию смесь добавляли холодную воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 200 мл). Органический слой разделяли и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного масла. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель Davisil) с использованием 30% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил (S)-3-(4-гидроксибензил)морфолин-4-карбоксилата (7,0 г, 23,06 ммоль, 49,5% выход) в виде бесцветного смолистого масла. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 292,70 [M + H]⁺

Стадия-7:

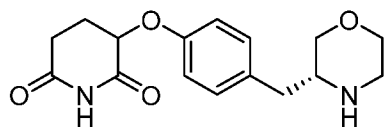
К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-3-(4-гидроксибензил)морфолин-4-карбоксилата (7,0 г, 23,86 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле (1,37 г, 59,65 ммоль) и перемешивали реакцию смесь при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (6,87 г, 35,79 ммоль) и перемешивали реакцию смесь при 28 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, реакцию смесь гасили холодным насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и реакцию смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенный органический слой разделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (10 г),

который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель Davisil) с использованием 30% этилацетата в петролейном эфире в виде элюента с получением трет-бутил (3S)-3-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензил)морфолин-4-карбоксилата (5,33 г, 13,09 ммоль, 54,86% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁻): m/z 403,31 [M – H]⁻

Стадия-8:

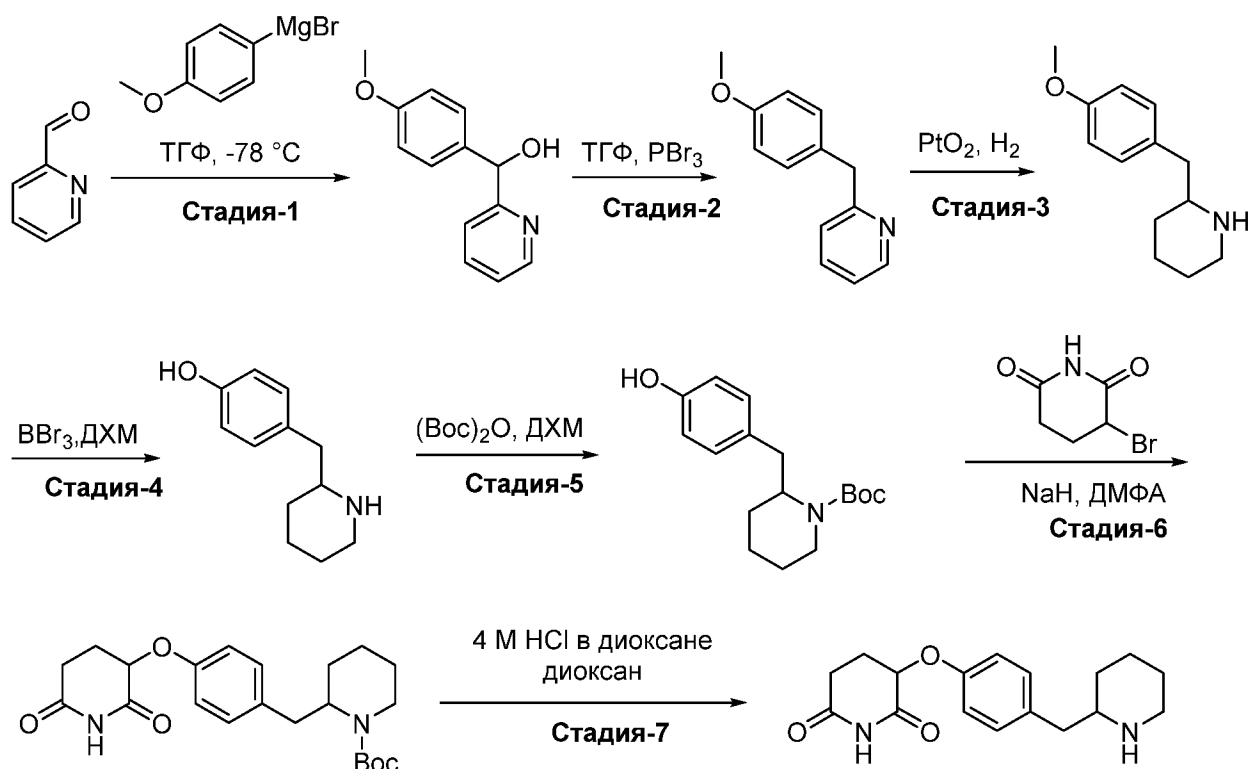
К перемешиваемому раствору трет-бутил (3S)-3-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)бензил)морфолин-4-карбоксилата (1,0 г, 2,47 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту, 99% (5,64 г, 49,45 ммоль, 3,81 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 2 ч. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1 г), который растирали с петролейным эфиром (50 мл) и пентаном (50 мл) с получением 3-[4-[[3-(3S)-морфолин-3-ил]метил]фенокси]пиперидин-2,6-диона (0,8 г, 704,22 мкмоль, 28,48% выход, HCl соль) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 305,39 [M + H]⁺

3-[4-[[3-(3R)-морфолин-3-ил]метил]фенокси]пиперидин-2,6-дион



Данное соединение получали в основном после синтеза 3-[4-[[3-(3S)-морфолин-3-ил]метил]фенокси]пиперидин-2,6-диона, с использованием (2R)-2-амино-3-(4-метоксифенил)пропановой кислоты в качестве исходного вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 305,19 [M + H]⁺.

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



Стадия-1:

К раствору пиридин-2-карбальдегида (25 г, 233,41 ммоль) в ТГФ (500 мл) по каплям добавляли бром-(4-метоксифенил)магний (1 М, 350,11 мл, 350 ммоль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (500 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Смесь концентрировали *в вакууме* и растирали с пентаном с получением (4-метоксифенил)-(2-пиридил)метанола (35 г, 139,66 ммоль, 59,84% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭС^+): m/z 238,18 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

Стадия-2:

К смеси (4-метоксифенил)-(2-пиридил)метанола (35 г, 162,60 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли трибромид фосфора (132,05 г, 487,81 ммоль, 45,85 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, а затем нагревали при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 4 часов. После завершения реакции после охлаждения на ледяной бане реакцию гасили добавлением воды. рН смеси довели до значения 11 добавлением насыщенного карбоната натрия и затем смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *в вакууме*. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на 100-200 меш силикагель (гексан: $\text{AcOEt} = 3:1$) с получением 2-[(4-метоксифенил)метил]пиридина (18 г, 65,38 ммоль, 40,21% выход) в

виде бледно-желтого масла. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 200,19 [M + H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 2-[(4-метоксифенил)метил]пиридина (18 г, 90,34 ммоль) в уксусной кислоте (180 мл) добавляли диоксид платины (2,05 г, 9,03 ммоль) и гидрировали в шейкере Парра при давлении 30 фунтов на квадратный дюйм в течение 48 ч. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через целит и слой целита промывали этилацетатом (500 мл) и концентрировали с получением неочищенного соединения 2-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин (18 г, 75,93 ммоль, 84,05% выход) в виде бледно-коричневого масла. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 206,13 [M + H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору 2-[(4-метоксифенил)метил]пиперидина (9 г, 43,84 ммоль) в ДХМ (90 мл), добавляли трибромборан (1,0 М, 87,68 мл) при к.т. и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После расходования исходного вещества реакционную смесь гасили метанолом при 0 °С и перемешивали в течение 30 мин. Затем его концентрировали с получением неочищенного продукта, который суспендировали с целитом и очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (0,1% ФК в воде: ACN, 80 г Reveleris C18) и концентрировали с получением 4-(2-пиперидилметил)фенола (4,5 г, 19,29 ммоль, выход 44,01%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 192,33 [M + H]⁺.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору 4-(2-пиперидилметил)фенола (4,5 г, 23,53 ммоль) в метаноле (5 мл), ДХМ (40 мл) добавляли триэтиламин (11,90 г, 117,64 ммоль, 16,40 мл) при 0°С и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (6,16 г, 28,23 ммоль, 6,48 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. После расходования исходного вещества смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), экстрагировали ДХМ (100 мл × 2) и концентрировали с получением неочищенного вещества, который растирали с диэтиловым эфиром с получением трет-бутил 2-[(4-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (3,2 г) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁻): m/z 290,34 [M - H]⁻.

Стадия-6:

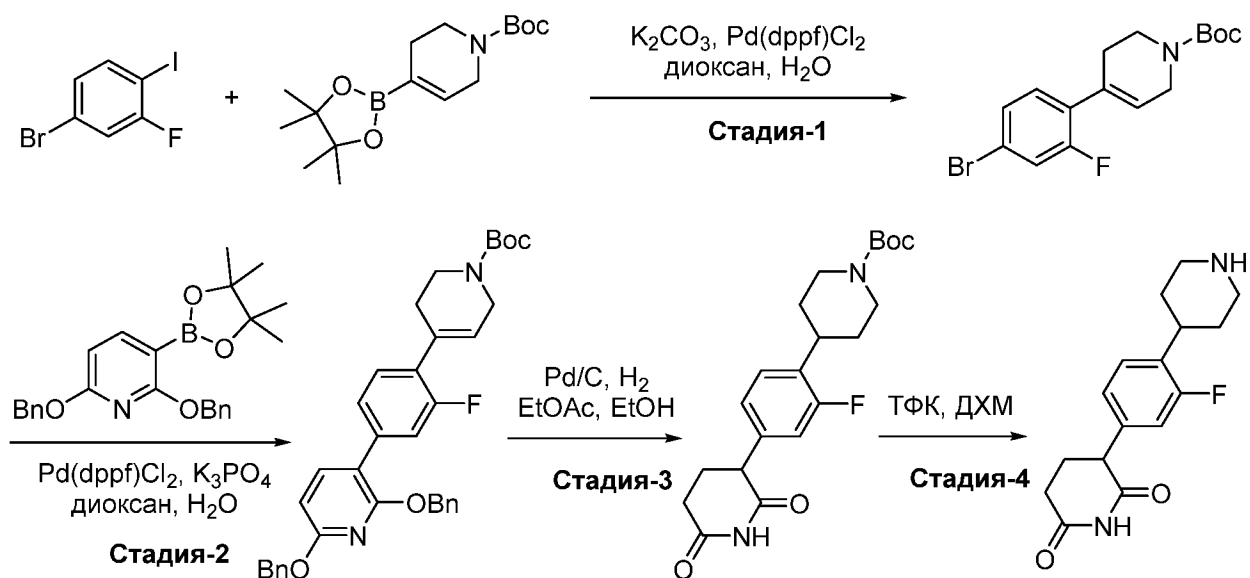
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[(4-гидроксифенил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (5,7 г, 19,56 ммоль) в ДМФА (30 мл), медленно добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1,12 г, 48,90 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30-40 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и медленно добавляли порциями 3-бромпиперидин-2,6-дион (5,63 г,

29,34 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию смесь гасили ледяным насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом ($2 \times 200 \text{ мл}$). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель Davisil) с использованием 40% EtOAc в петролейном эфире в виде элюента с получением трет-бутил 2-[[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (5,07 г, 12,25 ммоль, 62,63% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС^+): m/z 347,32 [$\text{M} - \text{трет}\text{Bu} + \text{H}$] $^+$

Стадия-7:

К раствору трет-бутил 2-[[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (600 мг, 1,49 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (10 мл) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (80 мл) с получением 3-[4-(2-пиперидилметил)фенокси]пиперидин-2,6-диона (450 мг, 1,14 ммоль, 76,19% выход, HCl соль) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС^-): m/z 303,26 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

3-(3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион



Стадия-1:

К раствору 4-бром-2-фтор-1-йодбензола (10,0 г, 33,23 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (10,28 г, 33,23 ммоль) в диоксане (918,58 мкл) мл) и воде (367,43 мкл) добавляли карбонат калия (13,78 г, 99,70 ммоль) при к.т. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (2,43 г, 3,32

ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут и перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля Davisil и 7% этилацетата в петролейном эфире в виде элюента с получением трет-бутил 4-(4-бром-2-фтор-фенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (6,5 г, 18,25 ммоль, 54,90% выход) в виде бесцветного полутвердого вещества.

Стадия-2:

К раствору трет-бутил 4-(4-бром-2-фтор-фенил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (3,0 г, 8,42 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (5,27 г, 12,63 ммоль) в диоксане (24 мл) и воде (6 мл) добавляли фосфат калия трехосновный безводный (5,36 г, 25,26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (616,21 мг, 842,15 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут, а затем перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля Davisil и 5% этилацетата в петролейном эфире в виде элюента с получением трет-бутил 4-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-фтор-фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (2,25 г, 2,76 ммоль, 32,72% выход) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 567 [M + H]⁺.

Стадия-3:

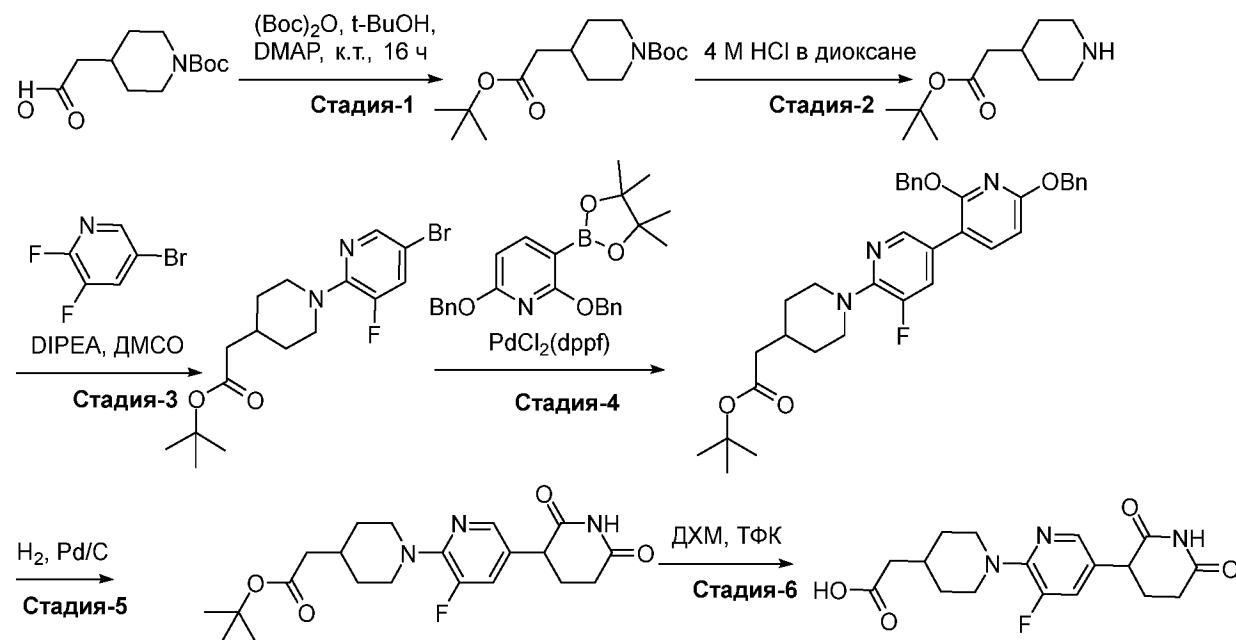
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[4-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-фтор-фенил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (2 г, 3,53 ммоль) в этаноле (10 мл) и этилацетата (10 мл) добавляли 10% палладия на угле (4 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление шара) в течение 16 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фтор-фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,08 ммоль, 59,07% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 389 [M - H]⁻.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фтор-фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,56 ммоль) в ДХМ (10 мл), добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,96 г, 25,96 ммоль, 2 мл) и перемешивали в течение 4 часов при

0-25 °С. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое промывали диэтиловым эфиром с получением 3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона (0,9 г, 1,96 ммоль, 76,48% выход, соль ТФК) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 291 [M + H]⁺.

Синтез 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил) уксусной кислоты (50 г, 205,51 ммоль) в трет-бутиловом спирте (500 мл) добавляли DMAP (2,51 г, 20,55 ммоль) и по каплям добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (53,82 г, 246,61 ммоль, 56,60 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После полного расходования исходного вещества избыток трет-бутилового спирта упаривали в вакууме, остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-10% EtOAc в петролейном эфире в виде элюента с получением трет-бутил 4-(2-трет-бутоксикарбонил-2-оксо-этил)пиперидин-1-карбоксилата (35 г, 111,05 ммоль, 54,04% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 3,89 (д, *J* = 13,6 Гц, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,12 (д, *J* =

7,2 Гц, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,55 (м, 2H), 1,38 (с, 18 H), 0,99 (м, 2H).

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (20 г, 66,80 ммоль) в диоксане (725,25 мл) по каплям добавляли раствор хлороводорода 4,0 М в диоксане (83,50 мл) при 0°C в течение 15 минут, полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при 0 °С. После израсходования исходного вещества избыток диоксана выпаривали с получением твердого соединения, которое растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) с получением трет-бутил 2-(4-пиперидил) ацетата (12 г, 48,36 ммоль, 72,39% выход, HCl соль). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,87 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 3,21 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 1,92 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,40 (м, 10H).

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(4-пиперидил) ацетата (3 г, 12,73 ммоль, HCl соль) и 5-бром-2,3-дифтор-пиридина (2,47 г, 12,73 ммоль) в ДМСО (13,15 мл) по каплям добавляли N, N-диизопропилэтиламин (8,22 г, 63,63 ммоль, 11,08 мл) при 120 °С и перемешивали в течение 4 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-15% EtOAc в петролейном эфире в виде элюента с получением трет-бутил 2-[1-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]ацетата (3 г, 7,67 ммоль, 60,31% выход). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 373,55 [M + H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[1-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил] ацетата (3 г, 8,04 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридина (3,24 г, 8,04 ммоль) в смеси воды (5 мл) и диоксана (25 мл) добавляли карбонат цезия (7,86 г, 24,11 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 минут, после в реакционную смесь добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия(II) дихлорид (589,53 мг, 802,96 мкмоль) и нагревали при 80 °С в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, который очищали с помощью колоночной хроматографии на

силикагеле (100-200 меш) с использованием 5-10% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением трет-бутил 2-[1-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетата (2 г, 3,05 ммоль, 37,94% выход) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 584,4 [M + H]⁺.

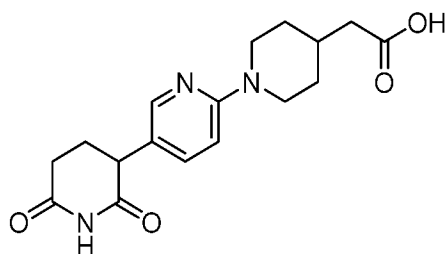
Стадия-5:

К раствору трет-бутил 2-[1-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил] ацетата (2 г, 3,43 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли палладий 10% на угле (1,46 г, 13,71 ммоль, 50% влажности), полученную смесь гидрировали H₂ (под давлением шара) и энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом, фильтрат концентрировали и сушили в высоком вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали растиранием с диэтиловым эфиром (10 мл) с получением трет-бутил 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил] ацетата **8** (800 мг, 1,89 ммоль, 55,28% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 406,3 [M + H]⁺.

Стадия-6:

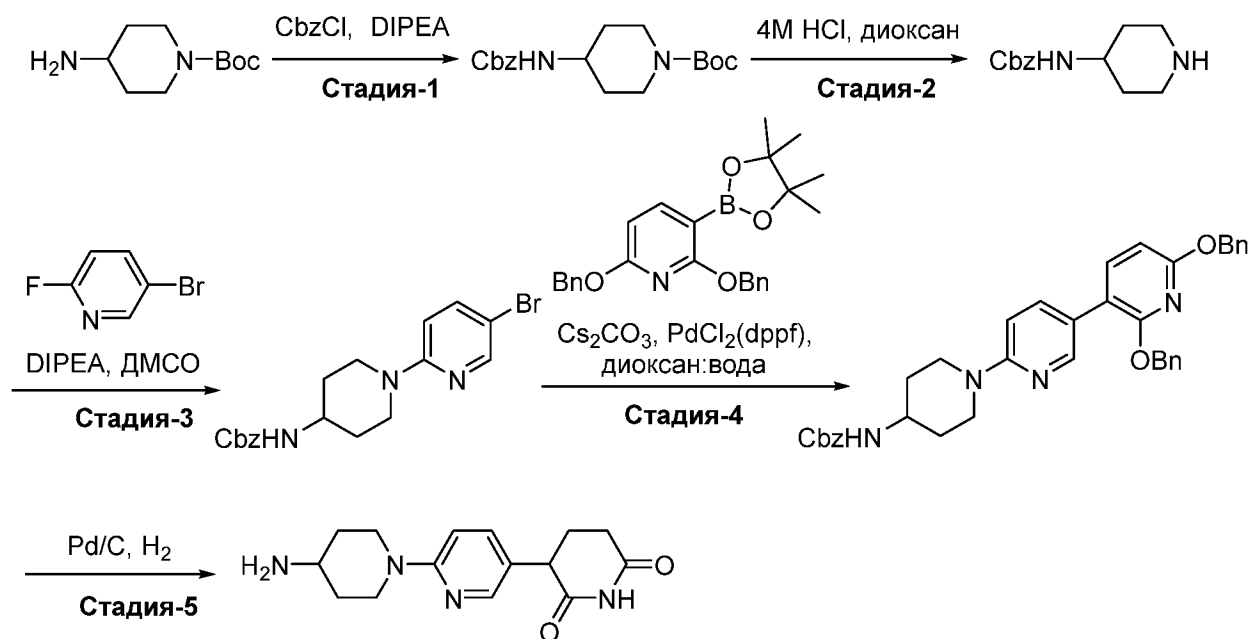
Перемешиваемый раствор) трет-бутил 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил] ацетата (0,300 г, 739,90 мкмоль) в ДХМ (1,62 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли ТФК (843,65 мг, 7,40 ммоль, 570,04 мкл) в течение 5 минут с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 ч. После расходования исходного вещества реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали совместной перегонке с толуолом (10 мл). Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (2 × 10 мл) с получением 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил] уксусной кислоты (0,250 г, 492,95 мкмоль, 66,62% выход, соль ТФК) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 350,50 [M + H]⁺.

2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-4-пиперидил]уксусная кислота



Данное соединение было получено в основном после синтеза 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил] уксусной кислоты, с использованием 5-бром-2-фтор-пиридина на Стадии-3 вместо 5-бром-2,3-дифторпиридина. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 332,35 [M + H]⁺.

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



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 24,97 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли DIPEA (9,68 г, 74,90 ммоль, 13,05 мл) бензилкарбохлоридат (5,11 г, 29,96 ммоль, 4,26 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 25 °С в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь гасили раствором гидрокарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×250 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагеля 100-200 меш и 10-100% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением трет-бутил-4-(бензилоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилата (8,5 г, 21,61 ммоль, 86,54% выход). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 235,19 [M + H]⁺.

Стадия-2:

К раствору трет-бутил 4-(бензилоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилата (8,5 г, 25,42 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляли 4,0 М HCl в диоксане (85 мл) при 0 °С в течение 5 минут с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали совместной перегонке с толуолом (10 мл) и диэтиловом эфире (20 × 5 мл) с получением бензил N-(4-пиперидил)карбамата **3** (5,5 г, 19,91 ммоль, 78,32% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 235,20 [M + H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору бензил N-(4-пиперидил)карбамата (3,38 г, 12,50 ммоль, HCl соль) и 5-бром-2-фтор-пиридина (2 г, 11,36 ммоль, 1,17 мл) в ДМСО (15 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,41 г, 34,09 ммоль, 5,94 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество фильтровали в вакууме, получая бензил-N-[1-(5-бром-2-пиридил)-4-пиперидил]карбамат (3,3 г, 7,86 ммоль, выход 69,20%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 390,52 [M + H]⁺.

Стадия-4:

К раствору N-[1-(5-бром-2-пиридил)-4-пиперидил]карбамата (1 г, 2,56 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина в смеси диоксана (7,5 мл) и воды (2,5 мл) добавляли карбонат цезия (2,50 г, 7,69 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли PdCl₂(dppf) ДХМ (313,87 мг, 384,35 мкмоль), полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, 10-20% этилацетат в гексане) с получением бензил N-[1-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-4-пиперидил]карбамата (1 г, 1,38 ммоль, 53,92% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 601,69 [M + H]⁺.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору бензилового N-[1-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-4-пиперидил]карбамата (1,25 г, 2,08 ммоль) в смеси этилацетата (15 мл), ТГФ (3 мл) и этанола (2 мл) порциями добавляли палладий, 10% на угле (2,5 г, 23,49 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали в атмосфере водорода (давление шара) при комнатной температуре в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в высоком вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-[6-(4-амино-1-пиперидил)-3-пиридил]пиперидин-2,6-диона (0,25 г, 0,86 ммоль, 41% выход).

Способ преп-ВЭЖХ:

Колонка: KINETEX C18 5 мкм (21,2x250 мм)

Подвижная фаза (А): 5 мм ацетат аммония в H₂O

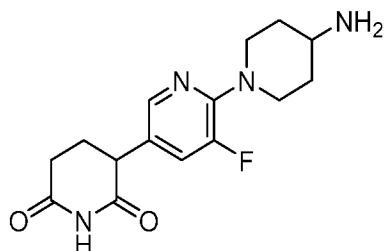
Подвижная фаза (В): 100% Ацетонитрил

Скорость потока: 18 мл/мин

Градиент (время %B): 0/2, 3/2, 10/20, 12/20, 12,1/100, 16/100, 16,1/2, 18/2

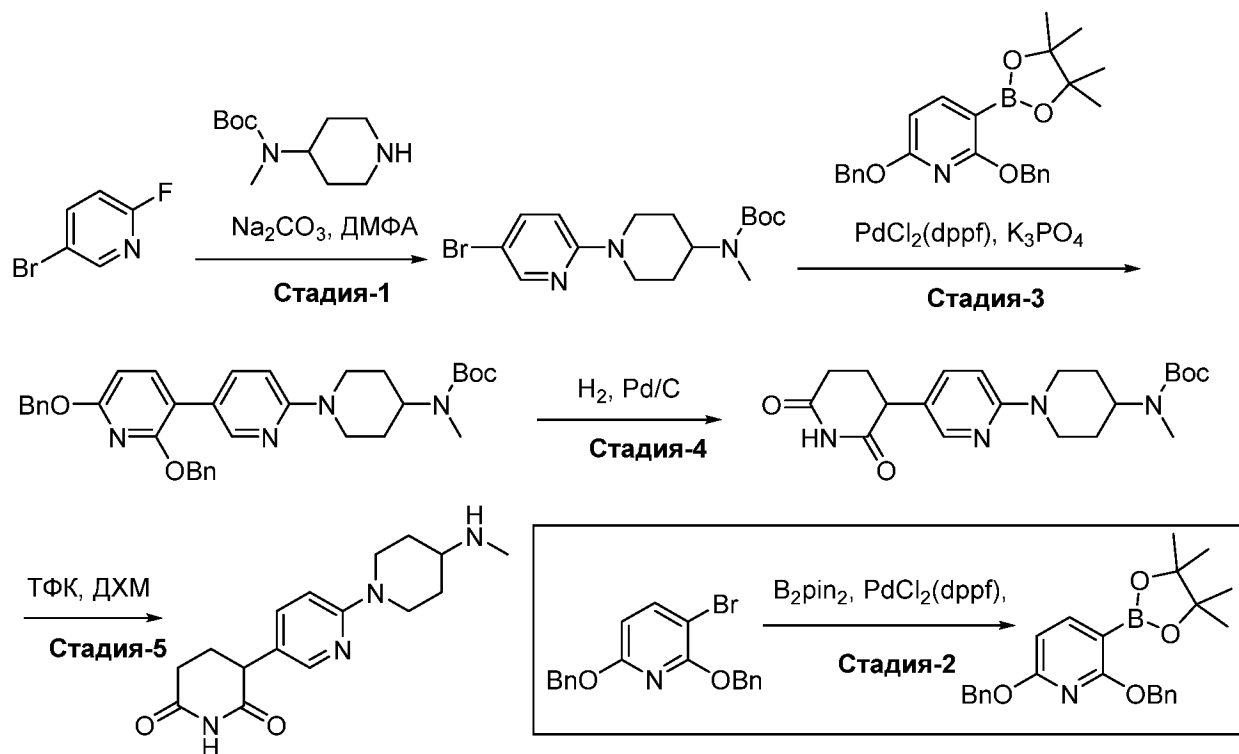
ЖХМС (ЭС⁺): m/z 289,19 [M + H]⁺.

3-[6-(4-амино-1-пиперидил)-5-фтор-3-пиридил]пиперидин-2,6-дион



Полученное соединение получали в основном после синтеза 3-[6-(4-амино-1-пиперидил)-3-пиридил]пиперидин-2,6-диона, с использованием 5-бром-2,3-дифтор-пиридина на Стадии-3 вместо 5-бром-2-фтор-пиридина. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 307,3 [M + H]⁺.

Синтез 3-[6-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-3-пиридил] пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

Во флакон для микроволнового нагрева емкостью 10 мл загружали 5-бром-2-фторпиридин (2 г, 11,36 ммоль, 1,17 мл), трет-бутил-N-метил-N-(4-пиперидил)карбамат (2,56 г, 11,93 ммоль), карбонат натрия (3,01 г, 28,41 ммоль) и ДМФ (30,60 мл). Реакционный флакон герметично закрывали и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 2 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли 30 мл EtOAc. Затем смесь промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с использованием 100-200 меш силикагеля и 0-50% этилацетата в петролейном эфире в виде элюента с получением трет-бутил N-[1-(5-бром-2-пиридил)-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (3,2 г, 8,47 ммоль, 74,52% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 372,38 [M + H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 2,6-добензилокси-3-бром-пиридина (15 г, 40,51 ммоль) в 1,4 диоксане (151,86 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (15,43 г, 60,77 ммоль) и ацетат калия (9,94 г, 101,29 ммоль). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут и добавляли циклопентил(дифенил)фосфан дихлорметан дихлорпалладий железо (3,31 г, 4,05 ммоль) и нагревали до 100 °С в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества, реакцию смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (150 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагеля (230-400 меш) и 0-10% EtOAc в петролейном эфире в виде элюента с получением 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридина (9 г, 16,61 ммоль, 40,99% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 418,45 [M + H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-(5-бром-2-пиридил)-4-пиперидил]-N-метил-карбамата **3** (0,5 г, 1,35 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридина **5** (845,24 мг, 2,03 ммоль) в смеси диоксана (5 мл) и воды (1 мл) добавляли калий фосфат трехосновный безводный (859,88 мг, 4,05 ммоль) при комнатной температуре. Смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли циклопентил(дифенил)фосфан дихлорпалладия железа (98,71 мг, 135,03 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя силикагель (230-400 меш) и 10% этилацетат в петролейном эфире в виде элюента с получением трет-бутил N-[1-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,3 г, 413,28 мкмоль, 30,61% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 581,6 [M + H]⁺.

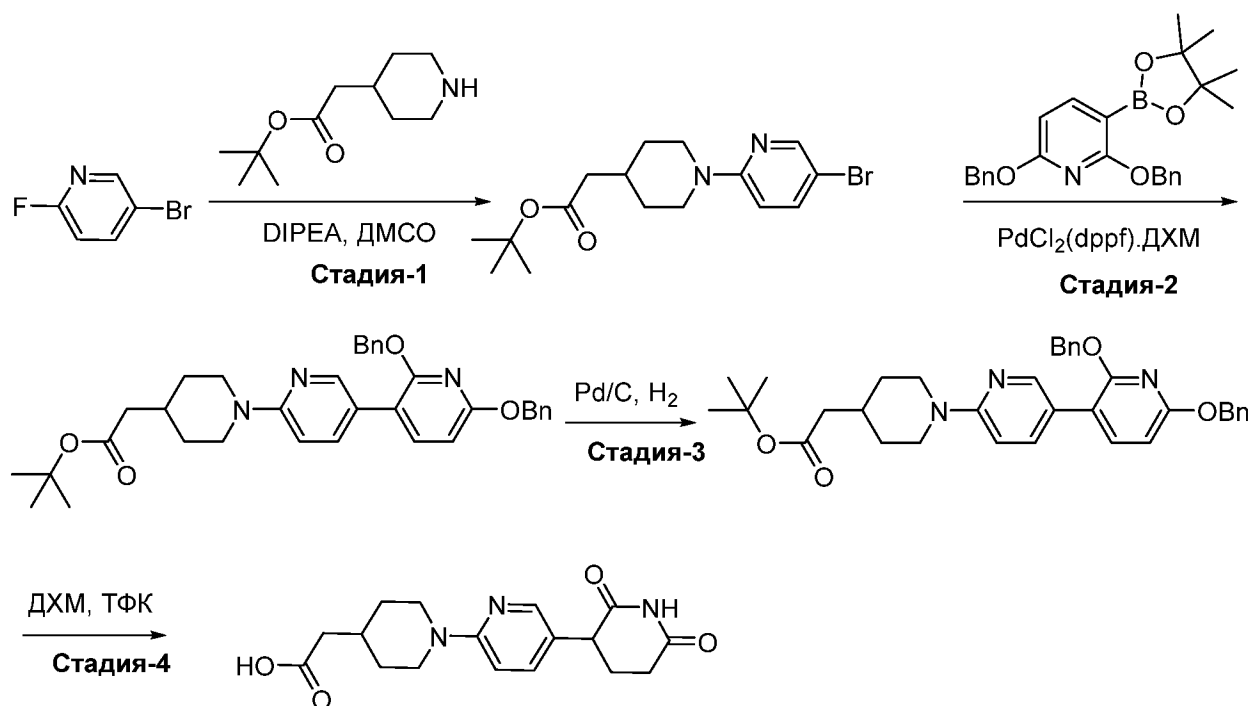
Стадия-4:

К перемешиваему раствору трет-бутил N-[1-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,3 г, 516,60 мкмоль) в смеси этилацетата (20 мл), ТГФ (5 мл) и этанола (2 мл) порциями добавляли 10% палладия на угле (274,89 мг, 2,58 ммоль), реакционную смесь энергично перемешивали в атмосфере водорода (давление шара) при комнатной температуре в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом и ТГФ. Фильтрат концентрировали и сушили в высоком вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагеля (100-200 меш) и 0-100% EtOAc в петролейном эфире в виде элюента с получением трет-бутил N-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,12 г, 283,72 мкмоль, 54,92% выход) в виде твердого вещества не совсем коричневого цвета. ЖХМС (ЭС⁻): m/z 401,27 [M - H].

Стадия-5:

К раствору трет-бутил N-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-4-пиперидил]-N-метил-карбамата (0,1 г, 248,46 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (95,71 мкл, 1,24 ммоль) при 0 °С в течение 1 минуты с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали совместной перегонке с толуолом (10 мл) и диэтиловом эфире (10 мл) с получением 3-[6-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-3-пиридил] пиперидин-2,6-диона (70 мг, 199,25 мкмоль, 80,20% выход, соль муравьиной кислоты) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 303,16 [M + H]⁺.

Синтез 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-4-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(4-пиперидил) ацетата (5 г, 25,09 ммоль) и 5-бром-2-фтор-пиридина (4,01 г, 22,81 ммоль, 2,35 мл) в ДМСО (40 мл) по каплям добавляли N, N-диизопропилэтиламин (8,84 г, 68,43 ммоль, 11,92 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 120 °С и перемешивали при данной температуре в течение 4 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 4). Объединенные органические слои промывали холодным насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-[1-(5-бром-2-пиридил)-4-пиперидил]ацетата (5,5 г, 14,24 ммоль, 62,45% выход). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 355,3 [M + H]⁺

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридина (7,05 г, 16,89 ммоль) и трет-бутил 2-[1-(5-бром-2-пиридил)-4-пиперидил] ацетата (5 г, 14,07 ммоль) в смеси воды (2 мл) и диоксана (15 мл) добавляли карбонат цезия (13,76 г, 42,22 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (918,74 мг, 1,13 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с

получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель Davisil) с использованием 25% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением метил 2-[1-[5-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетата (2,4 г, 3,76 ммоль, 26,71% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 566,6 [M + H]⁺

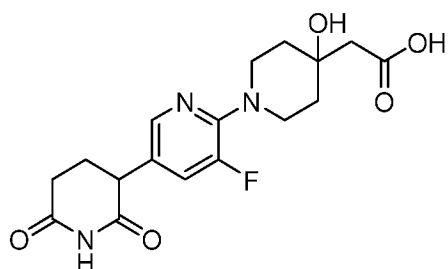
Стадия-3:

Перемешиваемый раствор трет-бутил 2-[1-[5-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетата (0,1 г, 176,77 мкмоль) в этилацетате (0,5 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. Добавляли Pd/C (0,1 г, 176,77 мкмоль) и реакционную смесь энергично перемешивали в атмосфере водорода (давление шара) при комнатной температуре в течение 16 часов. После расходования исходного вещества реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (10 мл) с получением трет-бутил 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетата (0,04 г, 102,20 мкмоль, 57,82% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 388,58 [M + H]⁺

Стадия-4:

Раствор трет-бутил 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетата (0,030 г, 77,43 мкмоль) в ДХМ (998,13 мкл) охлаждали до 0 °С при перемешивании. Трифторуксусную кислоту (8,83 мг, 77,43 мкмоль, 5,96 мкл) добавляли по каплям в течение 5 минут с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (0,009 г, 23,36 мкмоль, 30,17% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 332,5 [M + H]⁺.

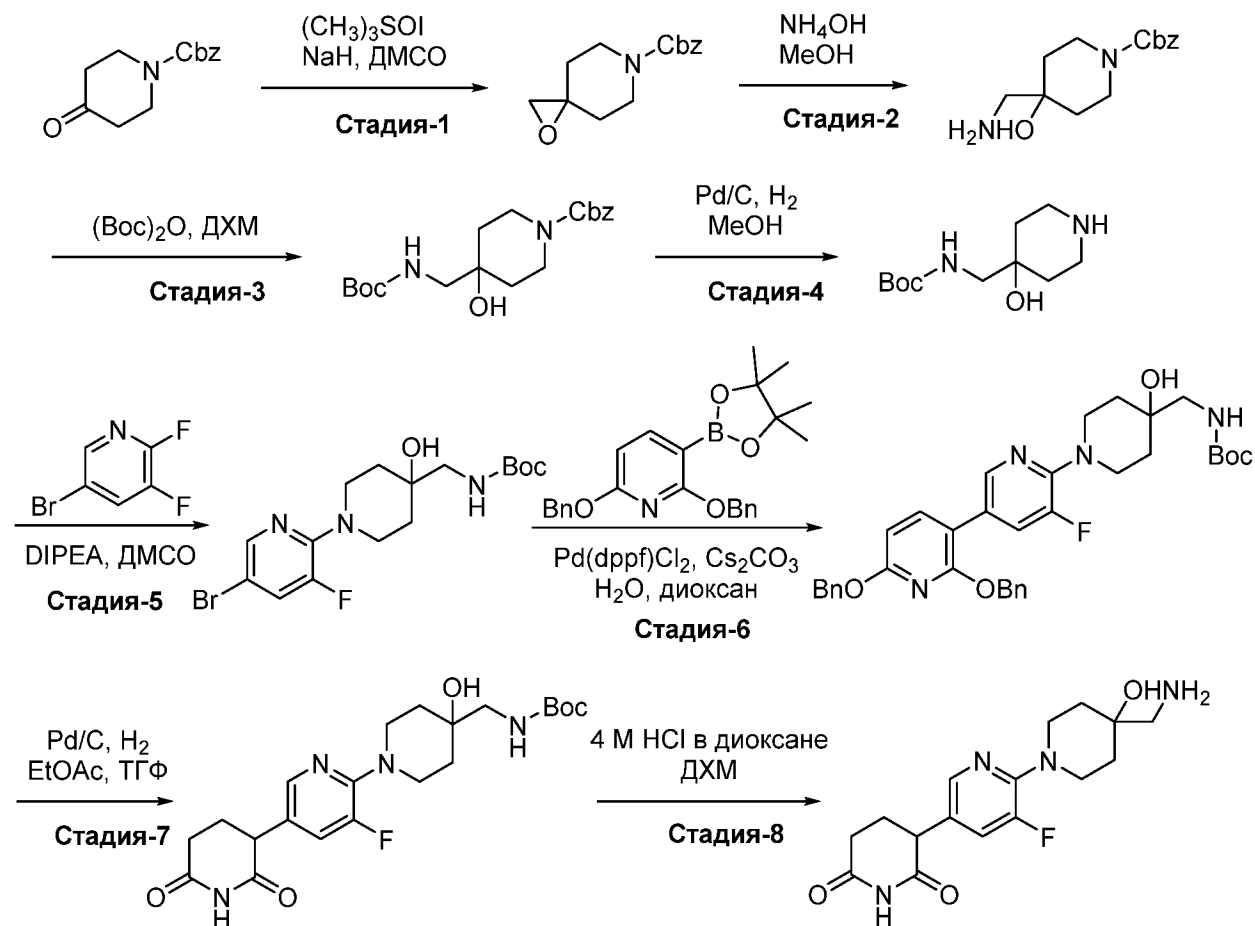
2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусная кислота



Данное соединение было получено в основном после синтеза 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-

пиперидил)-2-пиридил]-4-пиперидил]уксусной кислоты, с использованием трет-бутил 2-(4-гидрокси-4-пиперидил) ацетата и 5-бром-2,3-дифтор-пиридина в качестве исходных веществ. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 366,11 [M + H]⁺.

Синтез 3-[6-[4-(аминометил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-5-фтор-3-пиридил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

Раствор гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (6,41 г, 278,66 ммоль, 4,64 мл) и иодида триметилсульфоксония, 98+% (51,89 г, 235,79 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 10 °С в течение 10 мин. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением бензил 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (50 г, 74,81 ммоль, 34,90% выход) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 248,17 [M + H]⁺

Стадия-2:

Раствор бензил 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (51 г, 206,24 ммоль) и гидроксида аммония, 28% раствор (550,80 г, 15,71 моль, 612,00 мл) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 10°С в течение 10 минут. После завершения реакции, реакционную

смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением бензил 4-(аминометил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (51 г, 94,54 ммоль, 45,84% выход) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 265,59 [M + H]⁺

Стадия-3:

Раствор бензил 4-(аминометил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (60 г, 227,00 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбоната (49,54 г, 227,00 ммоль, 52,09 мл) в ДХМ (77,9 мл) перемешивали при 10 °С в течение 10 минут. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×200). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением бензил 4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (60 г, 74,09 ммоль, 32,64% выход) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 265,2 [M + H]⁺

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору бензил 4-[(трет-бутоксикарбониламино)метил]-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (60 г, 164,64 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (17,52 г, 164,64 ммоль) и перемешивали при к.т. в атмосфере водорода в течение 16 часов. По завершении реакции, реакцию смесь фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил N-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]карбамата (31 г, 123,84 ммоль, 75,22% выход) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 231,25 [M + H]⁺

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(4-гидрокси-4-пиперидил)метил]карбамата (6,53 г, 28,35 ммоль) и 5-бром-2,3-дифтор-пиридина (5 г, 25,78 ммоль) в ДМСО (47,88 мл) по каплям добавляли N,N-диизопропилэтиламин (9,99 г, 77,33 ммоль, 13,47 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 120 °С в течение 4 часов. После завершения реакции ее гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100×4 мл). Объединенный органический слой промывали холодным насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил N-[[1-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]карбамата (5,8 г, 13,49 ммоль, 52,32% выход). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 203,0 [M + H]⁺

Стадия-6:

К раствору трет-бутил N-[[1-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-4-гидрокси-4-

пиперидил]метил]карбамата (5 г, 12,37 ммоль) и 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (7,74 г, 18,55 ммоль) в воде (2 мл) и диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (12,09 г, 37,10 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (807,37 мг, 989,43 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут и перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля Davisil и 25% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением трет-бутил N-[[1-[5-(2,6-добензилокси-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиперидил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]карбамата (4 г, 4,95 ммоль, 39,99% выход) в виде желтой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 615,4 [M + H]⁺

Стадия-7:

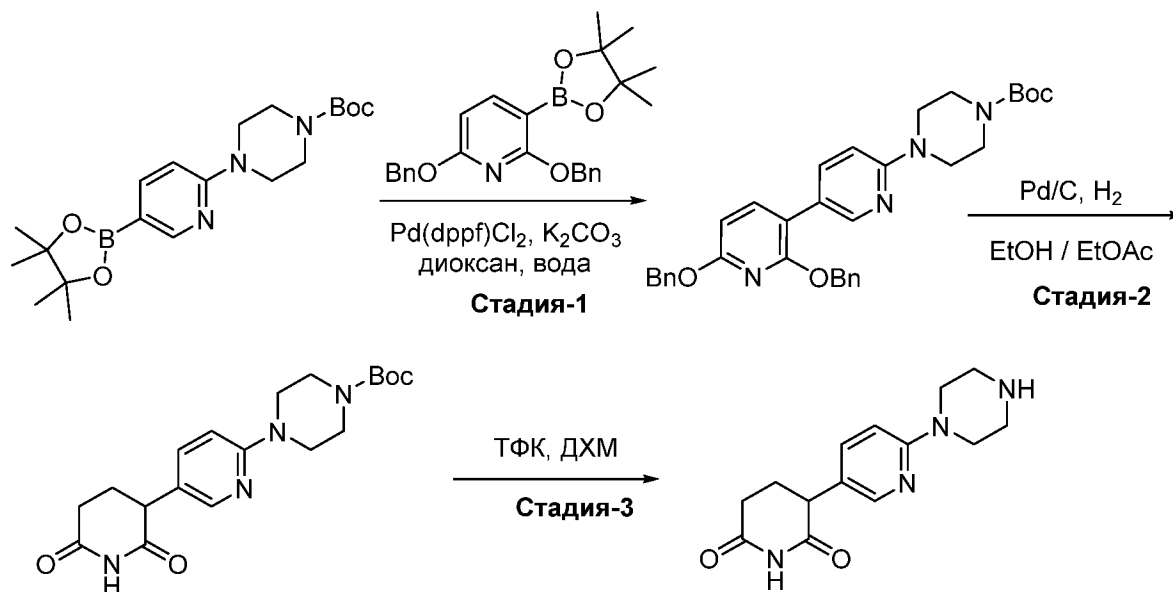
Перемешиваемый раствор трет-бутил N-[[1-[5-(2,6-добензилокси-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиперидил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]карбамата (2 г, 3,25 ммоль) в EtOAc (10 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. Добавляли 10% палладия на угле (346,25 мг, 3,25 ммоль) при 25 °С и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ТГФ: EtOAc (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое промывали диэтиловым эфиром с получением трет-бутил N-[[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиперидил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]карбамата (0,750 г, 1,62 ммоль, 49,64% выход) в виде синего твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 437,4 [M + H]⁺

Стадия-8:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиперидил]-4-гидрокси-4-пиперидил]метил]карбамата (0,8 г, 1,83 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли 4,0 М раствор хлористого водорода в диоксане (8 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 3-[6-[4-(аминометил)-4-гидрокси-1-пиперидил]-5-фтор-3-пиперидил]пиперидин-2,6-диола (0,6 г, 1,51 ммоль, 82,54% выход, HCl

соль) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 337,35 [M + H]⁺

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



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (CAS# 496786-98-2) (5,3 г, 13,61 ммоль,) и 2,6-добензилокси-3-бром-пиридина (4,20 г, 11,35 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воды (25 мл) добавляли гидрокарбонат калия (3,14 г, 22,69 ммоль) и продували газообразным азотом в течение 15 минут. Затем добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; добавляли железо (415,07 мг, 567,26 мкмоль) и продували газообразным азотом в течение дополнительных 5 минут. Реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (230-400 меш силикагель, 15% этилацетат / петролейный эфир в виде элюента) с получением трет-бутил 4-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (4,5 г, 6,92 ммоль, 61,00% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 553,84 [M + H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 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 (уш.с., 8H), 1,49 (с, 9H).

Стадия-2:

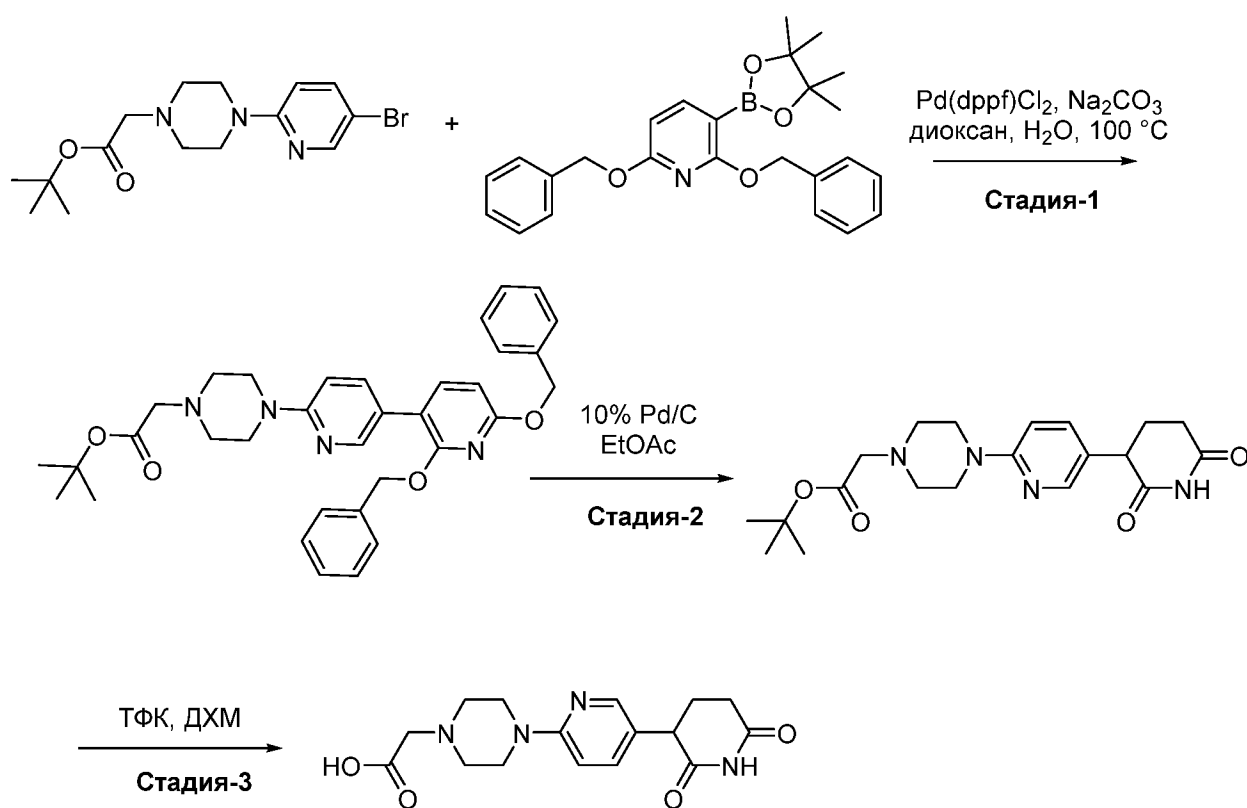
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (4,5 г, 8,14 ммоль) в этилацетате (100 мл) и этаноле (100 мл) добавляли палладий на угле (4,50 г, 42,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в

атмосфере газообразного водорода (давление шара) при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием 230-400 меш силикагель и 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, 65,44% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 375,45 [M + H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,01 ммоль) в ДХМ (20 мл) в инертной атмосфере добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (22,20 г, 194,70 ммоль, 15 мл) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (2 × 100мл) и сушили с получением 3-(6-пиперазин-1-ил-3-пиридил)пиперидин-2,6-диона (1,5 г, 3,79 ммоль, 94,49% выход, соль ТФК) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 275. [M + H]⁺.

Синтез 2-[4-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]уксусной кислоты



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[4-(5-бром-2-пиридил)пиперазин-1-ил]ацетата (3,0 г, 8,42 ммоль, WO9322303) и 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)пиридина (5,27 г, 12,63 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воды (10 мл) добавляли карбонат натрия (2,68 г, 25,26 ммоль, 1,06 мл) и тщательно продували аргоном. Циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий; железо (687,68 мг, 842,09 мкмоль) добавляли в инертной атмосфере. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через небольшой слой целита и промывали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка колоночной хроматографией (15-20% этилацетат-гексан) давала трет-бутил 2-[4-[5-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]ацетат (3,5 г, 6,11 ммоль, 72,51% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 567,0 [M + H]⁺.

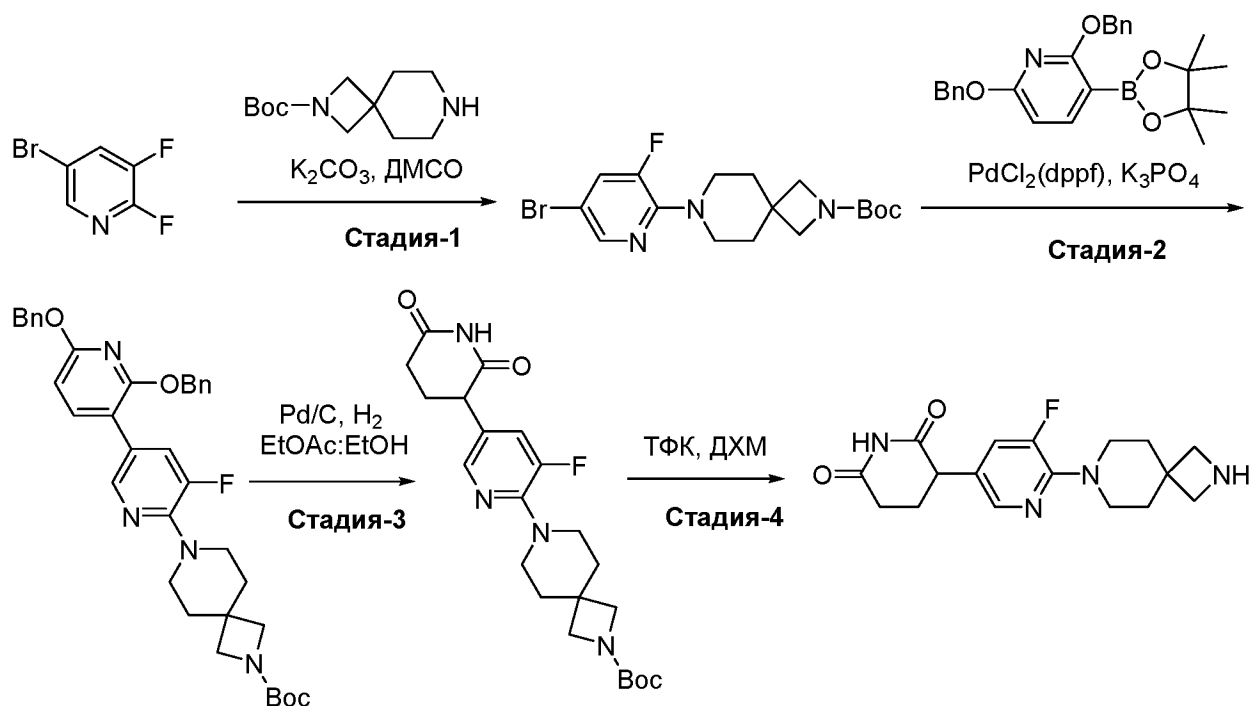
Стадия-2:

Трет-бутил 2-[4-[5-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]ацетат (3,5 г, 6,18 ммоль) растворяли в этилацетате (35 мл) и раствор дегазировали газообразным азотом в течение 15 минут. Добавляли 10% палладий на угле, влажный (3 г, 28,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (шар с водородом) в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, слой целита промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле (65%-70% этилацетат-гексан с использованием 230-400 меш) давала трет-бутил 2-[4-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]ацетат (1,2 г, 3,02 ммоль, 48,96% выход, 97,88% чистоты) виде красновато-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,80 (уш.с., 1H), 7,95 (уш.с., 1H), 7,39 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,47-3,42 (м, 4H), 3,15 (с, 2H), 2,71-2,62 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 5H), 2,21-2,13 (м, 1H), 1,98-1,96 (м, 1H), 1,41 (с, 9H).

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-[4-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]ацетата (500 мг, 1,29 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФК (146,76 мг, 1,29 ммоль, 99,16 мкл) при 0 °С. Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 16 часов. После расходования исходного вещества, растворитель удаляли, получая остаток, который растирали с диэтиловым эфиром, получая твердый осадок. Слой диэтилового эфира декантировали и твердое вещество сушили в вакууме с получением 2-[4-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]пиперазин-1-ил]уксусной кислоты (500 мг, 940,91 мкмоль, выход 73,10%, соль ТФК) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 333,29 [M + H]⁺

Синтез 3-[6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-5-фтор-3-пиридил]пиперидин-2,6-диона



Стадия-1:

В круглодонную колбу загружали 5-бром-2,3-дифтор-пиридин (1,10 г, 5,68 ммоль), трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (1,17 г, 5,17 ммоль), K_2CO_3 (2,14 г, 15,50 ммоль) и ДМСО (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества неочищенную реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли 30 мл EtOAc. Органический слой промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 100-200 силикагеля и 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,0 г, 2,45 ммоль, 47,39% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС+): m/z 401,72 $[M+H]^+$

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 7-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (500 мг, 1,25 ммоль) и 2,6-дибензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридина (4,1 г, 10,04 ммоль) в смеси диоксана (2 мл) и воды (1 мл) добавляли трикарбонат калия (361,52 мг, 2,62 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли циклопентил(дифенил)фосфан дихлорпалладий железо (91,40 мг, 124,91 мкмоль).

Реакционную смесь затем нагревали при 90 °С при перемешивании в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля (230-400 меш) и 10% этилацетата в петролейном эфире в виде элюента с получением трет-бутил 7-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-фтор-2-пиридил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (200 мг, 311,11 мкмоль, 24,91% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 611,52 [M + H]⁺

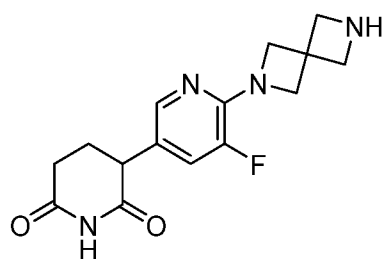
Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 7-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-фтор-2-пиридил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1 г, 1,64 ммоль) в этилацетате (18 мл) и этаноле (2 мл) порциями добавляли палладий, 10% на угле (2,31 г, 9,82 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали в атмосфере водорода (давление шара) при комнатной температуре в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом и ТГФ. Фильтрат концентрировали и подвергали совместной перегонке с толуолом (10 мл) а затем растирали с диэтиловым эфиром (10 мл) с получением трет-бутил 7-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (600 мг, 1,37 ммоль, 83,73% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁻): m/z 431,51 [M - H]⁻

Стадия-4:

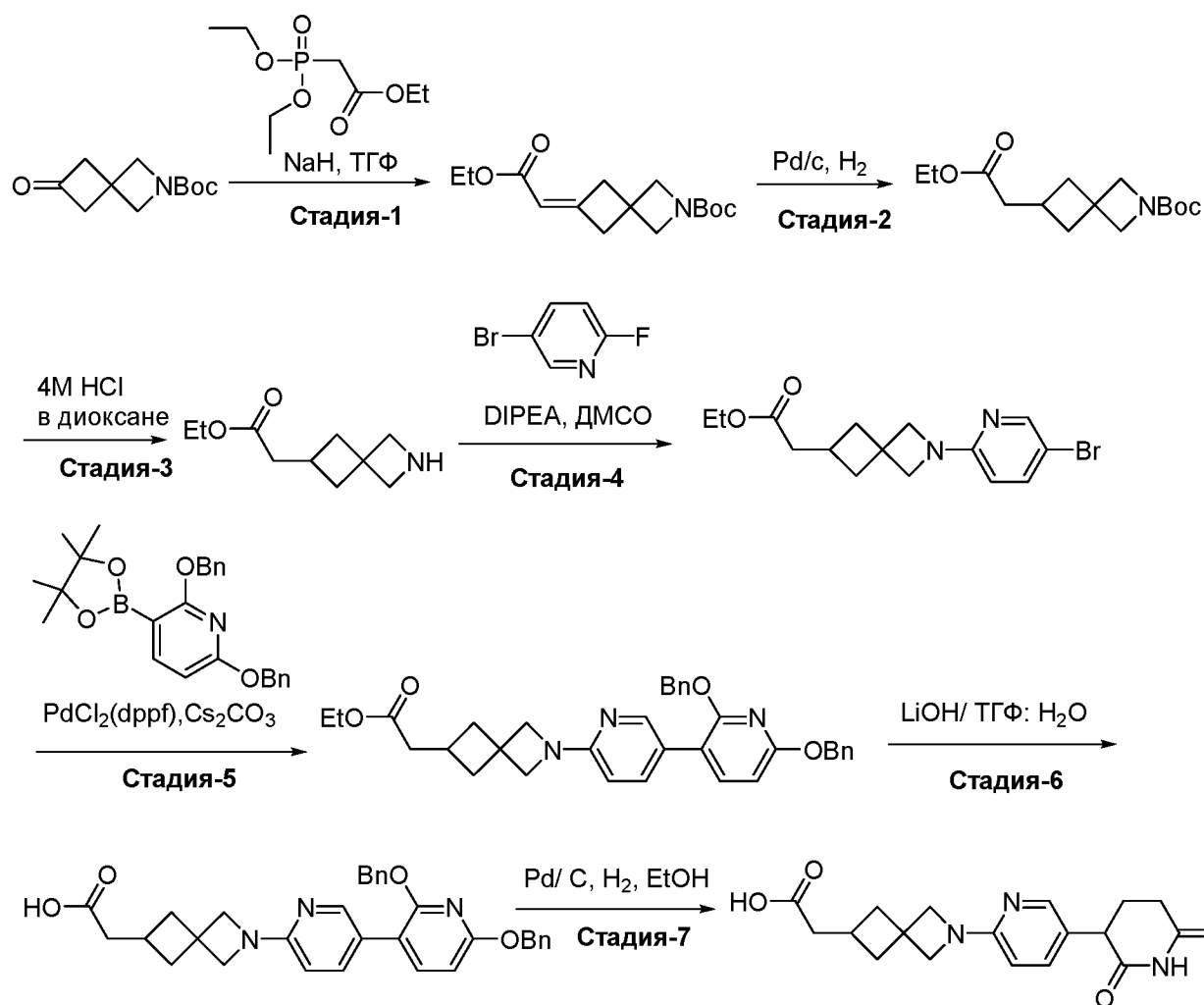
Раствор трет-бутил 7-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1 г, 2,31 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли ТФК (2,64 г, 23,12 ммоль, 1,78 мл) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали совместной перегонке с толуолом (10 мл) и затем растирали с диэтиловым эфиром (10 мл) с получением 3-[6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-5-фтор-3-пиридил]пиперидин-2,6-диона (1 г, 2,21 ммоль, 95,66% выход, соль ТФК) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 333,20 [M + H]⁺

3-[6-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-5-фтор-3-пиридил]пиперидин-2,6-дион



Данное соединение было получено в основном после синтеза 3-[6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-5-фтор-3-пиридил]пиперидин-2,6-диона, с использованием трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата вместо трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата на Стадии-1. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 305,47 [M + H]⁺.

Синтез 2-[2-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусной кислоты



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору этил 2-диэтоксифосфилацетата (7,96 г, 35,50 ммоль, 7,07 мл) добавляли гидрид натрия (в масляной дисперсии) 60% дисперсия в минеральном масле (2,36 г, 59,17 ммоль) в ТГФ (50 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли трет-бутил 6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (5 г, 23,67 ммоль). Реакционную смесь оставляли

перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaCl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 меш силикагель, 10-20 % этилацетат в петролейном эфире в виде элюента) с получением трет-бутил-6-(2-этокси-2-оксоэтилиден)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,5 г, 5,27 ммоль, 22,27% выход). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 282,36 [M + H]⁺.

Стадия-2:

В круглодонной колбе объемом 100 мл, к раствору трет-бутил 6-(2-этокси-2-оксоэтилиден)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (4,5 г, 15,99 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли палладий, 10% на угле, тип 487, сухой (2,87 г, 26,99 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление шара) при комнатной температуре в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (2 × 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 6-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (3,5 г, 12,35 ммоль, 77,22% выход) в виде смолы.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 6-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (3,5 г, 12,35 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 4,0 М раствор хлористого водорода в диоксане (16,00 г, 438,84 ммоль, 20,00 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. После полного расходования исходного вещества растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с диэтиловым эфиром (20 мл) с получением этил 2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)ацетата (2,5 г, 11,38 ммоль, 92,12% выход) в виде смолы.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-фтор-пиридина (2,20 г, 12,52 ммоль, 1,29 мл), N, N-диизопропилэтиламина (7,35 г, 56,89 ммоль, 9,91 мл) в ДМСО (10 мл) добавляли этил 2-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)ацетат (2,5 г, 11,38 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,

который очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 меш SiO₂, 10-20% EtOAc в петролейном эфире в виде элюента) с получением трет-бутил этил 2-[2-(5-бром-2-пиридил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (2 г, 5,20 ммоль, 45,70% выход) в виде не совсем белого смолистого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 340,62 [M + H]⁺.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору этил 2-[2-(5-бром-2-пиридил)-2-азаспиро [3.3] гептан-6-ил] ацетата (2 г, 5,90 ммоль) в смеси диоксана (16 мл) и воды (4 мл) в герметично закрытой пробирке добавляли 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиридин (3,20 г, 7,66 ммоль) и карбонат цезия (5,76 г, 17,69 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (259 мг, 354 мкмоль), полученную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 6 часов. После полного расходования исходного вещества реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через небольшой слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230-400 меш силикагель, 10-20% этилацетата в гексане в качестве элюента) с получением этил 2-[2-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]ацетата (2,9 г, 3,94 ммоль, 66,76% выход) в виде смолистой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 550,79 [M + H]⁺.

Стадия-6:

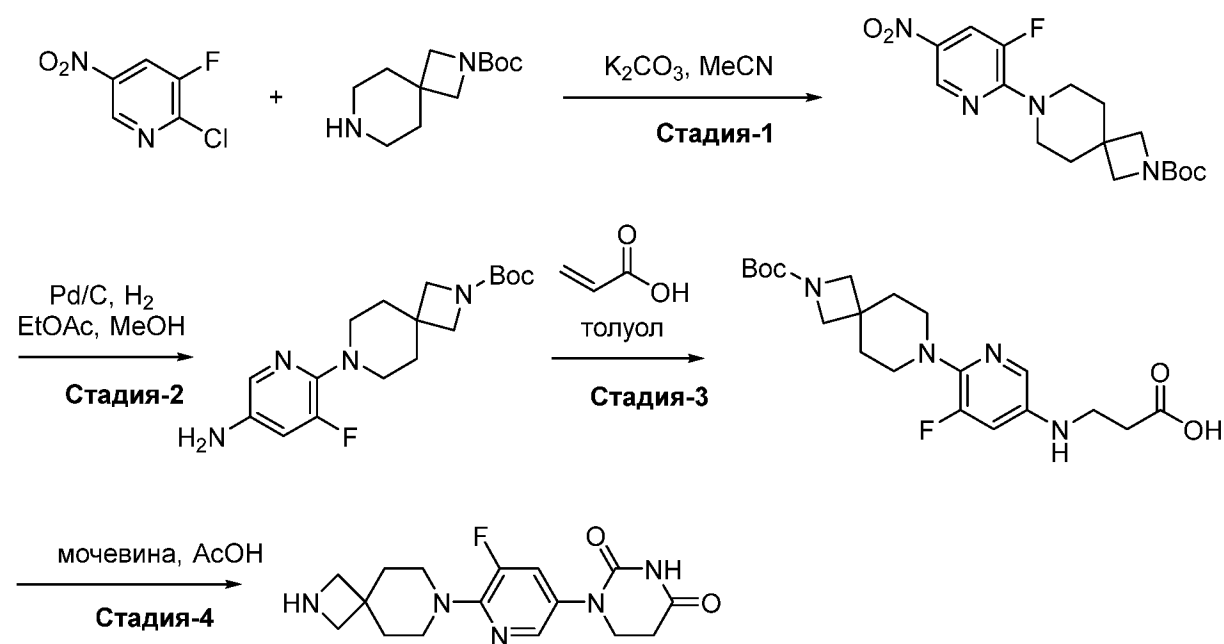
К перемешиваемому раствору этил 2-[2-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил] ацетата (2,9 г, 5,28 ммоль) в смеси ТГФ (10 мл), метанола (6 мл) и воды (4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (664,14 мг, 15,83 ммоль, 0,44 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После полного расходования исходного вещества реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли водой и подкисляли 2 н. HCl для получения осадка. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 2-[2-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил] уксусной кислоты (2,1 г, 2,99 ммоль, 56,61% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 522,44 [M + H]⁺.

Стадия-7:

В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору 2-[2-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил] уксусной кислоты 10 (0,5 г, 0,958 ммоль) в ТГФ (2,5 мл), этилацетата (2,5 мл) и этанола (10 мл) добавляли палладий, 10% на угле (0,5

г, 4,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную массу фильтровали через слой целита и промывали ТГФ (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (10 мл) с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[2-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил]уксусной кислоты (0,023 г, 0,067 ммоль, 21,50% выход) в виде бледно-розового твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,77 (с, 1H), 7,88(д, $J=2$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,92(с, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,73-3,69 (м, 1H), 2,71-2,62 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,34-2,29(м, 4H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 3H). ЖХМС ($ЭС^+$): m/z 344,33 $[M + H]^+$.

Синтез 1-[6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-5-фтор-3-пиридил]гексагидропиримидин-2,4-диона



Стадия-1:

Раствор 2-хлор-3-фтор-5-нитро-пиридина (0,100 г, 566,47 мкмоль), трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (163,74 мг, 623,11 мкмоль, HCl соль), карбоната калия (313,16 мг, 2,27 ммоль) в ACN (3 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали холодной водой и этилацетатом, м объединенные органические слои промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с получением трет-бутил 7-(3-фтор-5-нитро-2-пиридил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (0,125 г, 313,88 мкмоль, 55,41% выход) в виде светло-желтого твердого

вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 367,32 [M + H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 7-(3-фтор-5-нитро-2-пиридил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (2 г, 5,46 ммоль) в этилацетате (5 мл) и этаноле (5 мл) добавляли 10% палладия на угле (1,00 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление шара) в течение 16 часов. Затем смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 7-(5-амино-3-фтор-2-пиридил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,75 г, 4,63 ммоль, 84,82% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 337,64 [M + H]⁺.

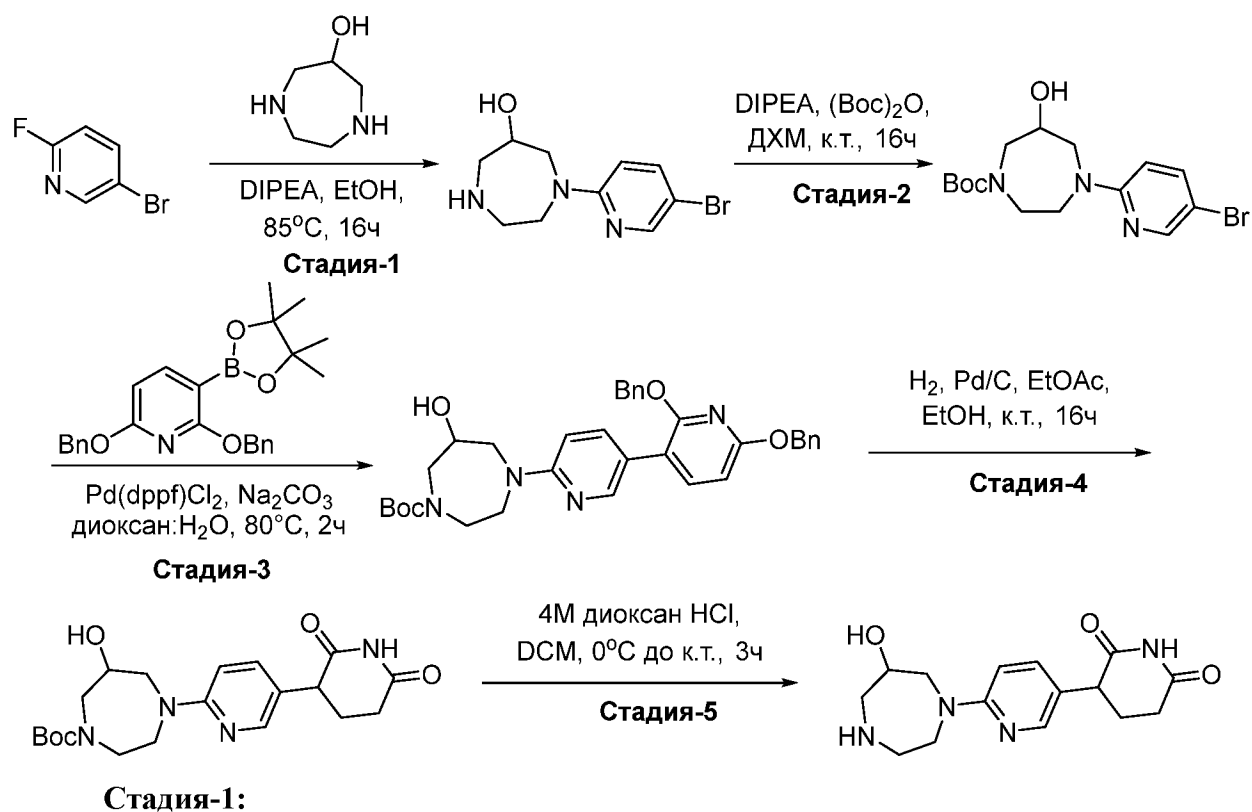
Стадия-3:

Раствор трет-бутил 7-(5-амино-3-фтор-2-пиридил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (13 г, 38,64 ммоль) и акриловой кислоты (2,78 г, 38,64 ммоль, 2,65 мл) в толуоле (100 мл) перемешивали при 110 °С в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли водный раствор NaHCO₃ до тех пор, пока раствор не стал щелочным. Водный слой промывали этилацетатом, водный слой подкисляли 2 н. водным раствором HCl и экстрагировали смесью ДХМ:Метанол (10%). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-[[6-(2-трет-бутоксикарбонил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-5-фтор-3-пиридил]амино]пропановой кислоты (1,2 г, 2,47 ммоль, 6,39% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 409 [M + H]⁺.

Стадия-4:

Раствор 3-[[6-(2-трет-бутоксикарбонил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-5-фтор-3-пиридил]амино]пропановой кислоты (1,5 г, 3,67 ммоль), мочевины (1,10 г, 18,36 ммоль, 826,06 мкл) в уксусной кислоте (25 мл) перемешивали при 90-100 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, в реакционную смесь добавляли NaHCO₃ и экстрагировали холодной водой и ДХМ: Метанол (10%). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 2 н. HCl и ТГФ (15 мл) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Смесь затем концентрировали и промывали ТГФ, и диэтиловым эфиром с получением 1-[6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-5-фтор-3-пиридил]гексагидропиримидин-2,4-диона (0,750 г, 1,52 ммоль, 41,42% выход, HCl соль) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 334,38 [M + H]⁺.

Синтез 3-(6-(6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-диона



К перемешиваемому раствору 5-бром-2-фтор-пиридина (9 г, 51,14 ммоль, 5,26 мл) в этаноле (150 мл) добавляли 1,4-дiazепан-6-ол (3,96 г, 34,09 ммоль) при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (19,83 г, 153,41 ммоль, 26,72 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли холодной водой (50 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой разделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт (12 г) растирали с петролейным эфиром (50 мл) и пентаном (50 мл) с получением 1-(5-бром-2-пиридил)-1,4-дiazепан-6-ола (5 г, 9,19 ммоль, 26,94% выход) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 274,34 [M + H]⁺.

Стадия-2:

Перемешиваемый раствор 1-(5-бром-2-пиридил)-1,4-дiazепан-6-ола (9 г, 35,07 ммоль) в ДХМ (180 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере азота. Добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (5,35 г, 41,36 ммоль, 7,20 мл) и трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбонат (7,22 г, 33,07 ммоль, 7,60 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь разбавляли холодной водой (500 мл) и водный слой экстрагировали ДХМ (2 × 250 мл). Объединенный органический слой разделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при

пониженном давлении. Неочищенное соединение (17 г) очищали колоночной хроматографией (230-400 меш силикагель, 50% этилацетат в петролейном эфире в виде подвижной фазы) с получением трет-бутил 4-(5-бром-2-пиридил)-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (8,7 г, 16,36 ммоль, 49,47% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 374,40 [M + H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(5-бром-2-пиридил)-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (5 г, 13,43 ммоль) и 2,6-дибензилокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридия (8,41 г, 20,15 ммоль) в диоксане (80 мл) добавляли карбонат натрия (4,27 г, 40,29 ммоль) в воде (20 мл) и смесь продували аргоном в течение 15 минут. Затем добавляли циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железо (982,80 мг, 1,34 ммоль) и продували аргоном в течение дополнительных 5 минут, после реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разбавляли холодной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенные органические слои разделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение (5 г) очищали на колонке с обращенной фазой (25-35 % ACN в 0,1% ФК в воде) и растирали с пентаном с получением трет-бутил 4-[5-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (2 г, 2,77 ммоль, 20,65% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 583,48 [M + H]⁺.

Стадия-4:

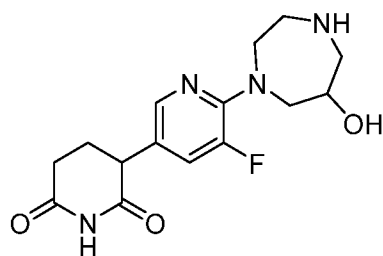
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[5-(2,6-дибензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (1,6 г, 2,75 ммоль) в этилацетате (10 мл) и этаноле (10 мл) добавляли 10% палладия на угле (1 г, 9,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 28 °С в течение 16 часов в атмосфере водорода. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (150 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение (1,5 г) растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) и пентаном (50 мл) с получением трет-бутил 4-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (265 мг, 625,71 мкмоль, 22,79% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁻): m/z 402,90 [M - H]⁻.

Стадия-5:

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

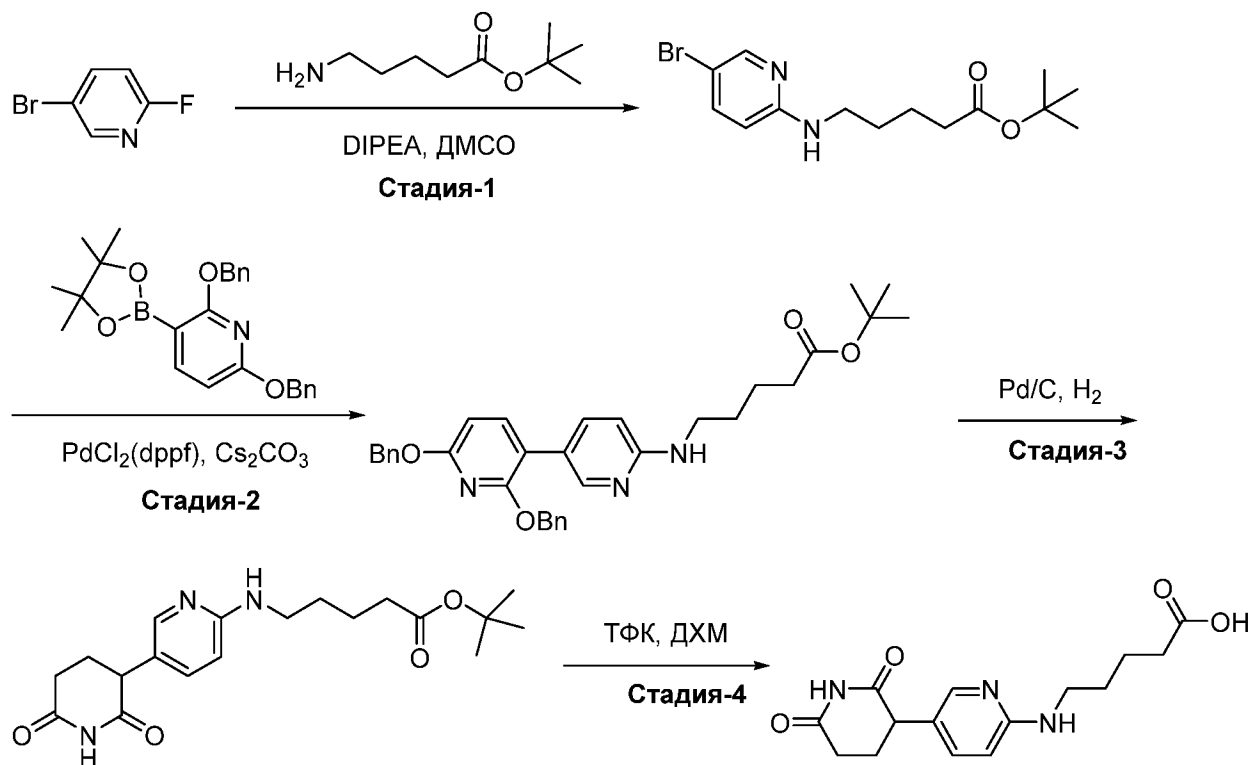
пиридил]-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (250 мг, 618,11 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (4М, 1 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение (0,25 г) растирали с диэтиловым эфиром (10 мл) и пентаном (10 мл), и осадок фильтровали и сушили с получением 3-(6-(6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-диона (205 мг, 571,98 мкмоль, 92,54% выход, HCl соль) в виде твердого вещества фиолетового цвета. ЖХМС (ЭС⁻): *m/z* 302,78 [M - H]⁻

3-[5-фтор-6-(6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)-3-пиридил]пиперидин-2,6-дион



Данное соединение было получено в основном после синтеза 3-(6-(6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-диона, с использованием 5-бром-2,3-дифтор-пиридина вместо 5-бром-2-фтор-пиридина на Стадии-1. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 323,40 [M + H]⁺.

Синтез 5-[[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]амино]пентановой кислоты



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-фтор-пиридина (3,8 г, 21,59 ммоль, 2,22 мл), DIPEA (13,95 г, 107,96 ммоль, 18,8 мл) в ДМСО (30 мл) медленно добавляли трет-бутил 5-

аминопентаноат (4,49 г, 25,91 ммоль) и нагревали до 100 °С в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь гасили ледяной водой, экстрагировали EtOAc (2 × 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (230-400 меш SiO₂, 10-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил 5-[(5-бром-2-пиридил)амино]пентаноата (1,5 г, 4,14 ммоль, 19,16% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 330,16 [M + H]⁺.

Стадия-2:

В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору трет-бутил 5-[(5-бром-2-пиридил)амино]пентаноата (4,8 г, 14,58 ммоль) в диоксане (40 мл) и воды (10 мл) добавляли 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (8,52 г, 20,41 ммоль) и карбонат цезия (14,25 г, 43,74 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут, после добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) комплекс с дихлорметаном (714,37 мг, 874,76 мкмоль) и перемешивали при 100 °С в течение 20 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через небольшой слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагеля (230-400 меш) и 10-20% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением трет-бутил 5-[[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]амино]пентаноата (5,4 г, 7,54 ммоль, 51,71% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 540,46 [M + H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 5-[[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-2-пиридил]амино]пентаноата (0,2 г, 0,37 ммоль) в этилацетате (2,25 мл), ТГФ (2,25 мл) и этаноле (0,5 мл) порциями добавляли палладий, 10% на угле (0,2 г, 1,88 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали в атмосфере водорода (давление шара) при комнатной температуре в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили в высоком вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием силикагеля 230-400 меш и 100% этилацетата в гексане с получением трет-бутил 5-[[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]амино]пентаноата (0,03 г, 81,90 мкмоль, 22,10% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 362,39 [M + H]⁺.

Стадия-4:

К раствору трет-бутил 5-[[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]амино]пентаноата (0,1 г, 276,68 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (1 мл, 12,98 ммоль) при 0 °С в течение 5 минут и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали совместной перегонке с толуолом (10 мл) и диэтиловым эфиром (20 × 5 мл). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-[[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]амино]пентановой кислоты (0,02 г, 55,70 мкмоль, 20,13 % выход) в виде розового твердого вещества.

Условия препаративной ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X-BRIDGEC8 (19 * 250 мм)

Подвижная фаза А: 5 мМ гидрокарбоната аммония в воде.

Подвижная фаза В: 100% Ацетонитрил

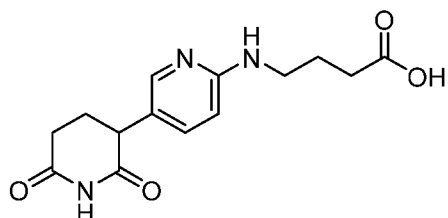
Градиент (Время/%В): 0/5, 2/5, 14,6/26, 14,70/98, 17,5/98, 17,9/5, 20/5.

Скорость потока: 17 мл/мин

Растворитель: Ацетонитрил + ТГФ + вода.

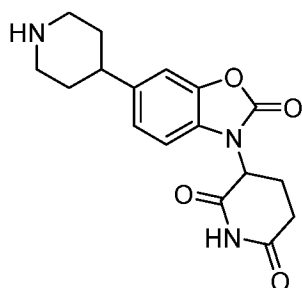
ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 306,31 [M+H]⁺.

4-[[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]амино]бутановая кислота



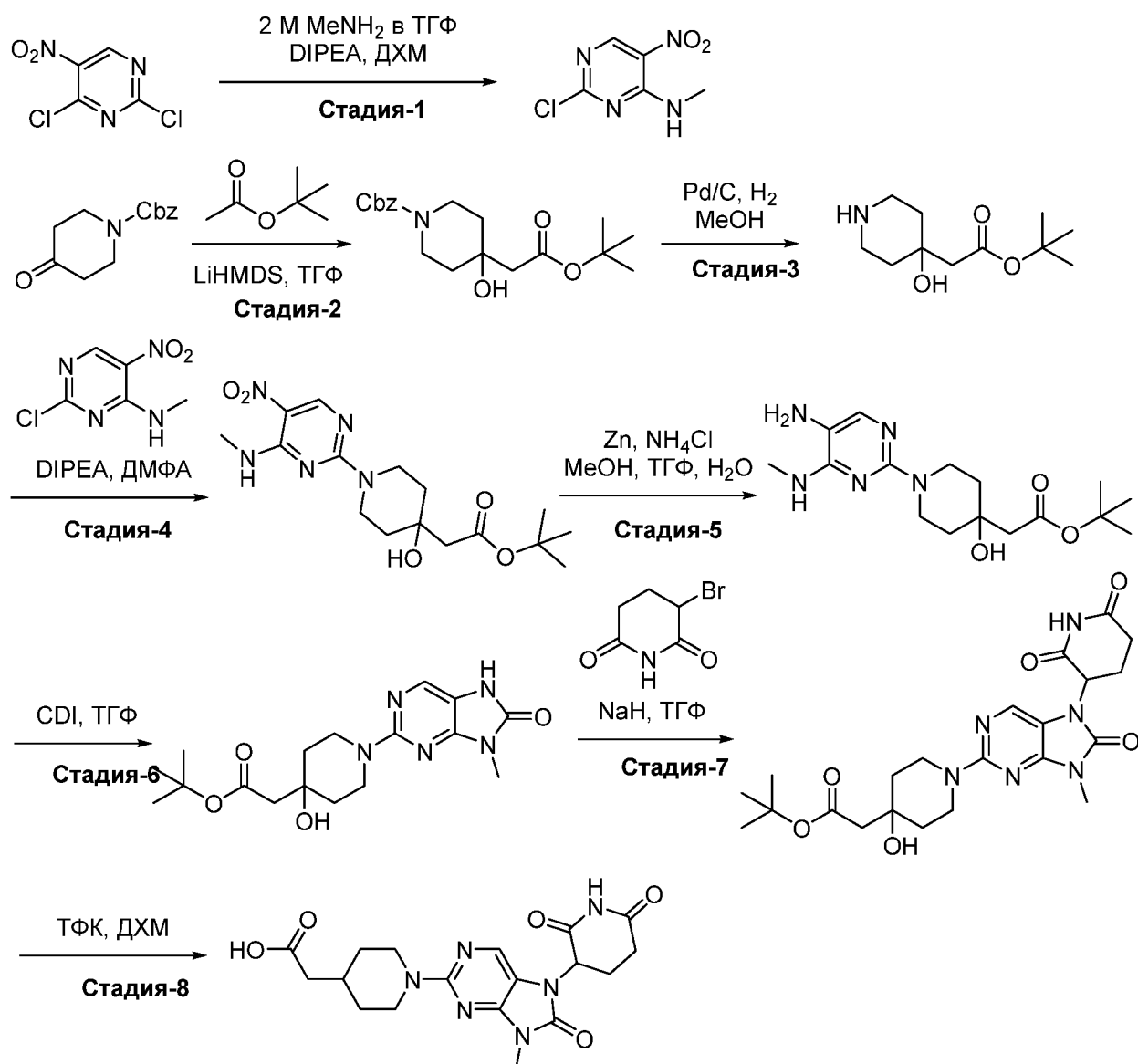
Это соединение было получено согласно способу синтеза описанному для 5-[[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]амино]пентановой кислоты с использованием трет-бутил-4-аминобутаноата вместо трет-бутил-5-аминопентаноата на Стадии 1. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 292 [M + H]⁺.

(3-[2-оксо-6-(4-пиперидил)-1,3-бензоксазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион



Это соединение было получено согласно способу, описанному на страницах 190-191 WO2021127586A1.

Синтез 2-[1-[7-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-9-метил-8-оксопурин-2-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты



Стадия-1:

Раствор 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (50 г, 257,76 ммоль) в ДХМ (500 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере аргона. Добавляли 2М метиламин в ТГФ (2М, 141 мл) и DIPEA (39,98 г, 309,32 ммоль, 53,88 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. По завершении реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, гасили водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл × 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с петролейным эфиром, фильтровали и, сушили, получая 2-хлор-N-метил-5-нитропиримидин-4-амин (40 г, 195,15 ммоль, выход 75,71%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁻): *m/z* 186,95 [M-H]⁻.

Стадия-2:

Раствор бис(триметилсилил)амида лития (1 М, 171,48 мл) охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, а затем добавляли трет-бутилацетат (11,95 г, 102,89 ммоль, 13,85 мл) в ТГФ (200 мл). После перемешивания при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа добавляли раствор бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (20 г, 85,74 ммоль, 17,06 мл) в ТГФ (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа, и нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при *пониженном давлении*. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-4-(2-трет-бутоксиперидин-2-оксоэтил)-4-гидрокси-1-карбоксилата (17 г, 37,97 ммоль, выход 44,28%). ЖХМС (ЭС^+): m/z 292,31 [M-56]⁺

Стадия-3:

Перемешиваемый раствор бензил-4-(2-трет-бутоксиперидин-2-оксоэтил)-4-гидрокси-1-карбоксилата (16 г, 45,79 ммоль) в метаноле (160 мл) дегазировали газообразным азотом в течение 10 мин. Добавляли 10% палладий на угле (16 г, 45,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон) в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетата (6,5 г, 29,81 ммоль, выход 65,10%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 216,21 [M+H]⁺

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору 2-хлор-N-метил-5-нитропиримидин-4-амин (10 г, 53,03 ммоль) и трет-бутил-2-(4-гидрокси-4-пиперидил)ацетата (11,42 г, 45,35 ммоль, соль HCl) в ДМФА (60 мл) добавляли DIPEA (20,56 г, 159,09 ммоль, 27,71 мл) и реакционную смесь перемешивали при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов. По завершении реакции реакционную смесь гасили ледяной водой (200 мл). Твердое вещество фильтровали, промывали избытком воды и, сушили, получая трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[4-(метиламино)-5-нитропиримидин-2-ил]-4-пиперидил]ацетат (20 г, 50,63 ммоль, выход 95,47%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС^-): m/z 366,37 [M-H]⁻.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-[4-(метиламино)-5-нитропиримидин-2-ил]-4-пиперидил]ацетата (20 г, 50,63 ммоль) в метаноле (200 мл) и ТГФ (600 мл) добавляли хлорид аммония (58,24 г, 1,09 моль) в воде (200 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем

порциями добавляли цинк (35,60 г, 544,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, гасили водой (200 мл) и затем экстрагировали ДХМ (200 мл × 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-[1-[5-амино-4-(метиламино)пиримидин-2-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (15 г, 31,80 ммоль, выход 58,42%) в виде черной смолы. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 338,53 [M + H]⁺.

Стадия-6:

Раствор трет-бутил-2-[1-[5-амино-4-(метиламино)пиримидин-2-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (15 г, 44,46 ммоль) в ТГФ (200 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере аргона и порциями добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (18,02 г, 111,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течении 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали *при пониженном давлении*. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, 0-80% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) с получением трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-(9-метил-8-оксо-7Н-пурин-2-ил)-4-пиперидил]ацетата (7,6 г, 20,29 ммоль, выход 45,63%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 364,58 [M+H]⁺.

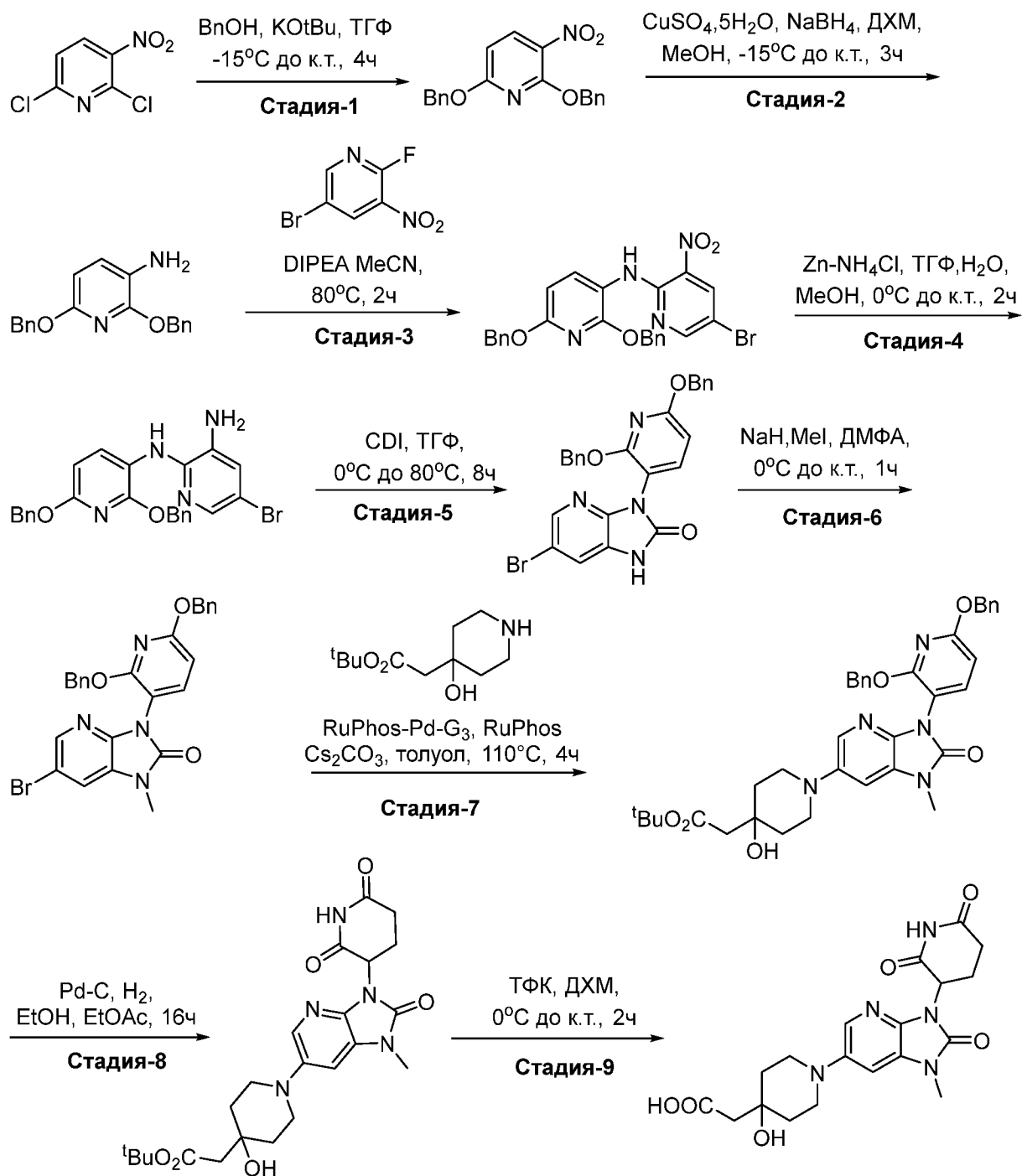
Стадия-7:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-[4-гидрокси-1-(9-метил-8-оксо-7Н-пурин-2-ил)-4-пиперидил]ацетата (6,0 г, 16,51 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0 °С в атмосфере аргона, добавляли NaN (3,17 г, 132,08 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Затем добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (15,85 г, 82,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. По завершении реакции реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с этилацетатом, фильтровали и сушили, получая трет-бутил-2-[1-[7-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-9-метил-8-оксопурин-2-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетат (3,0 г, 6,01 ммоль, выход 36,38%) в виде твердого вещества пепельного цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 475,66 [M+H]⁺.

Стадия-8:

К перемешиваемому раствору трет-бутила 2-[1-[7-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-9-метил-8-оксопурин-2-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетата (0,20 г, 421,49 мкмоль) в ДХМ (4,00 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 М, 2 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (50 мл) и сушили при пониженном давлении, получая 2-[1-[7-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-9-метил-8-оксопурин-2-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусную кислоту (0,18 г, 317,79 мкмоль, выход 75,40%, соль ТФУ) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 419,20 [M+H]⁺.

Синтез 2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-4-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)уксусная кислота



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору бензилового спирта (75,65 г, 699,53 ммоль) в ТГФ (250 мл), охлажденному до -15°C , порциями добавляли трет-бутоксид калия (70 г, 621,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Эту реакционную смесь добавляли по каплям при -15°C к раствору 6-дихлор-3-нитропиридина (50,0 г, 259,08 ммоль) в ТГФ (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 2 часов, затем выливали в холодную воду (1 л) и перемешивали 30 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали водой (1 л), затем растирали с диэтиловым эфиром (400 мл) и пентаном (200 мл), получая 2,6-бис(бензилокси)-3-

нитропиридин (2) (150 г, 423,68 ммоль, выход 81,76%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 335,18 [M-H]⁻.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 2,6-бис(бензилокси)-3-нитропиридина (120 г, 356,78 ммоль) в ДХМ (1,0 л) добавляли раствор пентагидрата сульфата меди (II) (17,82 г, 71,26 ммоль) в метаноле (1л) по каплям. Реакционную смесь охлаждали до -10°C и добавляли боргидрид натрия (53,99 г, 1,43 ммоль) порциями при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавляли холодной водой (1 л) и фильтровали через слой целита. Смесь экстрагировали ДХМ (2 x 1 л). Отделенный органический слой промывали водой (2 x 500 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл). Объединенный органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и растирание с петролейным эфиром (500 мл) давало 2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-амин (70,0 г, выход 62,12%) в виде черной густой жидкости. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 307,25 [M + H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-амин (0,25 г, 816,04 мкмоль) в ACN (8 мл) добавляли DIPEA (0,26 г, 2,04 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 мин, и затем порциями добавляли 5-бром-2-фтор-3-нитропиридин (0,19 г, 897,44 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 минут. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в холодную воду (30 мл) и перемешивали 10 мин. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали водой (10 мл), и растирание с диэтиловым эфиром (10 мл) давало 1-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-5-бром-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (0,32 г, 531,72 мкмоль, выход 65,16%) в виде бледно-красного твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 507,24 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору 1-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-5-бром-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (0,1 г, 197,11 мкмоль) в метаноле (1 мл), ТГФ (3 мл) и воде (1 мл) охлаждали до 0 °C, добавляли порциями цинковую пыль (0,129 г, 1,97 ммоль), затем хлорид аммония (0,21 г, 3,94 ммоль) порционно при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, который промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, затем растворяли в холодной воде (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 x 10 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом

натрия и концентрировали. Растирание с петролейным эфиром (10 мл) давало N2-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-5-бромпиридин-2,3-диамин (0,07 г, 124,65 мкмоль, выход 63,24%) густую жидкость в виде бледно-красного цвета. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 478,31 [M+H]⁺.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору N2-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-5-бромпиридин-2,3-диамина (20,0 г, 41,9 ммоль) в ТГФ (200 мл) охлаждали до 0 °С, добавляли CDI (27,17 г, 167,59 ммоль) порциями и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли холодной водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 200 мл). Отделенный органический слой промывали водой (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Растирание с диэтиловым эфиром (3 x 100 мл) давало 3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-6-бром-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (19,0 г, выход 82,44%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 505,21 [M+H]⁺.

Стадия-6:

К перемешиваемому раствору 3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-6-бром-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (0,5 г, 993,35 мкмоль) в ДМФА (5 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (46,7 мг, 1,99 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Метилиодид (92,76 мкл, 1,49 ммоль) добавляли по каплям при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при 28 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили холодным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Выпавшее твердое вещество отфильтровывали и промывали холодной водой (30 мл). Полученный осадок, сушили при пониженном давлении, затем растирали с диэтиловым эфиром (10 мл) получая 3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-6-бром-1-метил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (0,3 г, выход 53,28%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 517,41 [M+H]⁺.

Стадия-7:

К перемешиваемому раствору 3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-6-бром-1-метил-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (0,1 г, 193,28 мкмоль) и трет-бутил-2-(4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата (85 мг, 394,82 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли карбонат цезия (126 мг, 386,57 мкмоль) порционно при 28 °С. Реакционную смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 10 мин, после чего добавляли RuPhos (20 мг, 42,86 мкмоль) и RuPhos-Pd-G3 (10 мг, 11,96 мкмоль). После добавления реакционную смесь

снова дегазировали в атмосфере аргона в течение 10 минут и перемешивали при 110 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Слой целита промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат промывали водой (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке с силикагелем (230-400 меш, 0-40% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента) давала трет-бутил-2-(1-(3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетат (10 мг, 11,3 мкмоль, выход 5,85%) в виде коричневой смолистой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 652,57 [M+H]⁺.

Стадия-8:

Перемешиваемый раствор трет-бутил 2-(1-(3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата (0,19 г, 291,52 мкмоль) в этаноле (10 мл) и этилацетате (3 мл) добавляли в шейкер Парра. Добавляли 10% палладия на угле (50% влажного веса, 0,19 г) и реакционную смесь перемешивали при давлении водорода 70 фунтов на квадратный дюйм в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этанолом (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (5 мл) и пентаном (5 мл) с получением трет-бутил-2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата (0,12 г, 148,86 мкмоль, выход 51,06%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 474,49 [M + H]⁺.

Стадия-9:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетата (0,12 г, 253,42 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Очистка препаративной ВЭЖХ давала 2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]) пиридин-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)уксусную кислоту (29,5 мг, 55,18 мкмоль, выход 21,77%, соль ТФК) в виде оранжевой смолистой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 418,25 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,02 (уш.с., 1H), 11,08 (с, 1H), 7,68 (уш.с., 1H), 7,40 (уш.с., 1H), 5,34 – 5,29 (м, 1H), 3,39 (уш.с., 5H), 3,38 – 3,27 (м, 2H), 2,97 – 2,73 (м, 2H), 2,68 – 2,655 (м, 2H), 2,48 (с, 2H), 2,17 – 2,08 (уш.с., 1H), 1,99 – 1,89 (уш.с., 2H), 1,77 – 1,29 (уш.с., 2H).

Условия преп-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: Sunfire C18 (19*300, 7 мкм)

Подвижная фаза А: 0,05% ТФК в воде.

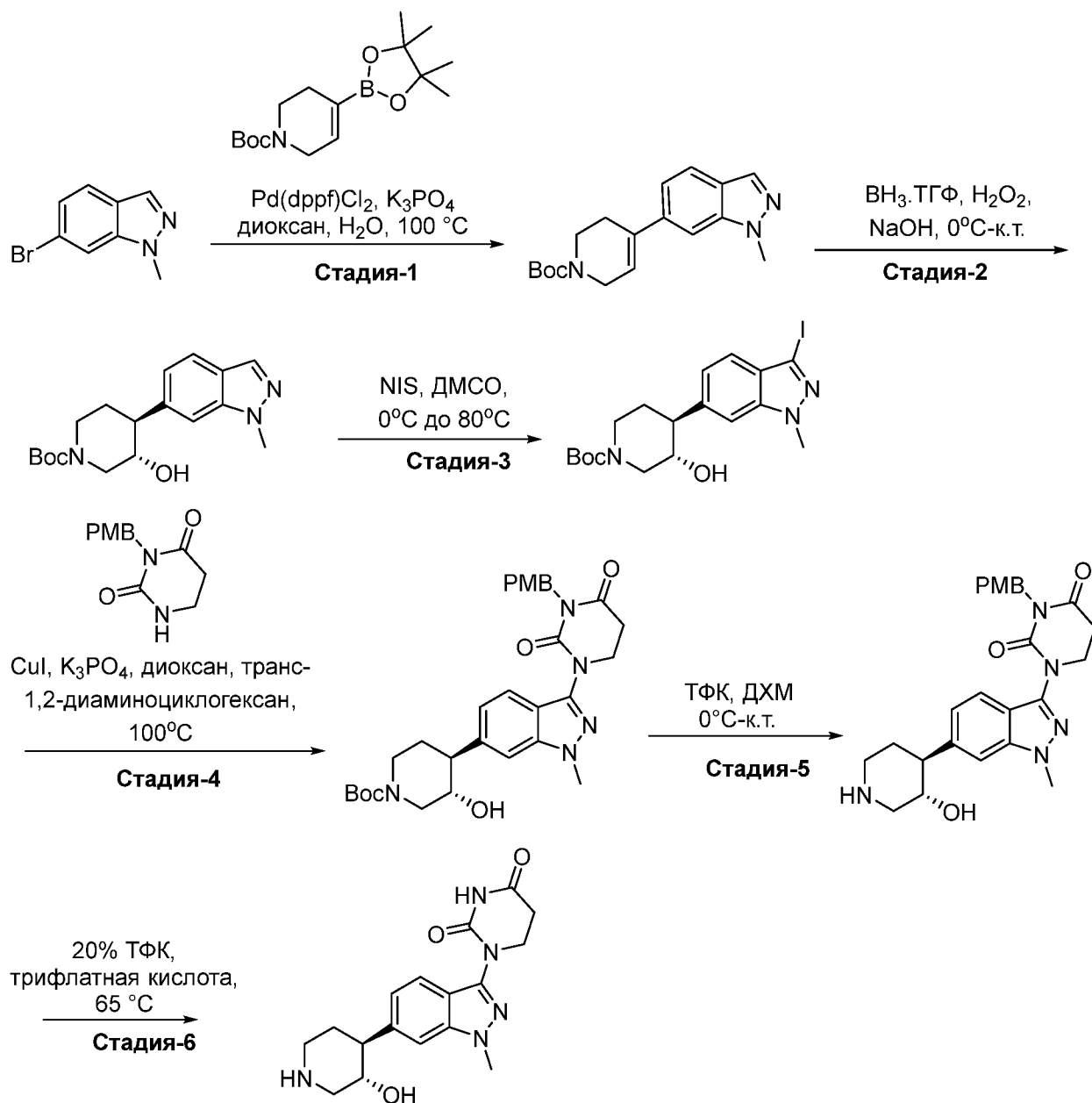
Подвижная фаза В: ацетонитрил

Градиент (Время/%В): 0/5,3/5,10/20,10,1/100,13/100,13,1/5,13,5/5

Скорость потока: 17 мл/мин.

Растворимость: ТФК+ВОДА+АСН

Синтез 1-(6-((3S,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропириимидин-2,4(1H,3H)-диона



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 6-бром-1-метилиндазола (10 г, 47,38 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (40 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (17,58 г, 56,86 ммоль) порциями. Трехосновный безводный фосфат калия (30,17 г, 142,14 ммоль) добавляли при комнатной температуре в атмосфере газообразного азота. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут. После дегазирования добавляли PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (3,87 г, 4,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель сетка 100-200, 20-30% этилацетат в петролейном эфире), получая трет-бутил-4-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (8 г, 17,83 ммоль, выход 37,62%) в виде коричневой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 314,27 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (8 г, 25,53 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям при -10°C раствор боран-тетрагидрофуранового комплекса 1,0 М в ТГФ (1 М, 63,82 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого реакционную смесь охлаждали до -10°C и гасили 35% перекисью водорода (3,47 г, 102,11 ммоль, 3,16 мл), а затем гидроксидом натрия (1 М, 51,05 мл) и реакционную смесь снова перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором сульфита натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (силикагель, 10-20% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(3S,4S)-3-гидрокси-4-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6 г, 17,28 ммоль, выход 67,68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 332,37 [M + H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3S,4S)-3-гидрокси-4-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6 г, 18,1 ммоль) в ДМСО (60 мл) добавляли N-йодсукцинимид (6,11 г, 27,16 ммоль) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили холодной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100-200, 20-30% этилацетат в петролейном эфире) с

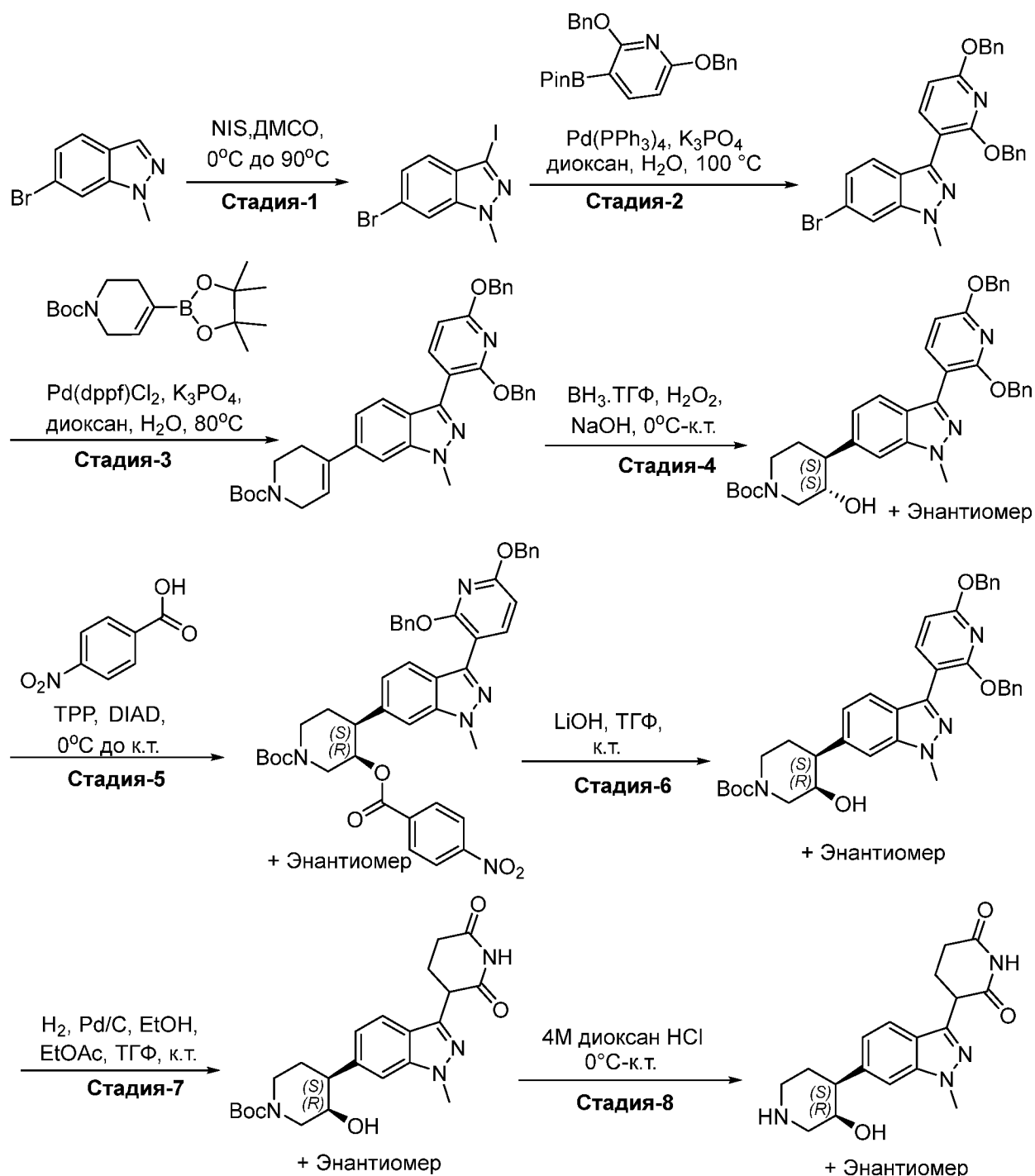
получением трет-бутил-(3S,4R)-3-гидрокси-4-(3-йод-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6,5 г, 12,93 ммоль, выход 71,44%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 458,19 [M + H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3S,4R)-3-гидрокси-4-(3-йод-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (6 г, 13,12 ммоль) и 3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (4,61 г, 19,68 ммоль) в диоксане (60 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (5,57 г, 26,24 ммоль) и йодид меди (I) (1,25 г, 6,56 ммоль) и транс-1,2-диаминоциклогексан (749,1 мг, 6,56 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере газообразного азота. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и перемешивали при 100 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Материал разводили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, 30-50% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента), получая трет-бутил-(3S,4S)-3-гидрокси-4-(3-(3-(4-метоксибензил)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат (5,5 г, 8,07 ммоль, выход 61,54%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 564,52 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,48 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,03 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,84 (с, 3H), 4,15 (уш.с., 1H), 3,95 (уш.с., 1), 3,93 (с, 3H), 3,90 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 3,89-3,86 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,62 – 3,57 (м, 1H), 2,94 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,86 – 2,56 (уш.с., 3H), 1,75 – 1,63 (м, 2H), 1,43 (с. 9H).

Стадия-5:

Перемешиваемый раствор трет-бутил(3S,4S)-3-гидрокси-4-[3-[3-[(4-метоксифенил)метил]-2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил]-1-метил-индазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 2,66 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждали до 0°С и добавляли по каплям трифторуксусную кислоту, 99% (910,33 мг, 7,98 ммоль, 615,09 мкл), затем реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (25 мл), получая 3-[(4-метоксифенил)метил]-1-[1-метил-6-[(3S,4S)-3-гидрокси-4-пиперидил]индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (0,055 г, 94,89 мкмоль, выход 3,57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 464,34 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,81 – 8,73 (уш.с., 1H), 8,64 – 8,52 (уш.с., 1H), 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 6-бром-1-метилиндазола (20 г, 94,76 ммоль) в ДМСО (200 мл) порциями при 0°C добавляли N-йодсукцинимид (25,58 г, 113,71 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили ледяным насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (200 мл). Твердый осадок фильтровали и, сушили, получая 6-бром-3-йод-1-метилиндазол (30 г, 58,56 ммоль, выход 61,79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 337,15[M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 6-бром-3-йод-1-метилиндазола (15 г, 44,52 ммоль) в

диоксане (320 мл) и воде (80 мл) добавляли 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (18,58 г, 44,52 ммоль) и трехосновный фосфат калия (28,35 г, 133,55 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере газообразного азота. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (5,14 г, 4,45 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов, контролируя при помощи ТСХ и ЖХМС. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш, 0-30% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента) с получением 6-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазола (7 г, 11,89 ммоль, выход 26,71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 500,18 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 6-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазола (4,5 г, 8,99 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) порциями добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4,17 г, 13,49 ммоль). Добавляли безводный трехосновный фосфат калия (1,91 г, 8,99 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере газообразного азота. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут, затем добавляли PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (734,41 мг, 0,899 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, 20-30% этилацетата в петролейном эфире), получая трет-бутил 4-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (4,5 г, 4,89 ммоль, выход 54,35%) в виде коричневой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 603,43 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (4,50 г, 7,47 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли по каплям при 0°C раствор боран-тетрагидрофуранового комплекса 1,0 М в ТГФ (1 М, 18,67 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили 35% перекисью водорода (1,02 г, 29,86 ммоль, 923,36 мкл), затем гидроксидом натрия (1 М, 14,93 мл) и снова реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором сульфита натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенный органический слой, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш, 10-20% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил(3S)-4-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,2 г, 4,02 ммоль, выход 53,86%) в виде вязкой бесцветной жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 621,49 [M+H]⁺.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3S)-4-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (4,50 г, 7,47 ммоль) и 4-нитробензойной кислоты (1,62 г, 9,67 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли трифенилфосфин (3,38 г, 12,89 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли диизопропилазодикарбоксилата (2,61 г, 12,89 ммоль, 2,54 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь погасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (100-200, 20-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил(3R)-4-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-(4-нитробензоил)оксипиперидин-1-карбоксилат (1,6 г, 1,94 ммоль, выход 60,25%) в виде бледно-желтой вязкой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 770,2 [M+H]⁺.

Стадия-6:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3R)-4-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-(4-нитробензоил)оксипиперидина -1-карбоксилата (1,6 г, 2,08 ммоль) в воде (4 мл), ТГФ (12 мл) добавляли гидроксид лития (149,32 мг, 6,24 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 X 80 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл). Объединенный органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали с диэтиловым эфиром (100 мл) с получением трет-бутил-(3R,4S)-4-(3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 1,80 ммоль, выход 86,39%) в

виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 621,32 [M+H]⁺.

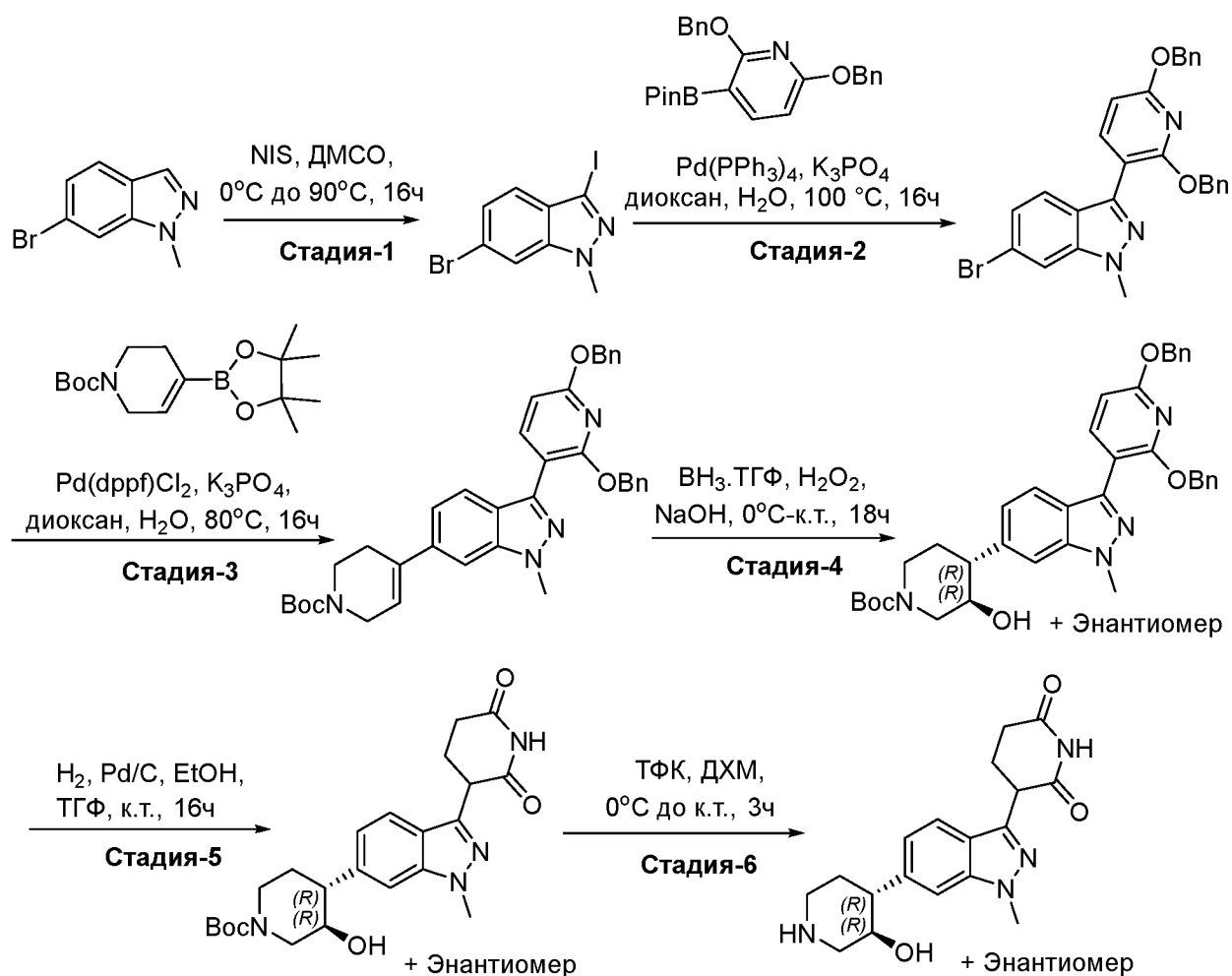
Стадия-7:

К перемешиваемому раствору трет-бутила (3R,4S)-4-(3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0,1 г, 0,161 ммоль) в ТГФ (3 мл), EtOAc (3 мл) и этаноле (1,5 мл) добавляли 10% палладий на угле (0,1 г, 0,939 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов под давлением шара с водородом. Смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ (50 мл). Органический слой собирали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали с диэтиловым эфиром (100 мл) с получением трет-бутил-(3R,4S)-4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (35 мг, 78,79 мкмоль, выход 48,91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 443,33 [M+H]⁺.

Стадия-8:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3R,4S)-4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0,05 г, 0,112 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 4,0 М HCl в диоксане (4 М, 0,5 мл, 333,33 мкл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал растирали в диэтиловом эфире (15 мл) и пентане (10 мл), получая 3-[1-метил-6-[(3R,4S)-3-гидрокси-4-пиперидил]индазол-3-ил]пиперидин-2,6-дион (38 мг, 99,87 мкмоль, выход 88,39%, соль HCl) в виде не совсем белого твердого вещества. Продукт представлял собой смесь энантиомеров *R,S* и *S,R*, стереохимия была задана произвольно. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 343,33[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,85 (с, 1H), 8,93 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,09 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,40 (уш.с., 1H), 4,36 - 4,32 (м, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,48 - 3,38 (м, 1H), 3,21 - 3,20 (м, 2H), 3,13 - 3,03 (м, 2H), 2,73 - 2,58 (м, 2H), 2,50 - 2,36 (м, 2H), 2,19 - 2,16 (м, 1H), 1,82 - 1,79 (м, 1H).

Синтез **3-[1-метил-6-[(3R,4R)-3-гидрокси-4-пиперидил]индазол-3-ил]пиперидин-2,6-диона**



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 6-бром-1-метилиндазола (20 г, 94,76 ммоль) в ДМСО (200 мл) порциями при 0°C добавляли N-йодсукцинимид (25,58 г, 113,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь гасили ледяным насыщенным раствором тиосульфата натрия (200 мл). Твердый осадок фильтровали и сушили, получая 6-бром-3-йод-1-метилиндазол (30 г, 58,56 ммоль, выход 61,79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 337,15[M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 6-бром-3-йод-1-метилиндазола (15 г, 44,52 ммоль) в диоксане (320 мл) и воде (80 мл) добавляли 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (18,58 г, 44,52 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (5,14 г, 4,45 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере газообразного азота. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут. После дегазирования добавляли трехосновный фосфат калия (28,35 г, 133,55 ммоль) и реакцию смесь продолжали нагревать при 100 °C в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт

разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш, 0-30% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента) с получением 6-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазола (7 г, 11,89 ммоль, выход 26,71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 502,19 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 6-бром-3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазола (4,5 г, 8,99 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) порциями добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (4,17 г, 13,49 ммоль). Добавляли безводный трехосновный фосфат калия (1,91 г, 8,99 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере газообразного азота. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут. После дегазирования добавляли PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (734,41 мг, 899,31 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После расходования исходного вещества реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (силикагель, 100-200 меш, 20-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4,5 г, 4,89 ммоль, выход 54,35%) в виде коричневой жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 603,43 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазол-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4,50 г, 7,47 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли по каплям при 0°C раствор боран-тетрагидрофуранового комплекса 1,0 М в ТГФ (1 М, 18,67 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После этого реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили 35% перекисью водорода (1,02 г, 29,86 ммоль, 923,36 мкл), затем гидроксидом натрия (1 М, 14,93 мл) и снова перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После расходования исходного вещества реакционную смесь гасили водн. Насыщенным раствором сульфита натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл).

Объединенные органические слои, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (100-200 меш силикагель, 10-20% этилацетат в петролейном эфире) с получением желаемого продукта трет-бутил-(3R,4R)-4-[3-(2,6-добензилокси)-3-пиридил]-1-метилиндазол-6-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,2 г, 4,02 ммоль, выход 53,86%) в виде липкой бесцветной жидкости. ЖХМС (ЭС^+): m/z 621,49 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-5:

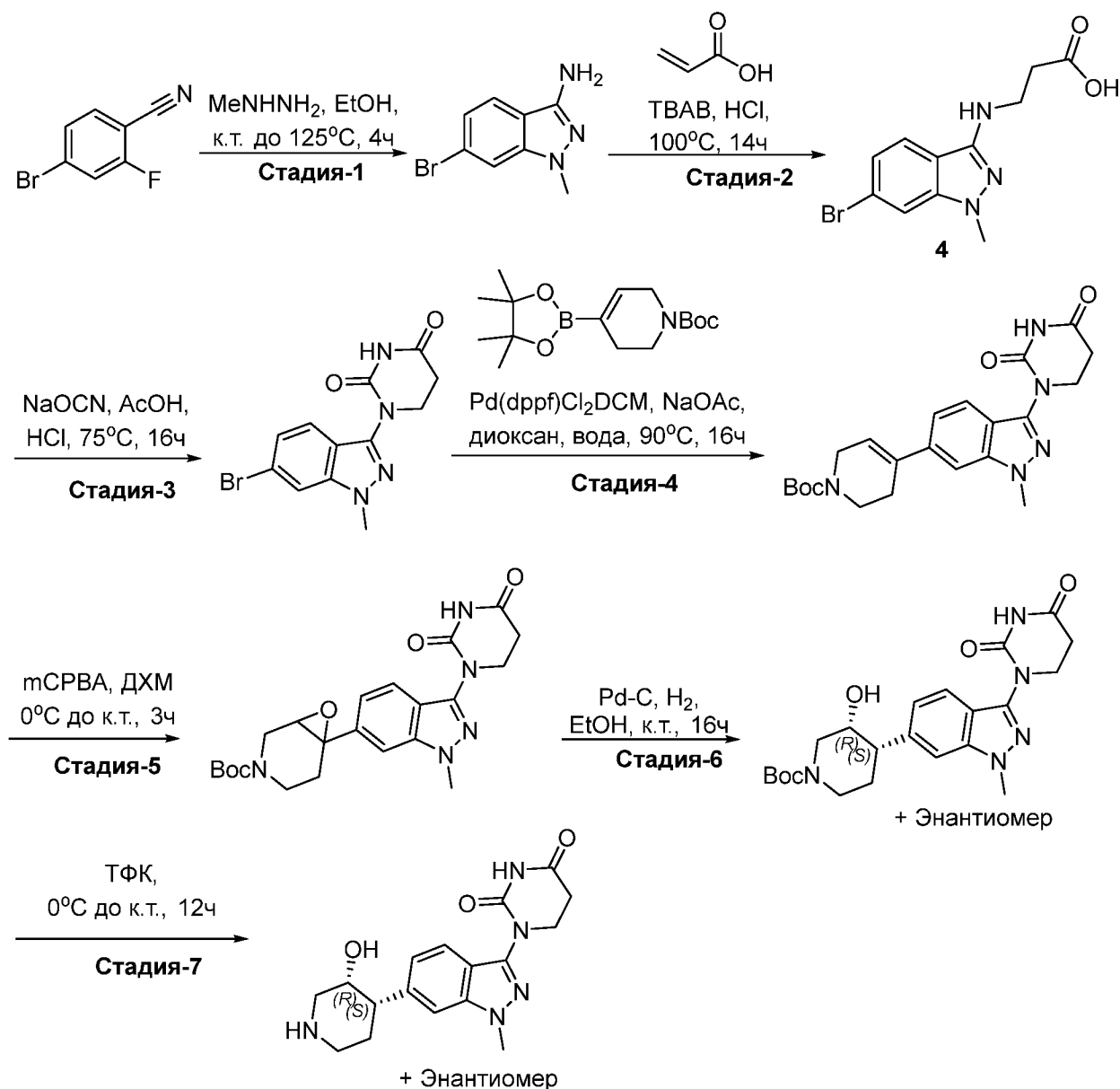
К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3R,4R)-4-[3-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,2 г, 5,16 ммоль) в ТГФ (30 мл) и этаноле (30 мл) добавляли 10% палладий на угле (3,29 г, 30,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов под давлением шара с водородом. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (50 мл). Органический слой собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (30 мл) с получением трет-бутил-(3R,4R)-4-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 5,62 ммоль, выход 108,93%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 10,78 (с, 1H), 7,58 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,03 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,83 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,39 – 4,28 (м, 1H), 4,17 (уш.с., 2H), 3,96 (с, 3H), 3,52 (уш.с., 1H), 2,86 – 2,53 (уш.с., 4H), 2,88 – 2,68 (м, 1H), 2,21 – 2,09 (м, 1H), 1,82 – 1,08 (м, 2H), 1,43 (с, 9H). ЖХМС (ЭС^+): m/z 443,46 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-6:

Раствор трет-бутил-(3R,4R)-4-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метилиндазол-6-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0,80 г, 1,81 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали при перемешивании до 0°C . По каплям добавляли ТФК (618,42 мг, 5,42 ммоль, 417,85 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое растирали с диэтиловым эфиром с получением 3-[1-метил-6-[(3R,4R)-3-гидрокси-4-пиперидил]индазол-3-ил]пиперидин-2,6-диона (700 мг, 1,53 ммоль, выход 84,49%, соль ТФК) в виде белого твердого вещества. Продукт представлял собой смесь энантиомеров *R,R* и *S,S*, стереохимия была задана произвольно. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 10,83 (с, 1H), 8,74 – 8,71 (уш.с., 1H), 8,56 – 8,50 (уш.с., 1H), 7,58 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,00 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,42 (уш.с., 1H), 4,38 – 4,31 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,82 (уш.с., 2H), 3,48 – 3,22 (уш.с., 2H), 3,07 – 2,91 (м, 1H), 2,82 – 2,54 (м,

3H), 2,42 – 2,39 (м, 1H), 2,23 – 2,11 (м, 1H), 1,92 (уш.с., 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 343,37 [M+H]⁺

Синтез 1-(6-((3R,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропириимидин-2,4(1H,3H)-диона



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 4-бром-2-фтор-бензонитрила (25,0 г, 125 ммоль) в EtOH (500 мл) добавляли метилгидразин, 85% в воде (65 мл) по каплям при -28°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при 125°C в 1л автоклаве в течение 4 часов. По завершении реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли холодной водой (2 л) и перемешивали в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и промывали холодной водой (1 л), и сушили, получая 6-бром-1-метил-1H-индазол-3-амин (21,0 г, 67,71% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (ЭС⁻): m/z 226,9 [M - H]⁻

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 6-бром-1-метил-1H-индазол-3-амин (120,0 г, 530,8 ммоль) в водном HCl (2M) (1,2 л) добавляли тетрабутиламмоний бромид (17,11 г, 53,08 ммоль) при 28°C. Реакционную смесь перемешивали при 55°C и добавляли акриловую кислоту (45,9 г, 636,96 ммоль, 43,67 мл) по каплям при 55°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов, отслеживая ход реакции по ЖХМС и ТСХ. По завершении, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли холодной водой (2,5 л) и перемешивали в течение 30 мин. Водный слой подщелачивали, используя водный раствор гидрокарбоната натрия (1л) и перемешивали в течение 1 ч. Твердый осадок отфильтровывали и промывали холодной водой (1 л), и сушили, получая 3-((6-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)пропановую кислоту (85,0 г, 48,28% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 297,57 [M + H]⁺

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 3-((6-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)амино)пропановой кислоты (50,0 г, 167,71 ммоль) в AcOH (700 мл) добавляли натрий цианат (21,8 г, 335,42 ммоль) при 28°C. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 12 часов. Добавляли водную HCl (4 M, 500 мл) по каплям и реакцию смесь перемешивали при 75°C в течение 4 часов. После завершения, реакцию смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Твердый осадок отфильтровывали и сушили, получая 1-(6-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (26,0 г, 47,5% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 323,32 [M + H]⁺

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору 1-(6-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**5**) (10,0 г, 30,95 ммоль) в 1,4 диоксане (196 мл) и воде (49 мл) добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (14,35 г, 46,42 ммоль). Безводный ацетат натрия (6,35 г, 77,36 ммоль) добавляли по порциям при 28°C. Реакционную смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 10 мин. и добавляли Pd(dppf)Cl₂ ДХМ (1,26 г, 1,55 ммоль), и опять дегазировали в атмосфере аргона в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 часов. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Слой целита промывали этилацетатом (300 мл). Фильтрат концентрировали получая неочищенный продукт, который разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл).

Органические слои собирали, и, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 100-200 меш (0-90 % этилацетат в петролейном эфире в виде элюента), получая трет-бутил 4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (10,0 г, 58,69% выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 426,39 [M + H]⁺

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (2,0 г, 4,7 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли *m*-CPBA (1,62 г, 9,40 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 3 часов. После завершения, реакцию смесь разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (60 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), собирали и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (60 мл), получая 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-карбоксилат (1,08 г, 39,39% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 442,43 [M + H]⁺

Стадия-6:

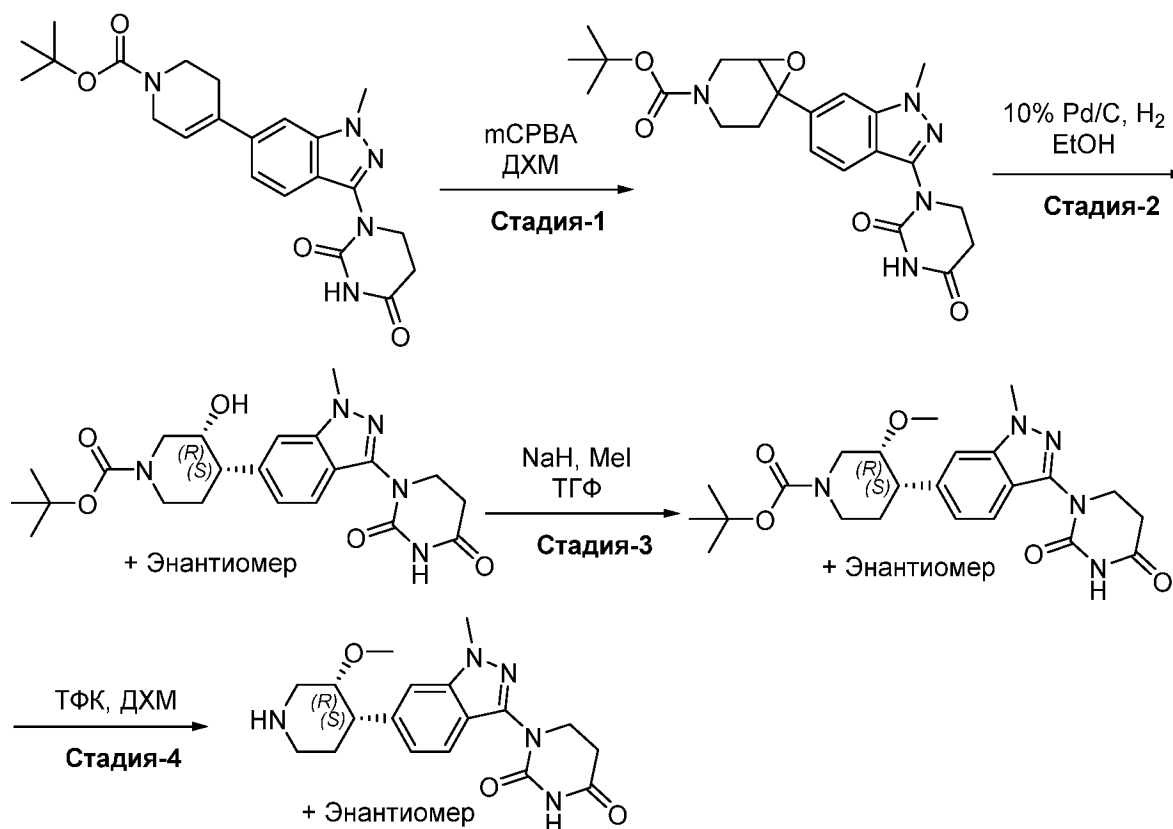
К перемешиваемому раствору трет-бутил 6-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (5,0 г, 11,33 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли 10% палладий на угле 50% влажного (5,0 г, 11,33 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов. После завершения, реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% MeOH в ДХМ (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который растирали с диэтиловым эфиром (25 мл) и пентаном (25 мл), получая трет-бутил (3R,4S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (3,9 г, 66,08% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁻): m/z 442,14 [M - H]⁻

Стадия-7:

К перемешиваемому раствору трет-бутил (3R,4S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 4,51 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,74 г, 22,55 ммоль) при 0°C.

Реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 12 часов. По завершении реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенное соединение растирали с диэтиловым эфиром (30 мл) и твердый осадок отфильтровывали и сушили, получая 1-(6-((3R,4S)-3-гидроксипиперидин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (1,91 г, 49,47% выход, ТФК соль) в виде не совсем белого твердого вещества. Продукт представлял собой смесь *R,S* и *S,R* энантиомеров, и стереохимия была задана произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,55 (с, 1H), 8,72 (уш.с., 1H), 8,30 (уш.с., 1H), 7,58 (д, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,08 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,41 (уш.с., 1H), 4,13 (уш.с., 1H), 3,99 – 3,88 (м, 5H), 3,38 – 3,06 (м, 5H), 2,74 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,45 – 2,31 (м, 1H), 1,84 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 343,92 [M + H]⁺

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



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2 г, 4,70 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли мета-хлорпероксибензойную кислоту (1,22 г, 7,05 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 об.), промывали насыщенным NaHCO₃ бисульфитом (30 об.), насыщенным водным раствором карбоната калия (30 об.), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при

пониженном давлении получая неочищенный продукт. Неочищенное соединение очищали с помощью обратнофазовой колоночной хроматографии (Reveleris C18, 40 г, А: аммоний ацетат в воде, В:ACN, 0-70% градиент), получая трет-бутил 6-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат (1 г, 1,90 ммоль, 40,41% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 442,26 [M + H]⁺.

Стадия-2:

Перемешиваемый раствор трет-бутил 6-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-7-окса-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (1 г, 2,27 ммоль) в этаноле (10 мл) дегазировали с помощью азота в течение 2 мин. К смеси добавляли палладий, 10% на угле, 50% влажный (500,00 мг, 4,70 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из шара в течение 12 часов. Смесь разбавляли 1:1 MeOH:ДХМ (100 об.), фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенное соединение очищали с помощью обратнофазовой колоночной хроматографии (Reveleris C18, 40 г, 0-50% А: 0,1% Аммоний ацетат в воде, В:ACN), получая трет-бутил (3R,4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-3-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилат (0,55 г, 1,19 ммоль, 52,59% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 444,62 [M + H]⁺.

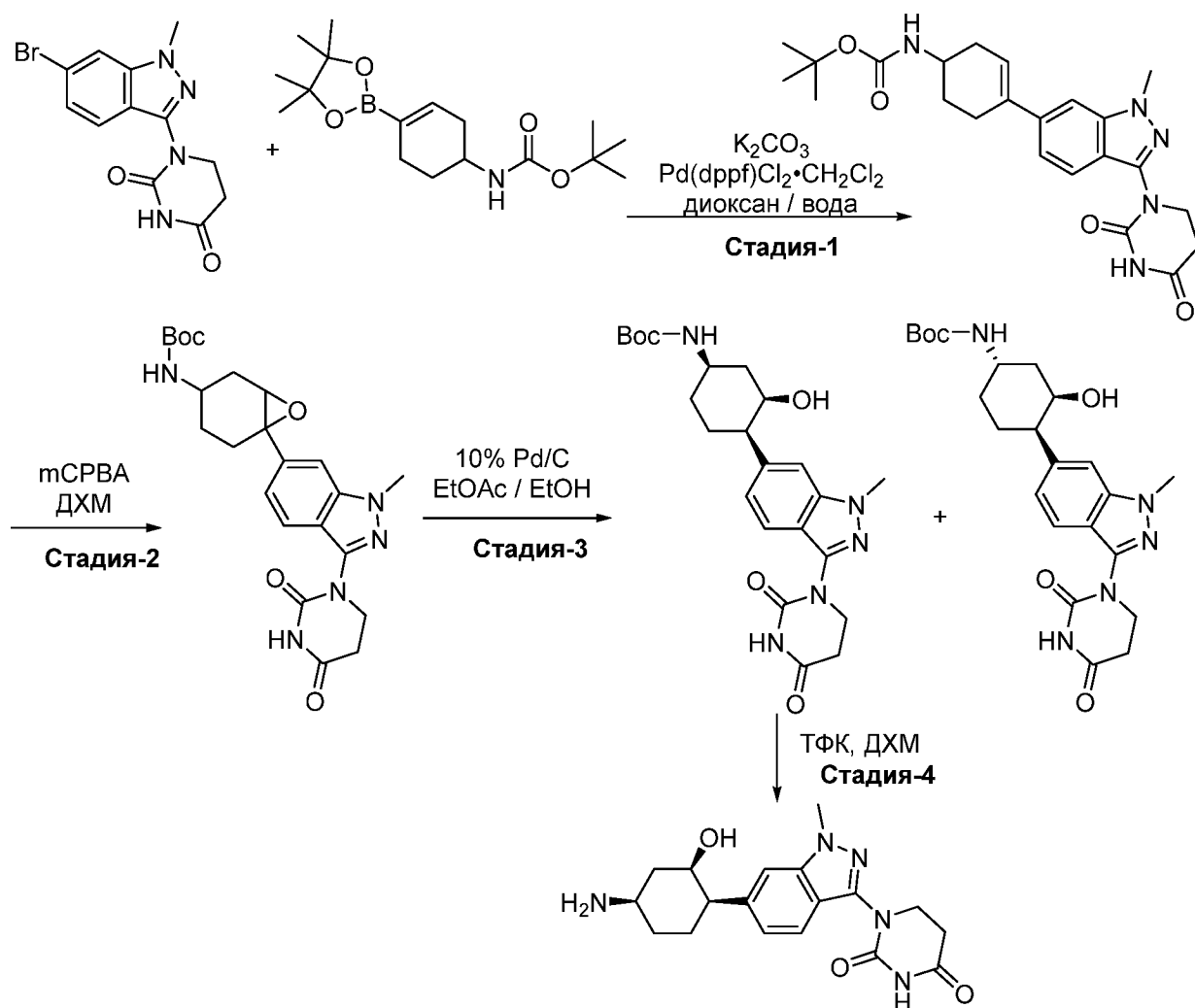
Стадия-3:

К перемешиваемому раствору трет-бутил (3R,4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-3-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 676,45 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия в виде 60% дисперсии в минеральном масле (81,17 мг, 2,03 ммоль), затем реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем реакцию смесь охлаждали до 0°C и добавляли йодометан (211,23 мг, 1,49 ммоль, 92,65 мкл) в реакцию смесь, и перемешивание продолжали в течение 4 часов при комнатной температуре. Когда исходное вещество израсходовалось, что было подтверждено ТСХ, реакцию смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой дополнительно промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии, используя 230-400 меш силикагель (5-10% MeOH-ДХМ), получая трет-бутил (3R,4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-3-метокси-пиперидин-1-карбоксилат (40 мг, 76,94 мкмоль, 11,37% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 480,55 [M + Na]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил (3R,4S)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-3-метокси-пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 87,43 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (0,5 мл) при 0 °С и полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов. По завершении реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который растирали с диэтиловым эфиром (5 мл x 2), получая 1-[1-метил-6-[(3R,4S)-3-метокси-4-пиперидил]индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (40 мг, 72,12 мкмоль, 82,49% выход, ТФК соль). Продукт представлял собой смесь *R,S* и *S,R* энантимеров, и стереохимия была задана произвольно. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 358,17 [M + H]⁺.

Синтез трет-бутил 1-[1-метил-6-[(1R,2R,4R)-4-амино-2-гидроксициклогексил]индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-диона



Стадия-1:

К раствору 1-(6-бром-1-метил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (1 г, 3,09 ммоль) и трет-бутил N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]карбамата (1,00 г, 3,09 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли карбонат

калия (гранулярный) (1,28 г, 9,27 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (22,61 мг, 30,90 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут и перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь гасили с помощью воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая вещество, которое очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием Davisil силикагеля и 5% ЭА: петролейного эфира в качестве элюента, получая трет-бутил N-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]циклогекс-3-ен-1-ил]карбамат (0,9 г, 1,99 ммоль, 64,35% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 440,40 [M + H]⁺.

Стадия-2:

К раствору трет-бутил N-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]циклогекс-3-ен-1-ил]карбамата (0,1 г, 227,53 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли mCPBA (78,53 мг, 455,06 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь гасили с помощью воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (Davisil силикагель, 50% ЭА: петролейный эфир в качестве элюента), получая трет-бутил N-[6-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]карбамат (0,06 г, 84,16 мкмоль, 36,99% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 456,39 [M + H]⁺.

Стадия-3:

К раствору трет-бутил N-[6-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]карбамата (5,4 г, 11,85 ммоль) в этилацетате (50 мл) при комнатной температуре добавляли 10% Pd/C, 50% масс. влажный (5,4 г, 131,72 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью обратнофазовой хроматографии, используя 0,1% муравьиной кислоты в воде и ACN получая трет-бутил N-[(1R,3R,4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-3-гидрокси-циклогексил]карбамат (Пик 1, 1 г, 1,69 ммоль, 14,26% выход) и трет-бутил N-[(1S,3R,4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-

метил-индазол-6-ил]-3-гидрокси-циклогексил]карбамат (Пик 2, 0,5 г, 927,28 мкмоль, 7,82% выход) в виде белого твердого вещества.

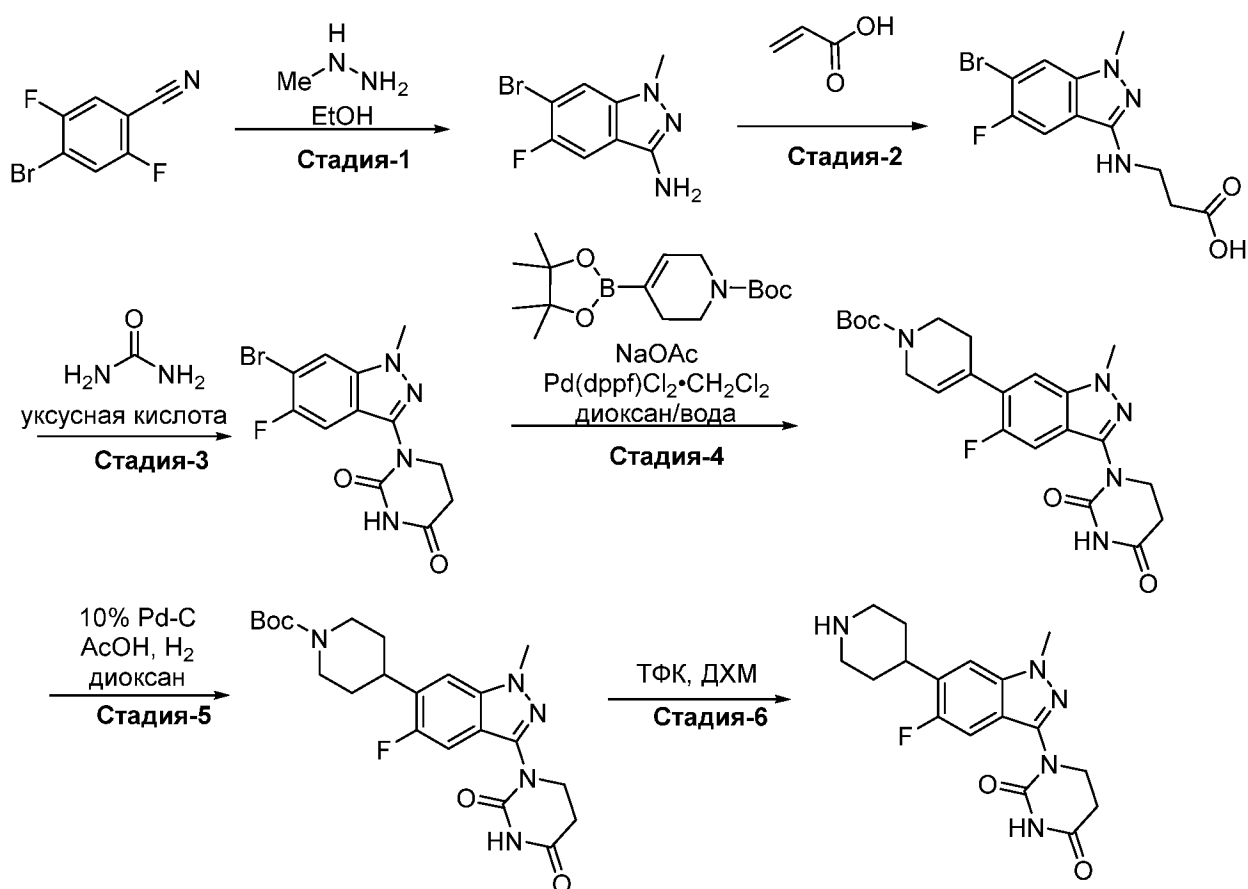
Пик 1: ЖХМС (ЭС⁺): m/z 458,35 [M + H]⁺.

Пик 2: ЖХМС (ЭС⁺): m/z 458,20 [M + H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(1R,3R,4R)-4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-3-гидрокси-циклогексил]карбамата (550 мг, 1,20 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (1,71 г, 15,03 ммоль, 1,16 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который растирали с диэтиловым эфиром (40 мл), получая 1-[1-метил-6-[(1R,2R,4R)-4-амино-2-гидрокси-циклогексил]индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион (600 мг, 1,13 ммоль, 94,37% выход, ТФК соль) в виде не совсем белого твердого вещества. Стереохимия продукта определялась произвольно. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 358,14 [M + H]⁺.

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-дифтор-бензонитрила (50 г, 229,36 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли метилгидразин (12,68 г, 275,23 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Полученную смесь нагревали при 85 °С в течение 12 часов. После расходования исходного вещества, реакционную смесь выливали в ледяную воду (500 мл), и осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое растирали с н-пентаном, получая 6-бром-5-фтор-1-метил-индазол-3-амин (44 г, 167,66 ммоль, 73,10% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 244,21 [M + H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемой суспензии 6-бром-5-фтор-1-метил-индазол-3-амин (25 г, 102,43 ммоль) в соляной кислоте, 36% масс./масс. раствор (2 М, 256,08 мл) добавляли тетрабутиламмоний бромид (3,30 г, 10,24 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. К этой смеси добавляли акриловую кислоту (9,60 г, 133,16 ммоль, 9,13 мл) при данной температуре в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь нейтрализовали до pH 6-7 и осадок отфильтровывали и, сушили при пониженном давлении получая 3-[(6-бром-5-фтор-1-метил-индазол-3-ил)амино]пропановую кислоту (24 г, 50,11 ммоль, 48,92% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 3-[(6-бром-5-фтор-1-метил-индазол-3-ил)амино]пропановой кислоты (24 г, 75,92 ммоль) в уксусной кислоте (240 мл) добавляли натрий цианат (9,87 г, 151,84 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 12 часов, затем добавляли водный раствор хлористого водорода (4 М, 226,34 мл) к реакционной смеси при 75 °С в течение 15 мин и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь медленно охлаждали до 0-5 °С при интенсивном перемешивании. Твердый осадок отфильтровывали получая неочищенное соединение, которое растирали с петролейным эфиром (100 мл) получая 1-(6-бром-5-фтор-1-метил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-дион (10 г, 27,54 ммоль, 36,28% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 342,7 [M + H]⁺.

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору 1-(6-бром-5-фтор-1-метил-индазол-3-ил)гексагидропиримидин-2,4-диона (500 мг, 1,47 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-

карбоксилат 6 (679,81 мг, 2,20 ммоль) и ацетат натрия (360,71 мг, 4,40 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут и добавляли PdCl₂ (dppf) (107,25 мг, 146,57 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества, реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Davisil силикагель), используя 50-60% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, получая трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат 7 (300 мг, 608 мкмоль, 41,5% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 444,53 [M + H]⁺.

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,25 ммоль) в этилацетате (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли PtO₂ (153,62 мг, 676,48 мкмоль) при комнатной температуре. Полученную смесь энергично перемешивали в атмосфере водорода (шар) при комнатной температуре в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества, реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали и сушили в высоком вакууме, получая неочищенное соединение, которое растирали с диэтиловым эфиром (10 мл), получая трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил] пиперидин -1- карбоксилат (800 мг, 1,59 ммоль, 70,42% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁻): *m/z* 444,34 [M - H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,53 (с, 1H), 7,59 (д, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 10,9 Гц, 1H), 4,13 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,90 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,06 (т, *J* = 11,9 Гц, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,75 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 1,81 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,43 (с, 1H).

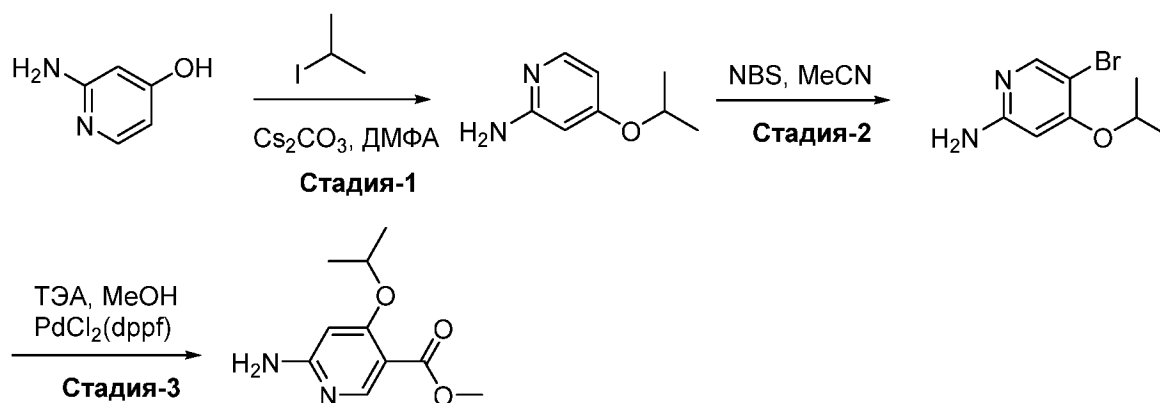
Стадия-6:

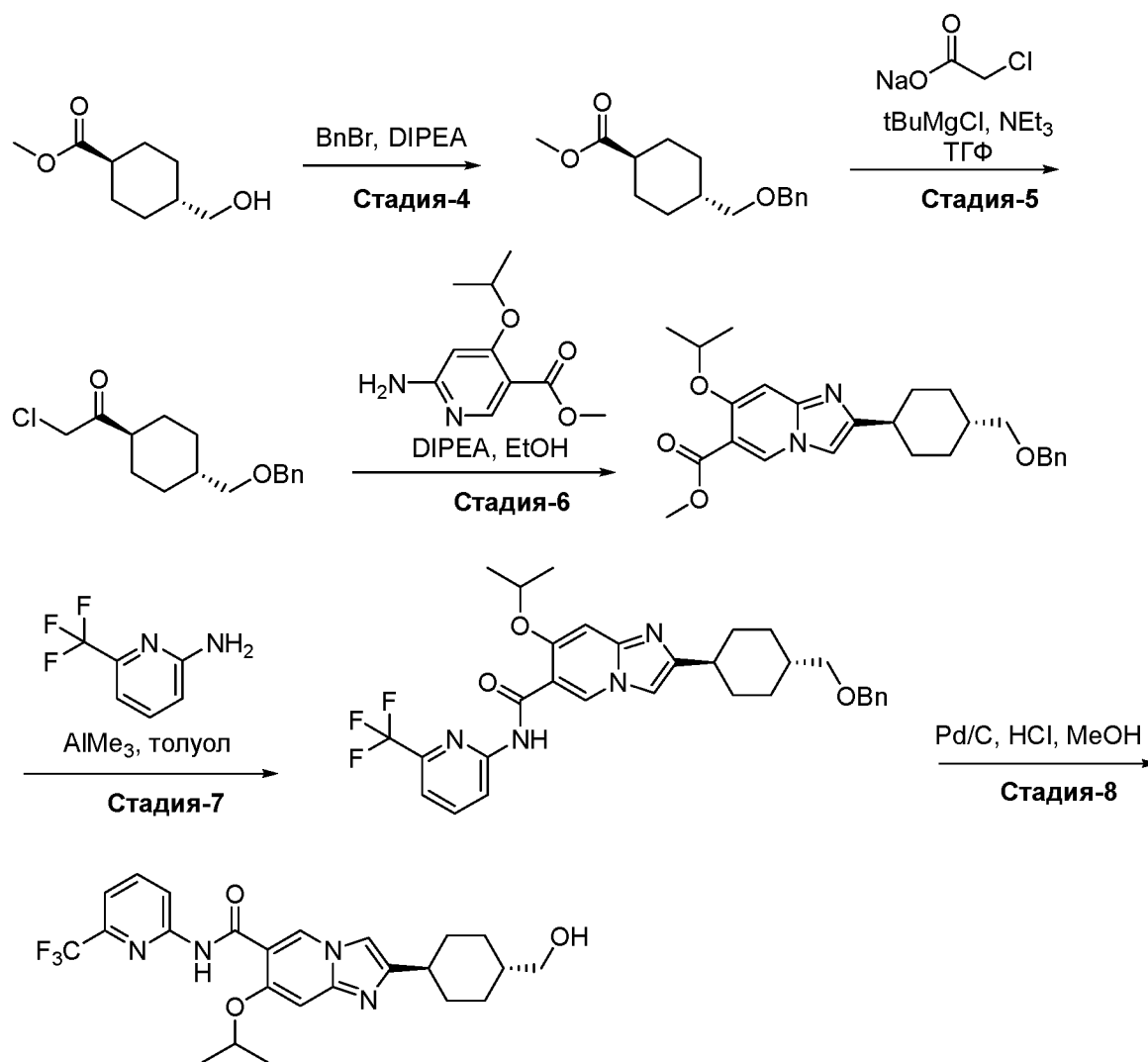
Перемешиваемый раствор трет-бутил 4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил] пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 112,24 мкмоль) в ДХМ (2,5 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли ТФК (12,80 мг, 112,24 мкмоль, 8,65 мкл) в течение 5 минут, и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После полного расходования исходного вещества, реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно упаривали с толуолом (10 мл), и растирали с

диэтиловым эфиром (10 мл), получая 1-[5-фтор-1-метил-6-(4-пиперидил) индазол-3-ил] гексагидропиримидин-2,4-дион (40 мг, 81,47 мкмоль, 72,59% выход, ТФК соль) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 346,80 [M + H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,55 (с, 1H), 8,64 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,45 (кв., 1H), 4,01 (с, 1H), 3,90 (т, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,75 (т, $J = 6,6$ Гц, 1H), 1,95 (м, 1H).

Г. Синтез типовых соединений

Синтез 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида





Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 2-аминопиридин-4-ола (38 г, 345,10 ммоль) в ДМФА (400 мл) добавляли карбонат цезия (134,93 г, 414,12 ммоль) при 0 °С. После 30 мин, добавляли 2-йодопропан (50,17 г, 295,15 ммоль, 29,51 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции, подтвержденной ТСХ, реакционную смесь выливали в воду (10 об.), экстрагировали этилацетатом (2 × 10 об.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-изопропоксипиридин-2-амин (34 г, 187,66 ммоль, 54,38% выход). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 153,38 [M + H]⁺

Стадия-2:

Раствор 4-изопропоксипиридин-2-амина (34 г, 223,40 ммоль) в ацетонитриле (400 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли NBS (43,74 г, 245,74 ммоль) после 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакции, подтвержденного ТСХ, реакционную смесь выливали в воду (10 об.), экстрагировали этилацетатом (2 × 10 об.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при

пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 70% ЭА/петролейный эфир), получая 5-бром-4-изопропокси-пиридин-2-амин (22 г, 91,39 ммоль, 40,91% выход). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 231,09 [M + H]⁺

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 5-бром-4-изопропокси-пиридин-2-амина (5 г, 21,64 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли ТЭА (10,95 г, 108,18 ммоль, 15,08 мл) при комнатной температуре и смесь продували аргоном в течение 30 мин. После этого добавляли PdCl₂(dppf) (1,90 г, 2,60 ммоль). Реакционную смесь помещали в автоклав с давлением монооксида углерода 400 фунтов на квадратный дюйм и нагревали при 100°C в течение 48 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием нейтрального оксида алюминия (50% Этилацетат/Петролейный эфир), получая метил 6-амино-4-изопропокси-пиридин-3-карбоксилат (3,25 г, 13,76 ммоль, 63,59% выход). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 211,24 [M + H]⁺

Стадия-4:

В запаянной пробирке, раствор метил 4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоксилата (37,5 г, 217,74 ммоль), DIPEA (61,22 г, 473,65 ммоль, 82,50 мл) и бромметилбензола (64,80 г, 378,87 ммоль, 45,00 мл) перемешивали при 130 °C в течение 8 часов. После завершения реакции ее гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *при пониженном давлении*, получая неочищенное соединение. Затем его очищали с помощью колоночной хроматографии (0 до 15 % этилацетат в петролейном эфире), получая метил 4-(бензилоксиметил)циклогексанкарбоксилат (35 г, 133,41 ммоль, 61,27% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,34 (м, 5H), 4,49 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,28 (д, J = 6,36 Гц, 2H), 2,24 (м, 1H), 1,99 (т, J = 6,42 Гц, 2H), 1,90 (кв., J = 5,18 Гц, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,43 (м, 2H), 1,00 (м, 2H).

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору метил 4-(бензилоксиметил)циклогексанкарбоксилата (40 г, 152,47 ммоль) в ТГФ (1,28 л) добавляли хлорацетат натрия, 98% (71,04 г, 609,89 ммоль) и ТЭА (61,71 г, 609,89 ммоль, 85,01 мл) при 25 °C. Реакционную смесь охлаждали до температуры от -10 до -5 °C, затем медленно добавляли 2,0 М раствор трет-бутил магний хлорида в ТГФ (609,89 ммоль) при от -10 до -5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут при этой температуре и затем нагревали до 25°C, и перемешивали в течение дополнительных 5 часов. По завершении реакции, реакционную смесь гасили холодным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при *пониженном давлении*, получая продукт 1-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-2-хлор-этанон (35 г, 124,65 ммоль, 81,75% выход) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,34 (м, 5H), 4,49 (с, 2H), 4,32 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,29 (д, $J = 6,27$ Гц, 2H), 2,61 (кв., $J = 8,11$ Гц, 1H), 1,93 (д, $J = 11,27$ Гц, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,05 (м, 2H).

Стадия-6:

К перемешиваемому раствору 1-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-2-хлор-этанона (11,22 г, 39,96 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли метил 6-амино-4-изопропокси-пиридин-3-карбоксилат (6 г, 28,54 ммоль) и DIPEA (55,33 г, 428,10 ммоль, 74,57 мл) при комнатной температуре и перемешивали при 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 4 часов. По завершении реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *при пониженном давлении*. Остаток добавляли к 10 об. воды, экстрагировали этилацетатом (2×10 ОБ.), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия, 30% ЭА/петролейный эфир), получая метил 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат (7 г, 14,43 ммоль, 50,57% выход). ЖХМС (ЭС^+): m/z 437,52 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

Стадия-7:

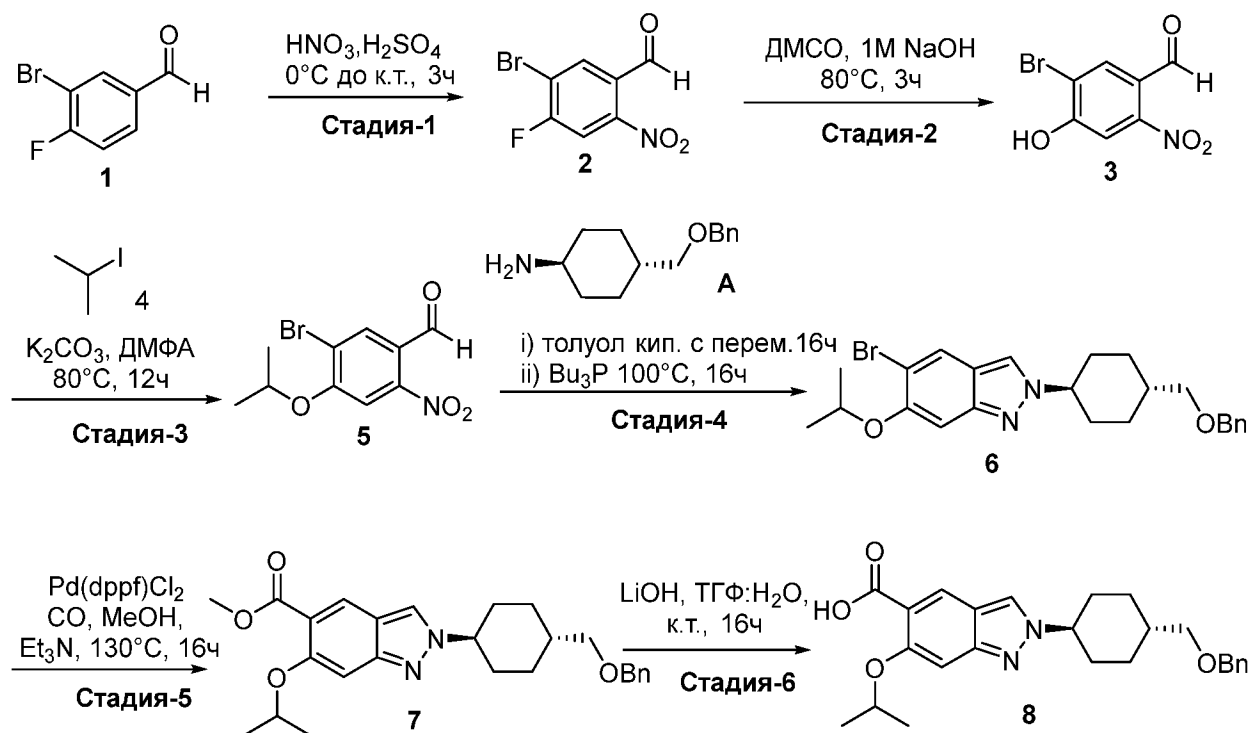
К перемешиваемому раствору метил 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (3 г, 6,87 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли триметилалюминий (990,83 мг, 13,74 ммоль) при 0°C и реакцию смесь нагревали при 110°C в течение 8 часов. По завершении реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *при пониженном давлении*. Остаток добавляли к 10 об. воды и раствору NaHCO_3 (2 об.) и затем фильтровали через целит, который промывали этилацетатом. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 об.), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 40% ЭА/петролейный эфир), получая 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (2,0 г, 3,11 ммоль, 45,20% выход). ЖХМС (ЭС^+): m/z 567,85 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

Стадия-8:

К раствору 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-

(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (4 г, 7,06 ммоль) в метаноле (50 мл), добавляли палладий /С (4 г, 7,06 ммоль) и HCl (1,29 г, 35,30 ммоль, 1,61 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (шар) в течение 2 часов. По завершении реакции, реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение подщелачивали водным раствором NaHCO₃ (5 об.) и экстрагировали этилацетатом (2 × 10 об.), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *при пониженном давлении*, получая 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (3,2 г, 4,77 ммоль, 67,54% выход). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 477,42 [M + H]⁺

Синтез 2-((1*r*,4*r*)-4-((бензилокси)метил)циклогексил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоновой кислоты



Стадия-1:

3-Бром-4-фтор-бензальдегид **1** (500 г, 2,46 моль) добавляли в 5 л 3-горлую круглодонную колбу с механической мешалкой. Серную кислоту (3 л) добавляли одной порцией при комнатной температуре и охлаждали до 0°C. Дымящую азотную кислоту 95% (500 мл) добавляли по каплям в течение 1 ч, в течение чего реакционная смесь медленно превращалась в густую вязкую коричневую жидкость. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали медленно в холодную воду (10 л) и энергично перемешивали в течение 3 часов. Твердый

осадок отфильтровывали и неочищенное соединение снова суспендировали в воде (10 л), энергично перемешивали, осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (580 г). Неочищенное соединение (580 г) суспендировали в петролейном эфире (4 л), энергично перемешивали и осадок отфильтровывали. То же самое повторили еще 2 раза с петролейным эфиром (2 x 1 л) и осадок отфильтровывали, получая 5-бром-4-фтор-2-нитро-бензальдегид **2** (372 г, 61% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,38 (с, 1H), 8,22 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H).

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 5-бром-4-фтор-2-нитро-бензальдегида (**2**) (250 г, 1,01 моль) в ДМСО (2,5 л) добавляли водный 1 н. гидроксид натрия (2 л) при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 3 часов. По завершении, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно гасили холодной водой (7 л). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x2 л) до полного удаления неполярных примесей. Водный слой подкисляли водным 2 М HCl раствором (5 л) (pH~2-3) и продукт экстрагировали МТВЕ (2 x 2 л). Объединенный органический слой промывали водой (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-бром-4-гидрокси-2-нитро-бензальдегид **3** (212 г, 85% выход) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 12,39 (уш.с., 1H), 10,03 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,52 (с, 1H).

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 5-бром-4-гидрокси-2-нитро-бензальдегида **3** (210 г, 853,61 ммоль) в ДМФА (1,5 л) добавляли карбонат калия (236 г, 1,71 моль) при комнатной температуре с последующим добавлением изопропилодида **4** (170 мл, 1,71 моль). Реакционную смесь затем перемешивали при 80°C в течение 12 часов. По завершении, реакционную смесь выливали в ледяную воду (5 л) и энергично перемешивали в течение 1 часа. Твердый осадок отфильтровывали и сушили, получая (262 г) неочищенный продукт. Неочищенный продукт суспендировали в диэтиловом эфире (100 мл), охлаждали до 10 °C и суспензию отфильтровывали сразу же, получая 5-бром-4-изопропокси-2-нитро-бензальдегид (102 г) в качестве первой порции. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенное соединение (128 г) снова суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл), охлаждали до 10 °C и суспензию отфильтровывали сразу же, получая 5-бром-4-изопропокси-2-нитро-бензальдегид (68 г) в качестве второй порции. Обе порции смешивали вместе с получением 5-бром-4-изопропокси-2-нитро-бензальдегида **5** (170 г, 69% выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 286,05 [M + H]⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,30 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,81 - 4,73 (м, 1H), 1,48 (д, $J = 6$ Гц, 6H).

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору 5-бром-4-изопропокси-2-нитро-бензальдегида **5** (100 г, 347,11 ммоль) в толуоле (1 л) добавляли (1г, 4г) 4-(бензилоксиметил)циклогесанамин **A** (76 г, 347,11 ммоль) и 4Å молекулярные сита (100 г, 347,11 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 16 часов. После подтверждения образования основания Шиффа с помощью ТСХ, реакционную смесь охлаждали до 0°С и добавляли трибутилфосфин (147 г, 728,93 ммоль, 0,18 л) по каплям и реакционную смесь нагревали при 130°С (Внешняя температура бани) в течение дополнительных 16 часов. После завершения, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (500 мл). Фильтрат разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью силикагеля (100-200 меш, градиент 0-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента), получая 2-((1*r*,4*r*)-2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-5-бром-6-изопропокси-индазол **6** (80 г, 173,85 ммоль, 50,09% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 457,97 [M + H]⁺

Стадия-5:

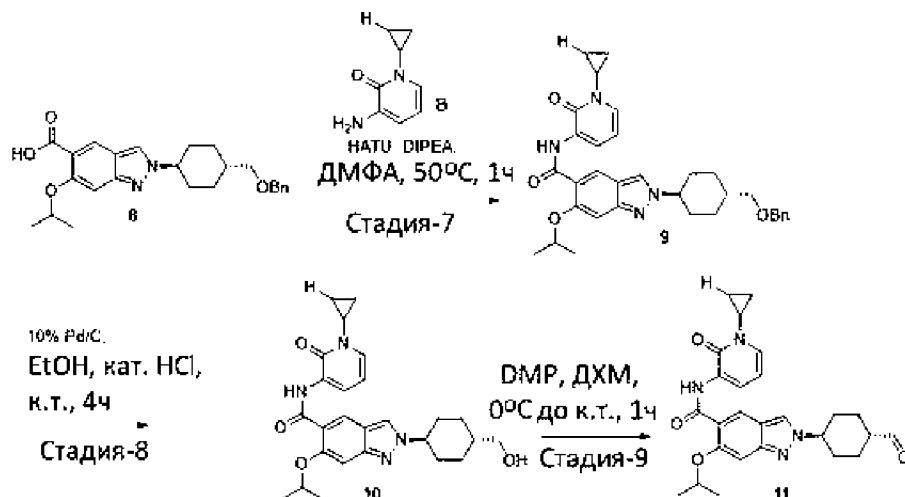
В перемешиваемый раствор 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-5-бром-6-изопропокси-индазола **6** (80 г, 174,90 ммоль) в метаноле (600 мл) добавляли триэтиламин (88 г, 874,50 ммоль, 0,122 л) при комнатной температуре в автоклаве. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин продуванием и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (6,4 г, 8,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 130 °С в атмосфере монооксида углерода (300 фунтов на квадратный дюйм) в течение 16 часов. После завершения, реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью силикагеля (100-200 меш), используя 45% -60% этилацетат в петролейном эфире в виде подвижной фазы, получая метил 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилат **7** (65 г, 133,78 ммоль, 76,49% выход) в виде бледно-коричневого вязкого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 437,37 [M + H]⁺

Стадия-6:

К перемешиваемому раствору метил 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилата **7** (50 г, 114,54 ммоль) в метаноле (377 мл) добавляли

раствор моногидрата гидроксида лития (19 г, 458,15 ммоль, 12,73 мл) в воде (377 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения, реакционную смесь концентрировали в высоком вакууме получая неочищенный продукт. Полученный неочищенный продукт подкисляли 1N HCl до ~pH 2 и экстрагировали этилацетатом (2 x 1 л). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в высоком вакууме получая неочищенный продукт. Полученный неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (200 мл), сушили в высоком вакууме, получая 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоновую кислоту **8** (38 г, 87,61 ммоль, 76,49% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 423,48 [M + H]⁺

Синтез 2-((1*r*,4*r*)-4-((бензилокси)метил)циклогексил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид



Стадия-7:

К перемешиваемому раствору 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоновой кислоты **8** (11 г, 26,03 ммоль) в ДМФА (110 мл) добавляли DIPEA (10,09 г, 78,09 ммоль, 13,60 мл) с последующим добавлением 3-амино-1-циклопропил-пиридин-2-она **В** (4,69 г, 31,24 ммоль) и HATU (14,85 г, 39,05 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. После завершения, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно гасили холодной водой (300 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 300 мл). Объединенный органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении получая неочищенный продукт (15 г). Полученный неочищенный продукт (15 г) очищали с помощью силикагеля (100-200 меш, 80% этилацетата в

петролейном эфире в виде подвижной фазы), получая 2-((1г,4г)-4-((бензилокси)метил)циклогексил)-N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид **9** (9 г, 14,28 ммоль, 62,32% выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 555,48 [M + H]⁺

Стадия-8:

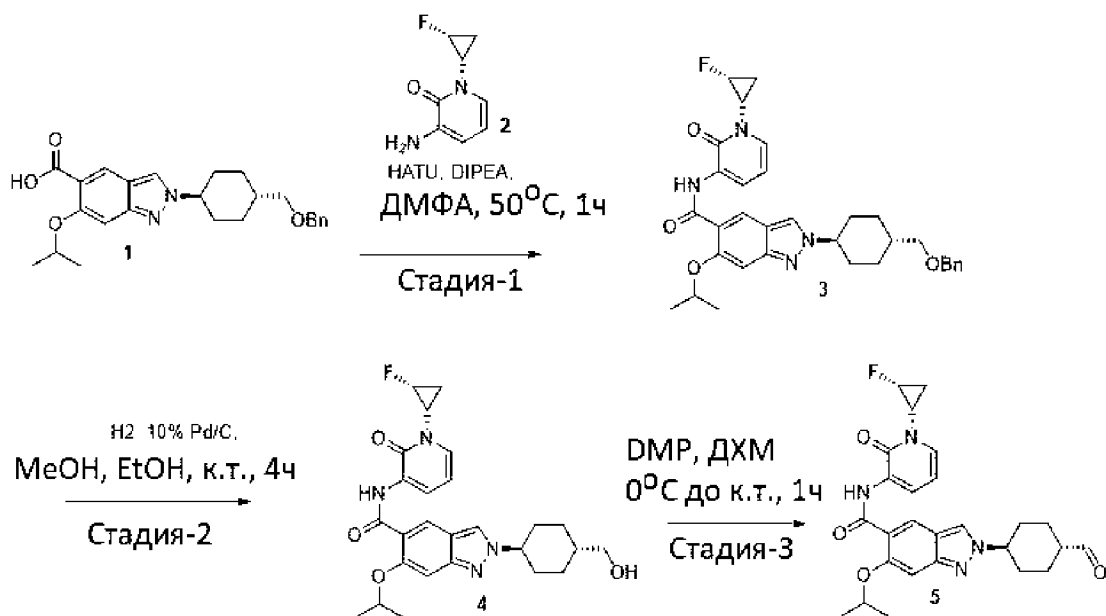
К перемешиваемому раствору 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-6-изопропокси-индазол-5-карбоксамид **9** (9 г, 16,23 ммоль) в метаноле (99,63 мл) и этаноле (99,63 мл) добавляли 10% палладий на угле 50% масс. влажный (9 г, 16,23 ммоль) и соляную кислоту, 36% масс./масс. водный раствор (591,60 мг, 16,23 ммоль, 739,50 мкл), и реакцию смесь перемешивали при 28 °С в течение 4 часов в атмосфере водорода. После завершения, реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% метанола в ДХМ (500 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (250 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (10 г). Неочищенное соединение (10 г) суспендировали в диэтиловом эфире (500 мл), энергично перемешивали в течение 1 часа и твердый осадок отфильтровывали, и сушили, получая N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксамид **10** (6,8 г, 12,59 ммоль, 77,58% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 465,41 [M + H]⁺

Стадия-9:

К перемешиваемому раствору N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксамид **10** (6,8 г, 14,64 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (15,52 г, 36,59 ммоль) при 0°С и реакцию смесь перемешивали при 28 °С в течение 1 часа. После завершения, реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ (500 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (250 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (8 г). Полученный неочищенный продукт очищали с помощью силикагеля (100-200 меш, 40% этилацетата в петролейном эфире в виде подвижной фазы), желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-2-(4-формилциклогексил)-6-изопропокси-индазол-5-карбоксамид **11** (5 г, 6,16 ммоль, 73 % выход) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 463,36 [M + H]⁺

Синтез N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-

((1*r*,4*S*)-4-формилциклогексил)-6-изопропокси-2*H*-индазол-5-карбоксамида



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоновой кислоты **1** (1 г, 2,37 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (305,89 мг, 2,37 ммоль, 412,25 мкл) с последующим добавлением (1*R*)-3-амино-1-[(2*S*)-2-фторциклопропил]пиридин-2-она **2** (801,46 мг, 2,84 ммоль, ТФК соль) и HATU (899,92 мг, 2,37 ммоль) при 0 °C и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. После завершения, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно гасили холодной водой (150 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенный органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении получая неочищенный продукт (1,5 г). Полученный неочищенный продукт (1,5 г) очищали с помощью силикагеля (100-200 меш, 25% этилацетата в петролейном эфире в виде подвижной фазы), желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-N-[(1*R*)-2-оксо-1-[(2*S*)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]индазол-5-карбоксамида **3** (0,8 г, 377,18 мкмоль, 15,94% выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 573,55 [M + H]⁺

Стадия-2:

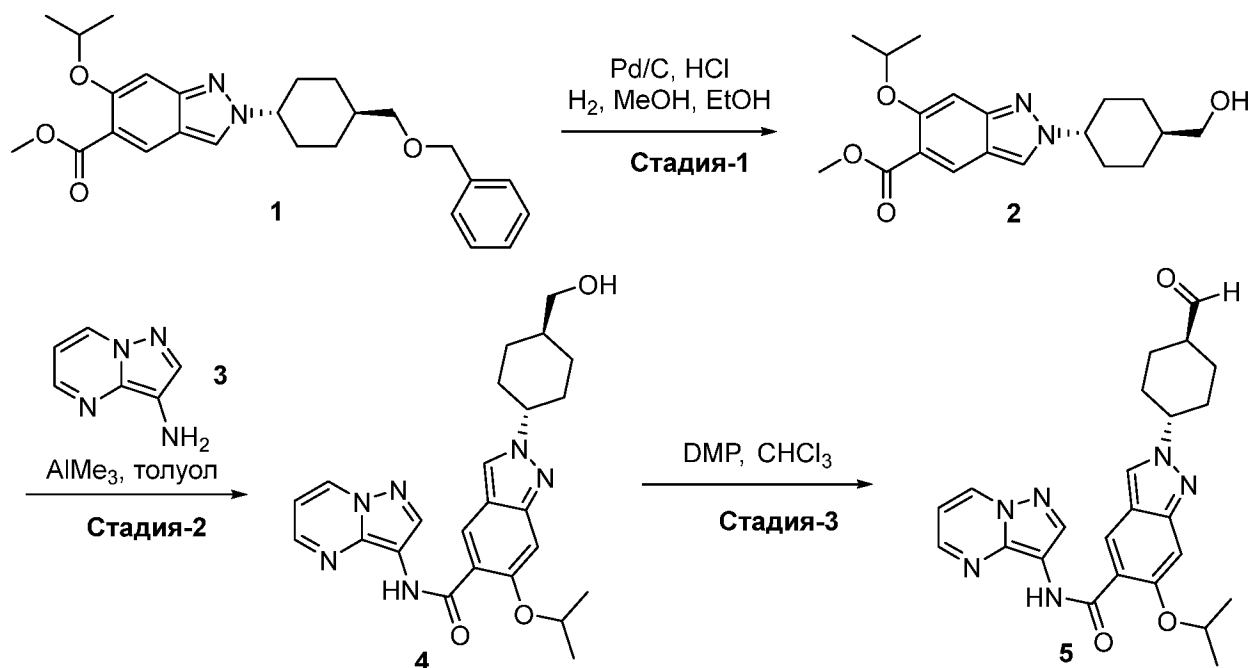
К перемешиваемому раствору 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-N-[(1*R*)-2-оксо-1-[(2*S*)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]индазол-5-карбоксамида **3** (0,8 г, 1,40 ммоль) в метаноле (4 мл) и этаноле (4 мл) добавляли 10% палладий на угле 50% масс. влажный (0,8 г). Реакционную смесь перемешивали при 28 °C в течение 4 часов в атмосфере водорода. После завершения, реакционную смесь фильтровали через слой

целита и промывали этилацетат (100 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (0,7 г). Неочищенное соединение (0,7 г) суспендировали в диэтиловом эфире (10 мл), энергично перемешивали в течение 10 мин и твердый осадок отфильтровывали и сушили, получая 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-N-[(1R)-2-оксо-1-[(2S)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]индазол-5-карбоксамид **4** (0,4 г, 770,91 мкмоль, 55,18% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 483,41 [M + H]⁺

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-N-[(1R)-2-оксо-1-[(2S)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]индазол-5-карбоксамид **4** (3,5 г, 7,25 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (7,69 г, 18,13 ммоль) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при 28 °C в течение 1 часа. После завершения, реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ (500 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (300 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (4 г). Полученный неочищенный продукт очищали с помощью силикагеля (100-200 меш, 60% этилацетата в петролейном эфире в виде подвижной фазы), желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1r,4S)-4-формилциклогексил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид **5** (2,3 г, 4,79 ммоль, 65,99 % выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 481,57 [M + H]⁺

Синтез 2-((1r,4r)-4-формилциклогексил)-6-изопропокси-N-(пирозоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору метил 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилата **1** (500 мг, 1,15 ммоль) в метаноле (10 мл) и этаноле (10 мл) добавляли палладий на активированном угле, 10% масс., (500 мг, 1,15 ммоль) и хлористый водород (41,76 мг, 1,15 ммоль, 0,6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление шара) в течение 4 часов. Затем смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая бесцветный гель, который растворяли в этилацетате (200 мл). Органический слой промывали раствором NaHCO_3 (100 мл), и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля (100-200 меш) и 0-60% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, получая метил 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилат **2** (330 мг, 781,13 мкмоль, 68,20% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 347,54(M+N)⁺

Стадия-2:

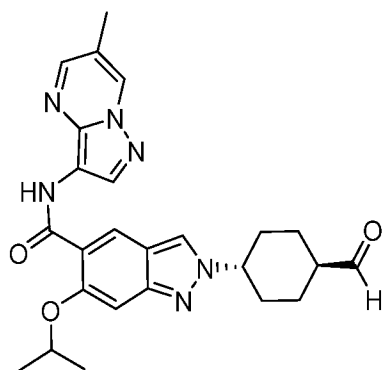
К перемешиваемому раствору метил 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилата **2** (320 мг, 923,73 мкмоль) в толуоле (5 мл) добавляли пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин **3** (185,86 мг, 1,39 ммоль) и раствор триметиалюминия 2,0 М в толуоле (66,59 мг, 923,73 мкмоль, 1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенный органический слой, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное

соединение очищали (силикагель меш 100-200, и продукт элюировали 0-60% этилацетатом в петролейном эфире – этилацетат) колоночной хроматографией, получая 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-индазол-5-карбоксамид **4** (280 мг, 555,61 мкмоль, 60,15% выход). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 449,66 [M + H]⁺

Стадия-3:

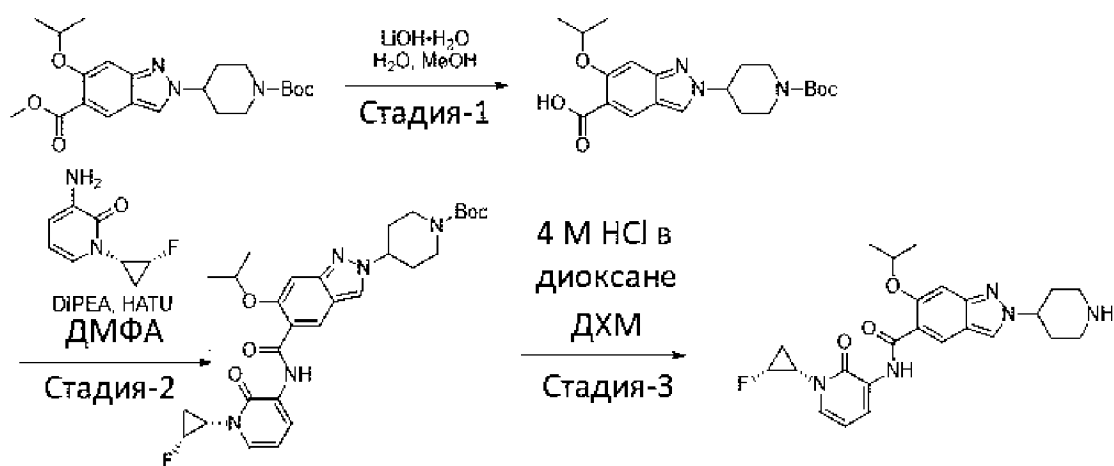
К раствору 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-6-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-индазол-5-карбоксамид (270 мг, 601,98 мкмоль) в хлороформе (10 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (510,65 мг, 1,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Затем, реакционную смесь гасили NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл), органический слой концентрировали *при пониженном давлении*, получая 2-(4-формилциклогексил)-6-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-индазол-5-карбоксамид **5** (250 мг, 526,32 мкмоль, 87,43% выход) в виде вязкого масла. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 447,64 [M + H]⁺

2-(4-формилциклогексил)-6-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)индазол-5-карбоксамид



Синтез идентичен синтезу 2-((1r,4r)-4-формилциклогексил)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид, за исключением 6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин, который использовали на Стадии-2. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 461,59 [M + H]⁺

Синтез N-[1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-6-изопропокси-2-(4-пиперидил)индазол-5-карбоксамид



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору метил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилата (20 г, 47,90 ммоль) в воде (40 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития, 98% (8,04 г, 191,62 ммоль) в метаноле (160 мл) при 0°C и реакцию перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, реакцию смесь концентрировали в высоком вакууме и остаток подкисляли 1,5 н. HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в высоком вакууме, получая неочищенный продукт, который растирали с диэтиловым эфиром, получая 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-6-изопропокси-индазол-5-карбоновую кислоту (19 г, 46,53 ммоль, 97,12% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 404,38 [M + H]⁺

Стадия-2:

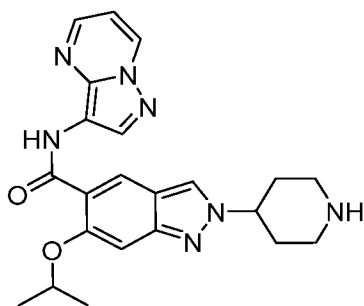
К перемешиваемому раствору 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-6-изопропокси-индазол-5-карбоновой кислоты (5 г, 12,39 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли DIPEA (4,80 г, 37,18 ммоль, 6,48 мл) с последующим добавлением 3-амино-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]пиридин-2-она (2,54 г, 12,39 ммоль, HCl соль) и HATU (7,07 г, 18,59 ммоль) при 0°C и реакцию перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. После завершения реакции, реакцию смесь разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 × 3 мл). Объединенный органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 меш силикагель, 80% этилацетата в петролейном эфире в виде подвижной фазы), получая трет-бутил 4-[6-изопропокси-5-[[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]карбамоил]индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (3,8 г, 6,45 ммоль, 52,06%

выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 554,78 [M + H]⁺

Стадия-3:

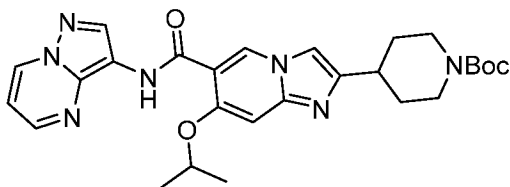
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[5-[[1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]карбамоил]-6-изопропокси-индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,2 г, 361,26 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4,0М гидроген хлорид в 1,4-диоксане (2 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25 °С. После расходования исходного вещества, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое растирали в диэтиловом эфире (5 мл). Слой диэтилового эфира декантировали и продукт, сушили при пониженном давлении, получая N-[1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-6-изопропокси-2-(4-пиперидил)индазол-5-карбоксамида (0,18 г, 351,10 мкмоль, 97,19% выход, HCl соль) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 454,47 [M + H]⁺

6-изопропокси-2-(4-пиперидил)-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-индазол-5-карбоксамида



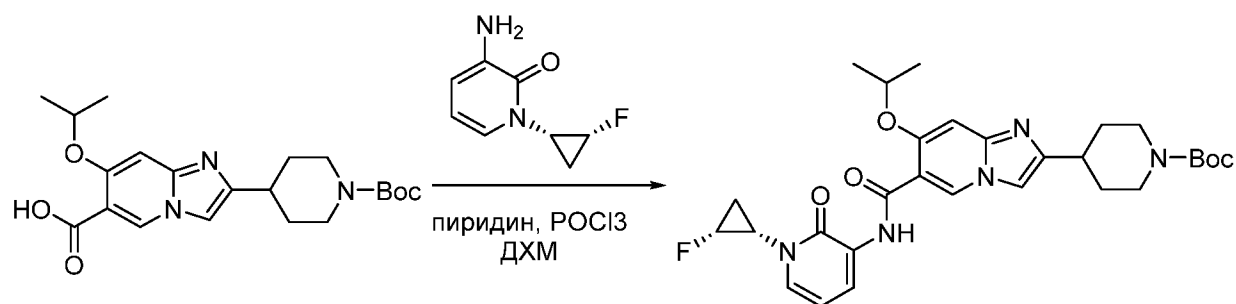
Синтез идентичен синтезу N-[1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-6-изопропокси-2-(4-пиперидил)индазол-5-карбоксамида, за исключением использования пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина на Стадии-2. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 421,39 [M + H]⁺

Трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



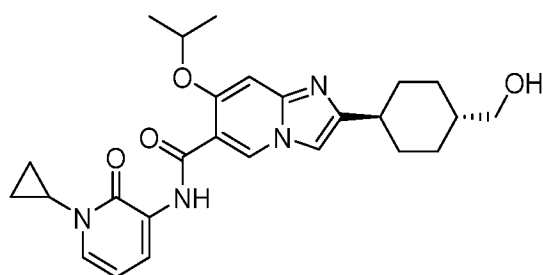
Синтез идентичен синтезу трет-бутил 4-(7-изопропокси-6-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата, за исключением использования пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина на Стадии-2. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 520,51 [M+H]⁺.

Синтез трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-[[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]карбамоил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата



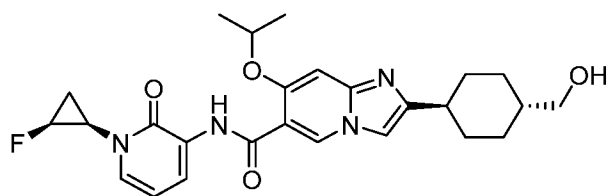
Перемешиваемый раствор 3-амино-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]пиридин-2-она (2 г, 9,77 ммоль, HCl соль), 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (4,34 г, 10,75 ммоль) в ДХМ (60 мл) охлаждали до 0 °С перед добавлением пиридина (19,33 г, 244,34 ммоль, 19,76 мл) и фосфорилтрихлорида (4,50 г, 29,32 ммоль, 2,74 мл) при данной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при той же температуре. По завершении реакции, реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали флэш колоночной хроматографией (силикагель, 2-3% MeOH в ДХМ), получая трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-[[2-оксо-1-[гас-(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]карбамоил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (3,6 г, 4,63 ммоль, 47,36% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 554,48 [M + H]⁺

N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



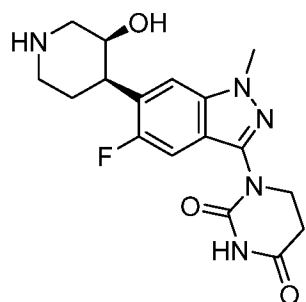
Синтез идентичен синтезу 6-(диформетил)-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]пиридин-2-карбоксамида, за исключением использования 3-амино-1-циклопропил-пиридин-2-она на Стадии-4. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 465,43 [M+H]⁺

2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида



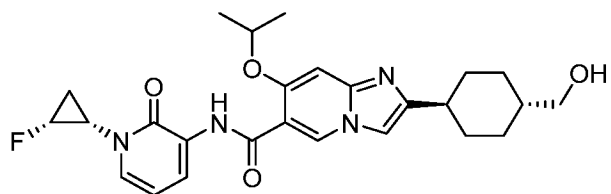
Синтез идентичен синтезу 6-(дифторметил)-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]пиридин-2-карбоксамида, за исключением использования 3-амино-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]пиридин-2-она на Стадии-4. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 483,68 [M+H]⁺

1-[5-фтор-1-метил-6-[(3S,4R)-3-гидрокси-4-пиперидил]индазол-3-ил]гексагидропиримидин-2,4-дион



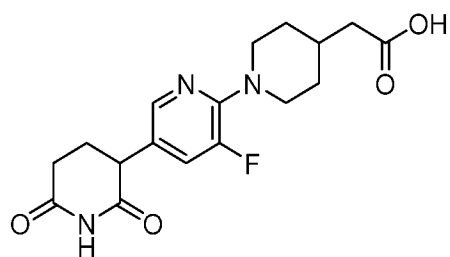
Это соединение было получено в основном следуя протоколу синтеза 1-(6-((3R,4S)-3-гидрокси-4-пиперидин-4-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона, за исключением использования 4-бром-2,5-дифтор-бензонитрила в виде исходного вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 362,30 [M+H]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,56 (с, 1H), 7,46 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 5,49 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,08 (с, 1H), 4,00 (с, 3H) 3,90 (т, 2H), 3,39 (с, 1H), 3,27-3,11 (м, 4H) 2,77 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,76 (д, J = 11,2 Гц, 1H).

2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



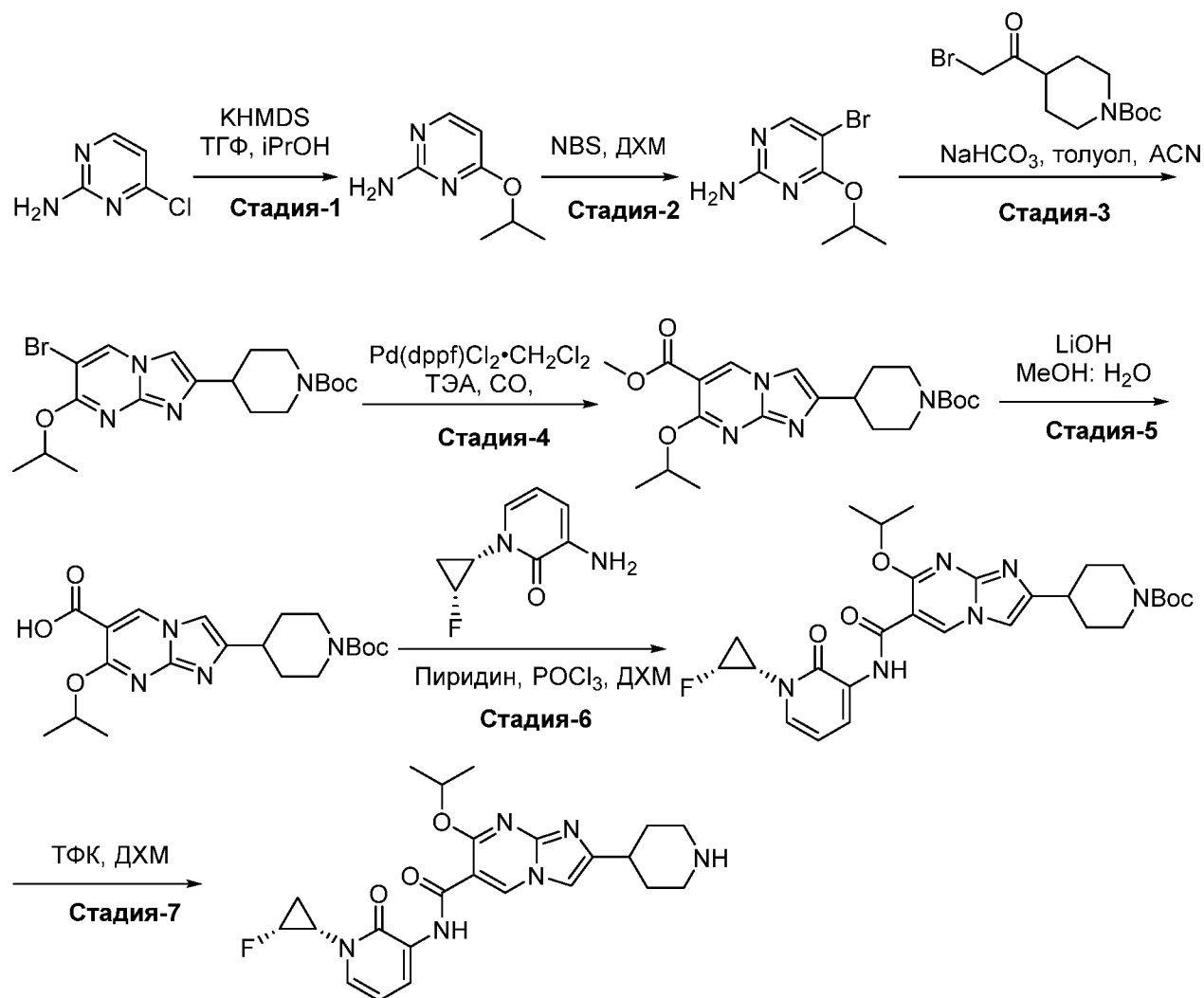
Это соединение было получено в основном следуя протоколу синтеза 6-(дифторметил)-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]пиридин-2-карбоксамида, используя 3-амино-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]пиридин-2-он вместо 6-(дифторметил)пиридин-2-амина на Стадии-4. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 483,48 [M + H]⁺

2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил]уксусная кислота



Это соединение было получено в основном следуя протоколу синтеза 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-4-пиперидил]уксусной кислоты, за исключением использования 5-бром-2,3-дифтор-пиридина в виде исходного вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 350,22 [M + H]⁺

Синтез 7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]-2-(4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 4-хлорпиримидин-2-амина (70 г, 540,34 ммоль) в ТГФ добавляли КНМДС в ТГФ (1 М, 2,16 л) при 0 °С с последующим добавлением пропан-2-ола (162,36 г, 2,70 мол, 206,83 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. После полного расходования исходного вещества,

реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония (1 л) и экстрагировали этилацетатом (2 × 1 л). Объединенные органические слои, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-изопропоксипиримидин-2-амин (70 г, 411,28 ммоль, 76,11% выход) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 4-изопропоксипиримидин-2-амина (70 г, 457 ммоль) в ДХМ (700 мл) добавляли NBS (65 г, 365 ммоль) порциями поддерживая температуру < 5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь гасили холодной водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с ДХМ и петролейным эфиром (1:5), получая 5-бром-4-изопропокси-пиримидин-2-амин (70 г, 274,48 ммоль, 60,06% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 233,69 [M + H]⁺

Стадия-3:

Перемешиваемый раствор 5-бром-4-изопропокси-пиримидин-2-амина (15 г, 64,63 ммоль) и трет-бутил 4-(2-бромацетил) пиперидин-1-карбоксилата (39,58 г, 129,27 ммоль) в этаноле (140 мл) продували с помощью газообразного азота в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали в стальной бомбе при 60 °C в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который растирали с диэтиловым эфиром (50 мл), получая метил трет-бутил 4-(6-бром-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (16 г, 35,69 ммоль, 55% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 439,22 [M + H]⁺

Стадия-4:

Перемешиваемый раствор трет-бутил 4-(6-бром-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (16 г, 36,42 ммоль) в MeOH (160 мл) в автоклаве продували газообразным N₂ в течение 10 мин с последующим добавлением Pd(dppf)Cl₂ (2,66 г, 3,64 ммоль), и безводного ацетата натрия (5,97 г, 72,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в атмосфере газообразного CO (300 фунтов на квадратный дюйм) в течение 36 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии с

использованием силикагеля (100-200 меш) и от 30 до 60% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, получая метил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а] пиримидин-6-карбоксилат (8 г, 17,59 ммоль, 48,29% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 419,64 [M + H]⁺

Стадия-5:

Перемешиваемый раствор метил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а] пиримидин-6-карбоксилата (5 г, 11,95 ммоль) в смеси метанола (25 мл), ТГФ (40 мл) и воды (25 мл) охлаждали до 0 °С с последующим добавлением моногидрата гидроксида лития (2,51 г, 59,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли водой (20 мл) и подкисляли раствором лимонной кислоты, получая осадок, который отфильтровывали, промывали водой и сушили, получая 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (4 г, 8,60 ммоль, 72,01% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 405,33 [M + H]⁺

Стадия-6:

К перемешиваемому раствору 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2 г, 4,94 ммоль), 3-амино-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]пиридин-2-она (1,62 г, 7,91 ммоль, HCl соль) в ДХМ (19,43 мл) добавляли пиридин (9,78 г, 123,62 ммоль, 10,00 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли фосфорилхлорид (2,27 г, 14,83 ммоль, 1,39 мл) при 0 °С и перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. По завершении реакции, реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл×2). Органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-[[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]карбамоил]имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 3,43 ммоль, 69,28% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 555,58 [M + H]⁺

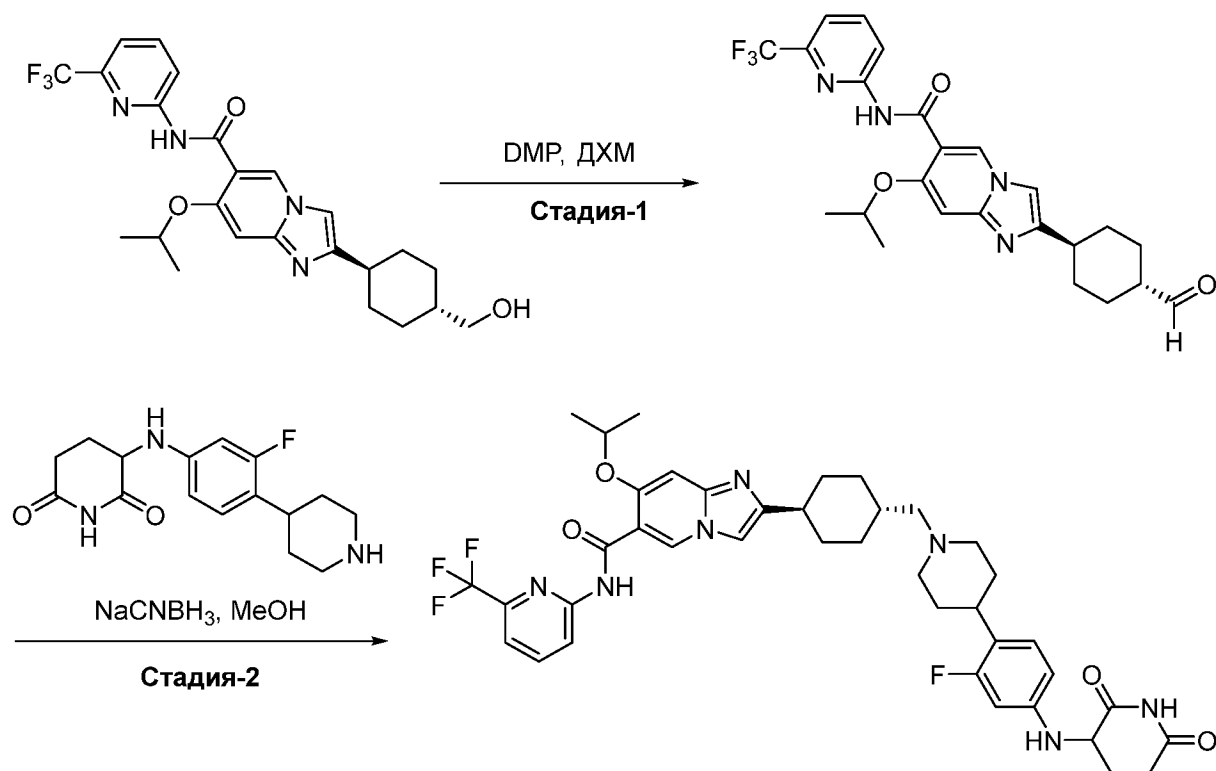
Стадия-7:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-[[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]карбамоил]имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 3,61 ммоль) в ДХМ (19,94 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (411,17 мг, 3,61 ммоль, 277,82 мкл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. По завершении реакции, реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении, получая 7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]-2-(4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (1,9 г, 3,24 ммоль, 89,90% выход, ТФК соль). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 455,34 [M + H]⁺

Пример 1

Синтез **2-[4-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида**



Стадия-1:

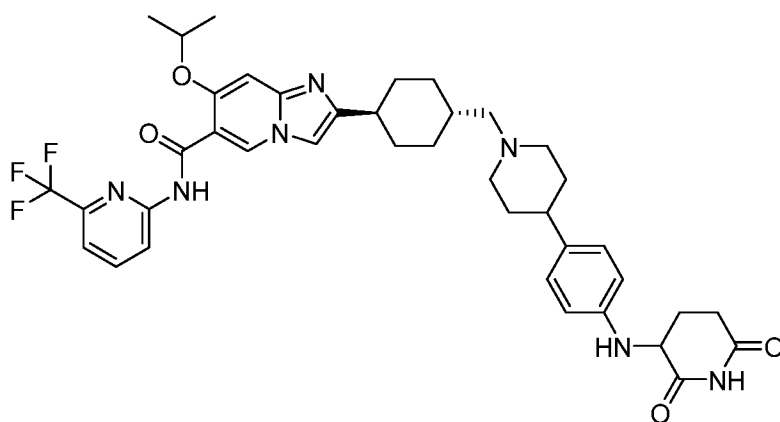
К перемешиваемому раствору 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида (1,50 г, 3,15 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (4,01 г, 9,44 ммоль) при 0-5 °С. Реакционную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение дополнительных 3 часов. Ход реакции контролировали с помощью ЖХМС/ТСХ. После завершения реакцию гасили насыщенным холодным раствором гидрокарбоната натрия, и экстрагировали ДХМ. Органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-50% этилацетат в петролейном эфире), получая 2-(4-

формилциклогексил)-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (0,6 г, 1,10 ммоль, 34,95% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 475,41 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 2-(4-формилциклогексил)-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (0,07 г, 147,53 мкмоль) и 3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диона ТФК соль (74,24 мг, 177,04 мкмоль) в метаноле (3 мл), добавляли триэтиламин (14,93 мг, 147,53 мкмоль, 20,56 мкл). После перемешивания в течение 15 минут, добавляли каталитическое количество уксусной кислоты (2,21 мг, 36,88 мкмоль) и реакцию смесь нагревали при 60 °С в течение 4 часов. Затем, реакцию смесь охлаждали до 0 °С и добавляли цианоборгидрид натрия (18,54 мг, 295,06 мкмоль). Реакционную смесь поддерживали при комнатной температуре до полного расходования исходного вещества, что подтверждается ТСХ. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали, используя преп-ВЭЖХ. Собранные фракции затем концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали, получая 2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид в виде формиата (22 мг, 25,23 мкмоль, 17,10% выход). ¹Н ЯМР (401 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,98 (с, 1Н), 10,78 (с, 1Н), 9,10 (с, 1Н), 8,49 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 8,18 (кв., *J* = 8,9 Гц, 2Н), 7,67 (д, *J* = 9,2 Гц, 2Н), 7,11 (с, 1Н), 7,00 (т, *J* = 8,8 Гц, 1Н), 6,57 (с, 1Н), 6,44 (кв., *J* = 5,5 Гц, 2Н), 5,99 (д, *J* = 7,7 Гц, 1Н), 4,95 (м, 1Н), 4,30 (м, 1Н), 3,32 (с, 2Н), 2,95 (с, 2Н), 2,66 (м, 1Н), 2,50 (м, 2Н), 2,11 (м, 2Н), 2,02 (м, 4Н), 1,89 (м, 4Н), 1,64 (м, 5Н), 1,44 (м, 6Н), 1,04 (т, *J* = 12,5 Гц, 1Н). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 302,33 [M+H]⁺.

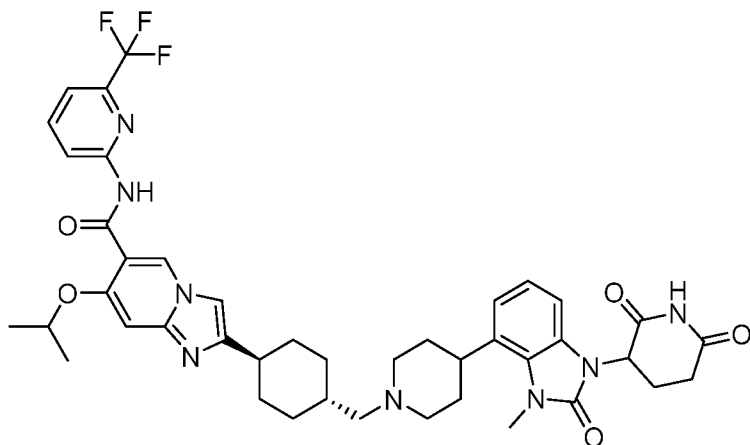
Пример 2. Соединение Примера 2 получали по существу следуя синтезу Примера 1



2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,49 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,17 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,96 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,62-6,53 (т, $J = 17,7$ Гц, 2H), 5,65 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,96 (кв., $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,31 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 2,99 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,67 (м, 3H), 2,35 (м, 2H), 2,30 (т, $J = 21,8$ Гц, 1H), 2,24 (т, $J = 21,8$ Гц, 2H), 2,08 (м, 5H), 1,87 (м, Гц, 3H), 1,66 (м, 5H), 1,44 (м, 7H), 1,04 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 746,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

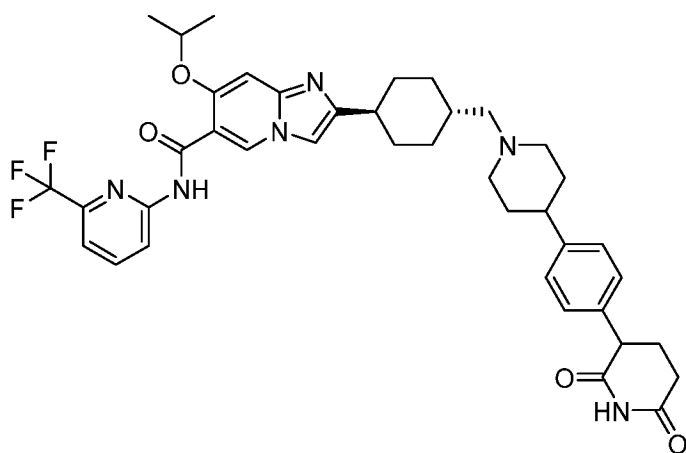
Пример 3 Соединение Примера 3 получали по существу следуя синтезу Примера 1



2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,46 (м, 4H), 8,17 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,11 (с, 1H), 7,05 (м, 3H), 5,37 (кв., $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,98 (д, $J = 11,0$ Гц, 3H), 2,50 (м, 4H), 2,08-2,07 (м, 2H), 2,00 (м, 7H), 1,77 (м, 4H), 1,44 (м, 8H), 1,23 (м, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 801,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4 Соединение Примера 4 получали по существу следуя синтезу Примера 1

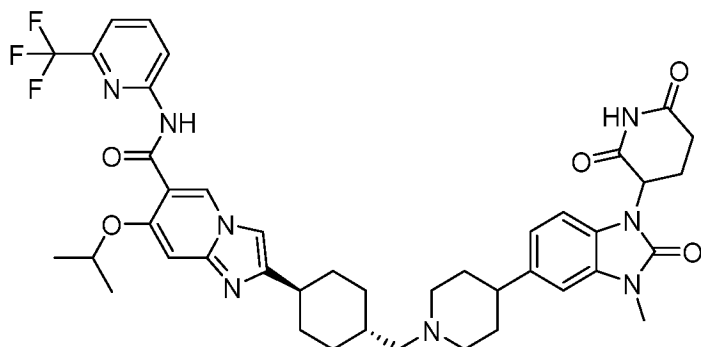


2-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид.

^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,04 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,94 (с, 1H),

8,47 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,32-7,10 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,83 (с, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,03 (м, 7H), 2,13-2,03 (м, 14H), 1,47 (м, 7H), 1,22 (м, 3H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 729,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

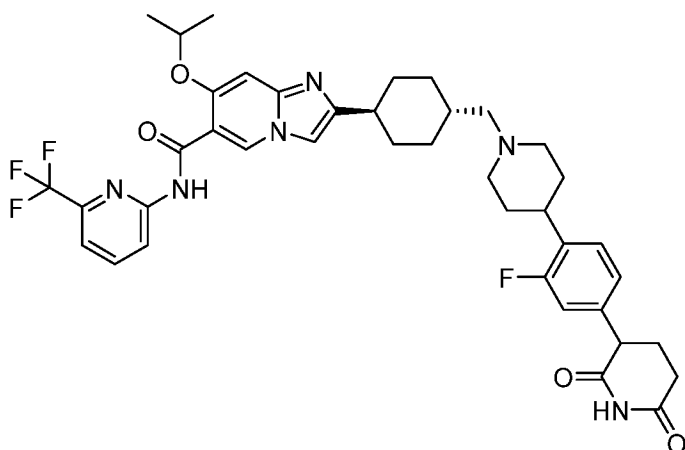
Пример 5 Соединение Примера 5 получали по существу следуя синтезу Примера 1



2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 11,09 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,49 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,17 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H) 7,05 (т, $J = 26,4$ Гц, 2H), 5,37 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,93-2,64 (м, 6H), 2,63 (м, 4H), 2,32-2,00 (м, 7H), 1,90-1,79 (м, 1H) 1,44-1,43 (м, 8H), 1,23 -1,19 (м, 5H), 0,86-0,84 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 801,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

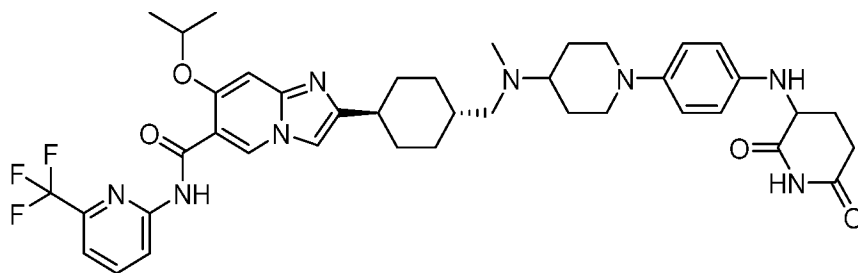
Пример 6 Соединение Примера 6 получали по существу следуя синтезу Примера 1



2-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фтор-фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 10,86 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,72 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,10 (д, $J = 9,6$ Гц, 3H), 6,98 (с, 1H), 4,97 (с, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,63 (м, 2H), 3,16-3,03 (м, 5H), 2,67 (д, $J = 45,4$ Гц, 1H), 2,08 (м, 11H), 1,53 (м, 8H), 1,38 (м, 3H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 749,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

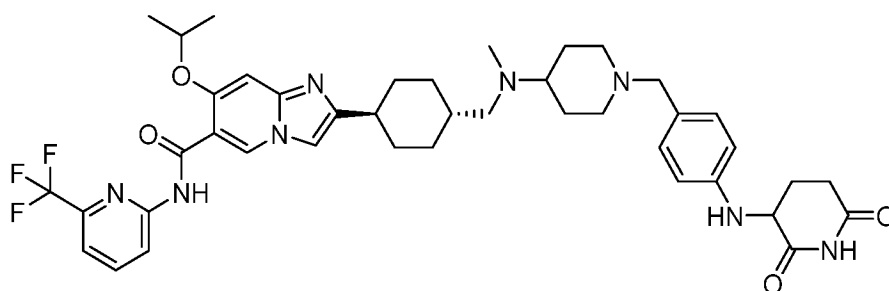
Пример 7 Соединение Примера 7 получали по существу следуя синтезу Примера 1



2-[4-[[[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,61 (д, $J = 17,1$ Гц, 2H), 9,11 (с, 1H), 8,48 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,19 (кв., $J = 12,2$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 6,3$ Гц, 2H), 7,10 (м, 10H), 6,78 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H), 6,61 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,96 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,20 (с, 1H), 3,62- 3,57 (м, 4H), 3,10 (т, $J = 27,7$ Гц, 2H), 2,94 - 2,84 (м, 3H), 1,92 (м, 6H), 1,44 (м, 7H), 1,25- 0,85(м, 3H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 775,37 [M+H] $^+$.

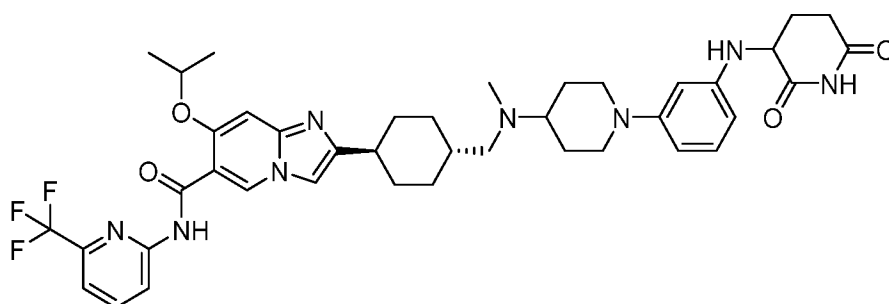
Пример 8 Соединение Примера 8 получали, по существу следуя синтезу Примера 1



2-[4-[[[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]метил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,11 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,18 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J = 23,1$ Гц, 1H), 7,10 (м, $J = 25,5$ Гц, 7H), 6,73 (д, $J = 7,8$ Гц, 3H), 6,24 (с, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 2,79 (кв., $J = 44,3$ Гц, 4H), 2,06 (м, 16H), 1,45 (м, 11H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 789,19 [M+H] $^+$.

Пример 9 Соединение Примера 9 получали по существу следуя синтезу Примера 1

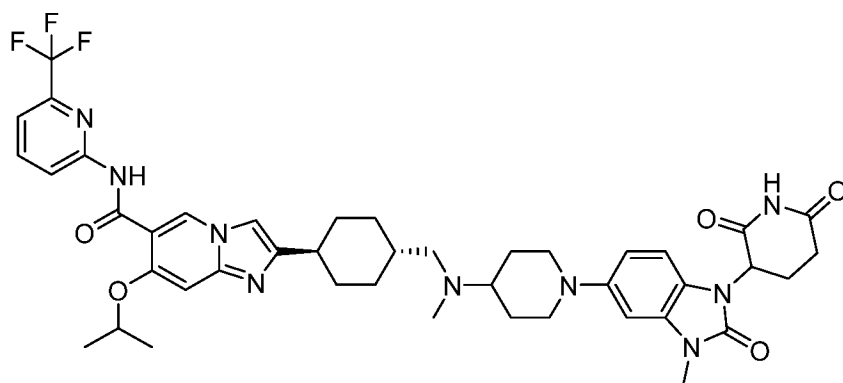


2-[4-[[[1-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,75 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,17 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,18-6,10 (м, 3H), 5,60 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 3,66 (д, $J = 9,8$ Гц, 2H), 2,50 (м, 5H), 2,32 (м, 1H), 2,21 (м, 5H), 2,06 (д, $J = 10,2$ Гц, 2H), 1,89 (м, 3H), 1,72 (м, 3H), 1,43 (м, 8H), 1,00-0,84 (м, 4H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 775,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 10 Соединение Примера 10 получали по существу следуя синтезу Примера

1

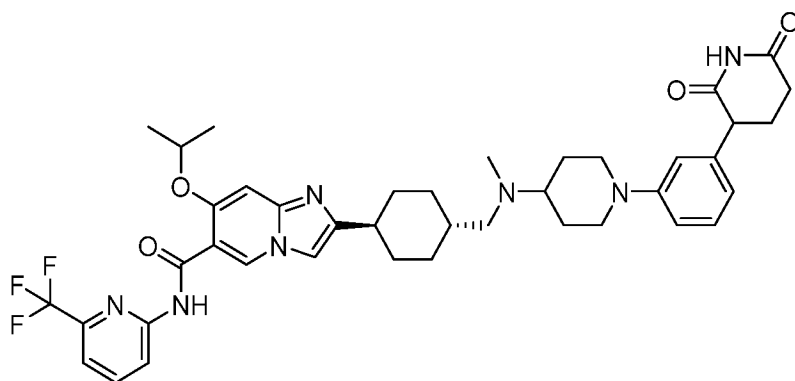


2-[4-[[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,85 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,41 (т, $J = 21,5$ Гц, 1H), 8,34 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,14 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,41 (кв., $J = 34,5$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J = 13,9$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,25 (кв., $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,94 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,73 (д, $J = 10,6$ Гц, 2H), 3,47 (д, $J = 4,5$ Гц, 3H), 3,32 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,15 (м, 3H), 2,92 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,73 (м, 2H), 2,54 (м, 8H), 2,00 (м, 1H), 2,84 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,561,61 (м, 8H), 1,38-1,44 (м, 2H), 0,96 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 830,14 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 11 Соединение Примера 11 получали по существу следуя синтезу Примера

1

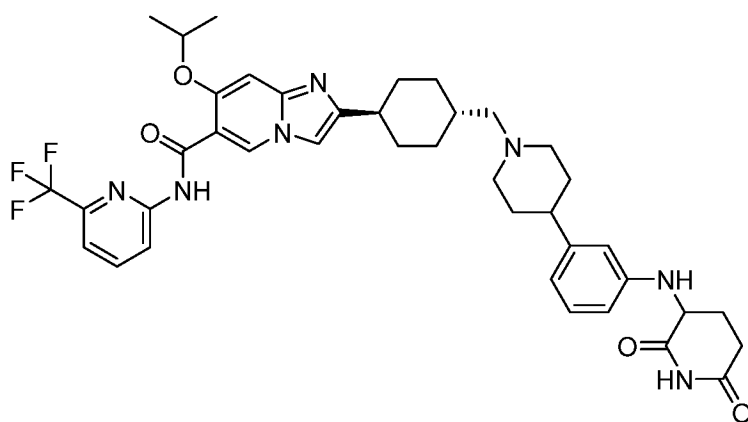


2-[4-[[[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 10,80 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,48 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,16 (кв., $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J = 3,7$ Гц, 2H), 7,14 (кв., $J = 11,0$ Гц, 2H), 6,84 (кв., $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,64 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,95 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,50 (м, 9H), 1,97 (м, 12H), 1,51 (м, 8H), 1,44 (м, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 760,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 12 Соединение Примера 12 получали по существу следуя синтезу Примера

1

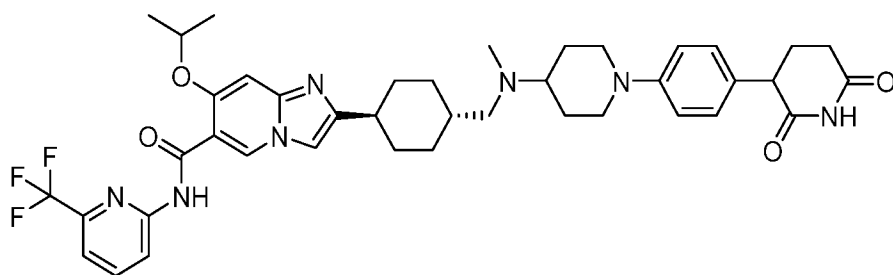


2-[4-[[4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,76 (с, 1H), 9,10 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,36 (с, 2H), 8,17 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J = 14,9$ Гц, 2H), 7,13-6,44 (м, 7H), 5,71 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,96 (кв., $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,33 (с, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 2,55 (м, 4H), 2,33 (с, 1H), 2,06 (м, 4H), 1,80 (м, 8H), 1,75-1,43 (м, 5H), 1,02 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 746,17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13 Соединение Примера 13 получали по существу следуя синтезу Примера

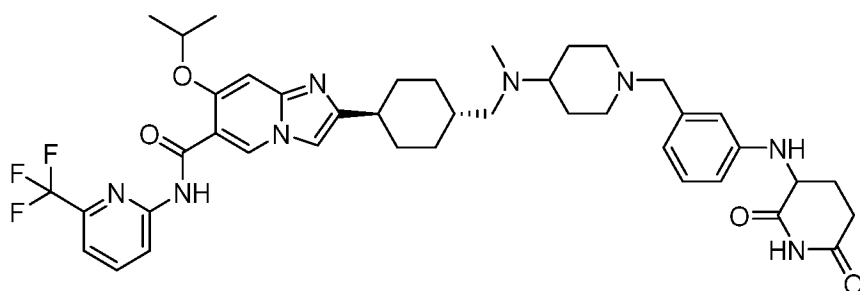
1



2-[4-[[[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 10,76 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 9,3$ Гц, 2H), 7,69 (т, $J = 14,0$ Гц, 2H), 7,13 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,89 (т, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,52 (с, 5H), 4,95 (м, 1H), 3,72 (кв., $J = 5,3$ Гц, 3H), 2,63 (м, 4H), 2,36 (кв., $J = 10,1$ Гц, 3H), 1,97 (м, $J = 10,4$ Гц, 4H), 1,56 (д, $J = 10,2$ Гц, 4H), 1,43 (д, $J = 6,0$ Гц, 8H), 1,04 (т, $J = 11,9$ Гц, 2H), 0,09 (с, 2H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 760,16 [M+H] $^+$.

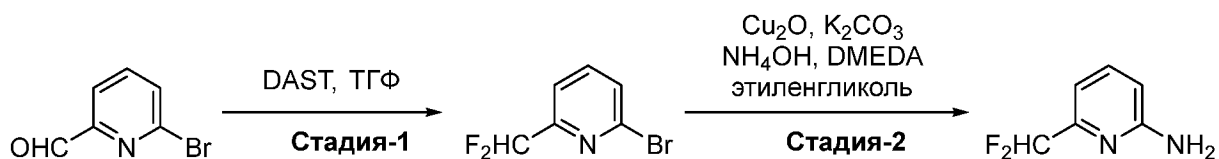
Пример 14 Соединение Примера 14 получали по существу следуя синтезу Примера 1



2-[4-[[[1-[3-[2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]метил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,20 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,19 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,19 (м, 5H), 6,72 (т, $J = 13,6$ Гц, 3H), 6,11 (с, 1H), 4,99 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 2,97 (с, 5H), 2,75 (м, 6H), 2,10 (м, 7H), 1,94 (м, 8H), 1,38 (д, $J = 17,2$ Гц, 3H), 1,19 (д, $J = 36,1$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 789,15 [M+H] $^+$.

Синтез 6-(дифторметил)пиридин-2-амин



Стадия-1:

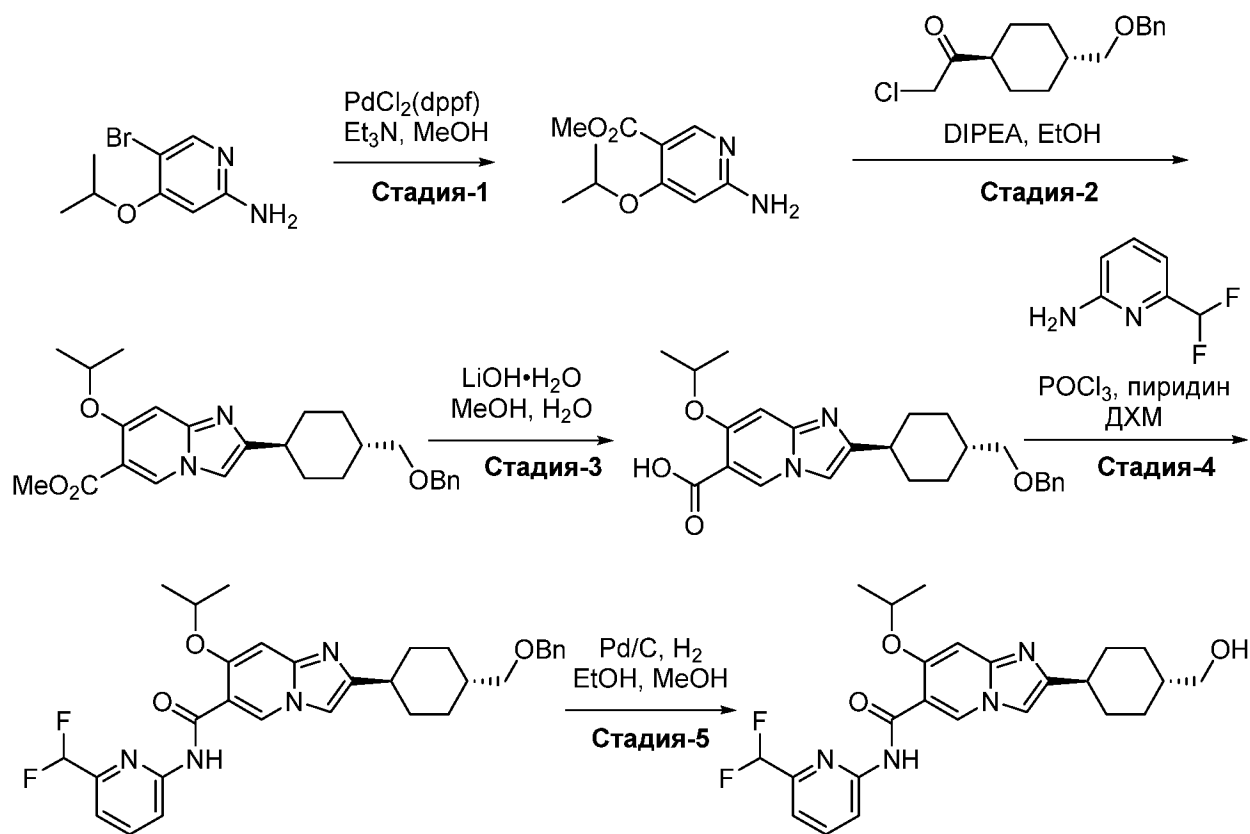
К перемешиваемому раствору 6-бромпиридин-2-карбальдегида (25 г, 134,40 ммоль)

в ДХМ (500 мл) добавляли диэтиламиносульфур трифторид (36,60 г, 227,06 ммоль, 30 мл) по каплям при 0 °С в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 2 часов и за ходом реакции следили с помощью ЖХМС и ТСХ. После завершения, реакционную смесь гасили раствором NaHCO_3 (2 × 250 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 250 мл). Объединенные органические слои, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 30-100% этилацетата в петролейном эфире), получая 2-бром-6-(дифторметил)пиридин (11,0 г, 51,83 ммоль, 38,56% выход) в виде смолистой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,71 (т, $J = 7,73$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 7,54$ Гц, 2H), 6,59 (т, $J = 55,11$ Гц, 1H).

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 2-бром-6-(дифторметил)пиридина (12,0 г, 57,69 ммоль, 7,06 мл) в этиленгликоле (150 мл) добавляли оксид меди(I) (0,620 г, 4,33 ммоль), карбонат калия, безводный, 99% (0,750 г, 5,43 ммоль) и 1,1-диметилэтилендиамин (5,09 г, 57,69 ммоль). Затем по каплям добавляли водный аммиак (57,69 ммоль, 120 мл) при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали при 120 °С в течение 16 часов и за ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС и ТСХ. После завершения, реакционную смесь гасили раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ (3 × 250 мл). Объединенные органические слои, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 30-100% этилацетата в петролейном эфире), получая 6-(дифторметил)пиридин-2-амин (7,2 г, 48,96 ммоль, 84,86% выход). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 145,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез 6-(дифторметил)-N-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]пиридин-2-карбоксамид



Стадия-1:

В атмосфере N_2 , в бомбу для реакции при повышенном давлении загружали 5-бром-4-изопропокси-пиридин-2-амин (20 г, 86,55 ммоль), триэтиламин (72,60 г, 717,46 ммоль, 100 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (6,33 г, 8,65 ммоль) в метаноле (400 мл). Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 15 минут, после чего бомбу герметизировали монооксидом углерода (600 Фунтов на квадратный дюйм). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 36 часов и за ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0- 40% этилацетата в петролейном эфире), получая метил 6-амино-4-изопропокси-пиридин-3-карбоксилат (7,2 г, 32,36 ммоль, 37,39% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 211,46 $[M+H]^+$.

Стадия-2:

В запаянной пробирке, раствор метил 6-амино-4-изопропокси-пиридин-3-карбоксилата (20 г, 95,13 ммоль), 1-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-2-хлор-этанона (46,13 г, 164,30 ммоль) и DIPEA (35,62 г, 275,58 ммоль, 48,00 мл) нагревали при 95 °С при перемешивании в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС/ТСХ. После полной конверсии исходного вещества, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью

колоночной хроматографии (0-50 % этилацетата в петролейном эфире), получая метил 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат (15 г, 31,96 ммоль, 33,59% выход) в виде желтой смолы. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 437,52 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору метил 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (0,05 г, 114,54 мкмоль) в воде (999,35 мкл) метаноле (3 мл) охлаждали до 0-5 °С, добавляли моногидрат гидроксида лития, 98% (4,81 мг, 114,54 мкмоль, 3,18 мкл) при 5 °С и перемешивали в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакцию смесь концентрировали и неочищенное соединение растворяли в воде и промывали этилацетатом (150 мл×2). Водный слой подкисляли 2N HCL до pH = 5- 6 и экстрагировали 10 % метанолом в ДХМ (500 мл×2). Органический слой затем, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая продукт 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (0,05 г, 108,75 мкмоль, 94,95% выход). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 423,49 [M+H]⁺.

Стадия-4:

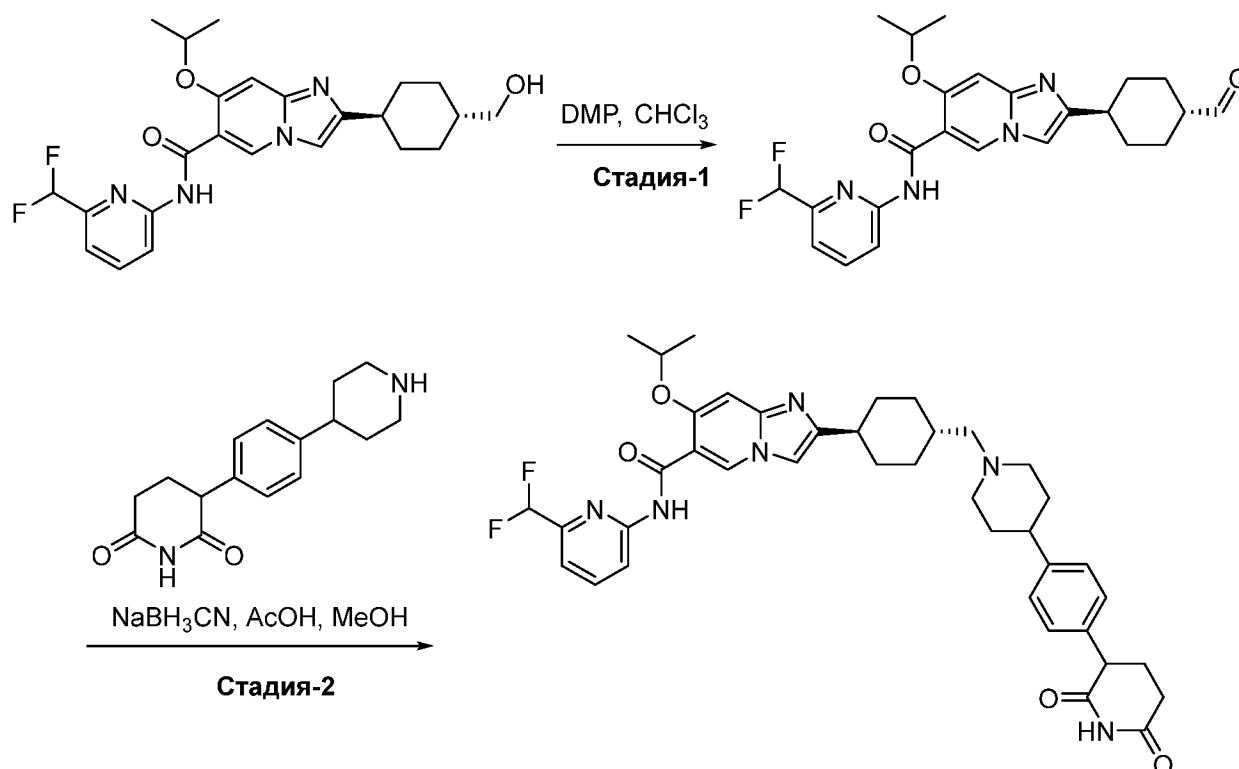
К перемешиваемому раствору 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (3,5 г, 8,28 ммоль) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амин (1,2 г, 8,33 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли пиридин (11,74 г, 148,37 ммоль, 12 мл) по каплям при 0 °С и затем добавляли оксихлорид фосфора (3,81 г, 24,85 ммоль, 1,8 мл) и реакцию смесь перемешивали в течение 4 часов при 15 °С. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 меш силикагель, 0-30% этилацетата в петролейном эфире), получая продукт 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (2,5 г, 4,47 ммоль, 53,91% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 547,26 [M-H]⁻.

Стадия-5:

Перемешиваемый раствор 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (3,00 г, 5,47 ммоль) в этаноле (50 мл) и метаноле (50 мл) продували газообразным водородом с последующим добавлением палладия, 10% на угле, тип 487, сухой (1,57 г, 14,76 ммоль) и

концентрированной HCl (191,39 мг, 5,47 ммоль, 1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре в течение 5 часов. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (50 мл×2), и органический слой концентрировали. Неочищенное соединение растворяли в насыщенном растворе гидрокарбоната и экстрагировали 10 % метанола в ДХМ. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали *при пониженном давлении*. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-10 % MeOH в ДХМ), получая продукт N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (2 г, 3,97 ммоль, 72,59% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС): m/z 457,26 [M-H]⁻.

Пример 15 Синтез N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



Стадия-1:

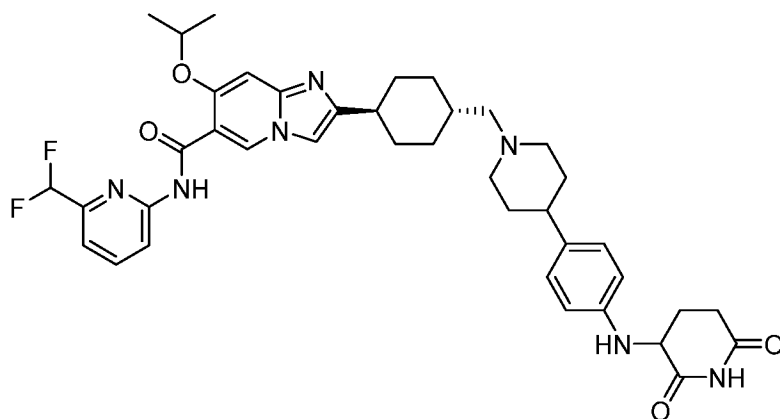
К перемешиваемому раствору N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (1 г, 2,18 ммоль) в хлороформе (25 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (1,5 г, 3,54 ммоль) при 0-5 °С. Реакционную смесь затем нагревали до 25°С и перемешивали в течение дополнительных 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС/ТСХ. После

завершения реакции, реакционную смесь гасили холодным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали раствором гидрокарбоната натрия, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *при пониженном давлении*, получая продукт N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-(4-формилциклогексил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (0,8 г, 1,54 ммоль, 70,71% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 457,47 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-(4-формилциклогексил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (80,00 мг, 175,25 мкмоль), 3-[4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона ТФК соль (47,73 мг, 123,53 мкмоль) в метаноле (3 мл) добавляли уксусную кислоту (1,05 мг, 17,53 мкмоль, 1,00 мкл) и реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли цианоборгидрид натрия (22,03 мг, 350,51 мкмоль), и перемешивали в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. По завершении реакции, реакционную смесь концентрировали *при пониженном давлении* и очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид ТФК соль (26 мг, 29,88 мкмоль, 17,05% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,03 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,09 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,50 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,21 (м, 5H), 6,99 (кв., *J* = 23,3 Гц, 2H), 5,01 (с, 1H), 3,84 (кв., *J* = 5,5 Гц, 3H), 3,63 (д, *J* = 10,8 Гц, 2H), 3,06 (м, 3H), 2,82 (м, 7H), 2,52 (mz, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,48 (м, 6H), 1,22 (м, 3H), 0,85 (м, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 713,43 [M+H]⁺.

Пример 16 Соединение Примера 16 получали по существу следуя синтезу Примера 15

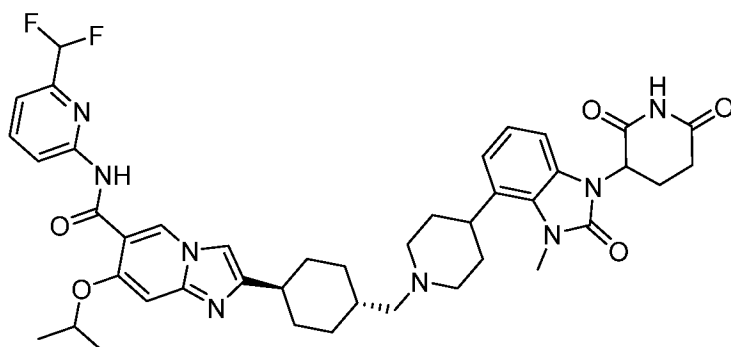


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-

пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,07 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,09 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,35 (с, 2H), 7,01 (кв., $J = 26,6$ Гц, 3H), 6,65 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,28 (кв., $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,5 (с, 2H), 3,02 (с, 4H), 2,72 (м, 4H), 2,11 (м, 3H), 1,92 (м, 8H), 1,47 (м, 8H), 1,21 (т, $J = 9,3$ Гц, 2H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 728,39 [M+H] $^+$.

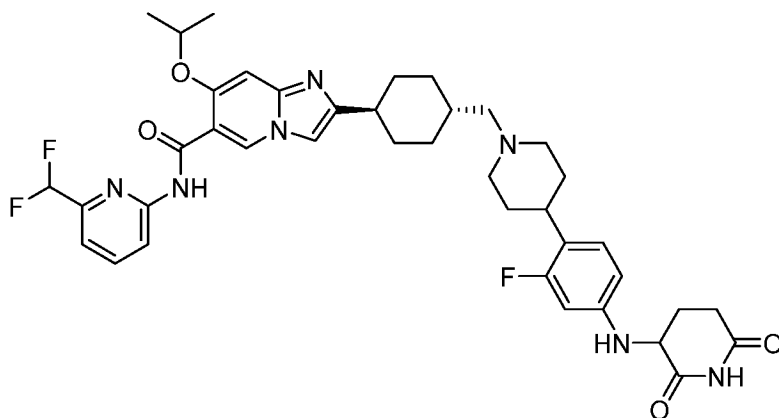
Пример 17 Соединение Примера 17 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,09 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,05 (кв., $J = 10,6$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,00 (кв., $J = 6,4$ Гц, 3H), 6,82 (д, $J = 54,9$ Гц, 1H), 5,37 (кв., $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,95 (м, 4H), 2,67 (м, 3H), 2,19 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,99 (м, 7H), 1,79 (м, 4H), 1,58 (с, 1H), 1,45 (м, 8H), 1,28 (м, 1H), 1,04 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 783,39 [M+H] $^+$.

Пример 18 Соединение Примера 18 получали по существу следуя синтезу Примера 15

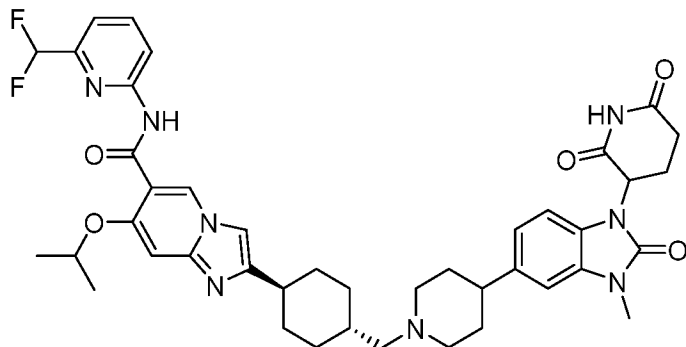


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-

фтор-фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,06 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,09 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,50 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,21-6,77 (м, 3H), 6,49 (т, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,33 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,5 (м, 1H), 3,0 (м, 8H), 2,86 (м, 11H), 2,01 (м, 8H), 1,34 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 746,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

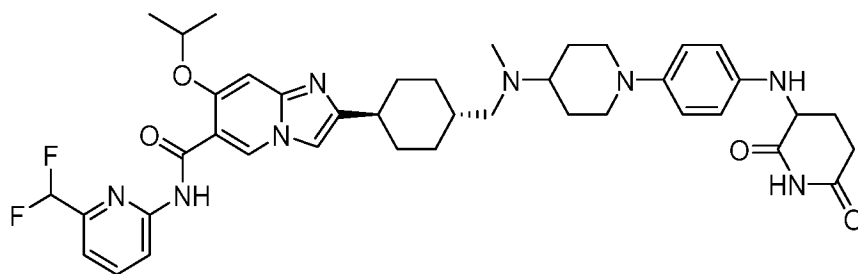
Пример 19 Соединение Примера 19 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,11 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,09 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,20-6,76 (м, 5H), 6,52 (с, 1H), 5,39 (кв., $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 3,63 (д, $J = 4,1$ Гц, 6H), 2,88 (д, $J = 11,9$ Гц, 2H), 2,69 (м, 3H), 2,03-2,11 (м, 11H), 1,94 (м, 1H), 1,47 (м, 8H), 1,21 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 783,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 20 Соединение Примера 20 получали по существу следуя синтезу Примера 15

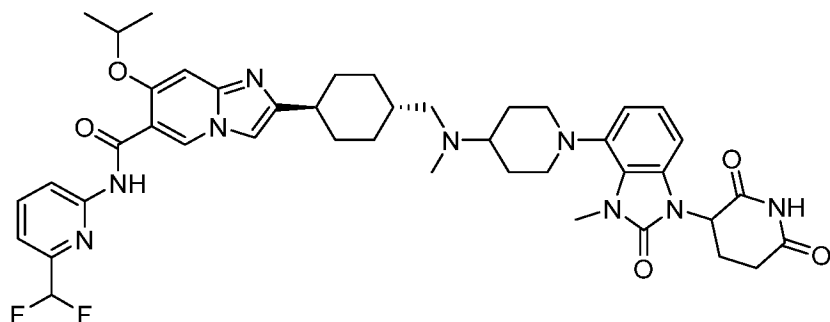


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,07 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,09 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 32,4$ Гц,

1H), 6,29-6,77 (кв., $J = 30,4$ Гц, 4H), 6,65 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 5,01 (с, 1H), 4,23 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,16 (с, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,75 (м, 5H), 2,09 (м, 5H), 1,86 (м, 5H), 1,41-1,48 (м, 9H), 1,24-1,27 (м, 3H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 757,18 [M+H]⁺.

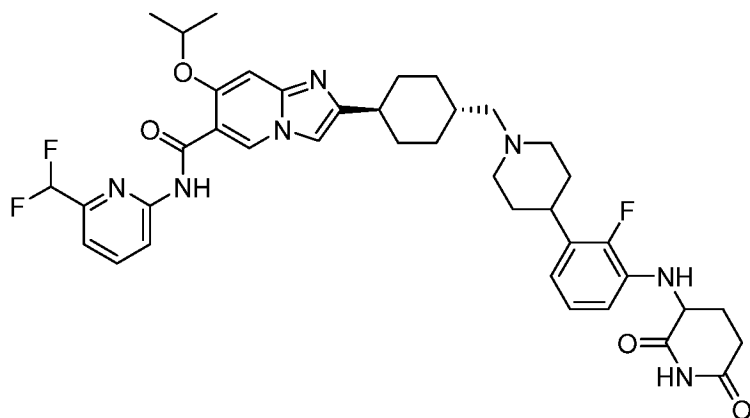
Пример 21 Соединение Примера 21 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(диэформетил)-2-пиридил]-2-[4-[[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-4-ил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,10 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,09 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,50 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,07-6,76 (м, 5H), 5,36 (т, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,00 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,34 (м, 4H), 2,50-2,95 (м, 8H), 2,11-2,32 (м, 10H), 2,01 (м, 8H), 1,38 (м, 3H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 812,12 [M+H]⁺.

Пример 22 Соединение Примера 22 получали по существу следуя синтезу Примера 15

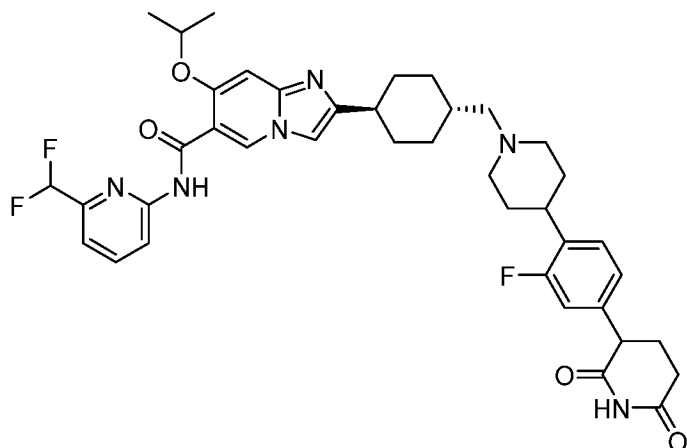


N-[6-(диэформетил)-2-пиридил]-2-[4-[[[4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,85 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,07 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,93 (м, 1H), 6,43 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,96 (кв., $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,32 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 2,92 (д, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,70 (д, $J = 27,2$ Гц, 1H), 2,59 (м, 4H), 2,11 (м, 4H), 1,89 (м, 8H), 1,64

(м, 5H), 1,45 (м, 8H), 1,02 (д, $J = 10,9$ Гц, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 746,13 [M+H]⁺.

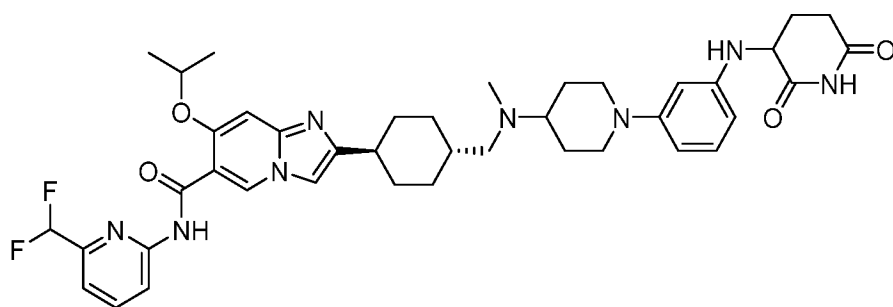
Пример 23 Соединение Примера 23 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фторфенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,84 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,33 (т, $J = 20,4$ Гц, 1H), 8,30 (т, $J = 20,4$ Гц, 3H), 8,07 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 31,2$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,30 (кв., $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,82 (д, $J = 54,9$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,86 (кв., $J = 5,5$ Гц, 1H), 2,96 (д, $J = 10,7$ Гц, 3H), 2,64 (т, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2,50 (т, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2,18 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,99 (м, 6H), 1,73 (м, 6H), 1,45 (м, 8H), 1,03 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 0,31 (т, $J = 88,5$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 731,26 [M+H]⁺.

Пример 24 Соединение Примера 24 получали по существу следуя синтезу Примера 15

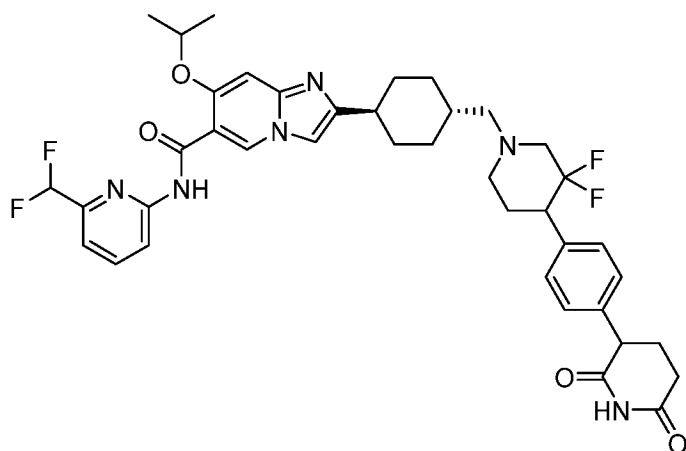


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[[1-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,85 (с, 1H), 10,75 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 27,9$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 27,9$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 12,3$ Гц, 1H), 6,89 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 6,10-6,26 (м, 3H), 5,60 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,32 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,66

(д, $J = 10,6$ Гц, 2H), 2,76 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,42 (м, 4H), 1,90-2,08 (м, 5H), 1,86 (м, 3H), 1,73 (м, 3H), 1,0-1,48 (м, 12H), 0,99 (м, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 757,22 [M+H]⁺.

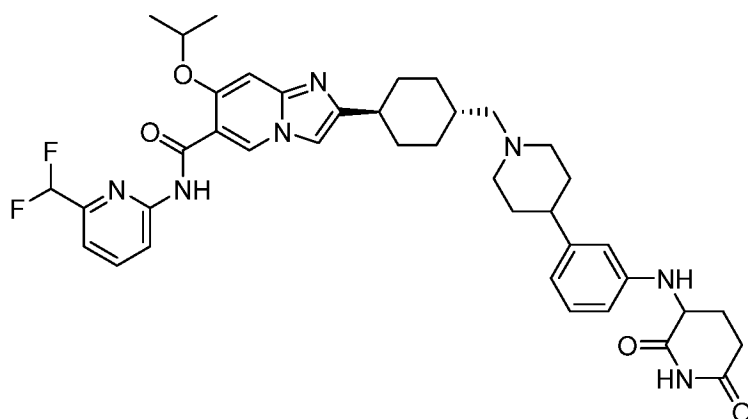
Пример 25 Соединение Примера 25 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,86 (с, 1H), 9,10 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,07 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 33,2$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J = 18,9$ Гц, 2H), 7,18 (с, 2H), 7,13 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H), 6,89 (т, $J = 54,8$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,84 (кв., $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,31-2,62 (м, 4H), 2,59 (м, 2H), 2,20 (м, 7H), 1,85 (м, 4H), 1,59 (м, 1H), 1,49 (м, 8H), 1,39 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,11 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 749,16 [M+H]⁺.

Пример 26 Соединение Примера 26 получали по существу следуя синтезу Примера 15

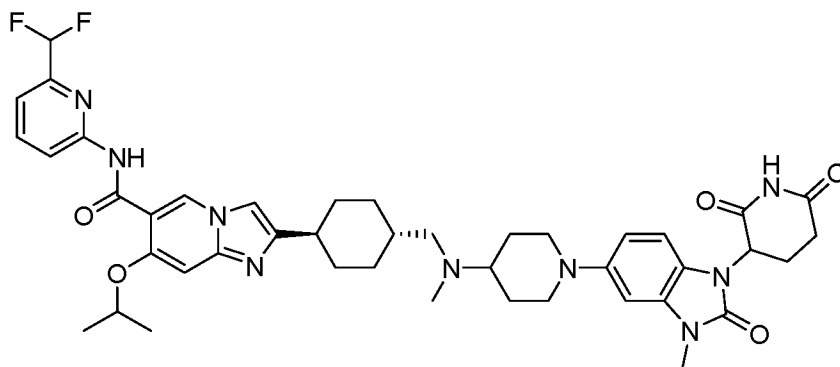


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,81 (д, $J = 36,7$ Гц, 1H), 10,76 (д, $J = 36,7$ Гц, 1H),

9,11 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,07 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H), 6,96 (м, 1H), 6,50 (м, 2H), 5,74 (д, 1H), 4,96 (кв., $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,33 (с, 1H), 3,31-2,80 (м, 4H), 2,67 (м, 4H), 2,08 (м, 5H), 1,91 (т, $J = 5,8$ Гц, 4H), 1,72 (м, 4H), 1,45 (м, 9H), 1,35 (м, 1H) (1,09 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 728,20 [M+H]⁺.

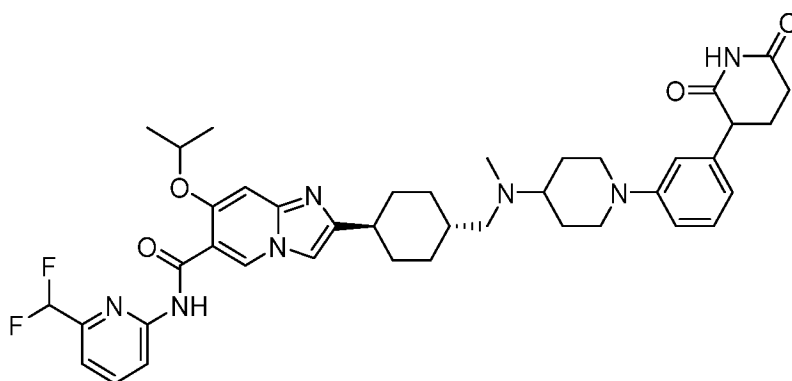
Пример 27 Соединение Примера 27 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[[1-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,06 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,07 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 34,2$ Гц, 1H), 6,84 (м, 3H), 6,64 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 5,28 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 3,64 (д, $J = 11,5$ Гц, 2H), 3,30 (д, $J = 11,5$ Гц, 3H), 2,60 (м, 1H), 2,50 (м, 7H), 2,24 (м, 5H), 1,99 (кв., $J = 26,7$ Гц, 2H), 1,77 (д, $J = 12,0$ Гц, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,44 (м, 8H), 1,00 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 812,32 [M+H]⁺.

Пример 28 Соединение Примера 28 получали по существу следуя синтезу Примера 15

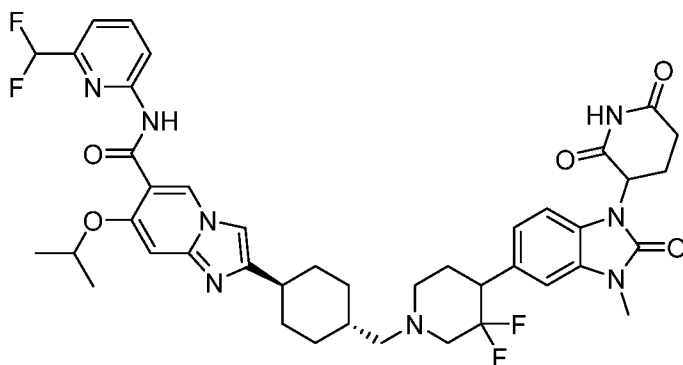


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,65 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 10,80 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H),

9,14 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,36 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,10 (кв., $J = 9,4$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,49 (д, $J = 7,5$ Гц, 4H), 7,12 (м, $J = 11,7$ Гц, 1H), 6,86 (м, $J = 13,0$ Гц, 1H), 6,59 (кв., $J = 17,9$ Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 3,80 (м, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,17 (д, $J = 5,3$ Гц, 4H), 2,95 (т, $J = 10,5$ Гц, 5H), 2,71 (м, $J = 8,2$ Гц, 1H), 2,11 (м, 7H), 1,82 (м, 5H), 1,43 (м, 8H), 1,22 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 742,18 [M+H]⁺.

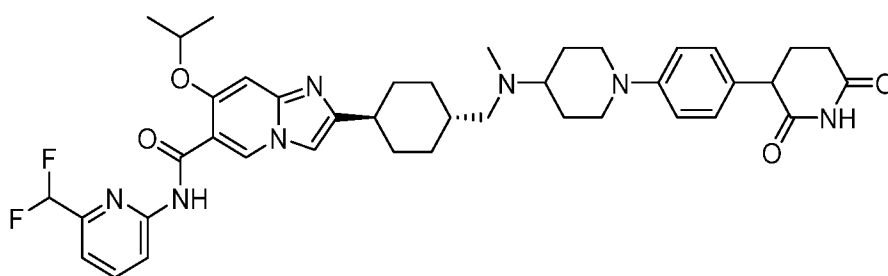
Пример 29 Соединение Примера 29 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,10 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 9,10 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,07 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 31,3$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,82 (д, $J = 54,9$ Гц, 2H), 6,61 (с, 3H), 6,28 (с, 1H), 5,36 (кв., = 6,0 Гц, 1H), 4,95 (м 1H), 2,90 (м, 6H), 2,66 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,05 (м, 7H), 1,77 (м, 2H), 1,61 (с, 1H), 1,45 (м, 8H), 1,06 (с, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 819,10 [M+H]⁺.

Пример 30 Соединение Примера 30 получали по существу следуя синтезу Примера 15

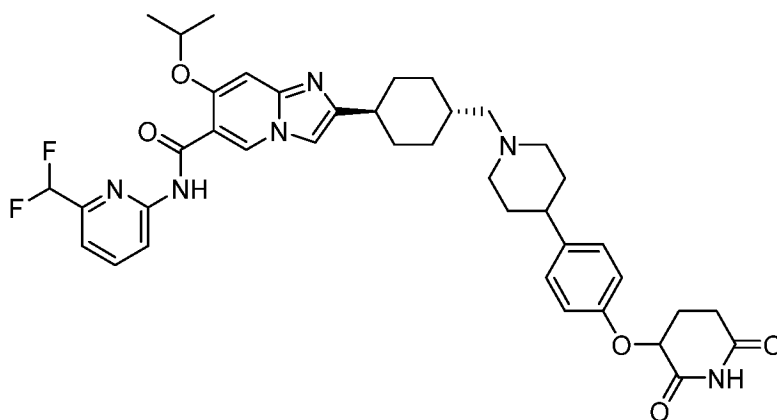


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,81 (т, $J = 19,0$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,07 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 28,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,13-6,75 (м, 6H), 6,5 (с, 1H), 4,96 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,74 (м, 3H), 2,65 (м, 1H), 2,59-2,32

(м, 4H), 2,06 (м, 9H), 1,89 (м, 4H), 1,60 (м, 8H), 1,44 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,05 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 0,53 (с, 1H), 0,31 (с, 1H), 0,09 (с, 1H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 742,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

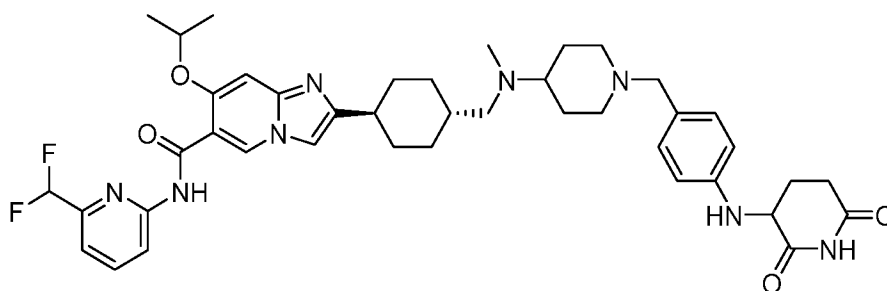
Пример 31 Соединение Примера 31 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,91 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,10 (кв., $J = 19,4$ Гц, 3H), 6,85 (кв., $J = 25,8$ Гц, 3H), 6,54 (с, 1H), 5,14 (кв., $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,95 (м, 1H), 2,96 (д, $J = 10,9$ Гц, 2H), 2,63 (м, 1H), 2,17 (кв., $J = 7,4$ Гц, 2H), 2,04 (м, 8H), 1,91 (д, $J = 11,8$ Гц, 2H), 1,66 (м, 4H), 1,45 (м, 8H), 1,03 (кв., $J = 11,8$ Гц, 2H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 729,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

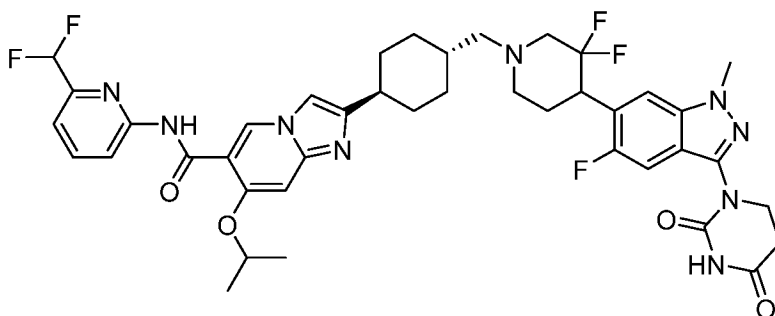
Пример 32 Соединение Примера 32 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[[1-[[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]метил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,86 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,42 (м, 2H), 8,08 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,98 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,89-6,60 (м, 8H), 5,75 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,08 (м, 7H), 1,81 (м, 5H), 1,41 (м, 8H), 1,20 (м, 7H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 771,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

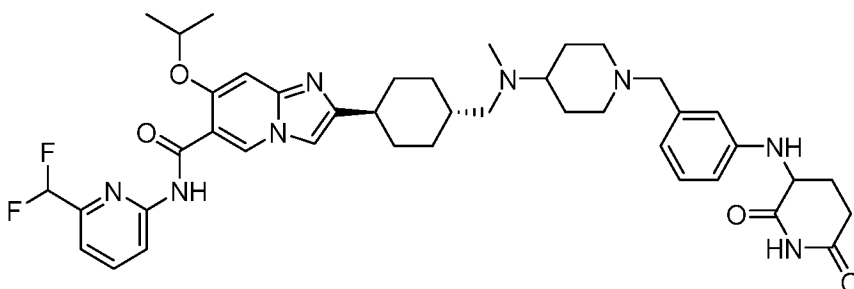
Пример 33 Соединение Примера 33 получали по существу следуя синтезу Примера



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,09 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 9,17 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,09 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J = 33,1$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 27,1$ Гц, 1H), 7,00 (т, $J = 36,9$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,03 (д, $J = 1,2$ Гц, 3H), 3,91 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,77 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H), 2,11 (т, $J = 13,0$ Гц, 1H), 1,92 (м, 6H), 1,71 (м, 3H), 1,45-1,22 (м, 8H), 1,15 (с, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 822,08 [M+H] $^+$.

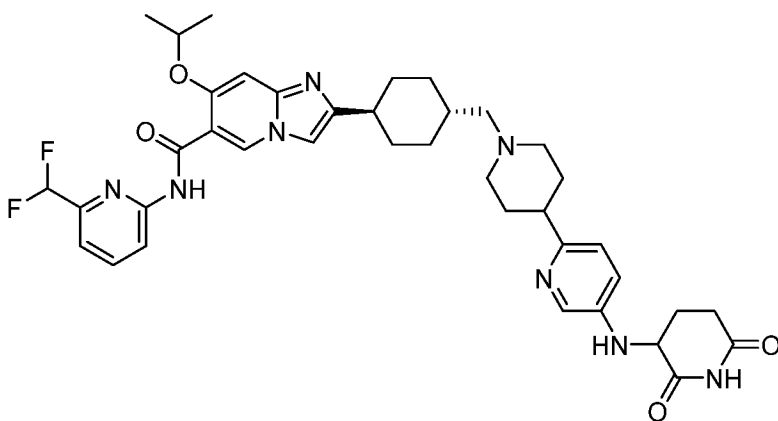
Пример 34 Соединение Примера 34 получали по существу следуя синтезу Примера



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[[1-[[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]метил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,81 (т, $J = 18,1$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,15-8,05 (м, 3H), 7,69 (д, $J = 27,2$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,82 (д, $J = 54,9$ Гц, 1H), 6,56 (м, 5H), 5,83 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,5 (с, 1H), 3,0 (с, 3H), 2,92 (с, 1H), 2,70 (м, 3H), 2,33 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 1,99 (м, 13H), 1,73 (м, 9H), 1,44 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 1,02 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 771,17 [M+H] $^+$.

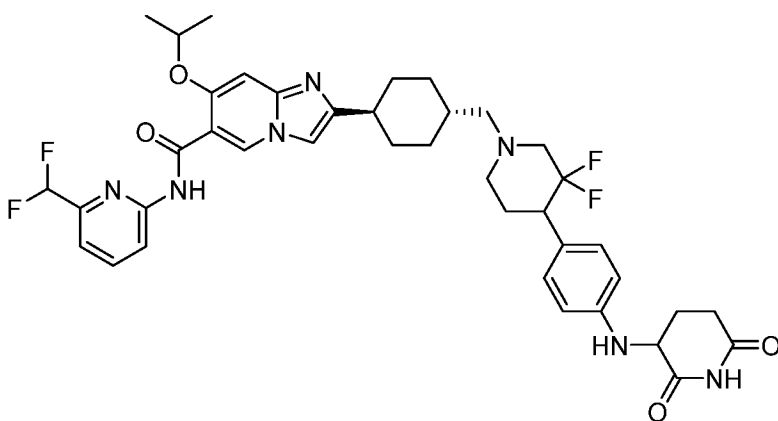
Пример 35 Соединение Примера 35 получали по существу следуя синтезу Примера



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,82 (д, $J = 24,9$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,70 (д, $J = 30,7$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 6,95 (т, $J = 27,5$ Гц, 3H), 6,64 (д, $J = 85,3$ Гц, 3H), 5,92 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,32 (м, 3H), 2,97 (с, 1H), 2,67 (м, 2H), 2,50 (с, 2H), 2,24 (с, 1H), 2,07 (м, 3H), 1,90 (м, 3H), 1,67 (м, 6H), 1,45 (м, 6H), 1,05 (с, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 760,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 36 Соединение Примера 36 получали по существу следуя синтезу Примера 15

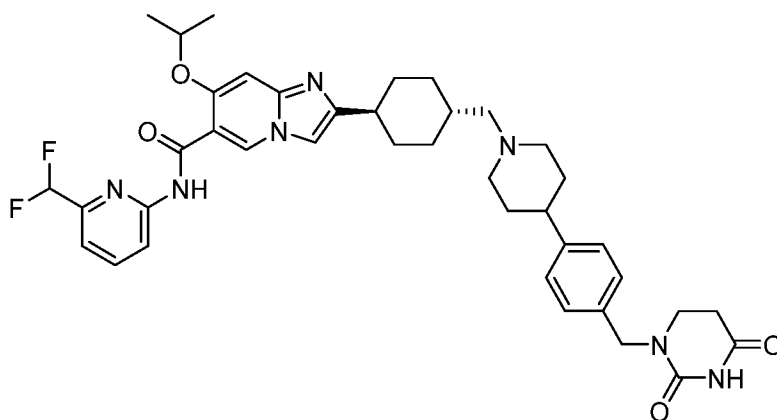


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропоксимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,82 (д, $J = 29,9$ Гц, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,07 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 36,0$ Гц, 3H), 6,88 (т, $J = 51,0$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,80 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,03 (кв., $J = 27,0$ Гц, 1H), 2,71 (т, $J = 15,3$ Гц, 2H), 2,59 (т, $J = 1,7$ Гц, 4H), 2,50 (т, $J = 1,7$ Гц, 2H), 2,25 (т, $J = 10,4$ Гц, 3H), 2,11 (кв., $J = 9,2$ Гц, 4H), 1,90 (т, $J = 12,2$ Гц, 3H), 1,74

(д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,41 -1,45 (м, 8H), 1,04 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 764. 20 [M+H]⁺.

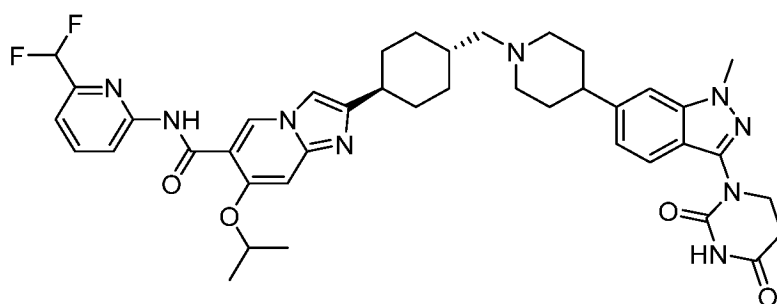
Пример 37 Соединение Примера 37 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[4-[(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)метил]фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокс-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,85 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 9,10 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,11 (кв., $J = 15,6$ Гц, 1H), 8,0 (кв., $J = 15,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 30,9$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 3H), 7,17 (т, $J = 21,9$ Гц, 1H), 6,89 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,32 (д, $J = 10,3$ Гц, 2H), 2,96 (м, 3H), 2,50 (м, 5H), 2,19 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 1,99 (м, 5H), 1,67 (м, 6H), 1,45 (м, 7H), 1,03 (кв., $J = 11,6$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 726,39 [M-H]⁻

Пример 38 Соединение Примера 38 получали по существу следуя синтезу Примера 15

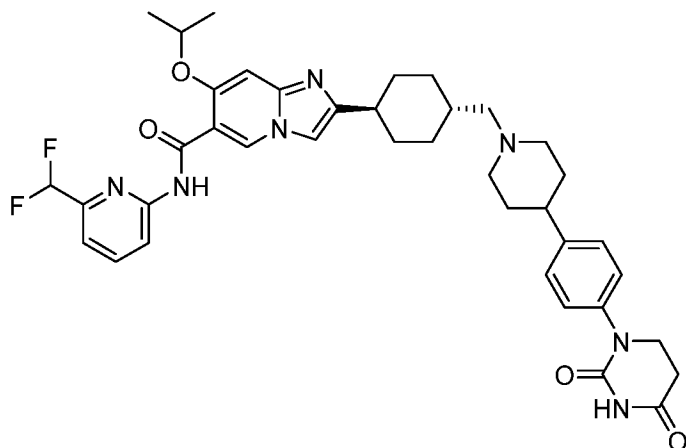


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокс-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,07 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,19 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,89 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,34 (т, $J = 21,8$ Гц, 1H), 8,10 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 17,5$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,24 (д, $J = 29,1$ Гц, 1H), 6,99

(м, 1H), 5,02 (с, 1H), 3,99 (д, $J = 1,3$ Гц, 3H), 3,92 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,13 (м, 6H), 2,72 (м, 3H), 2,04-1,53 (м, 9H), 1,43 (м, 7H), 1,20 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 766,47 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 39 Соединение Примера 39 получали по существу следуя синтезу Примера



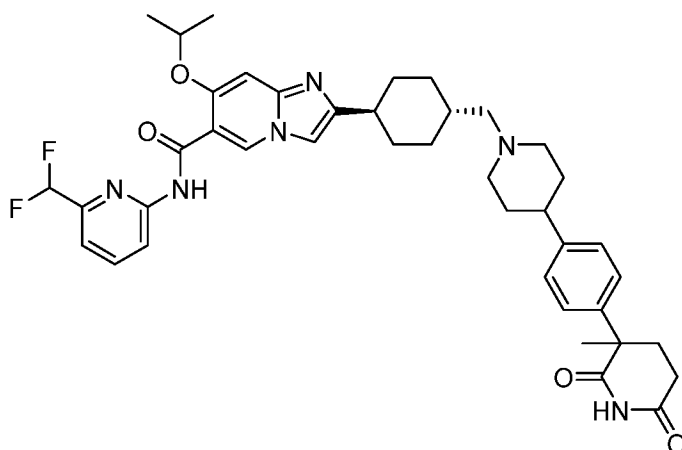
15

N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,06 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,09 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 18,0$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J = 26,7$ Гц, 1H), 7,29 (кв., $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,91 (м, 5H), 5,01 (с, 1H), 3,77 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,20 (м, 3H), 2,84 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,69 (кв., $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,03 (м, 10H), 1,17 (т, $J = 23,2$ Гц, 1H), 1,47 (т, $J = 23,2$ Гц, 8H), 1,21 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 714,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 40 Соединение Примера 40 получали по существу следуя синтезу Примера

15

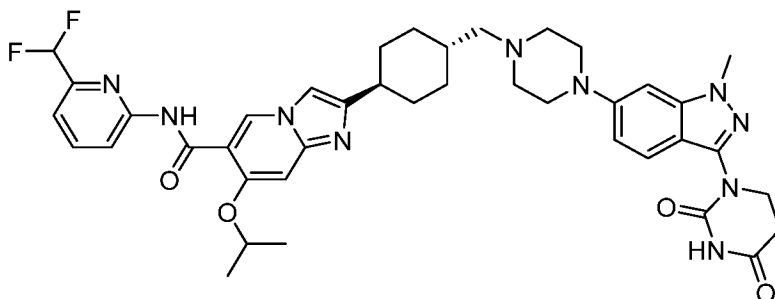


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-изопропокси-2-[4-[[4-(3-метил-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (д, $J = 14,9$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 31,3$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J =$

7,5 Гц, 1H), 7,23 (м, 4H), 6,94 (м, 1H), 4,95 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 3,33 (д, $J = 10,3$ Гц, 3H), 2,94 (д, $J = 10,3$ Гц, 2H), 2,40 (т, $J = 27,1$ Гц, 3H), 2,11 (м, 5H), 1,94 (м, 4H), 1,67 (м, 7H), 1,44 (м, 9H), 1,04 (с, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 727,22 [M+H]⁺.

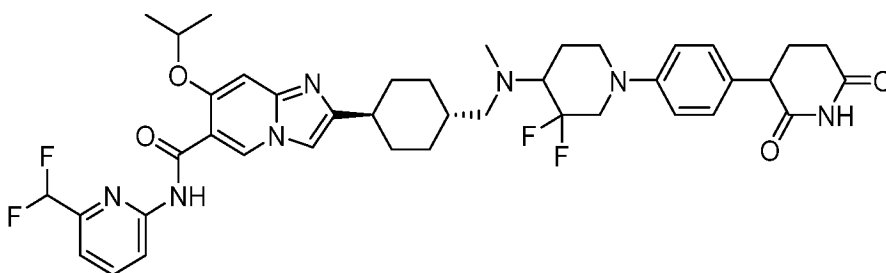
Пример 41 Соединение Примера 41 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-1-метил-индазол-6-ил]пиперазин-1-ил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,07 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 9,27 (т, $J = 35,9$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J = 92,9$ Гц, 1H), 8,09 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 14,3$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,31 - 6,98 (м, 3H), 5,02 (с, 1H), 3,91 (кв., $J = 4,9$ Гц, 8H), 3,16 (м, 7H), 2,75 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,33(м, 1H), 2,07-1,90 (м, 3H), 1,85 (м, 1H), 1,48 (м 8H), 1,22 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 769,22 [M+H]⁺.

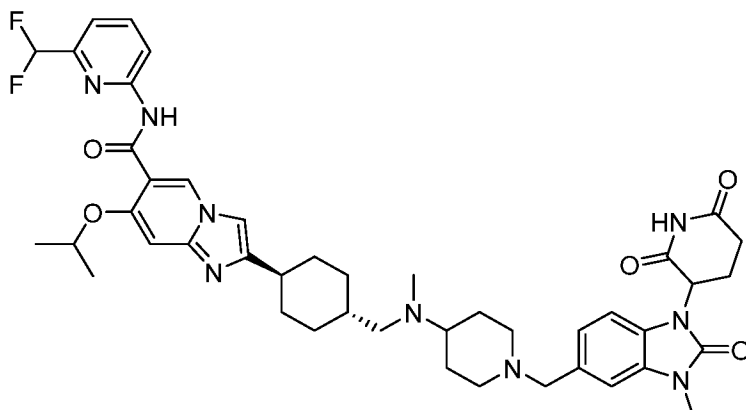
Пример 42 Соединение Примера 42 получали по существу следуя синтезу Примера 15



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[[1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-3,3-дифтор-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,85 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 3H), 8,07 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,04-6,74 (м, 4H), 4,95 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,77 (м, 3H), 3,34 (м, 2H), 2,83 (м, 1H), 2,62 (м, 3H), 2,58 (м, 3H), 2,00 (м, 8H), 1,44 (м, 9H), 0,97 (т, $J = 12,2$ Гц, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 778,41 [M+H]⁺.

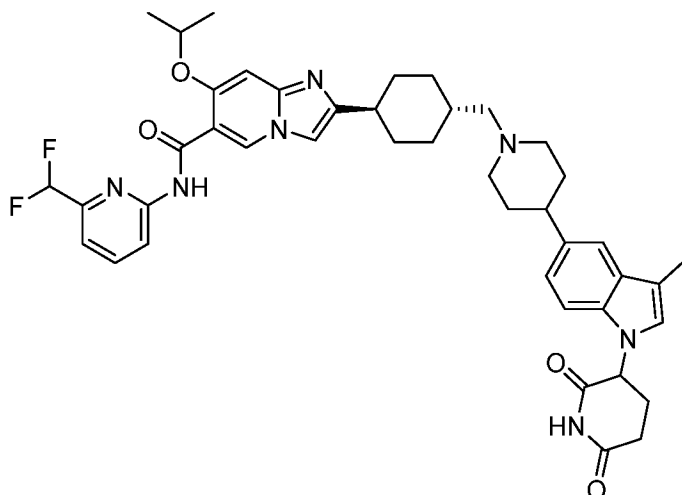
Пример 43 Соединение Примера 43 получали по существу следуя синтезу Примера



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[[1-[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]метил]-4-пиперидил]-метил-амино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,10 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J = 24,7$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 24,7$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 26,7$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,82 (д, $J = 54,9$ Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,37 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,52 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 3,31 (м, 3H), 3,02 (м, 3H), 2,65 (м, 4H), 2,50 (м, 5H), 1,95 (м, 14H), 1,60 (м, 4H), 1,39 (м, 3H), 1,06 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 826,30 [M+H] $^+$.

Пример 44 Соединение Примера 44 получали по существу следуя синтезу Примера

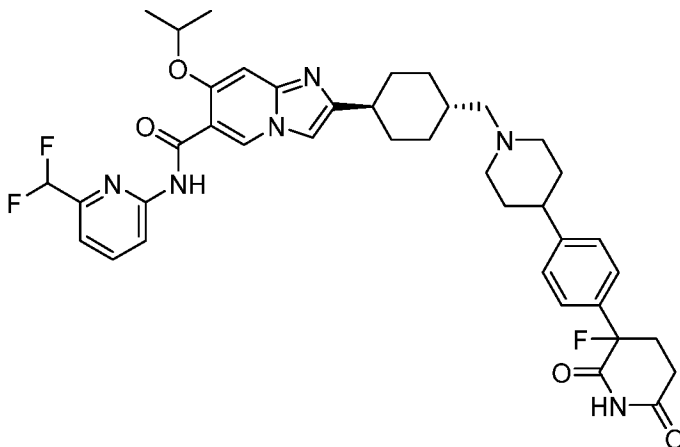


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[4-[[[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-индол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,86 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,07 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 30,8$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,08 (м, $J = 11,9$ Гц, 3H), 6,82 (д, $J = 54,9$ Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,50 (кв., $J = 5,9$

Гц, 1H), 4,96 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,13 (д, $J = 26,2$ Гц, 2H), 2,87 (м, 2H), 2,64 (м, 6H), 2,36-2,22 (м, 3H), 2,09-1-81 (м, 11H), 1,79 (м, 8H), 1,45 1,23 (м, 1H), 1,15 (м, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 766,17 [M+H]⁺.

Пример 45 Соединение Примера 45 получали по существу следуя синтезу Примера 15

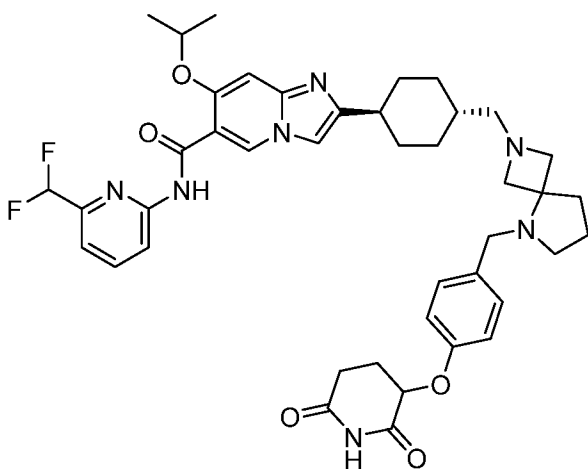


N-[6-(диформетил)-2-пиридил]-2-[4-[[4-[4-(3-фтор-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,37 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 10,8$ Гц, 6H), 8,08 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,36 (с, 3H), 7,20 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,89 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 6,60 (с, 3H), 4,95 (с, 1H), 2,50 (м, 5H), 2,95 (д, $J = 10,6$ Гц, 3H), 2,12 (м, 1H), 1,93 (м, 6H), 1,69 (м, 6H), 1,45 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 1,04 (с, 1H).

ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 731,21 [M+H]⁺.

Пример 46 Соединение Примера 46 получали по существу следуя синтезу Примера 15



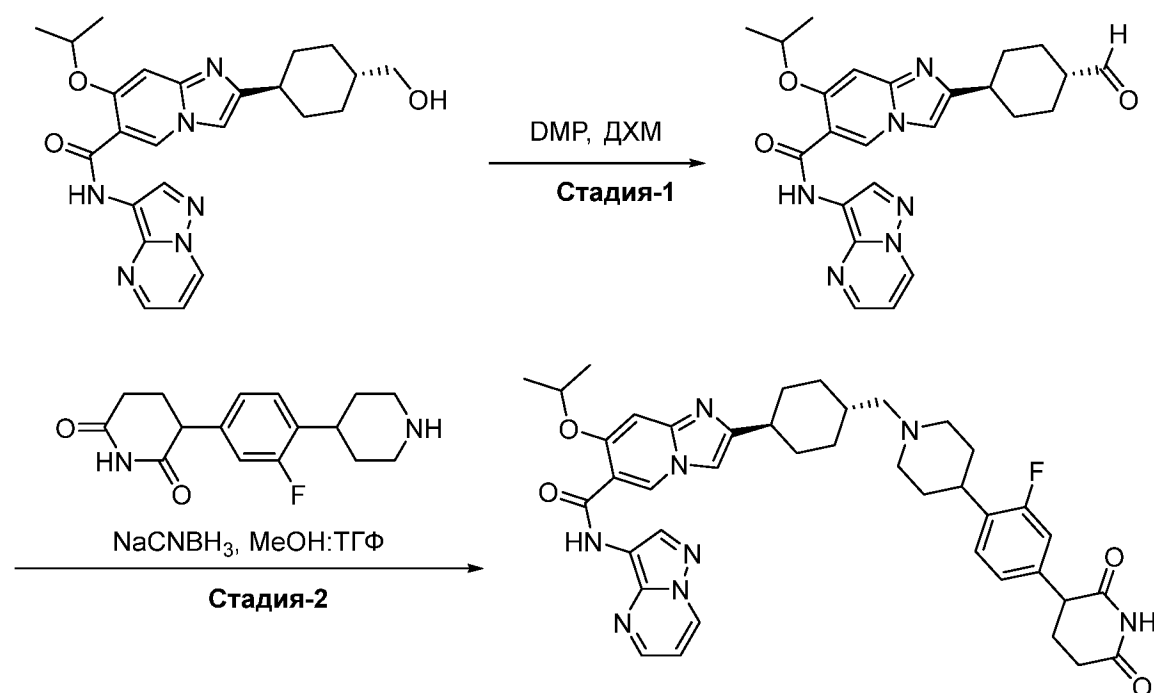
N-[6-(диформетил)-2-пиридил]-2-[4-[[5-[[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]метил]-2,5-диазаспиро[3,4]октан-2-ил]метил]циклогексил]-7-

изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,88 (д, $J = 25,5$ Гц, 1H), 9,09 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,35 (т, $J = 12,9$ Гц, 1H) 8,31 (с, 1H), 8,07 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 25,7$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,23 (д, 2H), 7,12 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,89 (м, 3H), 5,16 (кв., $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,95 (м, 1H), 3,76 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H), 3,04 (д, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,50 (д, 1H), 2,29 (м, 2H), 2,03 (м, 7H), 1,86 (д, 2H) 1,66 (т, 4H) 1,44 (м, 10H), 1,06 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 770,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 47

Синтез **2-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фтор-фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид**



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (0,05 г, 111,48 мкмоль) в хлороформе (5 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (141,85 мг, 334,44 мкмоль) при 0-5 °С. Реакционную смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС/ ТСХ. После завершения реакции, реакцию смесь гасили холодным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *при пониженном давлении*, получая продукт 2-(4-формилциклогексил)-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (0,03 г, 50,39

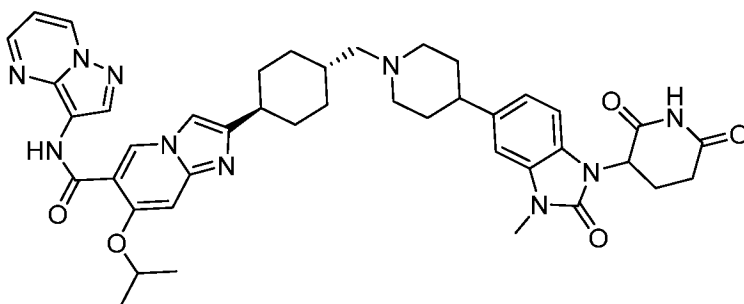
мкмоль, 45,20% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 447,47 [M+H]⁺.

Стадия-2:

В запаянной пробирке, раствор 2-(4-формилциклогексил)-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (0,06 г, 134,38 мкмоль), 3-[3-фтор-4-(4-пиперидил)фенил]пиперидин-2,6-диона ТФК соль (70,64 мг, 174,69 мкмоль) и ТЭА (13,60 мг, 134,38 мкмоль, 18,73 мкл) в ТГФ (2 мл) перемешивали при 65 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и добавляли цианоборгидрид натрия (16,89 мг, 268,76 мкмоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при этой температуре в течение 16 часов следя за ходом реакции с помощью ЖХ-МС. После завершения, реакцию гасили с помощью воды. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью обратнофазовой препаративной ВЭЖХ, получая 2-[4-[[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фтор-фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (47,5 мг, 63,72 мкмоль, 47,42% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,52 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 9,21 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 9,10 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 8,77 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,55 (т, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,75 (д, *J* = 29,8 Гц, 1H), 7,12 (м, 5H), 5,05 (т, *J* = 6,1 Гц, 1H), 3,88 (кв., *J* = 5,5 Гц, 1H), 3,53 (д, *J* = 18,2 Гц, 1H), 2,93 (м, 5H), 2,50 (д, *J* = 1,7 Гц, 2H), 2,49-2,08 (м, 13H), 1,55 (м, 8H), 1,15 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 721,32 [M+H]⁺.

Пример 48 Соединение Примера 48 получали по существу следуя синтезу Примера 47

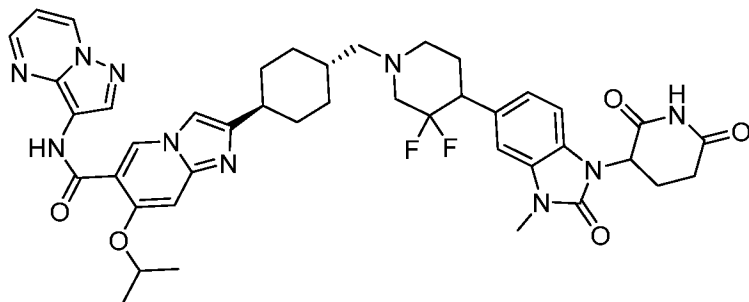


2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,08 (с, 1H), 10,52 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 9,18 (д, *J* = 2,9 Гц, 1H), 9,09 (кв., *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,77 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,54 (кв., *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,18 (с,

1H), 7,73 (д, $J = 30,0$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 12,2$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,06 (кв., $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,33 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,05 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,33 (кв., $J = 14,1$ Гц, 3H), 2,91 (кв., $J = 14,1$ Гц, 3H), 2,69 (м, 6H), 2,07 (м, 2H), 1,98 (м, 6H), 1,74 (м, 5H), 1,55 (м, 6H), 1,04 (м, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 773,21 [M+H]⁺.

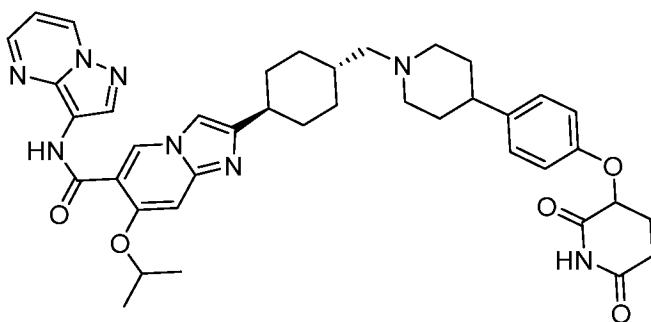
Пример 49 Соединение Примера 49 получали по существу следуя синтезу Примера 47



2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,09 (с, 1H), 10,52 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 9,19 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 9,09 (кв., $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,54 (кв., $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,74 (д, $J = 31,5$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,07-6,74 (м, 2H), 5,36 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,05 (м, 1H), 3,34 (м, 4H), 3,00 (м, 3H), 2,85 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,31 (кв., $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,13 (м, 9H), 1,98 (кв., $J = 13,5$ Гц, 1H), 1,77 (м, 1H), 1,54 (м, 8H), 1,43 (т, $J = 11,8$ Гц, 1H), 1,05 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 809,16 [M+H]⁺.

Пример 50 Соединение Примера 50 получали по существу следуя синтезу Примера 47

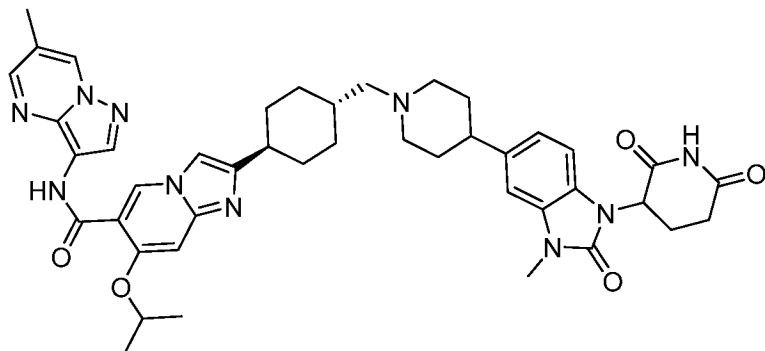


2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,91 (с, 1H), 10,52 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 9,18 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 9,09 (кв., $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,54 (кв., $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,30 (с, 2H), 7,73 (д, $J = 31,1$ Гц, 1H), 7,17 (кв., $J = 7,1$ Гц, 3H), 7,06 (кв., $J = 3,7$ Гц, 2H), 6,93 (т, $J = 4,3$

Гц, 1H), 5,14 (кв., $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,04 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,94 (д, $J = 10,6$ Гц, 3H), 2,64 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 2,13 (м, 6H), 1,92 (т, $J = 11,1$ Гц, 3H), 1,54 (м, 13H), 1,03 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 719,43 [M+H]⁺.

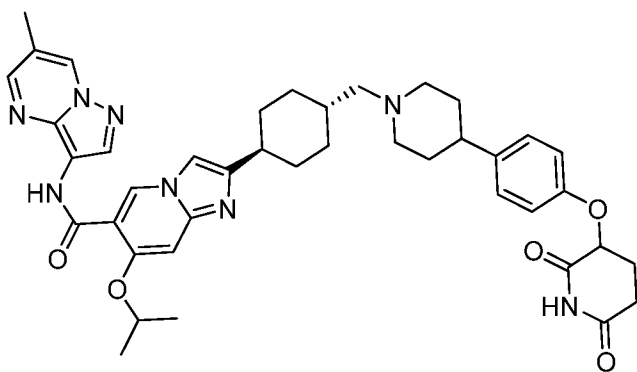
Пример 51 Соединение Примера 51 получали по существу следуя синтезу Примера 47



2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,08 (с, 1H), 10,50 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 9,17 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,67 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,73 (д, $J = 30,1$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J = 15,6$ Гц, 2H), 6,96 (кв., $J = 13,8$ Гц, 2H), 5,33 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,04 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 2,90 (кв., $J = 13,2$ Гц, 4H), 2,67 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,06 (м, 8H), 1,63 (м, 9H), 1,42 (м, 4H), 1,05 (т, $J = 10,8$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 787,43 [M+H]⁺.

Пример 52 Соединение Примера 52 получали по существу следуя синтезу Примера 47

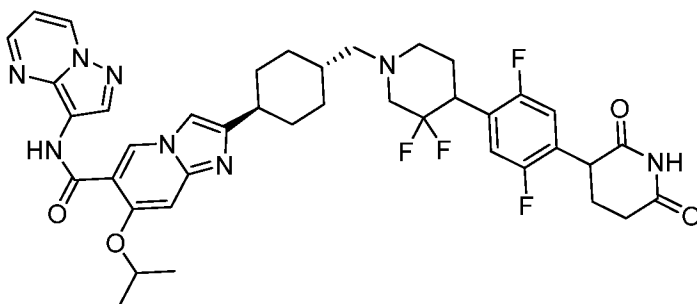


2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,92 (с, 1H), 10,50 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 9,20 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 8,94 (т, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,67 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,17 (д, $J = 13,8$ Гц, 3H), 6,98 (кв., $J = 3,6$ Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,16

(кв., $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,03 (с, 1H), 3,31 (м, 2H), 2,75 (м, 5H), 2,50 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,92 (м, 10H), 1,54 (т, $J = 3,0$ Гц, 8H), 1,17 (м, 1H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 733,46 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

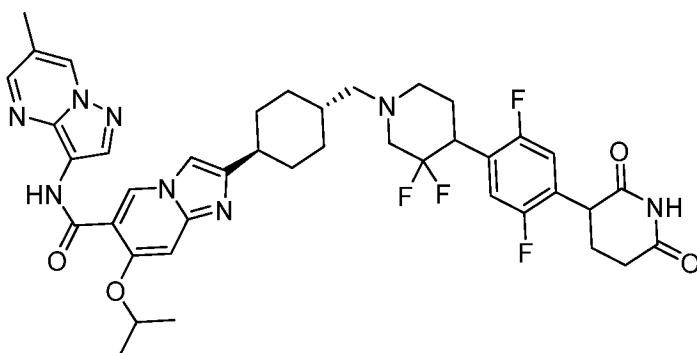
Пример 53 Соединение Примера 53 получали по существу следуя синтезу Примера 47



2-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2,5-дифтор-фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 10,52 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 9,18 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 9,09 (кв., $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,54 (кв., $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,74 (д, $J = 32,3$ Гц, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,18 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H), 7,06 (кв., $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,07 (кв., $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,32 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,04 (м, 7H), 1,91 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,74 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,59 (м, 7H), 1,54 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,04 (д, $J = 11,0$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 775,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 54 Соединение Примера 54 получали по существу следуя синтезу Примера 47

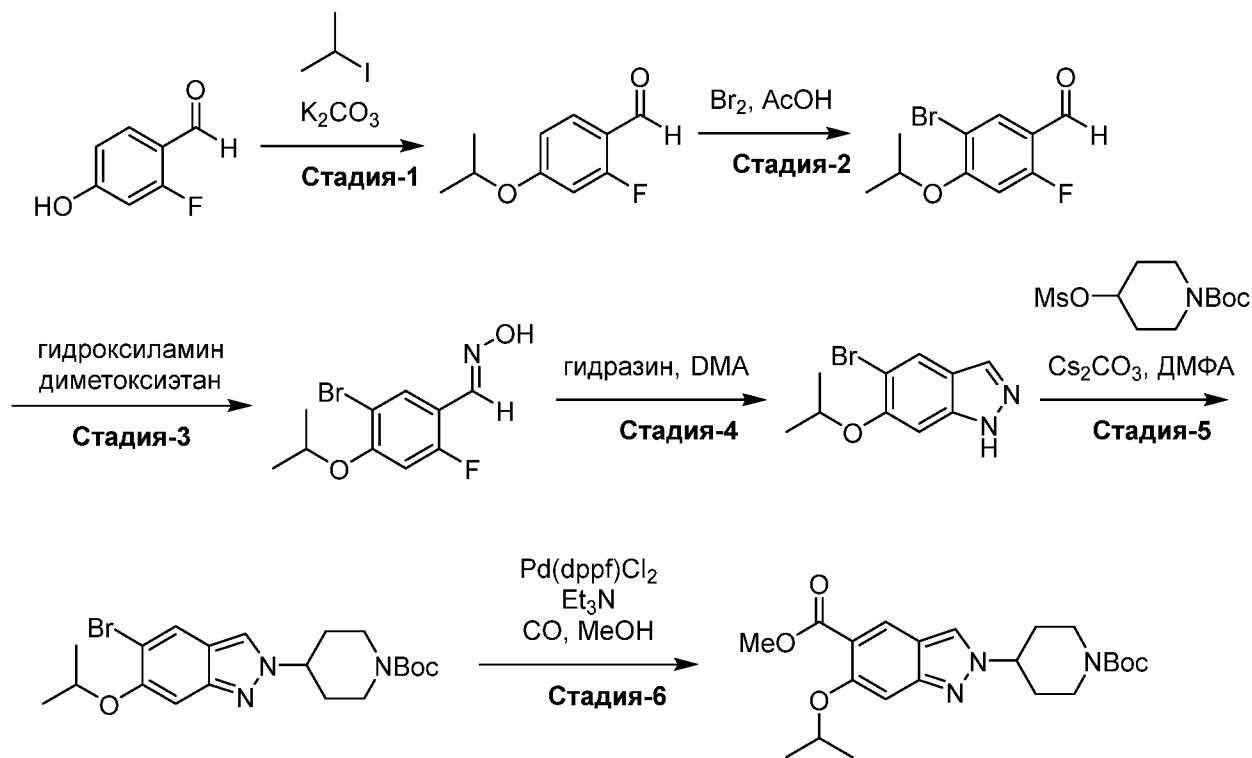


2-[4-[[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2,5-дифтор-фенил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,17 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,67 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,47 (м, 3H), 7,74 (д, $J = 32,3$ Гц, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 5,04 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,08 (кв., $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,50 (м, 2H), 2,37 (м, 1H), 2,26 (м, 6H), 2,03 (м, 3H), 1,91 (м, 2H), 1,79 (м,

2H), 1,54 (м, 7H), 1,42 (м, 1H), 1,04 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 291,23 [M+H]⁺.

Синтез метил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилата



Стадия-1:

К раствору 2-фтор-4-гидрокси-бензальдегида (20,00 г, 142,74 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли карбонат калия (39,46 г, 285,49 ммоль) и 2-йодопропан (26,69 г, 157,02 ммоль, 15,70 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой (2000 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (1000 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=20/1 до 5/1), получая 2-фтор-4-изопропокси-бензальдегид (22 г, 120,62 ммоль, 84,50% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 183,1 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К раствору 2-фтор-4-изопропокси-бензальдегида (40 г, 219,55 ммоль) в уксусной кислоте (800 мл) добавляли раствор молекулярного брома (38,59 г, 241,50 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) по каплям при 20 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. После расходования реагента, как показали ТСХ и ЖХ-МС, смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-бром-2-фтор-4-изопропокси-бензальдегид (50 г, 147,46 ммоль, 67,16% выход) в виде желтого масла,

которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 260,9 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К раствору 5-бром-2-фтор-4-изопропокси-бензальдегида (50 г, 124,48 ммоль) в этаноле (500 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (8,65 г, 124,48 ммоль, 5,18 мл) и карбонат калия (18,92 г, 136,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. После расходования реагента, как показала ЖХ-МС, реакционную смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии непосредственно без очистки. (Е)-5-бром-2-фтор-4-изопропоксибензальдегид оксим (50 г, 139,44 ммоль, 112,02% выход) получали в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 276,0 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К раствору (Е)-5-бром-2-фтор-4-изопропокси-бензальдегид оксима (50 г, 181,09 ммоль) в DMA (500 мл) добавляли гидразин гидрат (96,97 г, 1,94 мол, 94,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 часов. После расходования реагента, что было подтверждено с помощью ЖХ-МС, реакционную смесь разбавляли H₂O (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (1000 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водным NaCl (1000 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат= от 10/1 до 3/1), получая 5-бром-6-изопропокси-1H-индазол (17 г, 48,65 ммоль, 26,86% выход) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (ЭС⁺): 254,9 m/z [M+H]⁺.

Стадия-5:

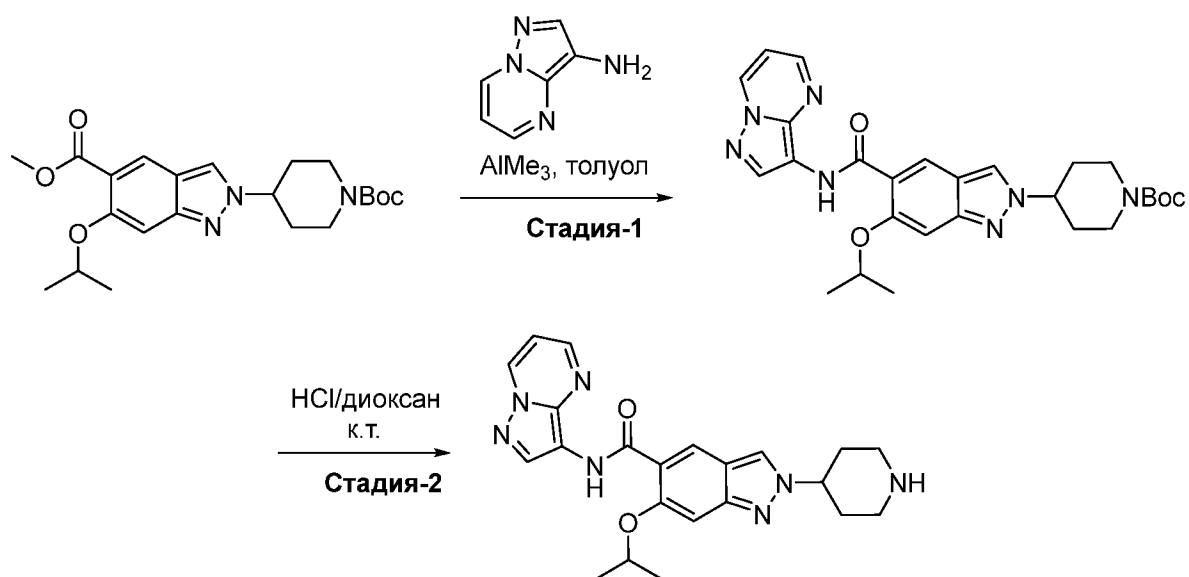
К раствору 5-бром-6-изопропокси-1H-индазола (14 г, 54,88 ммоль) в ДМФА (150 мл) добавляли карбоната цезия (35,76 г, 109,76 ммоль) и трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (19,93 г, 71,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. ЖХМС показала, что исходное вещество полностью израсходовалось и было обнаружено несколько новых пиков ЖХМС с 27% желаемого соединения. Реакционную смесь разбавляли H₂O (200 мл) и экстрагировали ЭА (200 мл*3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл*2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (Biotage Isolera One, В.Д, 95мм×Н365мм Welch Ultimate XB_C18 20-40мкм; 120 А Подвижная фаза, MeCN/H₂O, Градиент В%, 30-80% 30 мин; 80% 25 мин). Соединение трет-бутил 4-(5-бром-6-изопропокси-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (2,1 г, 4,75 ммоль, 8,66% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 438,2

[M+H]⁺.

Стадия-6:

К раствору бром трет-бутил 4-(5-бром-6-изопропокси-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 4,55 ммоль) в метаноле (75 мл) добавляли N,N-диэтилэтанамин (7,48 г, 73,95 ммоль, 10,31 мл) и циклопентил(дифенил)фосфан,дихлорпалладий;железо (633,54 мг, 865,85 мкмоль). Затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 22 часов в атмосфере монооксида углерода (50 Фунтов на квадратный дюйм). После расходования реагента, как показала ТСХ, реакцию смесь отфильтровывали и осадок промывали этилацетатом. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат= от 50/1 до 1/1), получая метил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилат (1,0 г, 2,40 ммоль, 52,62% выход) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 418,1 [M+H]⁺.

Синтез 6-изопропокси-2-(4-пиперидил)-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-индазол-5-карбоксамида



Стадия-1:

Раствор пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина (321,29 мг, 2,40 ммоль) в толуоле (5 мл) дегазировали и продували N₂ три раза, и затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа в атмосфере N₂. После этого к смеси добавляли раствор метил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксилата (1 г, 2,40 ммоль) в толуоле (5 мл). После того как ТСХ показала полное израсходование реагента, реакцию смесь гасили добавлением раствора NaHCO₃ (20 мл) при 0 °С, и смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и экстрагировали этилацетатом(50 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл),

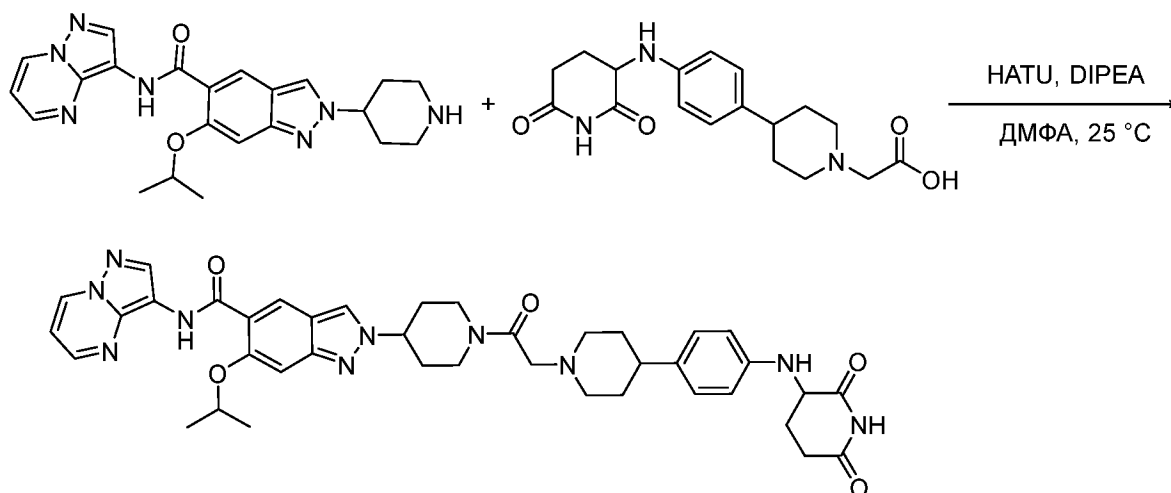
сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш колоночной хроматографией (ISCO®; 40 г SepaFlash® Флэш колонка с силикагелем, 0-10% ДХМ/MeOH в качестве элюента при 30 мл/мин). Соединение трет-бутил 4-(6-изопропокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,93 г, 1,49 ммоль, 62,02% выход) получали в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 520,3[M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[6-изопропокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,93 г, 1,79 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли HCl (4 М, 4,47 мл). После завершения реакции, что было подтверждено ЖХ-МС, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт растирали с эфиром, получая 6-изопропокси-2-(4-пиперидил)-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-индазол-5-карбоксаимид HCl соль (800 мг, 1,42 ммоль, 79,41% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 420,2 [M+H]⁺.

Пример 55

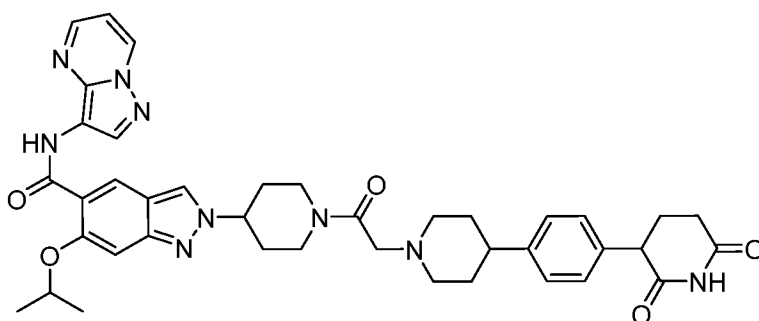
Синтез 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксаида



К раствору 6-изопропокси-2-(4-пиперидил)-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-индазол-5-карбоксаида (120 мг, 263,19 мкмоль) и 2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (201,00 мг, 526,39 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (340,16 мг, 2,63 ммоль, 458,43 мкл) и HATU (200,15 мг, 526,39 мкмоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 24 часов. ЖХ-МС показала, что реагенты израсходовались полностью и была обнаружена желаемая масса. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-6-

изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид (70,11 мг, 79,17 мкмоль, 30,08% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,77 - 10,82 (м, 1 H) 10,75 (с, 1 H) 9,44 - 9,59 (м, 1 H) 9,09 (дд, $J=7,2$, 1,6 Гц, 1 H) 8,81 (с, 1 H) 8,65 (с, 1 H) 8,62 (с, 1 H) 8,54 (дд, $J=4,0$, 1,6 Гц, 1 H) 7,27 (с, 1 H) 7,03 - 7,08 (м, 1 H) 6,99 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H) 6,66 (д, $J=8,4$ Гц, 2 H) 5,01-5,10 (м, 1 H) 4,80 - 4,92 (м, 1 H) 4,33 - 4,60 (м, 4 H) 4,30 (уш.дд., $J=11,2$, 4,4 Гц, 1 H) 3,83 (уш.д., $J=14,0$ Гц, 1 H) 3,59 (уш.д., $J=11,2$ Гц, 1 H) 3,34 (т, $J=11,2$ Гц, 2 H) 3,07 - 3,14 (м, 1 H) 2,91 - 3,04 (м, 1 H) 2,64 - 2,80 (м, 2 H) 2,60 (д.т., $J=17,6$, 4,0 Гц, 1 H) 2,20 - 2,30 (м, 2 H) 2,06 - 2,19 (м, 2 H) 1,80 - 2,06 (м, 6 H) 1,56 (д, $J=6,0$ Гц, 6 H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 747,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

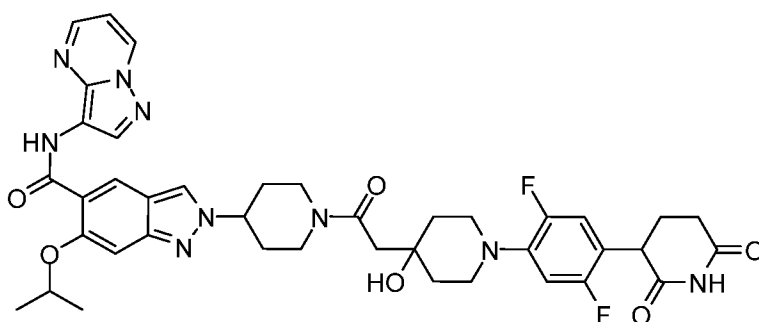
Пример 56 Соединение Примера 56 получали по существу следуя синтезу Примера 55



2-(1-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2Н-индазол-5-карбоксамид

^1H -ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,84 (с, 1 H) 10,74 (с, 1 H) 9,56 (уш.с., 1 H) 9,08 (дд, $J=7,2$, 1,6 Гц, 1 H) 8,80 (с, 1 H) 8,65 (с, 1 H) 8,61 (с, 1 H) 8,53 (дд, $J=3,6$, 1,2 Гц, 1 H) 7,24 - 7,36 (м, 2 H) 7,19 - 7,24 (м, 3 H) 7,02 - 7,07 (м, 1 H) 4,94-5,13(м, 1 H) 4,79 - 4,91 (м, 1 H) 4,48 - 4,60 (м, 2 H) 4,38 - 4,45 (м, 1 H) 3,77-3,96 (м, 2 H) 3,62 (уш.д., $J=11,2$ Гц, 2 H) 3,28 - 3,43 (м, 2 H) 3,06 - 3,22 (м, 2 H) 2,99 (уш.т., $J=13,2$ Гц, 1 H) 2,80 - 2,92 (м, 1 H) 2,63 - 2,72 (м, 1 H) 2,09 - 2,29 (м, 5 H) 1,97 - 2,09 (м, 5 H) 1,55 (д, $J=5,99$ Гц, 6 H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 732,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

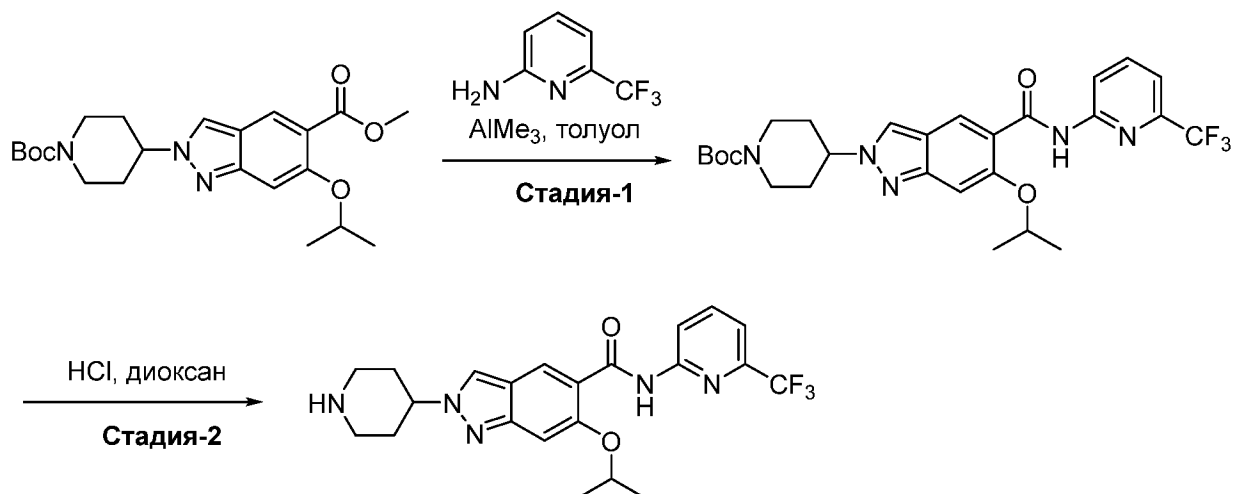
Пример 57 Соединение Примера 57 получали по существу следуя синтезу Примера 55



2-(1-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H-ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,85 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,07 (дд, *J* = 1,2, 7,0 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,62 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 8,53 (дд, *J* = 1,2, 4,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,14 - 7,07 (м, 1H), 7,04 (дд, *J* = 4,0, 7,0 Гц, 1H), 6,87 (дд, *J* = 7,4, 12,0 Гц, 1H), 5,08 - 4,97 (м, 1H), 4,85 - 4,71 (м, 1H), 4,61 (уш.д., *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,27 - 4,15 (м, 1H), 3,96 (уш.дд., *J* = 4,8, 12,8 Гц, 2H), 3,31 - 3,23 (м, 1H), 3,14 (уш.д., *J* = 10,4 Гц, 2H), 3,08 - 2,98 (м, 2H), 2,82 (уш.т., *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,78 - 2,71 (м, 1H), 2,67 (д.т., *J* = 2,4, 4,0 Гц, 1H), 2,61 (уш.д., *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,24 - 2,13 (м, 3H), 2,08 (уш.дд., *J* = 3,6, 10,8 Гц, 1H), 2,00 - 1,90 (м, 2H), 1,83 - 1,67 (м, 4H), 1,55 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 784,3 [M+H]⁺.

Синтез 6-изопропокси-2-(4-пиперидил)-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]индазол-5-карбоксамид



Стадия-1:

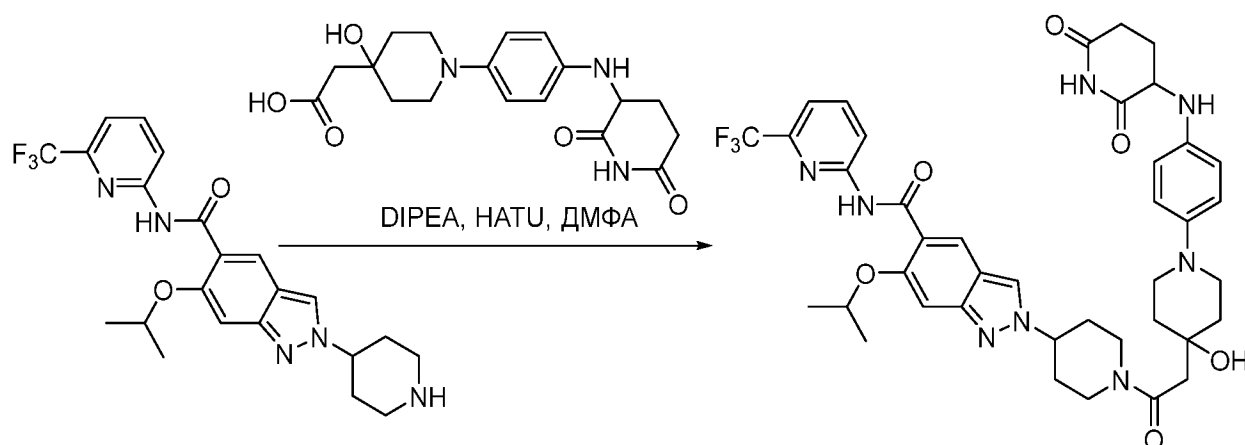
К раствору 6-(трифторметил)пиридин-2-амина (194,15 мг, 1,20 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли триметилалуман (2 М, 598,81 мкл) при 25 °С. После перемешивания в течение 30 минут, добавляли метил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилат (0,5 г, 1,20 ммоль), и смесь перемешивали при 120 °С в течение 4 часов в атмосфере N₂. После завершения реакции, что было подтверждено ЖХ-МС, реакцию смесь гасили добавлением раствора NH₄Cl (20 мл) при 25 °С. Смесь затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×4). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш колоночной хроматографией (ISCO®; 12 г SepaFlash® Флэш колонка с силикагелем, 10-100% этилацетат/петролейный эфир градиент в качестве элюента при 60 мл/мин). Соединение трет-бутил 4-[6-изопропокси-5-[[6-

(трифторметил)-2-пиридил]карбамоил]индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 849,21 мкмоль, 70,91% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 548,3 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[6-изопропокси-5-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]карбамоил]индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 913,13 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 1,14 мл). После завершения реакции, что было подтверждено ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали при *пониженном давлении* и неочищенный продукт растирали с эфиром, получая 6-изопропокси-2-(4-пиперидил)-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]индазол-5-карбоксаимид (400 мг, 859,35 мкмоль, 94,11% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 448,2 [M+H]⁺.

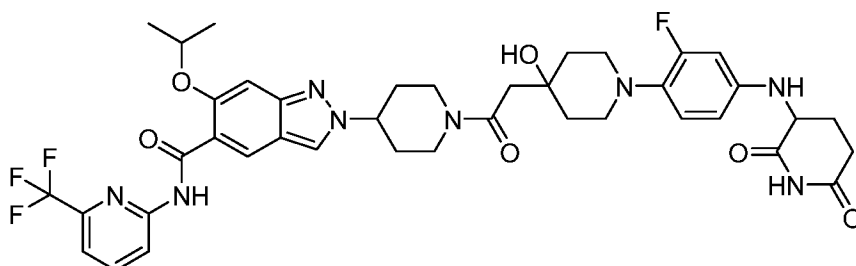
Пример 58 Синтез 2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-6-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]индазол-5-карбоксаида



К раствору 2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]уксусной кислоты (33,65 мг, 93,12 мкмоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли HATU (53,11 мг, 139,68 мкмоль) и DIPEA (48,14 мг, 372,48 мкмоль, 64,88 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 часа, и добавляли 6-изопропокси-2-(4-пиперидил)-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]индазол-5-карбоксаимид (50 мг, 111,74 мкмоль) и перемешивали при 25 °С в течение дополнительных 2,5 часов. После полного расходования реагента, как показала ЖХ-МС, остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (ACSWH-GX-O/3_Phenomenex Luna C18 75×30мм×3мкм, вода (0,1%ТФК) и ацетонитрил; Градиент: 35-65% ацетонитрил), получая 2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-6-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]индазол-5-карбоксаимид (19,72 мг, 21,79 мкмоль, 23,40% выход) в виде твердого вещества зеленого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 11,19 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,64 - 8,59 (м, 1H), 8,56 - 8,49 (м, 2H), 8,15 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,40 (уш.д., *J*

= 7,8 Гц, 2H), 7,25 (с, 1H), 6,77 (уш.д., $J = 9,0$ Гц, 2H), 6,50 - 6,30 (м, 1H), 5,52 - 5,13 (м, 1H), 5,00 - 4,90 (м, 1H), 4,86 - 4,74 (м, 1H), 4,66 - 4,56 (м, 1H), 4,47 - 4,35 (м, 1H), 4,27 - 4,14 (м, 1H), 3,72 - 3,61 (м, 3H), 3,42 (уш.д., $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,29 (уш.т., $J = 11,7$ Гц, 1H), 2,90 - 2,59 (м, 4H), 2,23 - 2,04 (м, 6H), 1,99 - 1,88 (м, 4H), 1,46 (с, 3H), 1,44 (с, 3H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 791,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

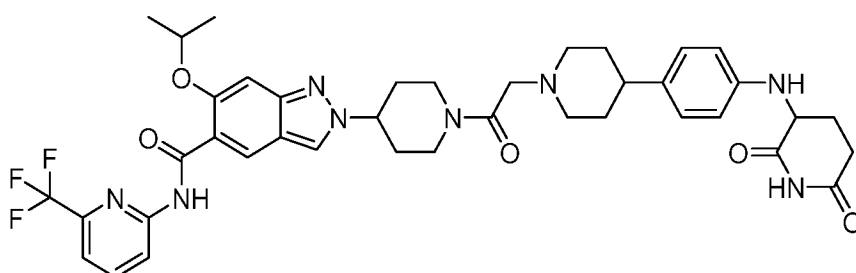
Пример 59 Соединение Примера 59 получали по существу следуя синтезу Примера 58



2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-6-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) $\delta = 11,19$ (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,55 - 8,49 (м, 2H), 8,15 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,68 - 6,47 (м, 2H), 4,95 (т.д., $J = 6,1, 12,1$ Гц, 1H), 4,86 - 4,74 (м, 1H), 4,66 - 4,56 (м, 1H), 4,42 - 4,31 (м, 1H), 4,25 - 4,15 (м, 2H), 3,35 - 3,22 (м, 2H), 3,15 - 2,99 (м, 1H), 2,88 - 2,57 (м, 5H), 2,24 - 1,56 (м, 13H), 1,45 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 809,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 60 Соединение Примера 60 получали по существу следуя синтезу Примера 58

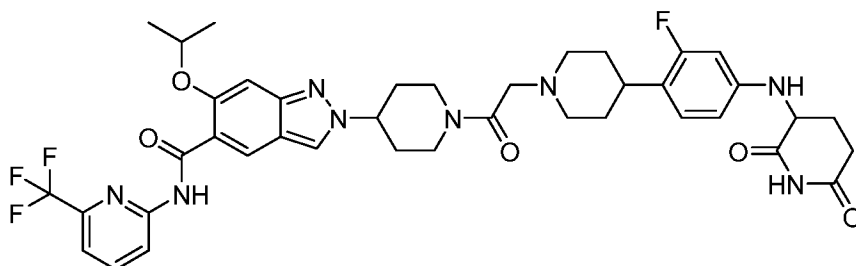


2-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) $\delta = 11,18$ (с, 1H), 10,83 (уш.с., 1H), 8,61 (с, 1H), 8,56 - 8,50 (м, 2H), 8,14 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,31 - 7,22 (м, 2H), 7,07 - 6,96 (м, 2H), 4,94 (т.д., $J = 6,1, 12,0$ Гц, 1H), 4,85 - 4,74 (м, 1H), 4,51 (уш.д., $J = 13,0$ Гц, 1H), 4,29 (уш.д., $J = 12,6$ Гц, 1H), 3,85 (дд, $J = 4,9, 12,0$ Гц, 1H), 3,31 - 3,10 (м, 3H), 2,97 (уш.с., 2H),

2,87 - 2,71 (м, 2H), 2,71 - 2,60 (м, 1H), 2,34 - 1,85 (м, 9H), 1,81 - 1,63 (м, 4H), 1,44 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 778,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

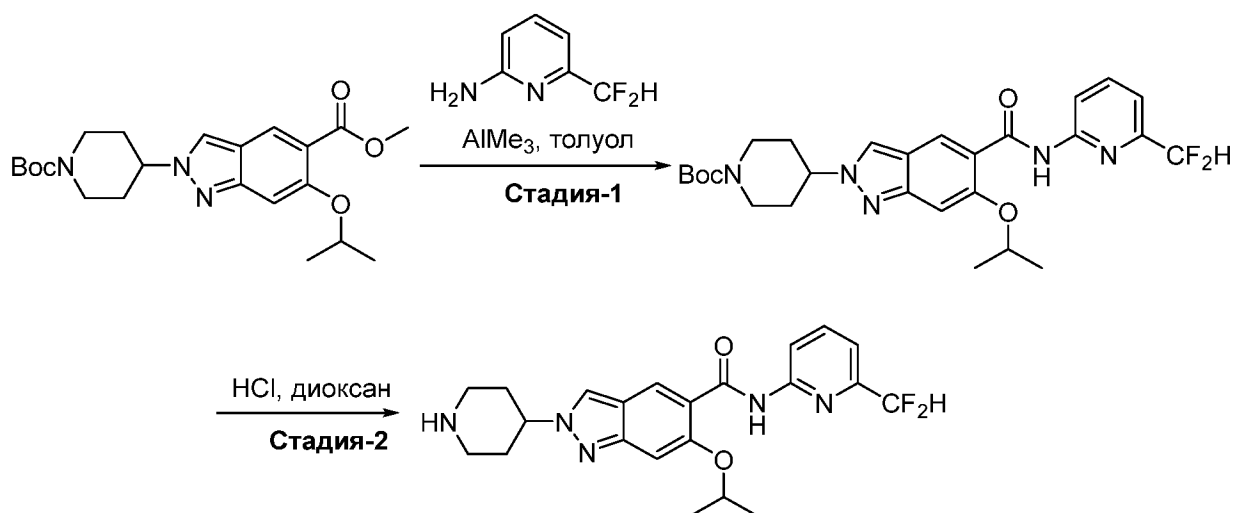
Пример 61 Соединение Примера 61 получали по существу следуя синтезу Примера 58



2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-6-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]индазол-5-карбоксамида

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) $\delta = 11,18$ (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 9,59 - 9,42 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,54 - 8,51 (м, 2H), 8,17 - 8,12 (м, 1H), 7,65 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,98 (уш.с., 1H), 6,52 - 6,43 (м, 2H), 6,10 (уш.д., $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,95 (т.д., $J = 6,0$, 12,4 Гц, 1H), 4,88 - 4,77 (м, 1H), 4,53 (уш.д., $J = 13,6$ Гц, 1H), 4,32 (д.д.д., $J = 4,8$, 7,2, 14,0 Гц, 2H), 3,93 - 3,47 (м, 2H), 3,18 - 3,08 (м, 1H), 3,03 - 2,86 (м, 2H), 2,79 - 2,53 (м, 3H), 2,44 - 2,35 (м, 1H), 2,28 - 2,15 (м, 3H), 2,14 - 1,74 (м, 8H), 1,45 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 793,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-6-изопропокси-2-(4-пиперидил)индазол-5-карбоксамида



Стадия-1:

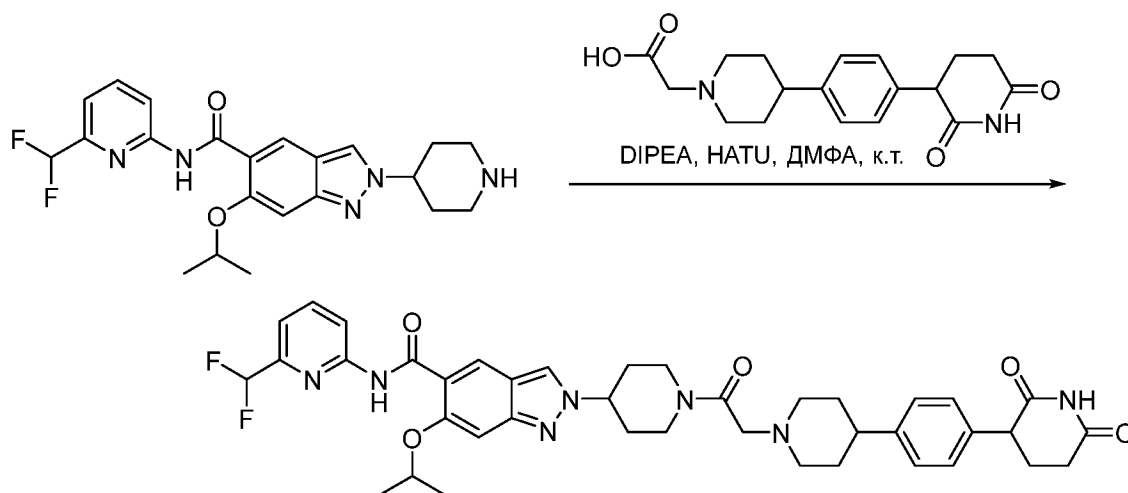
К раствору метил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксилата (840 мг, 2,01 ммоль) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амин (869,91 мг, 6,04 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли литий бис(триметилсилил)азанид (1 М, 6,04 мл) при 0 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, и затем

нагревали до 25 °С и перемешивали в течение дополнительных 15 часов. После того как ЖХ-МС показала полное израсходование реагента, реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш колоночной хроматографией (ISCO®; 20 г SepaFlash® Флэш колонка с силикагелем, 0-50% этилацетат/петролейный эфир градиент в качестве элюента при 50 мл/мин). Соединение трет-бутил 4-(5-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-изопропокси-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (800 мг, 1,41 ммоль, 70,04% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 530,4 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[5-[[6-(дифторметил)-2-пиридил]карбамоил]-6-изопропокси-индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,51 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl (4 М, 5,66 мл). После завершения реакции, что было подтверждено ЖХ-МС, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром, получая N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-6-изопропокси-2-(4-пиперидил)индазол-5-карбоксамид HCl соль (0,74 г, 1,58 ммоль, 104,59% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 430,2[M+H]⁺.

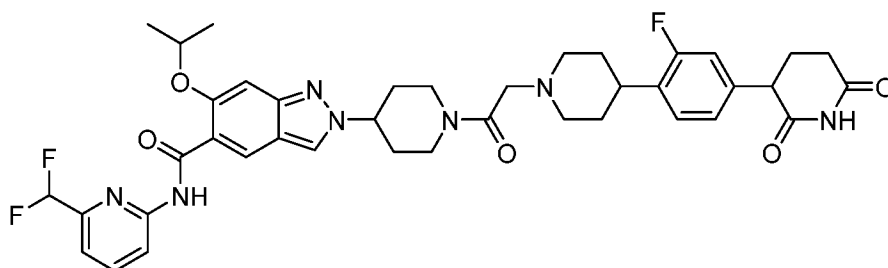
Пример 62 Синтез N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксамида



К раствору N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-6-изопропокси-2-(4-пиперидил)индазол-5-карбоксамида (65,00 мг, 151,34 мкмоль) и 2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (50 мг, 151,34 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (156,48 мг, 1,21 ммоль, 210,89 мкл) и HATU (86,32 мг, 227,01 мкмоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. ЖХМС

подтвердила, что реагенты израсходовались полностью, и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральные условия). Соединение N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид (55,93 мг, 75,40 мкмоль, 49,82% выход) получали в виде твердого вещества розового цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,06 (с, 1 H) 10,81 (уш.с., 1 H) 8,61 (с, 1 H) 8,53 (с, 1 H) 8,42 (д, J=8,4 Гц, 1 H) 8,06 (т, J=8,0 Гц, 1 H) 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1 H) 7,26 (с, 1 H) 7,18 - 7,23 (м, 2 H) 7,09 - 7,16 (м, 2 H) 6,73 - 7,03 (м, 1 H) 4,90 - 5,00 (м, 1 H) 4,74 - 4,84 (м, 1 H) 4,52 (уш.д., J=13,6 Гц, 1 H) 4,30 (уш.д., J=13,6 Гц, 1 H) 3,80 (дд, J=11,2, 4,8 Гц, 1 H) 3,11 - 3,31 (м, 3 H) 2,97 (уш.с., 2 H) 2,83 (уш.т., J=12,4 Гц, 1 H) 2,61 - 2,70 (м, 1 H) 2,44 - 2,48 (м, 1 H) 2,09 - 2,24 (м, 6 H) 1,91 - 2,06 (м, 2 H) 1,56 - 1,90 (м, 5 H) 1,46 (д, J=6,0 Гц, 6 H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 742,4 [M+H]⁺.

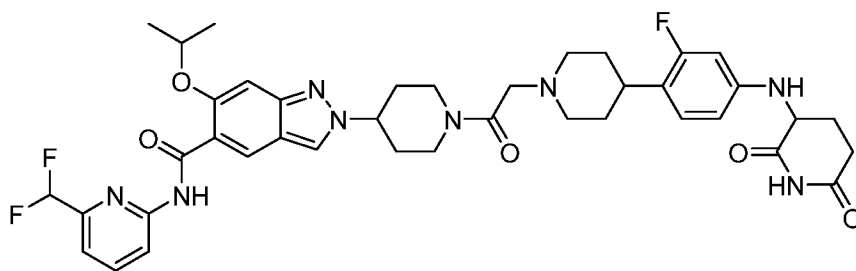
Пример 63 Соединение Примера 63 получали по существу следуя синтезу Примера 62



N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,05 (с, 1 H) 10,87 (с, 1 H) 9,54 - 9,68 (м, 1 H) 8,61 (с, 1 H) 8,54 (с, 1 H) 8,42 (д, J=8,4 Гц, 1 H) 8,06 (т, J=8,0 Гц, 1 H) 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1 H) 7,26 - 7,33 (м, 1 H) 7,23 (с, 1 H) 7,08 - 7,15 (м, 2 H) 6,74 - 7,03 (м, 1 H) 4,91 - 5,00 (м, 1 H) 4,80 - 4,91 (м, 1 H) 4,54 (уш.д., J=13,2 Гц, 1 H) 4,31 - 4,51 (м, 2 H) 3,90 (дд, J=12,0, 4,8 Гц, 1 H) 3,78 - 3,86 (м, 1 H) 3,63 (уш.д., J=10,8 Гц, 2 H) 3,27 - 3,36 (м, 2 H) 3,08 - 3,25 (м, 3 H) 2,94 - 3,05 (м, 1 H) 2,64 - 2,73 (м, 1 H) 2,10 - 2,28 (м, 6 H) 1,93 - 2,07 (м, 4 H) 1,46 (д, J=5,6 Гц, 6 H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 760,4 [M+H]⁺.

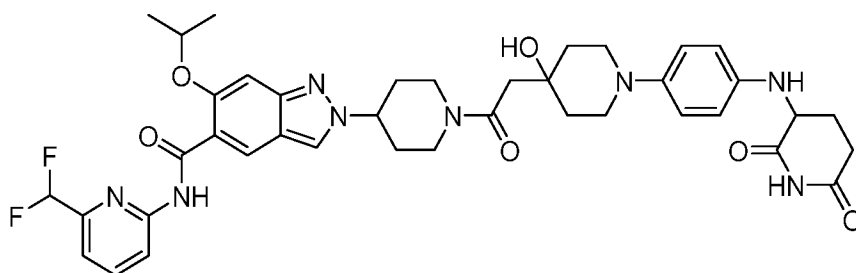
Пример 64 Соединение Примера 64 получали по существу следуя синтезу Примера 62



N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,05 (с, 1 H) 10,81 (с, 1 H) 9,46 - 9,63 (м, 1 H) 8,61 (с, 1 H) 8,54 (с, 1 H) 8,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H) 8,06 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H) 7,45 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H) 7,23 (с, 1 H) 6,73 - 7,03 (м, 2 H) 6,46 - 6,55 (м, 2 H) 4,92 - 5,02 (м, 1 H) 4,80 - 4,91 (м, 1 H) 4,54 (уш.д., $J=14,0$ Гц, 1 H) 4,40 - 4,48 (м, 1 H) 4,34 (уш.д., $J=12,0, 4,8$ Гц, 2 H) 3,98 - 4,03 (м, 1 H) 3,82 (уш.д., $J=12,8$ Гц, 1 H) 3,59 (уш.д., $J=11,6$ Гц, 1 H) 3,30 - 3,37 (м, 1 H) 3,07 - 3,22 (м, 2 H) 2,89 - 3,05 (м, 2 H) 2,69 - 2,81 (м, 1 H) 2,55 - 2,63 (м, 1 H) 2,13 - 2,26 (м, 3 H) 1,97 - 2,11 (м, 4 H) 1,86 - 1,96 (м, 3 H) 1,47 (д, $J=6,0$ Гц, 6 H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 775,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

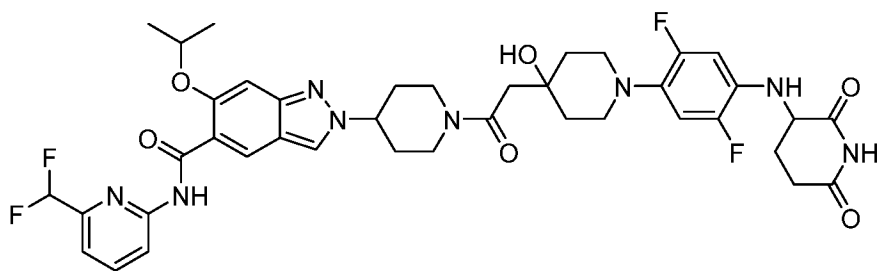
Пример 65 Соединение Примера 65 получали по существу следуя синтезу Примера 62



N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,05 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 8,65 - 8,58 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,05 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,48 - 7,38 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,04 - 6,85 (м, 1H), 6,81 - 6,73 (м, 2H), 6,45 - 6,30 (м, 1H), 5,01 - 4,90 (м, 1H), 4,85 - 4,75 (м, 1H), 4,66 - 4,55 (м, 1H), 4,45 - 4,35 (м, 1H), 4,28 - 4,14 (м, 1H), 3,76 - 3,59 (м, 2H), 3,30 - 3,16 (м, 2H), 2,88 - 2,77 (м, 1H), 2,76 - 2,63 (м, 3H), 2,45 - 2,25 (м, 2H), 2,23 - 2,03 (м, 6H), 2,00 - 1,86 (м, 4H), 1,46 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 773,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

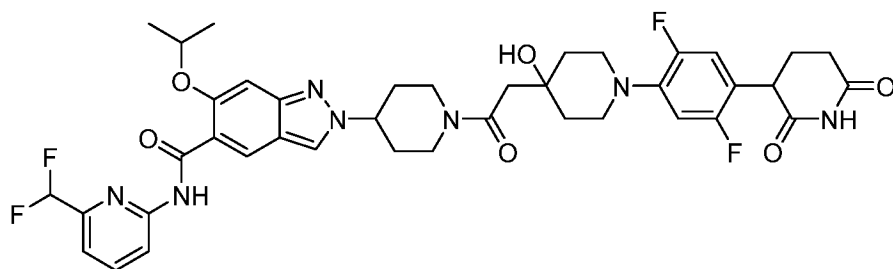
Пример 66 Соединение Примера 66 получали по существу следуя синтезу Примера 62



N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,05 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,04 - 6,70 (м, 3H), 4,95 (т.д., J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,83 - 4,73 (м, 1H), 4,61 (уш.д., J = 12,4 Гц, 1H), 4,41 - 4,35 (м, 1H), 4,21 (уш.д., J = 13,2 Гц, 2H), 3,27 (уш.т., J = 12,0 Гц, 1H), 3,04 (уш.д., J = 0,8 Гц, 4H), 2,87 - 2,56 (м, 5H), 2,16 (уш.с., 2H), 2,08 - 2,00 (м, 3H), 1,94 (уш.дд., J = 3,6, 12,0 Гц, 1H), 1,90 - 1,80 (м, 2H), 1,78 - 1,69 (м, 2H), 1,46 (д, J = 6,0 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 809,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

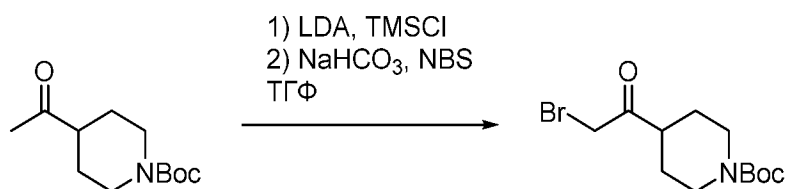
Пример 67 Соединение Примера 67 получали по существу следуя синтезу Примера 62



N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,5-дифторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

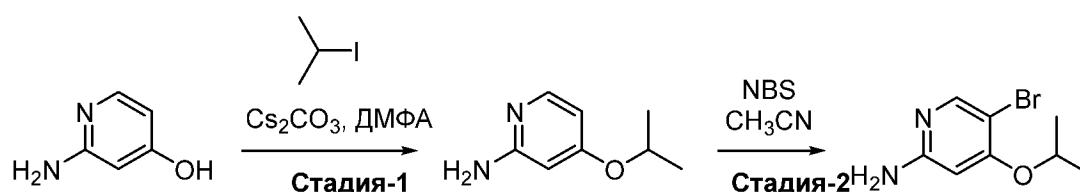
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,05 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,05 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,11 (дд, J = 6,8, 13,2 Гц, 1H), 7,03 - 6,73 (м, 2H), 4,95 (т.д., J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,83 - 4,73 (м, 1H), 4,61 (уш.д., J = 13,6 Гц, 1H), 4,26 - 4,17 (м, 1H), 4,00 - 3,91 (м, 2H), 3,32 - 3,22 (м, 1H), 3,17 - 3,10 (м, 2H), 3,08 - 2,99 (м, 2H), 2,87 - 2,78 (м, 1H), 2,78 - 2,70 (м, 1H), 2,69 - 2,64 (м, 1H), 2,61 (уш.д., J = 4,4 Гц, 2H), 2,21 - 2,12 (м, 3H), 2,10 - 2,04 (м, 1H), 2,00 - 1,90 (м, 2H), 1,81 - 1,67 (м, 4H), 1,46 (д, J = 6,0 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 784,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез трет-бутил 4-(2-бромацетил)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору трет-бутил 4-ацетилпиперидин-1-карбоксилата (50 г, 219,97 ммоль) в ТГФ (500 мл), LDA (2 М, 131,98 мл) добавляли по каплям при -78°C . Раствор перемешивали при -78°C в течение 1 часа перед добавлением хлортриметилсилана (47,80 г, 439,95 ммоль, 55,84 мл) при данной температуре при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительного часа. После расходования реагента, как показала ТСХ, реакцию смесь выливали в водный раствор гидрокарбоната натрия (200 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (80 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *при пониженном давлении*. Полученный остаток затем растворяли в ТГФ (500 мл), добавляли гидрокарбонат натрия (27,72 г, 329,96 ммоль) и N-бромсукцинимид (58,73 г, 329,96 ммоль) при 0°C и раствор перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После того как ТСХ показала полную конверсию, реакцию смесь выливали в водный раствор гидрокарбоната натрия (2 л) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (500 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *при пониженном давлении*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат= от 20/1 до 5/1). Соединение трет-бутил 4-(2-бромацетил)пиперидин-1-карбоксилат (28 г, 64,31 ммоль, 29,24% выход) получали в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 249,9 $[\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$.

Синтез 5-бром-4-изопропокси-пиридин-2-амина



Стадия-1:

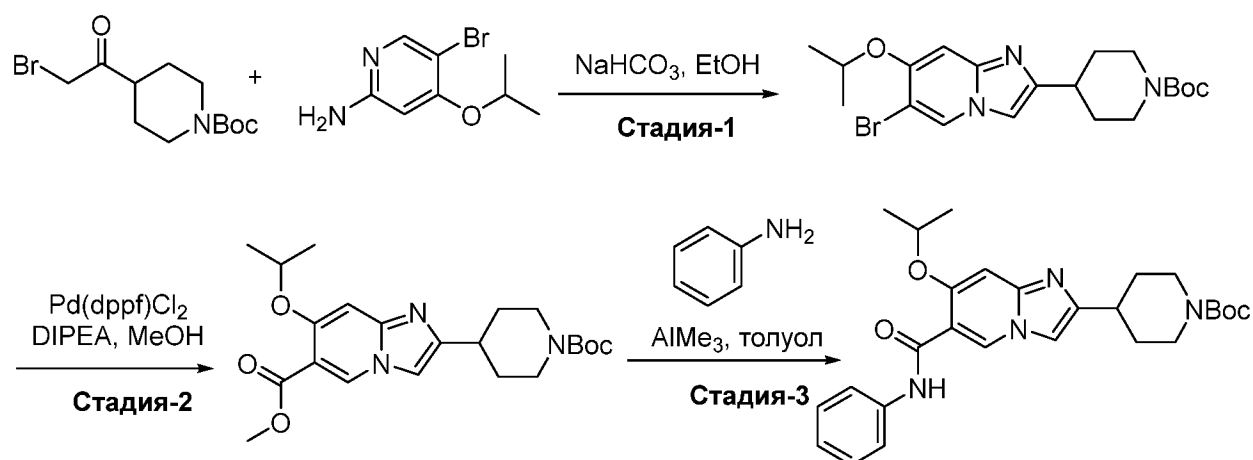
К суспензии 2-аминопиридин-4-ола (40 г, 363,26 ммоль) в ДМФА (500 мл) добавляли карбоната цезия (118,36 г, 363,26 ммоль) и 2-йодопропан (61,75 г, 363,26 ммоль, 36,32 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. После расходования реагента, как показала ТСХ, реакцию смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (300мл \times 4). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия 300 (150 мл \times 2), сушили

над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт 4-изопропоксипиридин-2-амин (29 г, 183,73 ммоль, 50,58% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 153,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия-2:

К раствору 4-изопропоксипиридин-2-амина (29 г, 190,55 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (30,52 г, 171,49 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. После расходования реагента, как показала ТСХ, реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×5). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш колоночной хроматографией (ISCO®; 250 г SepaFlash® Флэш колонка с силикагелем, 10-50% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента при 100 мл/мин). Соединение 5-бром-4-изопропокси-пиридин-2-амин (42 г, 181,75 ммоль, 95,38% выход) получали в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 230,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-(фенилкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата



Стадия-1:

Смесь трет-бутил 4-(2-бромацетил)пиперидин-1-карбоксилата (44,06 г, 143,88 ммоль), 5-бром-4-изопропокси-пиридин-2-амина (35 г, 151,46 ммоль) и гидрокарбоната натрия (38,17 г, 454,37 ммоль) в этаноле (800 мл) дегазировали аргоном три раза, и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 24 часов в атмосфере аргона. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Неочищенный продукт очищали флэш колоночной хроматографией (ISCO®; 220 г SepaFlash® Флэш колонка с силикагелем, 0-40% ацетона в петролейном эфире в качестве элюента при 100мл/мин). Соединение трет-бутил 4-(6-бром-

7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (35 г, 62,52 ммоль, 41,28% выход) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 440,1 [M+H]⁺.

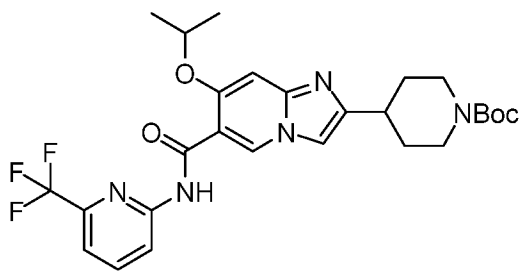
Стадия-2:

Раствор трет-бутил 4-(6-бром-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (13 г, 29,66 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорпалладий; железа (4,34 г, 5,93 ммоль), DIPEA (45,99 г, 355,87 ммоль, 61,99 мл) в метаноле (450 мл) дегазировали N₂ три раза, и смесь перемешивали при 80 °С в течение 48 часов в атмосфере N₂. После полного расходования реагента, реакцию смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш колоночной хроматографией (ISCO[®]; 80 г SepaFlash[®] Флэш колонка с силикагелем, 0-60% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента при 60 мл/мин). Соединение метил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат (12 г, 27,31 ммоль, 92,07% выход) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 418,2 [M+H]⁺.

Стадия-3:

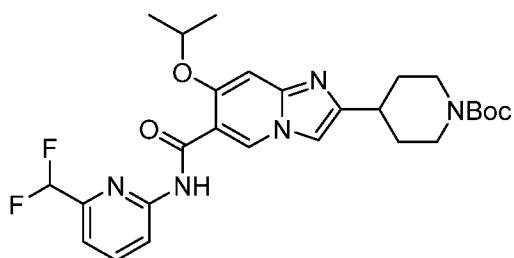
В раствор анилина (111,53 мг, 1,20 ммоль, 109,34 мкл) в толуоле (10 мл) добавляли триметилалюминий (2 М, 598,81 мкл) и смесь дегазировали N₂ три раза. Смесь затем перемешивали при 30 °С в течение 0,5 часа, и добавляли раствор метил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат (500 мг, 1,20 ммоль) в толуоле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 15,5 часов в атмосфере N₂. После полного расходования реагента, как показала ЖХ-МС, реакцию смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×4). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш колоночной хроматографией (ISCO[®]; 15 г SepaFlash[®] Флэш колонка с силикагелем, 10-100% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента при 60 мл/мин). Соединение трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-(фенилкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 819,09 мкмоль, 68,39% выход) получали в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 479,3 [M+H]⁺.

Трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]карбамоил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



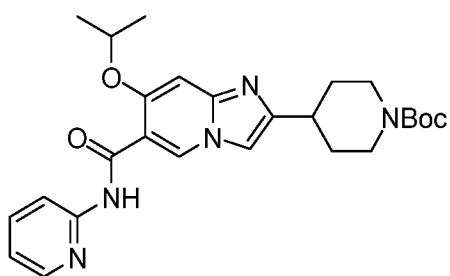
Синтез идентичен синтезу трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-(фенилкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата, за исключением 6-(трифторметил)пиридин-2-амина, который использовали на стадии-3 вместо анилина. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 548,2 [M+H]⁺.

Трет-бутил 4-(6-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



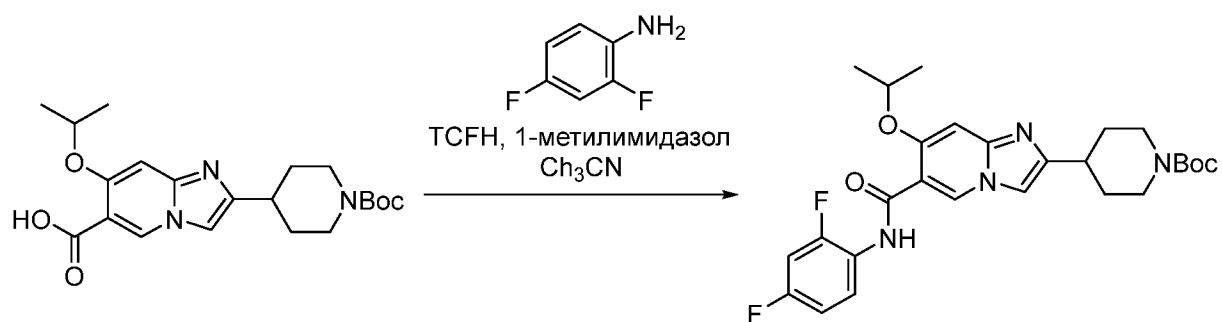
Синтез идентичен синтезу трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-(фенилкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата, за исключением 6-(дифторметил)пиридин-2-амина, который использовали на стадии-3 вместо анилина. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 530,3 [M+H]⁺.

Трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-(2-пиридилкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



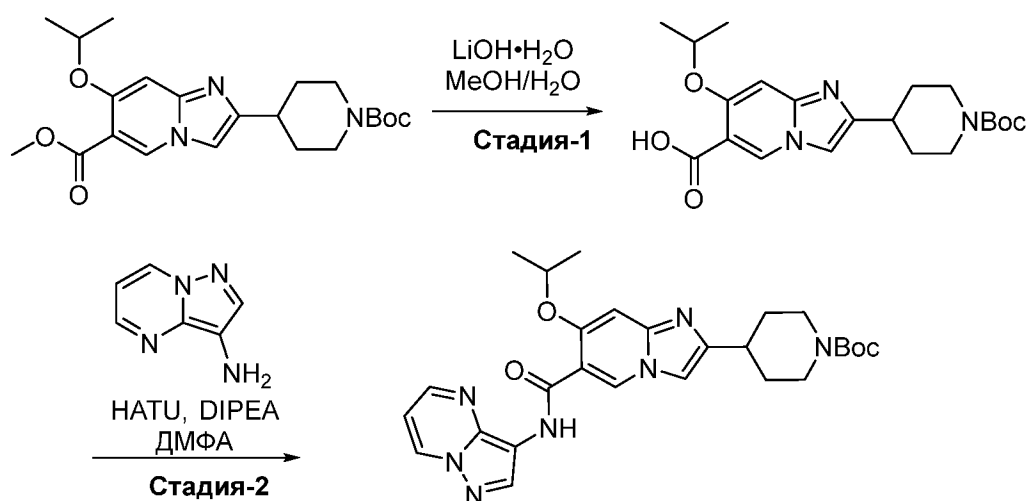
Синтез идентичен синтезу трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-(фенилкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата, за исключением пиридин-2-амина, который использовали на стадии-3 вместо анилина. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 480,2 [M+H]⁺.

Синтез трет-бутил 4-[6-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (160 мг, 396,56 мкмоль) и 2,4-дифторанилина (51,20 мг, 396,56 мкмоль, 40,31 мкл) в ацетонитриле (2 мл) добавляли [хлор(диметиламино) метилен]-диметил-аммоний; гексафторфосфат (166,90 мг, 594,84 мкмоль) и 1-метилимидазол (97,67 мг, 1,19 ммоль, 94,83 мкл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 10 часов. После полного расходования реагента, что было подтверждено ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали водным NaCl (10 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью преп-ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=1/1), получая соединение трет-бутил 4-[6-[(2,4-дифторфенил)карбамоил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 184,62 мкмоль, 46,56% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 515,4 [M+H]⁺.

Синтез трет-бутил 4-(7-изопропокси-6-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия-1:

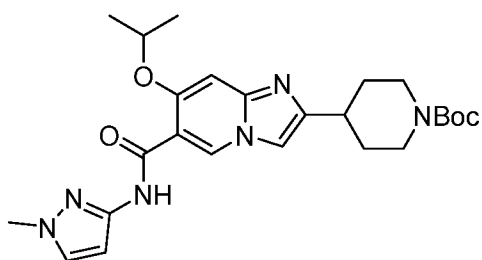
В запаянной пробирке, к раствору метил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (3,0 г, 7,19 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития, 98% (753,78 мг, 17,96 ммоль) и смесь

перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток доводили до pH=4, используя 50% разведенный раствор HCl и экстрагировали 10% метанола в ДХМ. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (2,0 г, 4,56 ммоль, 63,47% выход) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 404,46 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К раствору 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (630 мг, 1,56 ммоль) и пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина (418,90 мг, 3,12 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли HATU (890,57 мг, 2,34 ммоль) и DIPEA (1,01 г, 7,81 ммоль, 1,36 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 часов, следя за ходом реакции с помощью ЖХ-МС. Дополнительно добавляли HATU (890,57 мг, 2,34 ммоль) и пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (418,90 мг, 3,12 ммоль), и смесь перемешивали при 25°С в течение дополнительных 16 часов, пока ЖХ-МС не подтвердила полное расходование реагента. Реакционную смесь концентрировали при *пониженном давлении* и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат= от 20/1 до 1/1). Соединение трет-бутил 4-(7-изопропокси-6-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил) имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,54 ммоль, 98,60% выход) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 520,3 [M+H]⁺.

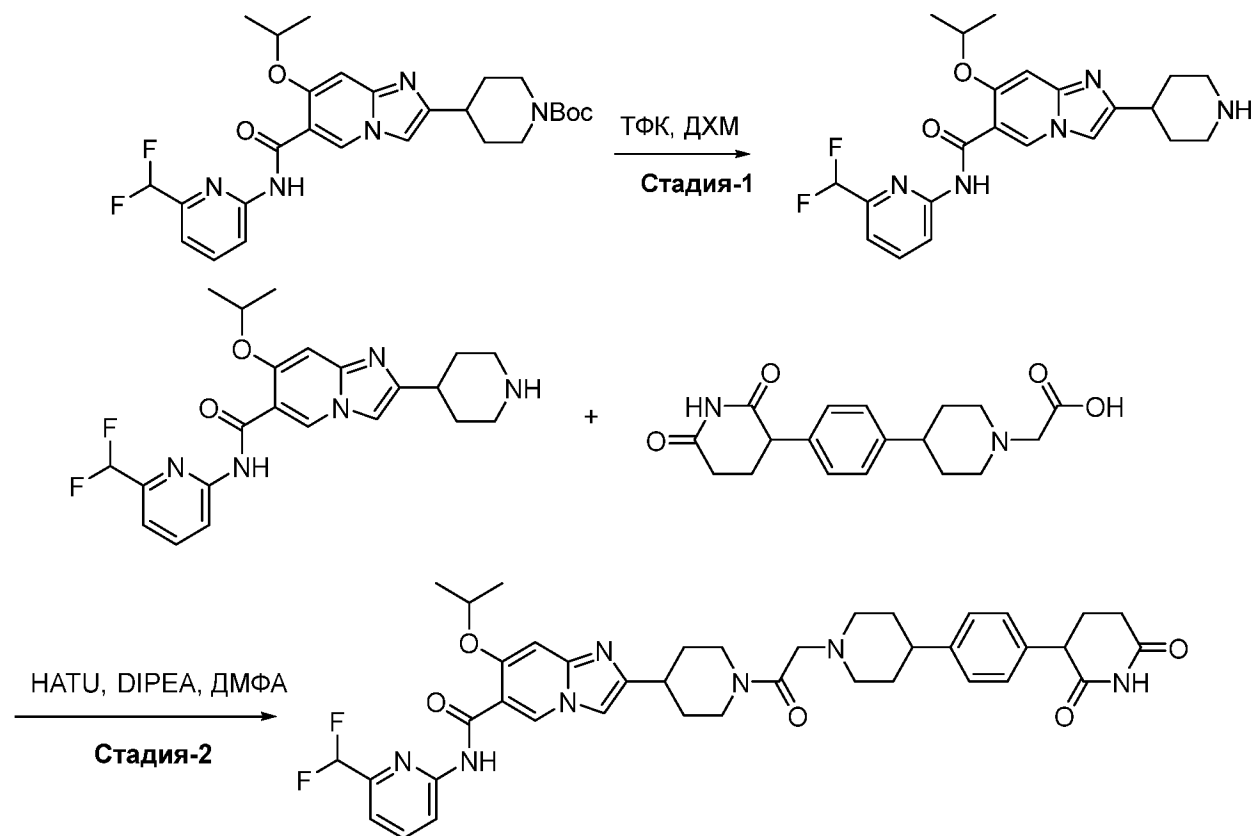
Трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-[(1-метилпиразол-3-ил)карбамоил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Синтез идентичен синтезу трет-бутил 4-(7-изопропокси-6-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат, за исключением 1-метилпиразол-3-амина, который использовали вместо пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амина на стадии-2. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 483,89 [M+H]⁺.

Пример 68 Синтез N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-

а) пиридин-6-карбоксиамида



Стадия-1:

К раствору трет-бутил 4-[6-[[6-(дифторметил)-2-пиридил]карбамоил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,200 г, 377,66 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (430,61 мг, 3,78 ммоль, 290,95 мкл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при *пониженном давлении*, получая неочищенный продукт, который растирали с диэтиловым эфиром (5 мл), получая N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-изопропокси-2-(4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида ТФК соль (0,200 г, 364,32 мкмоль, 96,47% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 430,23 [M+H]⁺.

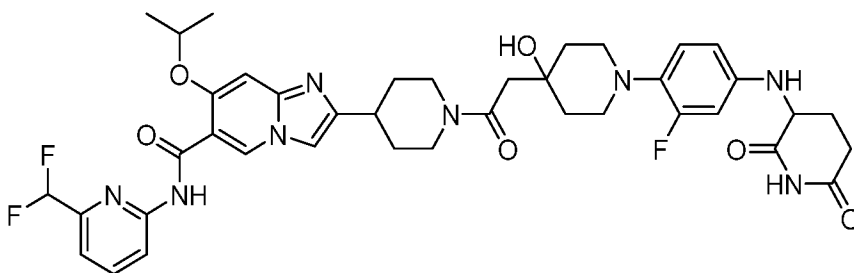
Стадия-2:

К перемешиваемому раствору N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-изопропокси-2-(4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксиамида ТФК соль (0,180 г, 331,20 мкмоль) и 2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]уксусной кислоты ТФК соль (147,18 мг, 331,20 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (128,41 мг, 993,59 мкмоль, 173,06 мкл) с последующим добавлением HATU (188,90 мг, 496,79 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС. После расходования исходного вещества, смесь концентрировали с помощью Genevac®, чтобы удалить растворитель. Неочищенный продукт очищали с

помощью преп-ВЭЖХ и лиофилизировали, получая N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид ТФК соль (36,9 мг, 40,77 мкмоль, 12,31% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,84 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,09 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,49 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,22 (м, 5H), 6,99 (т, $J = 34,8$ Гц, 1H), 5,00 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,43 (т, $J = 16,4$ Гц, 3H), 3,38 (м, 5H), 3,00 (м, 7H), 2,10 (м, 8H), 1,59 (д, $J = 5,0$ Гц, 2H), 1,43 (м, $J = 5,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 742,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

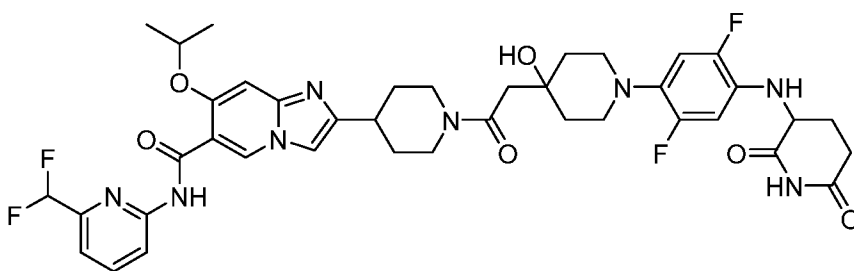
Пример 69 Соединение Примера 69 получали по существу следуя синтезу Примера 68



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 10,93 - 10,69$ (м, 2H), 9,12 (с, 1H), 8,37 (уш.д., $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,08 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,78 - 7,65 (м, 1H), 7,47 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,19 - 7,10 (м, 1H), 7,05 - 6,73 (м, 2H), 6,50 (м, 1H), 6,44 - 6,38 (м, 1H), 5,77 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,03 - 4,88 (м, 2H), 4,50 (уш.д., $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,31 - 4,19 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,29 - 3,16 (м, 2H), 2,95 - 2,83 (м, 4H), 2,79 - 2,67 (м, 2H), 2,57 - 2,55 (м, 2H), 2,13 - 1,98 (м, 3H), 1,90 - 1,82 (м, 1H), 1,79 - 1,70 (м, 2H), 1,69 - 1,59 (м, 3H), 1,55 - 1,48 (м, 1H), 1,45 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 791,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 70 Соединение Примера 70 получали по существу следуя синтезу Примера 68

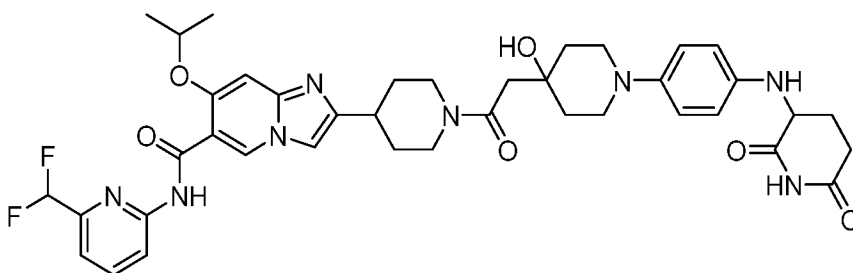


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-

имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,10 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,45 - 8,27 (м, 1H), 8,10 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,51 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,08 - 6,85 (м, 2H), 6,74 (дд, J = 8,4, 14,4 Гц, 1H), 5,09 - 4,92 (м, 1H), 4,57 (уш.д., J = 13,2 Гц, 1H), 4,36 (уш.дд., J = 6,0, 10,8 Гц, 1H), 4,18 (уш.д., J = 13,6 Гц, 1H), 3,37 - 3,10 (м, 3H), 3,02 - 2,92 (м, 4H), 2,82 - 2,65 (м, 2H), 2,58 (с, 2H), 2,12 - 1,98 (м, 4H), 1,84 - 1,75 (м, 2H), 1,72 - 1,54 (м, 4H), 1,41 (д, J = 3,6 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 809,2 [M+H]⁺.

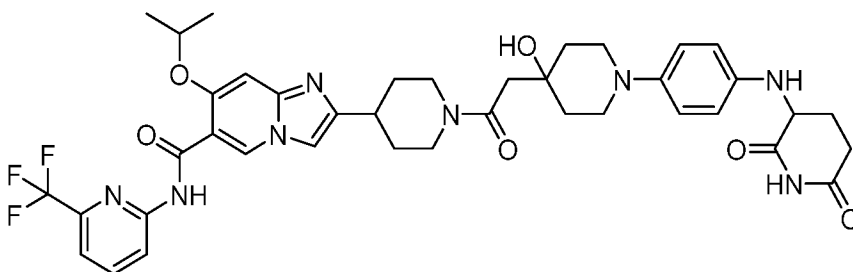
Пример 71 Соединение Примера 71 получали по существу следуя синтезу Примера 68



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,07 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,35 (уш.с., 1H), 8,10 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,51 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 - 7,36 (м, 2H), 6,77 (уш.д., J = 8,8 Гц, 2H), 5,03 - 4,93 (м, 1H), 4,56 (уш.д., J = 12,4 Гц, 1H), 4,40 (уш.дд., J = 4,8, 11,6 Гц, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,36 - 3,07 (м, 5H), 2,93 - 2,57 (м, 5H), 2,16 - 2,04 (м, 5H), 1,97 - 1,86 (м, 3H), 1,67 (м, 1H), 1,61 - 1,50 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,0 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 773,3 [M+H]⁺.

Пример 72 Соединение Примера 72 получали по существу следуя синтезу Примера 68

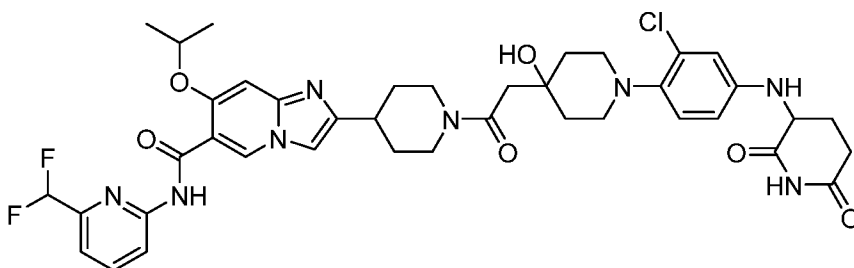


2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,21 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,58 - 8,35

(м, 1H), 8,19 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,71 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,45 - 7,23 (м, 3H), 6,77 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 5,05 - 4,92 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,40 (уш.д., $J = 4,8, 12$ Гц, 1H), 4,16 (уш.д., $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,61 - 3,56 (м, 2H), 3,25 - 3,13 (м, 4H), 2,83 - 2,56 (м, 5H), 2,22 - 2,03 (м, 6H), 1,92 (уш.д., $J = 4,2, 12,4$ Гц, 2H), 1,70 - 1,54 (м, 2H), 1,41 (уш.д., $J = 4,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 791,2 [M+H]⁺.

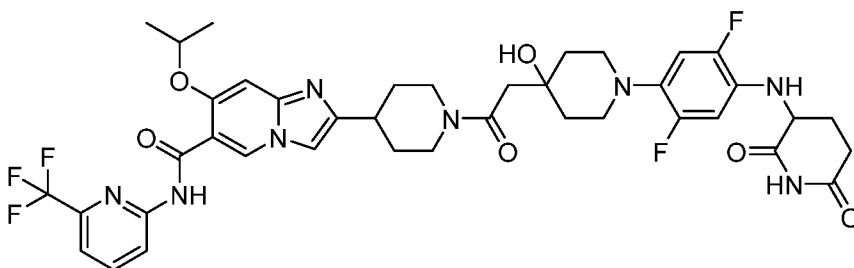
Пример 73 Соединение Примера 73 получали по существу следуя синтезу Примера 68



2-[1-[2-[1-[2-хлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,10 (с, 1 H) 10,78 (с, 1 H) 9,18 (с, 1 H) 8,35 (с, 1 H) 8,10 (т, $J=7,6$ Гц, 1 H) 7,98 (с, 1 H) 7,51 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H) 7,3 (с, 1 H) 7,04 (уш.д., $J=8,4$ Гц, 1 H) 6,77 (д, $J=2,8$ Гц, 1 H) 6,62 (дд, $J=8,8, 2,8$ Гц, 1 H) 4,98 - 5,06 (м, 1 H) 4,57 (уш.д., $J=12,8$ Гц, 1 H) 4,31 (дд, $J=11,6, 5,2$ Гц, 2 H) 4,19 (уш.д., $J=13,2$ Гц, 2 H) 3,16 - 3,26 (м, 2 H) 2,85 - 3,03 (м, 4 H) 2,69 - 2,79 (м, 2 H) 2,59 (с, 2 H) 2,03 - 2,12 (м, 3 H) 1,76 - 1,91 (м, 3 H) 1,63 - 1,74 (м, 3 H) 1,56 (дд, $J=12, 3,2$ Гц, 1 H) 1,41 (д, $J=3,6$ Гц, 6 H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 806,31 [M+H]⁺.

Пример 74 Соединение Примера 74 получали по существу следуя синтезу Примера 68

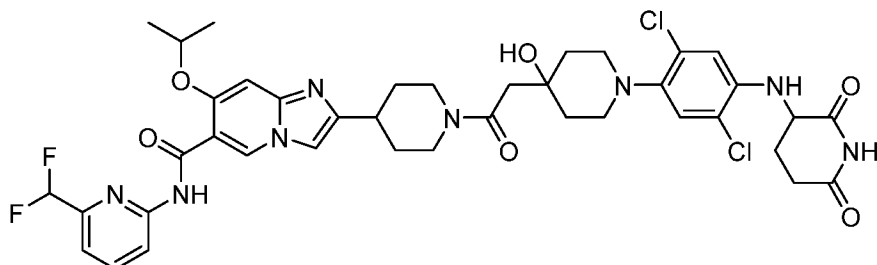


2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2,5-дифтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) $\delta = 10,99$ (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,49 (уш.д., $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,17 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,85

(дд, $J = 8,0, 12,8$ Гц, 1H), 6,77 - 6,65 (м, 1H), 5,52 - 5,43 (м, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,95 (м, J 1H), 4,53 - 4,46 (м, 1H), 4,38 - 4,30 (м, 1H), 4,15 - 4,08 (м, 1H), 2,90 (уш.д., $J = 5,2$ Гц, 4H), 2,80 - 2,66 (м, 4H), 2,06 - 1,97 (м, 4H), 1,80 - 1,68 (м, 3H), 1,68 - 1,59 (м, 3H), 1,54 - 1,48 (м, 1H), 1,44 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 827,2 [M+H]⁺.

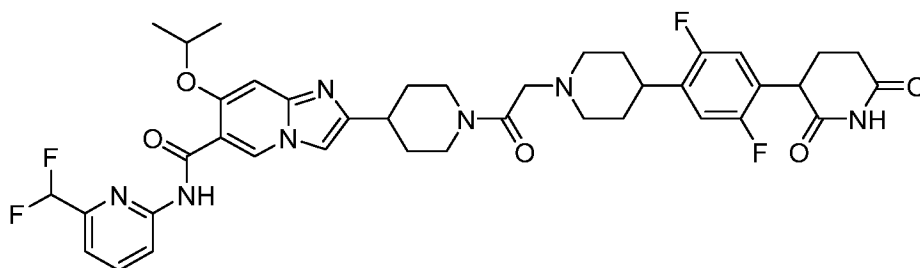
Пример 75 Соединение Примера 75 получали по существу следуя синтезу Примера 68



2-[1-[2-[1-[2,5-дихлор-4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) $\delta = 10,86$ (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,37 (уш.д., $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,08 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 7,04 - 6,74 (м, 2H), 5,43 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,96 (т.д., $J = 6,0, 12,4$ Гц, 1H), 4,54 - 4,43 (м, 2H), 4,17 - 4,07 (м, 1H), 2,93 - 2,79 (м, 6H), 2,10 - 1,98 (м, 8H), 1,80 - 1,60 (м, 6H), 1,45 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 841,1 [M+H]⁺.

Пример 76 Соединение Примера 76 получали по существу следуя синтезу Примера 68

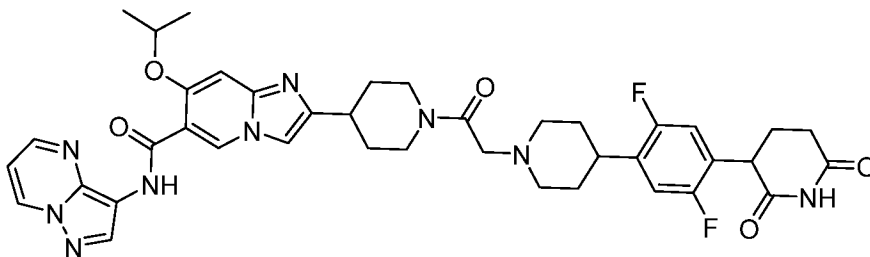


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2,5-дифторфенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,89 (уш.с., 1H) 10,86 (с, 1H) 9,11 (с, 1H) 8,37 (д, $J=8,0$ Гц, 1H) 8,08 (т, $J=7,6$ Гц, 1H) 7,72 (с, 1H) 7,47 (д, $J=7,6$ Гц, 1H) 7,14 - 7,21 (м, 2H) 7,13 (с, 1H) 6,73 - 7,04 (м, 1H) 4,90 - 5,02 (м, 1H) 4,40 (д, $J=12,8$ Гц, 1H) 4,17 (д, $J=12,8$ Гц, 1H) 4,03 (дд, $J=12,8, 4,8$ Гц, 1H) 3,26 (уш.с., 1H) 3,11 - 3,22 (м, 2H) 2,91 - 2,99 (м, 3H) 2,68 - 2,82 (м, 4H) 2,55 (д, $J=3,2$ Гц, 1H) 2,21 (дд, $J=13,2, 3,6$ Гц, 1H) 2,11 - 2,18 (м, 2H) 1,97

- 2,08 (м, 3 H) 1,65 - 1,76 (м, 5 H) 1,45 (д, J=6,0 Гц, 6 H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 778,4 [M+H]⁺.

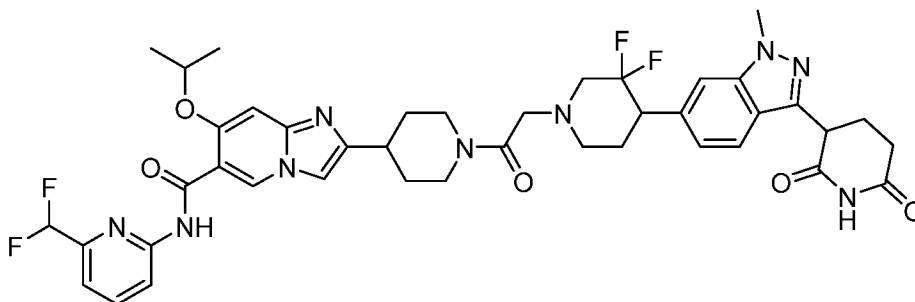
Пример 77 Соединение Примера 77 получали по существу следуя синтезу Примера 68



2-[1-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2,5-дифтор-фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,93 (с, 1 H) 10,51 (с, 1 H) 9,50 - 9,70 (м, 1 H) 9,36 (с, 1 H) 9,12 (дд, J=7,2, 1,6 Гц, 1 H) 8,75 (с, 1 H) 8,57 (дд, J=4,0, 1,6 Гц, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,44 (с, 1 H) 7,22 - 7,29 (м, 1 H) 7,12 - 7,19 (м, 1 H) 7,06 - 7,12 (м, 1 H) 5,05 - 5,22 (м, 1 H) 4,46 - 4,52 (м, 1 H) 4,29 - 4,45 (м, 2 H) 4,07 (дд, J=12,8, 4,8 Гц, 1 H) 3,78 (д, J=13,2 Гц, 1 H) 3,27 - 3,35 (м, 1 H) 3,08 - 3,26 (м, 5 H) 2,90 - 2,98 (м, 1 H) 2,70 - 2,81 (м, 1 H) 2,56 - 2,60 (м, 1 H) 2,21 - 2,30 (м, 1 H) 2,07 - 2,18 (м, 4 H) 1,96 - 2,06 (м, 3 H) 1,66 - 1,91 (м, 2 H) 1,57 - 1,65 (м, 1 H) 1,55 (д, J=6,0 Гц, 6 H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 768,4 [M+H]⁺.

Пример 78 Соединение Примера 78 получали по существу следуя синтезу Примера 68

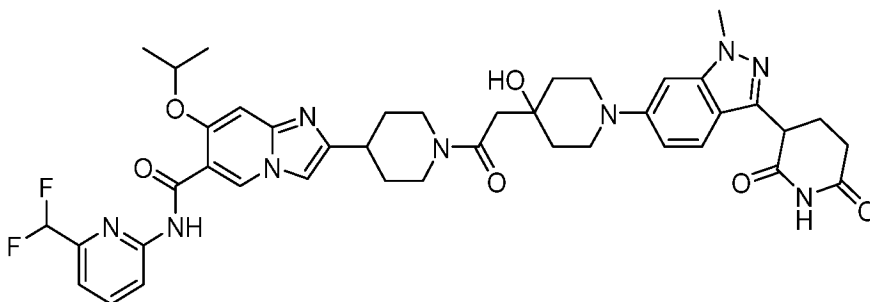


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-3,3-дифтор-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,09 (д, J=4,8 Гц, 1 H) 10,90 (с, 1 H) 9,19 (д, J=3,6 Гц, 1 H) 8,29 - 8,42 (м, 1 H) 8,10 (т, J=7,6 Гц, 1 H) 7,97 (д, J=11,6 Гц, 1 H) 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1 H) 7,46 - 7,59 (м, 2 H) 7,33 (с, 1 H) 7,09 (д, J=8,4 Гц, 1 H) 6,73 - 7,06 (м, 1 H) 4,96 - 5,08 (м, 1 H) 4,48 (д, J=12,0 Гц, 1 H) 4,37 (дд, J=10,0, 5,2 Гц, 1 H) 4,02 - 4,08 (м, 1 H) 4,00 (д, J=1,6 Гц, 3 H) 3,12 - 3,31 (м, 4 H) 2,80 - 2,88 (м, 1 H) 2,61 - 2,75 (м, 3 H) 2,56 - 2,61 (м, 1 H) 2,31 - 2,45 (м, 4 H) 1,92 - 2,25 (м, 5 H) 1,52 - 1,76 (м, 2 H) 1,42 (с, 6 H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 832,4

[M+H]⁺.

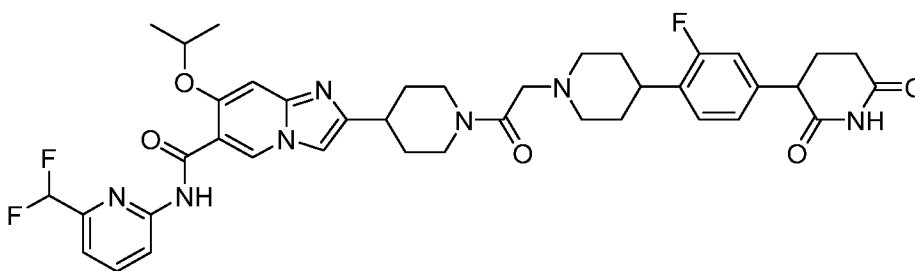
Пример 79 Соединение Примера 79 получали по существу следуя синтезу Примера 68



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[1-[3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-метил-индазол-6-ил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 11,10 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,41 - 8,28 (м, 1H), 8,14 - 8,05 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,50 (уш.д., *J* = 6,8 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,08 - 6,77 (м, 3H), 5,07 - 4,98 (м, 1H), 4,60 - 4,52 (м, 1H), 4,26 (уш.дд., *J* = 5,2, 9,2 Гц, 1H), 4,19 - 4,15 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,51 (уш.д., *J* = 12,0 Гц, 2H), 3,27 - 3,14 (м, 4H), 2,80 - 2,72 (м, 1H), 2,68 - 2,64 (м, 1H), 2,62 (уш.д., *J* = 6,0 Гц, 1H), 2,59 (уш.с., 2H), 2,33 (уш.с., 1H), 2,31 - 2,24 (м, 1H), 2,20 - 2,11 (м, 1H), 2,06 (уш.д., *J* = 12,0 Гц, 2H), 1,86 - 1,76 (м, 2H), 1,75 - 1,68 (м, 2H), 1,65 (уш.дд., *J* = 1,6, 10,4 Гц, 1H), 1,58 - 1,51 (м, 1H), 1,40 (уш.д., *J* = 2,0 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 812,4 [M+H]⁺.

Пример 80 Соединение Примера 80 получали по существу следуя синтезу Примера 68

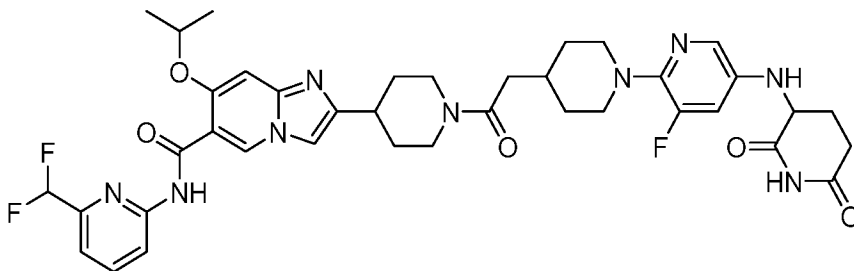


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-фтор-фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,87 - 10,79 (м, 2H), 9,12 - 9,09 (м, 1H), 8,37 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,10 - 8,05 (м, 1H), 7,72 - 7,70 (м, 1H), 7,47 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,31 - 7,24 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,85 (с, 3H), 4,99 - 4,91 (м, 1H), 4,44 - 4,35 (м, 1H), 4,17 (уш.дд., *J* = 0,8, 12,0 Гц, 1H), 3,88 - 3,82 (м, 1H), 3,28 - 3,07 (м, 3H), 3,00 - 2,89 (м, 3H), 2,82 - 2,56 (м, 5H), 2,30 - 2,08 (м, 3H), 2,07 - 1,94 (м, 3H), 1,78 - 1,47 (м, 5H), 1,44 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС⁺):

m/z 760,4. $[M+H]^+$.

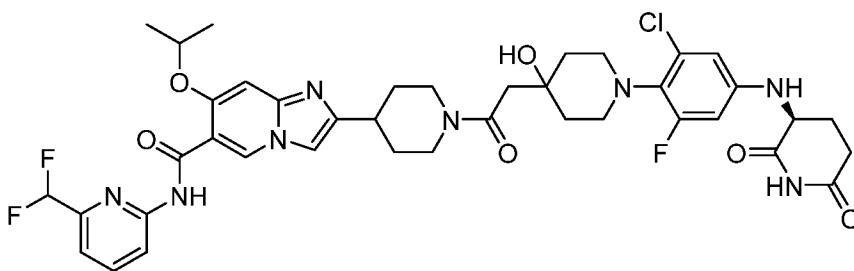
Пример 81 Соединение Примера 81 получали по существу следуя синтезу Примера 68



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[1-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,10 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,40 - 8,29 (м, 1H), 8,09 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,56 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,52 - 7,48 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,05 - 6,75 (м, 2H), 5,01 (br d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,53 (уш.д., J = 12,8 Гц, 1H), 4,30 (уш.д., J = 4,8 Гц, 1H), 4,28 (уш.д., J = 4,8 Гц, 2H), 3,51 (уш.д., J = 12,4 Гц, 2H), 3,23 - 3,12 (м, 2H), 2,76 - 2,67 (м, 4H), 2,62 - 2,53 (м, 1H), 2,33 (уш.д., J = 6,4 Гц, 2H), 2,12 - 2,00 (м, 3H), 1,92 - 1,82 (м, 2H), 1,75 (уш.д., J = 12,0 Гц, 2H), 1,63 - 1,50 (м, 2H), 1,40 (уш.д., J = 3,6 Гц, 6H), 1,29 - 1,11 (м, 1H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 776,3 $[M+H]^+$.

Пример 82 Соединение Примера 82 получали по существу следуя синтезу Примера 68

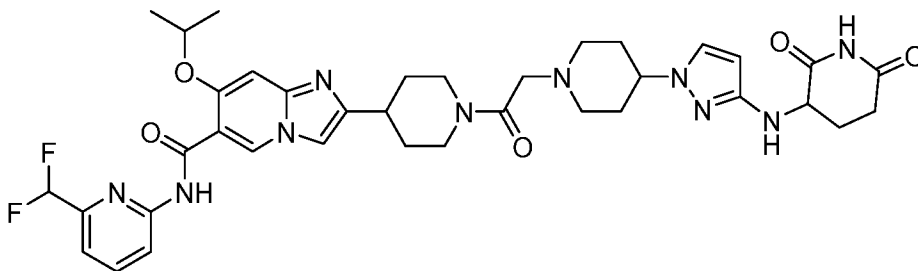


2-[1-[2-[1-[2-хлор-4-[(3S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]-6-фтор-фенил]-4-гидрокси-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,94 - 10,72 (м, 2H), 9,11 (с, 1H), 8,37 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,07 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,47 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,05 - 6,73 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,45 (дд, J = 2,5, 15,0 Гц, 1H), 6,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,06 - 4,89 (м, 2H), 4,54 - 4,45 (м, 1H), 4,37 - 4,28 (м, 1H), 4,11 (уш.д., J = 12,8 Гц, 1H), 3,29 - 3,15 (м, 3H), 3,00 - 2,90 (м, 1H), 2,82 - 2,67 (м, 4H), 2,56 - 2,53 (м, 2H), 2,10 - 1,98 (м, 3H), 1,91 - 1,79 (м, 1H), 1,74 - 1,57 (м, 5H), 1,55 - 1,47 (м, 1H), 1,44 (д, J = 6,0 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 825,3

[M+H]⁺.

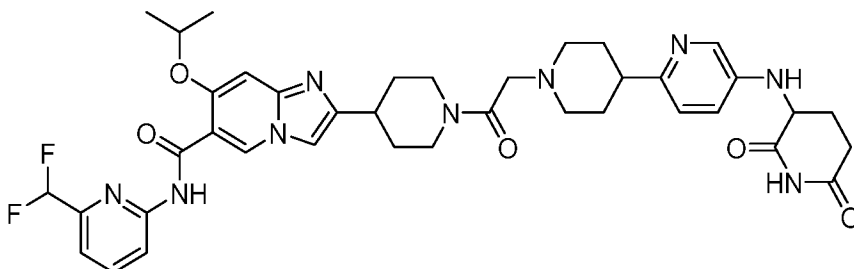
Пример 83 Соединение Примера 83 получали по существу следуя синтезу Примера 68



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пирозол-1-ил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 11,09 (с, 1H), 10,82 - 10,77 (м, 1H), 9,79 - 9,65 (м, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,35 (уш.с., 1H), 8,09 (уш.т., *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,55 - 7,42 (м, 3H), 7,08 - 6,71 (м, 1H), 5,64 - 5,57 (м, 1H), 4,97 (уш.д., *J* = 4,4 Гц, 1H), 4,52 - 4,32 (м, 3H), 4,21 - 4,14 (м, 1H), 3,88 - 3,73 (м, 1H), 3,61 (уш.д., *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,42 (уш.с., 1H), 3,16 - 3,00 (м, 1H), 2,96 - 2,86 (м, 1H), 2,74 - 2,60 (м, 1H), 2,31 - 2,06 (м, 8H), 1,94 (д.т., *J* = 4,4, 12,4 Гц, 1H), 1,77 - 1,65 (м, 1H), 1,63 - 1,51 (м, 1H), 1,41 (уш.с., 6H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 747,3 [M+H]⁺.

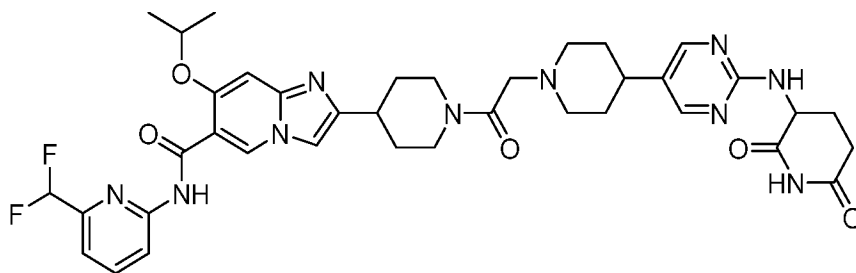
Пример 84 Соединение Примера 84 получали по существу следуя синтезу Примера 68



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,85 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,37 (уш.д., *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,10 - 8,04 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,03 - 6,73 (м, 4H), 5,92 (уш.д., *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,00 - 4,90 (м, 1H), 4,44 - 4,28 (м, 2H), 4,26 - 4,15 (м, 1H), 3,20 - 3,13 (м, 1H), 3,08 - 3,00 (м, 1H), 2,96 - 2,86 (м, 3H), 2,80 - 2,70 (м, 2H), 2,12 - 1,98 (м, 7H), 1,95 - 1,85 (м, 2H), 1,81 - 1,72 (м, 3H), 1,70 - 1,61 (м, 4H), 1,44 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,23 (с, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 758,3 [M+H]⁺.

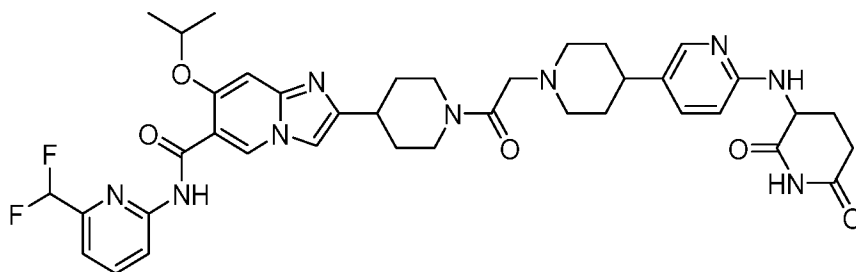
Пример 85 Соединение Примера 85 получали по существу следуя синтезу Примера



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[2-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]пиримидин-5-ил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,86 (уш.с., 1H), 9,11 (с, 1H), 8,37 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,07 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,47 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,04 - 6,71 (м, 1H), 4,95 (т.д., J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,76 - 4,61 (м, 1H), 4,44 - 4,34 (м, 1H), 4,21 - 4,11 (м, 1H), 3,29 - 3,22 (м, 2H), 3,20 - 3,08 (м, 2H), 2,99 - 2,90 (м, 2H), 2,87 - 2,63 (м, 1H), 2,69 - 2,63 (м, 1H), 2,61 - 2,52 (м, 2H), 2,34 - 2,30 (м, 1H), 2,09 (д.т., J = 3,6, 12,8 Гц, 3H), 2,04 - 1,94 (м, 2H), 1,78 - 1,68 (м, 2H), 1,66 - 1,56 (м, 2H), 1,48 (уш.с., 1H), 1,44 (д, J = 6,0 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 759,3 [M+H] $^+$.

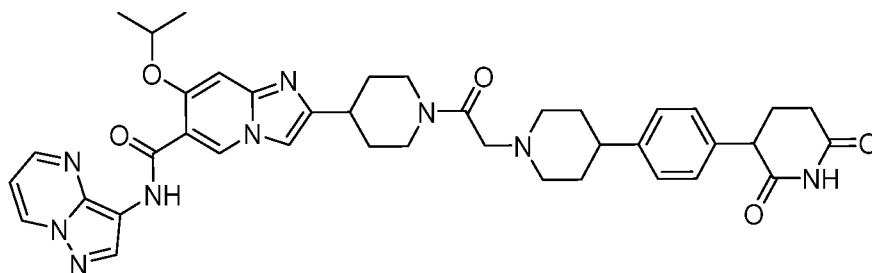
Пример 86 Соединение Примера 86 получали по существу следуя синтезу Примера 68



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[6-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-3-пиридил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,85 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,36 (уш.д., J = 8,4 Гц, 1H), 8,07 (уш.т., J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (уш.с., 1H), 7,72 (с, 1H), 7,47 (уш.д., J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 (уш.д., J = 6,0 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,92 - 6,84 (м, 1H), 6,76 - 6,72 (м, 1H), 6,56 (уш.д., J = 8,8 Гц, 1H), 4,99 - 4,90 (м, 1H), 4,77 - 4,66 (м, 1H), 4,47 - 4,35 (м, 2H), 3,13 - 3,03 (м, 2H), 2,86 - 2,70 (м, 4H), 2,09 - 1,96 (м, 6H), 1,87 - 1,75 (м, 4H), 1,58 - 1,48 (м, 2H), 1,44 (уш.д., J = 5,6 Гц, 6H), 1,30 - 1,19 (м, 2H), 1,05 (уш.т., J = 6,8 Гц, 2H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 758,5 [M+H] $^+$.

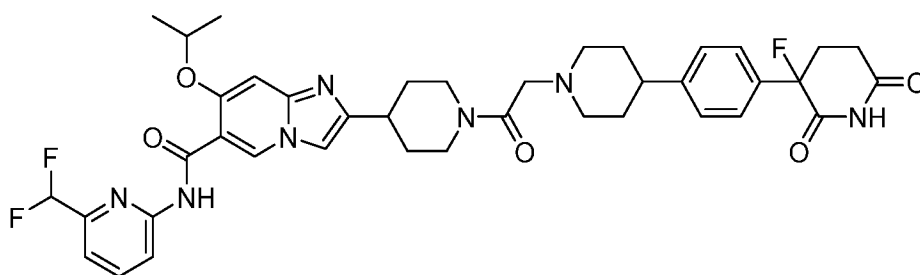
Пример 87 Соединение Примера 87 получали по существу следуя синтезу Примера



2-[1-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,84 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,11 (кв., $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,56 (кв., $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,09 (м, $J = 15,4$ Гц, 1H), 6,9-7,3 (м, 6H), 5,08 (м, 1H), 4,40 (м, 2H), 3,80 (м, 4H), 3,55 (д, $J = 31,5$ Гц, 4H), 3,14 (д, $J = 19,0$ Гц, 2H), 2,80 (м, $J = 16,1$ Гц, 1H), 2,11 (м, 8H), 1,54 (м, 8H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 732,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

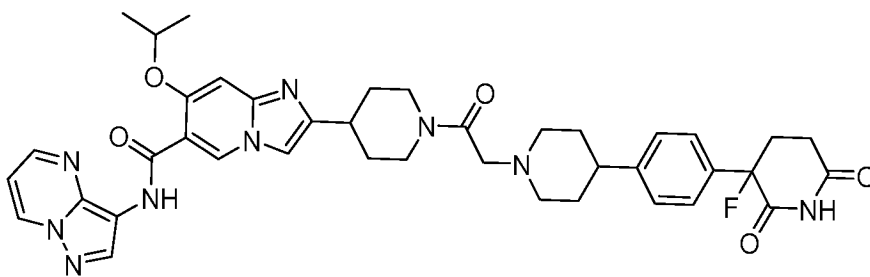
Пример 88 Соединение Примера 88 получали по существу следуя синтезу Примера 68



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[4-(3-фтор-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,85 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,07 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,35 (м, 4H), 7,04 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,40 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 4,19 (д, $J = 12,6$ Гц, 1H), 3,21 (м, 4H), 2,91 (м, 2H), 2,66 (т, $J = 1,7$ Гц, 2H), 2,50 (т, $J = 1,7$ Гц, 2H), 2,28 (кв., $J = 4,1$ Гц, 1H), 2,09 (м, 4H), 1,87 (с, 2H), 1,75 (с, 2H), 1,58 (д, $J = 51,5$ Гц, 3H), 1,44 (м, 7H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 760,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

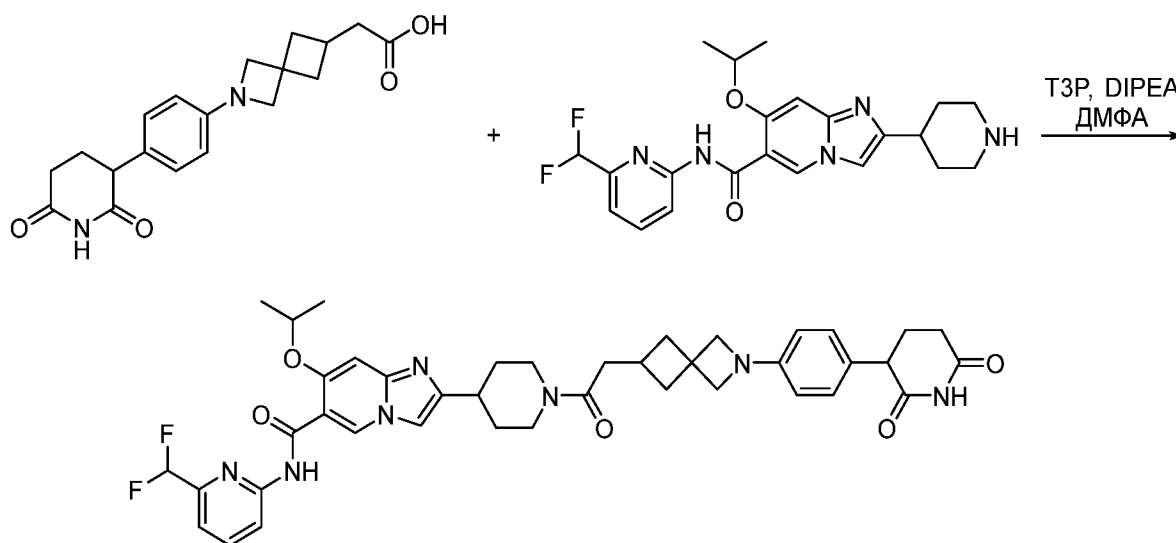
Пример 89 Соединение Примера 89 получали по существу следуя синтезу Примера 68



2-[1-[2-[4-[4-(3-фтор-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,39 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,10 (т, $J = 3,5$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,55 (т, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,5 (м, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,23 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,02 (м, 1H), 5,07 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J = 12,8$ Гц, 3H), 3,87 (м, 1H), 3,01 (м, 6H), 2,69 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 2,33 (кв., $J = 8,6$ Гц, 1H), 2,07 (м, 5H), 1,73 (т, $J = 11,3$ Гц, 1H), 1,55 (д, $J = 5,9$ Гц, 7H), 1,32 (т, $J = 13,7$ Гц, 3H), 0,88 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 750,33 [M+H] $^+$.

Пример 90 Синтез N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 2-[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил]уксусной кислоты (0,12 г, 350,48 мкмоль) и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид ТФК соль (150,52 мг, 276,95 мкмоль) в ДМФА (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (135,89 мг, 1,05 ммоль, 183,14 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, что было подтверждено ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали с помощью Genevac при 50 °С. Неочищенное соединение очищали с помощью преп-ВЭЖХ используя

следующий способ.

Колонка/размеры: X-SELECT C18 (19*250, 5мкм)

Подвижная фаза А: 0,05% ТФК в воде

Подвижная фаза В: 100 % Ацетонитрил

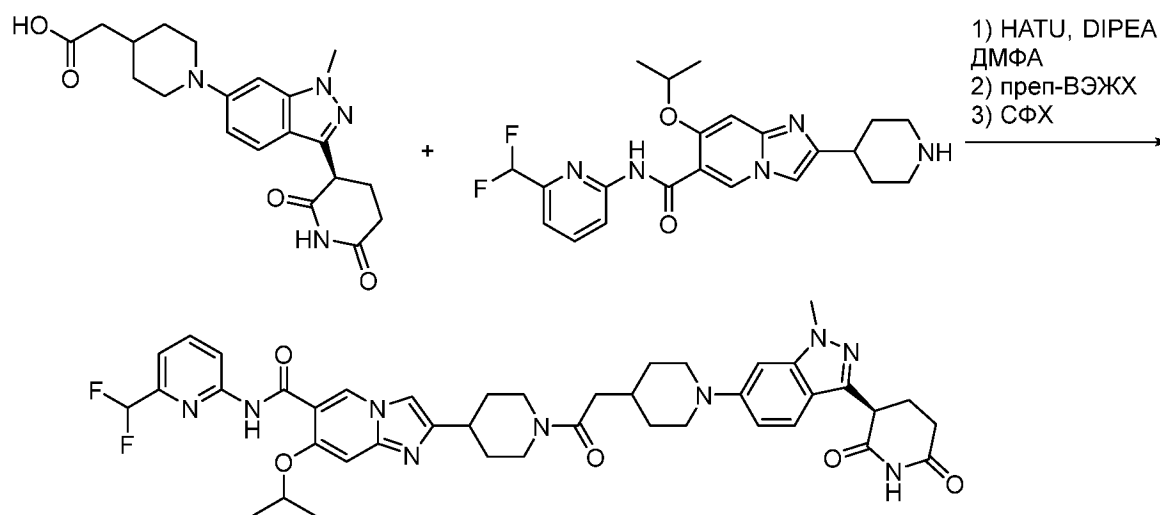
Градиент (Время/%В): 0/10,3/20,16,3/39,5,16,4/98,18,4/98,18,5/10,22/10

Скорость потока: 17мл/мин.

Раствор: ТГФ+Вода.

Фракции затем лиофилизировали, получая N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[2-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (15 мг, 19,87 мкмоль, 5,67% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,86 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,37 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,07 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,47 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,89 (м, 3H), 6,36 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,95 (м, 1H), 4,40 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 3,92 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,15 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 2,63 (т, *J* = 1,7 Гц, 1H), 2,50 (т, *J* = 1,7 Гц, 1H), 2,43 (т, *J* = 1,7 Гц, 1H), 2,01 (м, 6H), 1,44 (м, 10H), 0,91 (с, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 754,16 [M+H]⁺.

Пример 91 Синтез (R)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида

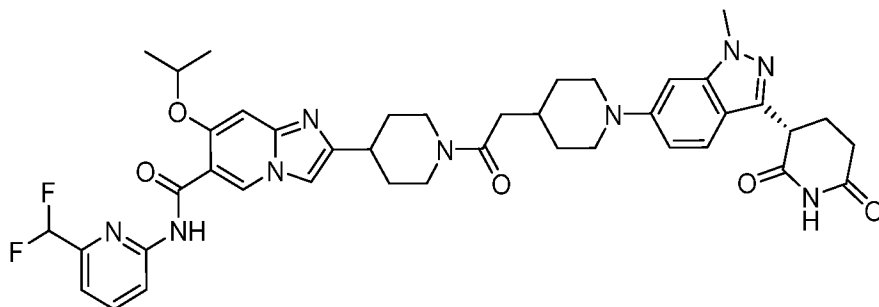


К раствору (R)-2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (100 мг, 260,13 мкмоль) и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (111,71 мг, 260,13 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (118,69 мг, 312,15 мкмоль) и DIPEA (168,10 мг, 1,30 ммоль, 226,55 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. После полного расходования реагента, как

показала ЖХ-МС, реакционную смесь очищали с помощью обратнофазовой преп-ВЭЖХ (ацетонитрил/вода с ТФК), получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью СФХ (Колонка: (S,S) Whelk-O1 100×4,6 мм В.Д., 3,5 мкм; Подвижная фаза: Фаза А для CO₂, и Фаза В для IPA+ACN (0,05% DEA); Градиент элюирования: 60% IPA+ACN (0,05% DEA) в CO₂; Скорость потока: 3 мл/мин; Детектор: PDA Температура колонки: 35С; Противодавление: 100 Бар), получая (*R*)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (25,73 мг, 30,65 мкмоль, 11,78% выход) в виде серого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,86 (с, 2 H) 9,11 (с, 1 H) 8,38 (д, J=8,4 Гц, 1 H) 8,08 (уш.т., J=8,0 Гц, 1 H) 7,72 (с, 1 H) 7,48 (д, J=8,0 Гц, 2 H) 7,14 (с, 1 H) 6,76 - 7,03 (м, 3 H) 4,89 - 5,01 (м, 1 H) 4,48 (уш.д., J=12,8 Гц, 1 H) 4,21 - 4,30 (м, 1 H) 4,01 (м, 1 H) 3,89 (с, 3 H) 3,78 (уш.д., J=11,6 Гц, 2 H) 3,30 - 3,32 (м, 1 H) 3,16 - 3,22 (м, 1 H) 2,91 - 2,97 (м, 1 H) 2,71 - 2,77 (м, 3 H) 2,60-2,63 (м, 2 H) 2,31 - 2,36 (м, 3 H) 2,14 - 2,18 (м, 1 H) 1,99 - 2,07 (м, 2 H) 1,88 - 1,95 (м, 1 H) 1,80 (д, J=12,0 Гц, 2 H) 1,49 - 1,60 (м, 2 H) 1,45 (д, J=6,0 Гц, 6 H) 1,34 - 1,38 (м, 1 H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 796,4 [M+H]⁺.

Пример 92 Синтез (*S*)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



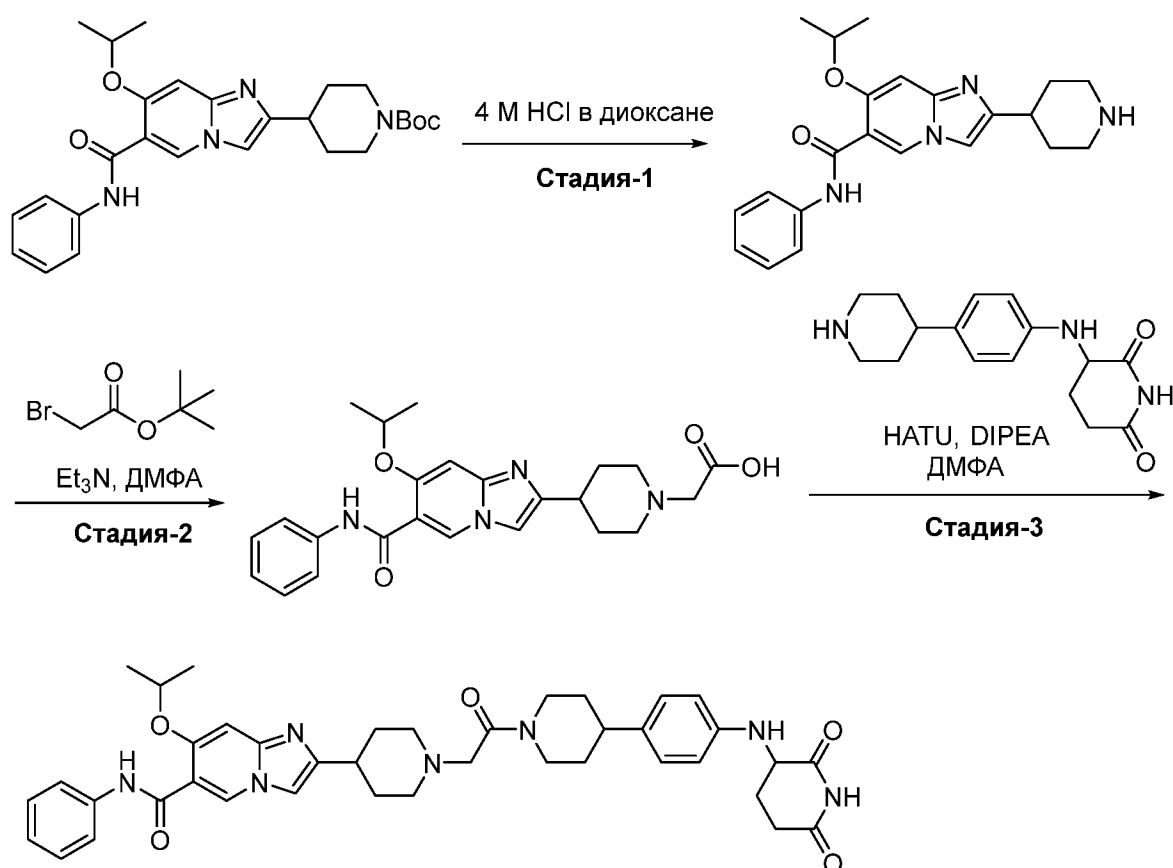
К раствору (*S*)-2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (70 мг, 182,09 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (103,85 мг, 273,13 мкмоль), N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (117,67 мг, 910,44 мкмоль, 158,58 мкл) и N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (101,66 мг, 236,72 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов.

После завершения реакции, что было подтверждено ЖХ-МС, реакционную смесь очищали с помощью обратнофазовой преп-ВЭЖХ (GX-D, Phenomenex Gemini-NX C18 75×30мм×3мкм, вода (10мМ NH₄HCO₃)-ACN, Начало В:32 Конец В:62 Время

градиента(мин):8 мин), получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью СФХ (ACSWH-преп-СФХ-В, REGIS(S,S)WHELK-O1(250мм×25мм,10мкм), IPA-CAN, Начало В:75 Конец В:75 Время градиента(мин):13 мин), получая (S)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)пиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (48,69 мг, 59,32 мкмоль, 32,58% выход) в виде серого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 10,92 - 10,76 (м, 2H), 9,16 - 9,05 (м, 1H), 8,38 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,08 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (уш.д., *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,05 - 6,72 (м, 3H), 4,96 (квинт., *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,52 - 4,42 (м, 1H), 4,25 (дд, *J* = 5,1, 9,0 Гц, 1H), 4,05 - 3,96 (м, 1H), 3,92 - 3,85 (м, 3H), 3,82 - 3,74 (м, 2H), 3,23 - 3,14 (м, 1H), 2,99 - 2,89 (м, 1H), 2,81 - 2,57 (м, 6H), 2,37 - 2,19 (м, 4H), 2,18 - 2,09 (м, 1H), 2,07 - 1,97 (м, 2H), 1,95 - 1,86 (м, 1H), 1,84 - 1,75 (м, 2H), 1,61 - 1,50 (м, 1H), 1,47 - 1,43 (м, 6H), 1,41 - 1,30 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 796,4 [M+H]⁺.

Пример 93 Синтез 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-фенил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



Стадия-1:

К раствору трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-(фенилкарбамоил)имидазо[1,2-

а)пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 835,80 мкмоль) добавляли HCl в диоксане (4 М, 1,04 мл) и реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 0,5 часа. После полного расходования реагента, как показала ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Продукт 7-изопропокси-N-фенил-2-(4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (317 мг, 816,57 мкмоль, 97,70% выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 379,2 [M+H]⁺.

Стадия-2:

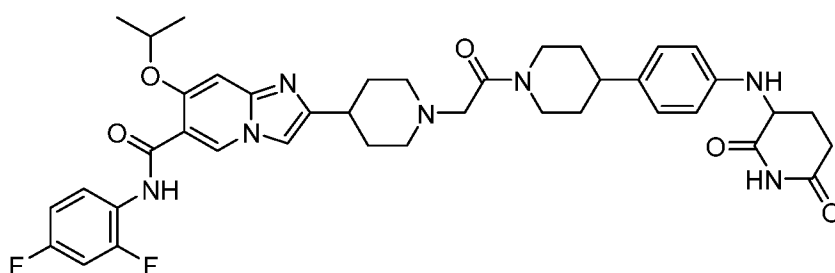
К раствору 7-изопропокси-N-фенил-2-(4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамида (250 мг, 660,56 мкмоль) и трет-бутил 2-бромацетата (154,61 мг, 792,67 мкмоль, 116,25 мкл) в ДМФА (5 мл) добавляли триэтиламин (334,21 мг, 3,30 ммоль, 460,35 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 5 часов. После полного расходования реагента, что было подтверждено ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, чтобы удалить растворитель. Остаток разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш колоночной хроматографией (ISCO[®]; 12 г SepaFlash[®] Флэш колонка с силикагелем, 50-100% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента при 60 мл/мин). Соединение трет-бутил 2-[4-[7-изопропокси-6-(фенилкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-пиперидил]ацетат (110 мг, 213,21 мкмоль, 32,28% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 493,3 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К раствору 2-[4-[7-изопропокси-6-(фенилкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (70 мг, 160,37 мкмоль) в ДМФА (4 мл) добавляли DIPEA (207,26 мг, 1,60 ммоль, 279,32 мкл). HATU (91,46 мг, 240,55 мкмоль) добавляли после 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа перед добавлением 3-[4-(4-пиперидил)анилино]пиперидин-2,6-диола (55,30 мг, 192,44 мкмоль) и смесь перемешивали при 25 °С в течение дополнительных 3 часов. После полного расходования реагента, как показала ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, удаляя ДМФА и остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (ACSWH-GX-k/Phenomenex Gemini-NX C18 75×30мм×3мкм/ вода(0,225% МК)-ACN/Начало В:8- Конец В:38/Время градиента(мин): 7). Соединение 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-фенил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-

карбоксамид в виде формиата (41,1 мг, 54,66 мкмоль, 34,09% выход) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,76 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,69 (уш.д., J = 7,9 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,37 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,17 - 7,03 (м, 2H), 6,94 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,61 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,67 (уш.д., J = 7,4 Гц, 1H), 4,84 (т.д., J = 6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,49 (уш.д., J = 11,5 Гц, 1H), 4,33 - 4,11 (м, 3H), 3,38 - 3,33 (м, 1H), 3,14 - 2,97 (м, 3H), 2,92 (уш.д., J = 7,6 Гц, 2H), 2,77 - 2,71 (м, 1H), 2,63 - 2,57 (м, 3H), 2,25 - 2,13 (м, 2H), 2,09 (т.д., J = 4,3, 8,5 Гц, 1H), 1,98 (уш.т., J = 13,5 Гц, 2H), 1,91 - 1,81 (м, 1H), 1,79 - 1,60 (м, 4H), 1,53 (уш.д., J = 2,8, 12,5 Гц, 1H), 1,40 (д, J = 5,9 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 706,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

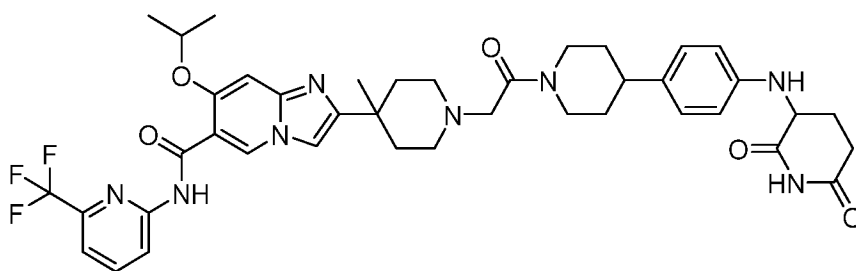
Пример 94 Соединение Примера 94 получали по существу следуя синтезу Примера 93



N-(2,4-дифторфенил)-2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,78 (с, 1H), 10,23 - 10,11 (м, 1H), 9,65 - 9,50 (м, 1H), 9,33 - 9,20 (м, 1H), 8,23 - 8,13 (м, 1H), 8,07 - 7,94 (м, 1H), 7,52 - 7,42 (м, 1H), 7,40 - 7,33 (м, 1H), 7,21 - 7,16 (м, 1H), 7,05 - 6,91 (м, 2H), 6,69 - 6,59 (м, 2H), 5,15 - 5,03 (м, 1H), 4,58 - 4,48 (м, 1H), 4,42 - 4,24 (м, 3H), 3,78 - 3,69 (м, 2H), 3,17 - 3,10 (м, 2H), 2,82 - 2,53 (м, 4H), 2,37 - 2,16 (м, 4H), 2,12 - 1,99 (м, 3H), 1,93 - 1,75 (м, 3H), 1,62 - 1,52 (м, 1H), 1,48 - 1,44 (с, 6H). ЖХ-МС (ЭС^+): m/z 742,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

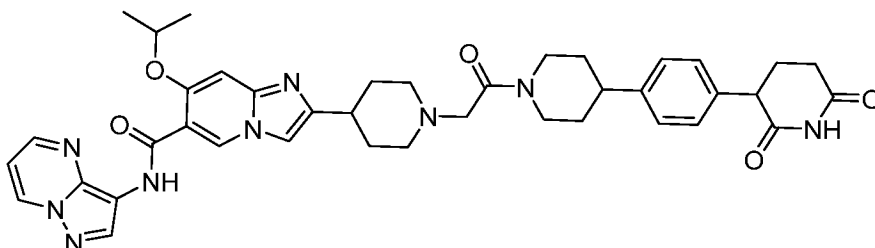
Пример 95 Соединение Примера 95 получали по существу следуя синтезу Примера 93



2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-метил-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,10 (с, 1H) 10,78 (с, 1H), 9,51(с, 1H) 9,10 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,20-7,98 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,68 (т, $J = 28,9$ Гц, 2H), 6,67 (с, 2H), 4,99 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,50-4,36 (м, 4H), 3,76 (м, 2H), 2,82 (м, 4H), 2,77-2,43 (м, 5H) 2,25 - 2,07 (м, 4H) 1,81 (м, 3H), 1,41-1,20 (м, 11H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 789,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

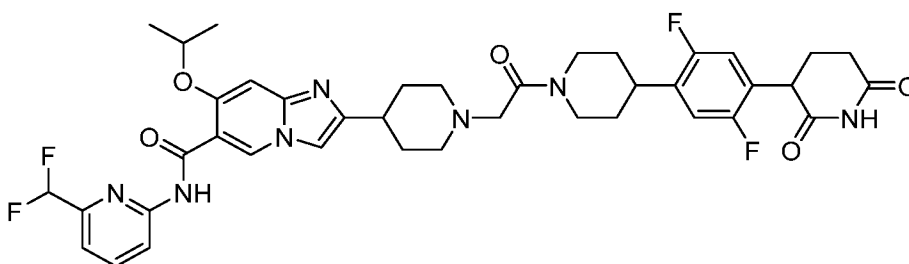
Пример 96 Соединение Примера 96 получали по существу следуя синтезу Примера 93



2-[1-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta = 10,83$ (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,77 - 9,56 (м, 1H), 9,42 - 9,25 (м, 1H), 9,12 (дд, $J = 1,6, 7,2$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,57 (дд, $J = 1,2, 4,0$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,25 - 7,15 (м, 4H), 7,10 (дд, $J = 4,0, 7,0$ Гц, 1H), 5,17 - 5,06 (м, 1H), 4,55 (уш.д., $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,47 - 4,31 (м, 2H), 3,90 - 3,79 (м, 4H), 3,35 - 3,08 (м, 5H), 2,91 - 2,75 (м, 2H), 2,72 - 2,62 (м, 1H), 2,40 - 2,15 (м, 4H), 2,15 - 1,97 (м, 3H), 1,92 - 1,77 (м, 2H), 1,73 - 1,61 (м, 1H), 1,55 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 732,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 97 Соединение Примера 97 получали по существу следуя синтезу Примера 93

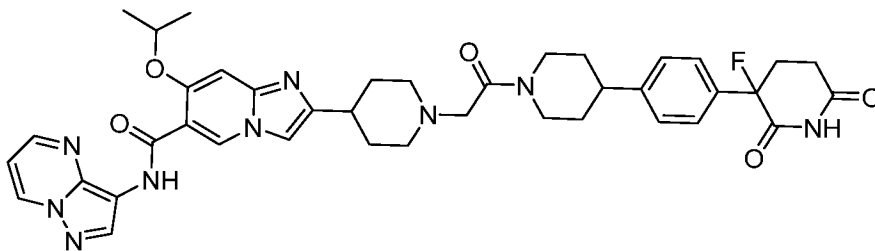


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2,5-дифторфенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,06 (с, 1 H) 10,92 (уш.с., 1 H) 9,59 - 9,79 (м, 1 H) 9,11 - 9,25 (м, 1 H) 8,25 - 8,43 (м, 1 H) 8,10 (т, $J=7,6$ Гц, 1 H) 8,00 (уш.с., 1 H) 7,51 (д, $J=6,8$ Гц, 1 H) 7,40 (с, 1 H) 7,13 - 7,28 (м, 2 H) 6,72 - 7,08 (м, 1 H) 4,92 - 5,05 (м, 1 H) 4,50 - 4,59 (м, 1 H) 4,33 - 4,47 (м, 2 H) 4,03 - 4,08 (м, 1 H) 3,66 - 3,67 (м, 1 H) 3,11 - 3,30 (м, 6 H) 2,65 - 2,91 (м, 3 H) 2,20 - 2,37 (м, 4 H) 1,95 - 2,14 (м, 3 H) 1,79 - 1,93 (м, 2 H) 1,67 - 1,77 (м, 1 H) 1,53 -

1,63 (м, 1 H) 1,43 (уш.с., 6 H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 778,4 [M+H]⁺.

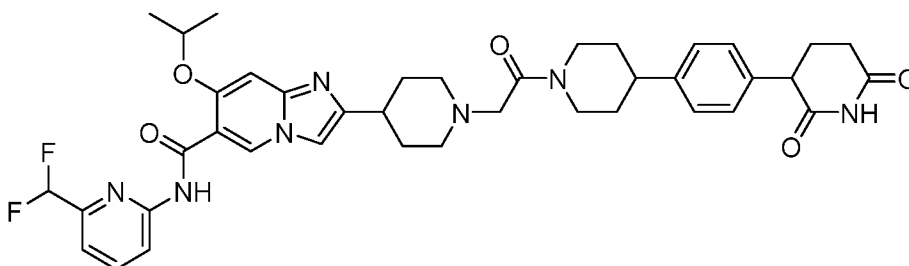
Пример 98 Соединение Примера 98 получали по существу следуя синтезу Примера 93



2-[1-[2-[4-[4-(3-фтор-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,36 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,09 (кв., $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,54 (кв., $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,39 (кв., $J = 9,1$ Гц, 3H), 7,19 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,06 (кв., $J = 3,7$ Гц, 1H), 5,04 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,08 (д, $J = 12,1$ Гц, 2H), 2,87 (кв., $J = 15,7$ Гц, 4H), 2,68 (кв., $J = 10,6$ Гц, 4H), 2,18 (с, 2H), 2,03 (д, $J = 31,6$ Гц, 2H), 1,81 (д, $J = 14,1$ Гц, 2H), 1,66 (м, 3H), 1,54 (м, 5H), 1,45 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 1,19 (д, $J = 35,2$ Гц, 1H), 0,85 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 750,16 [M+H]⁺.

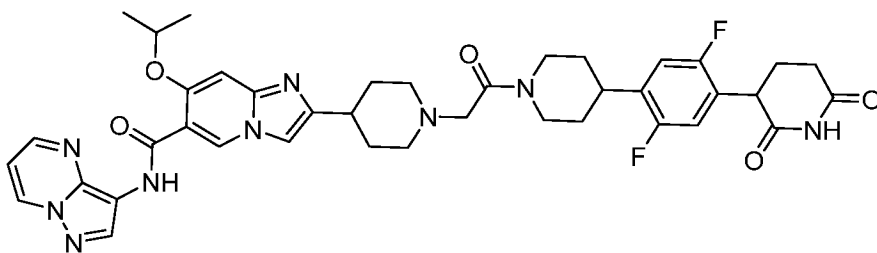
Пример 99 Соединение Примера 99 получали по существу следуя синтезу Примера 93



N-[6-(дифлорметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,84 (д, $J = 18,4$ Гц, 2H), 9,52 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,08 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,48 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,17 (кв., $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,89 (т, $J = 54,9$ Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,96 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J = 12,6$ Гц, 1H), 3,96 (м, 1H), 2,99 (т, $J = 69,4$ Гц, 6H), 2,10 (м, 7H), 1,84 (м, 2H), 1,64 (м, 9H), 1,44 (м, 7H). ЖХ-МС (ЭС⁻): m/z 740,25 [M-H]⁻.

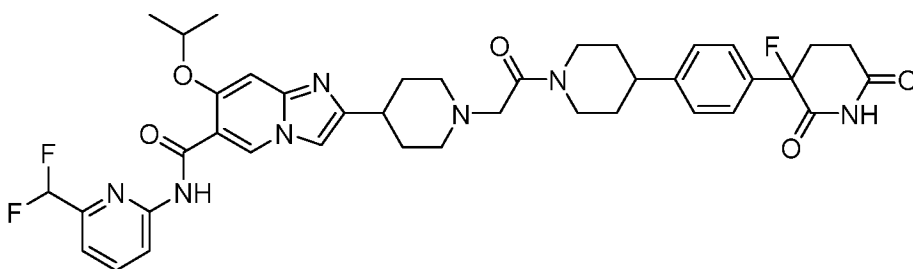
Пример 100 Соединение Примера 100 получали по существу следуя синтезу Примера 93



2-[1-[2-[4-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2,5-дифтор-фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокс-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,94 (с, 1 H) 10,52 (с, 1 H) 9,59 - 9,74 (м, 1 H) 9,31 - 9,38 (м, 1 H) 9,12 (дд, $J=7,2$, 1,6 Гц, 1 H) 8,76 (с, 1 H) 8,57 (дд, $J=3,6$, 1,2 Гц, 1 H) 8,04 (с, 1 H) 7,44 (с, 1 H) 7,15 - 7,25 (м, 2 H) 7,07 - 7,12 (м, 1 H) 5,07 - 5,19 (м, 1 H) 4,55 (д, $J=12,0$ Гц, 1 H) 4,33 - 4,44 (м, 3 H) 4,06 (дд, $J=12,4$, 4,4 Гц, 2 H) 3,78 (д, $J=14,8$ Гц, 1 H) 3,63 - 3,69 (м, 2 H) 3,39 - 3,51 (м, 1 H) 3,16 (д, $J=3,6$ Гц, 1 H) 2,78 - 2,91 (м, 2 H) 2,70 - 2,77 (м, 1 H) 2,57 (д, $J=2,8$ Гц, 1 H) 2,28 - 2,34 (м, 2 H) 2,20 - 2,26 (м, 2 H) 1,96 - 2,10 (м, 3 H) 1,80 - 1,91 (м, 2 H) 1,67 - 1,77 (м, 1 H) 1,55 (д, $J=6,0$ Гц, 6 H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 768,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

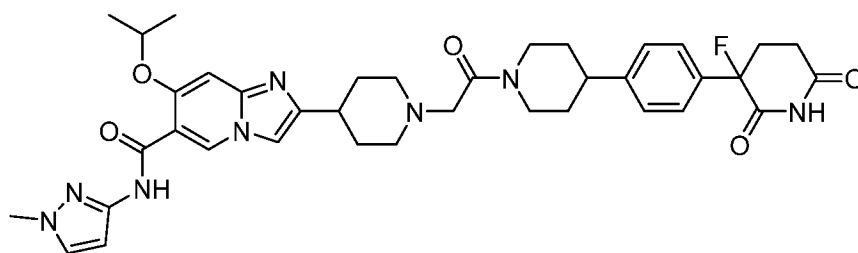
Пример 101 Соединение Примера 101 получали по существу следуя синтезу Примера 93



N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[4-(3-фтор-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокс-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,38 (с, 1H), 10,97 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 9,16 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,09 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,20-6,35 (м, 6H), 5,08 (м, $J=14,2$ Гц, 2H), 4,55 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 4,37 (кв., $J=16,9$ Гц, 2H), 3,70 (кв., $J=22,1$ Гц, 1H), 2,83 (м, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,26 (д, $J=15,6$ Гц, 4H), 2,05 (т, $J=12,1$ Гц, 4H), 1,89 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,66 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 1,43-1,90 (м, 10H), 1,24 (с, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 760,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

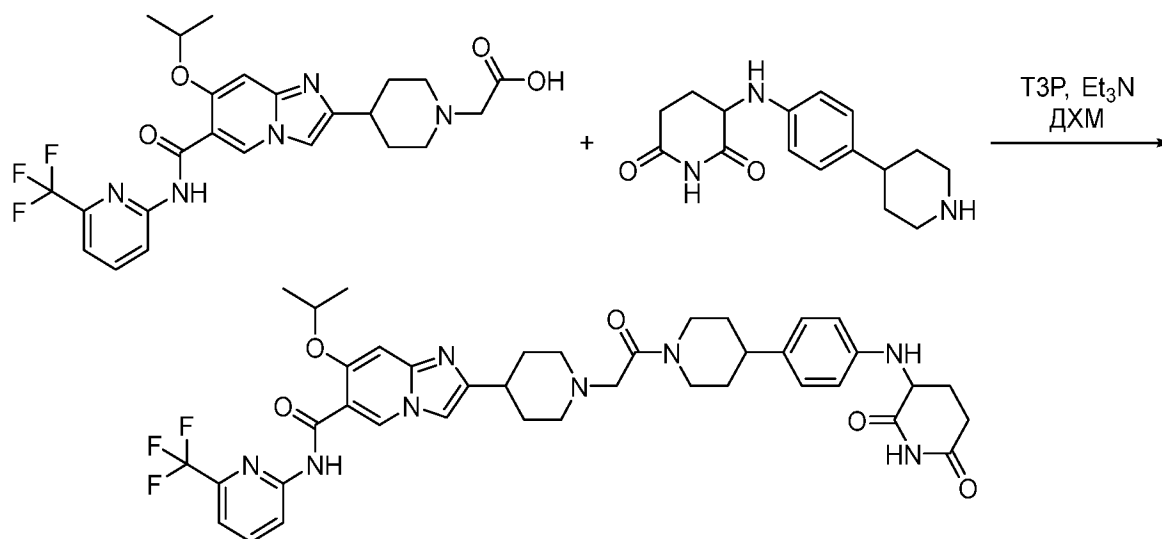
Пример 102 Соединение Примера 102 получали по существу следуя синтезу Примера 93



2-[1-[2-[4-[4-(3-фтор-2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-(1-метилпиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,38 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 9,62 (д, $J = 22,1$ Гц, 1H), 9,12 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,65 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,96-7,65 (м, $J = 22,9$ Гц, 6H), 6,58 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 4,98 (кв., $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,54 (д, $J = 12,1$ Гц, 1H), 4,37 (кв., $J = 16,4$ Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,11-3,78 (м, 7H), 2,83 (м, 4H), 2,49-1,90 (м, 5H), 1,66 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H), 1,42 (м, 7H), 1,23 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 713,51 [M+H] $^+$.

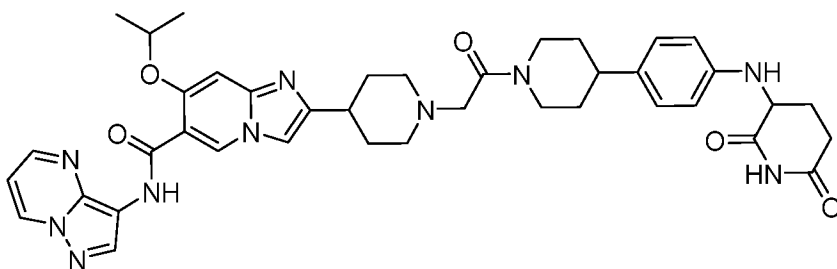
Пример 103 Синтез 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-7-изопропокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



К раствору 2-[4-[7-изопропокси-6-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]карбамоил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-пиперидил]уксусной кислоты (70 мг, 138,48 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли N,N-диэтилэтанамин (56,05 мг, 553,92 мкмоль, 77,21 мкл), 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (110,15 мг, 207,72 мкмоль, 60% масс.) и 3-((4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиперидин-2,6-дион (59,69 мг, 207,72 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 часов. После полного расходования реагента, реакционную смесь концентрировали *при пониженном давлении*. Остаток очищали с помощью обратнофазовой преп-ВЭЖХ (ACSWH-GX-N, Phenomenex Synergi C18 150×25мм×10мкм, вода (0,1%ТФК)-ACN, Начало В: 20, Конец В: 50, Время

градиента (мин): 10 мин). Соединение 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-7-изопропокси-N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксаимид ТФК соль (54,91 мг, 61,78 мкмоль, 44,61% выход) получали в виде твердого вещества зеленого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,18 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 9,75 - 9,53 (м, 1H), 9,20 - 9,15 (м, 1H), 8,51 - 8,40 (м, 1H), 8,19 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,70 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,96 (уш.д., J = 8,0 Гц, 2H), 6,63 (уш.д., J = 8,4 Гц, 2H), 5,02 - 4,93 (м, 1H), 4,52 - 4,26 (м, 4H), 3,79 - 3,72 (м, 2H), 3,14 (уш.с., 2H), 2,81 - 2,66 (м, 4H), 2,35 - 2,22 (м, 3H), 2,13 - 2,00 (м, 4H), 1,92 - 1,74 (м, 4H), 1,63 - 1,48 (м, 2H), 1,41 (уш.д., J = 4,8 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 775,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

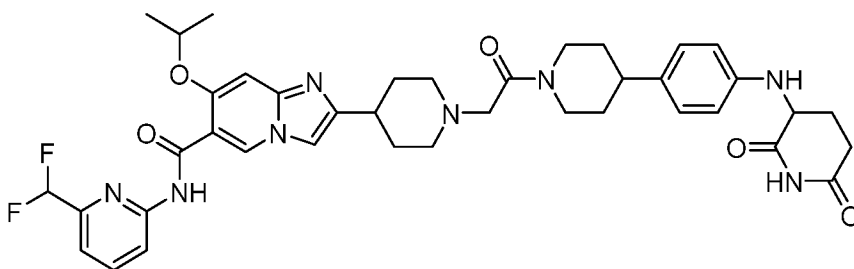
Пример 104 Соединение Примера 104 получали по существу следуя синтезу Примера 103



2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксаимид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,78 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,76 - 9,54 (м, 1H), 9,40 - 9,31 (м, 1H), 9,12 (дд, J = 1,6, 7,2 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,58 (дд, J = 1,6, 4,0 Гц, 1H), 8,10 - 8,01 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,14 - 7,06 (м, 1H), 6,97 (уш.д., J = 8,4 Гц, 2H), 6,64 (уш.д., J = 8,4 Гц, 2H), 5,20 - 5,07 (м, 1H), 4,57 - 4,49 (м, 1H), 4,44 - 4,34 (м, 2H), 4,28 (уш.д., J = 4,8, 11,6 Гц, 1H), 3,38 - 3,27 (м, 2H), 3,20 (уш.д., J = 12,0 Гц, 4H), 2,84 - 2,62 (м, 4H), 2,34 - 2,20 (м, 3H), 2,13 - 1,98 (м, 3H), 1,89 - 1,77 (м, 3H), 1,90 (уш.с., 1H), 1,55 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,44 - 1,36 (м, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 747,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 105 Соединение Примера 105 получали по существу следуя синтезу Примера 103

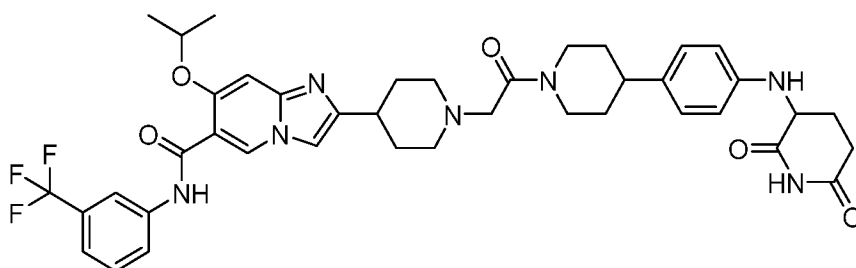


N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-

пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,11 - 11,00 (м, 1H), 10,81 - 10,72 (м, 1H), 9,75 - 9,55 (м, 1H), 9,25 - 9,11 (м, 1H), 8,44 - 8,30 (м, 1H), 8,10 (уш.т., J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 - 7,94 (м, 1H), 7,51 (уш.д., J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (уш.с., 1H), 6,98 - 6,91 (м, 2H), 6,63 (уш.д., J = 8,4 Гц, 2H), 5,06 - 4,91 (м, 1H), 4,55 - 4,27 (м, 4H), 3,75 - 3,70 (м, 2H), 3,23 - 3,06 (м, 5H), 2,78 - 2,55 (м, 4H), 2,34 - 2,18 (м, 3H), 2,14 - 1,96 (м, 3H), 1,90 - 1,77 (м, 3H), 1,60 - 1,51 (м, 1H), 1,42 (д, J = 4,8 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 757,3 [M+H] $^+$.

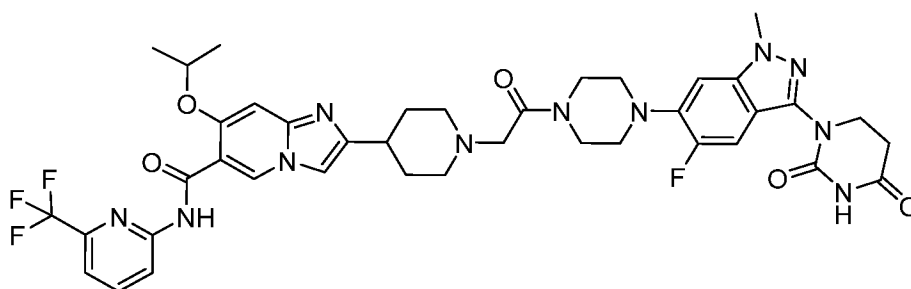
Пример 106 Соединение Примера 106 получали по существу следуя синтезу Примера 103



2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-[3-(трифторметил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,78 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 9,70 - 9,54 (м, 1H), 9,13 - 9,07 (м, 1H), 8,21 (уш.с., 1H), 7,95 (уш.с., 1H), 7,88 (уш.д., J = 8,4 Гц, 1H), 7,65 (уш.т., J = 8,1 Гц, 1H), 7,55 - 7,50 (м, 1H), 7,38 - 7,32 (м, 1H), 7,00 - 6,92 (м, 2H), 6,64 (уш.д., J = 8,4 Гц, 2H), 5,00 - 4,89 (м, 1H), 4,53 - 4,24 (м, 4H), 3,75 - 3,70 (м, 2H), 3,25 - 3,08 (м, 5H), 2,81 - 2,62 (м, 4H), 2,35 - 2,19 (м, 3H), 2,14 - 1,94 (м, 3H), 1,92 - 1,76 (м, 3H), 1,64 - 1,52 (м, 1H), 1,41 (уш.д., J = 6,0 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 774,3 [M+H] $^+$.

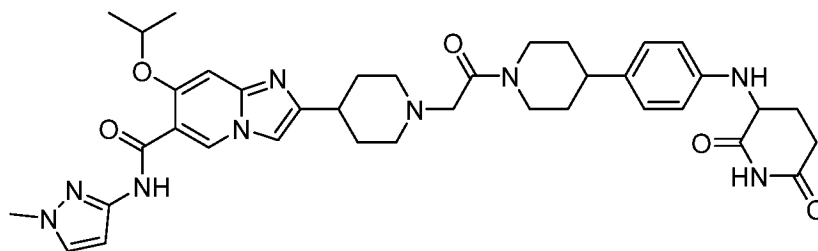
Пример 107 Соединение Примера 107 получали по существу следуя синтезу Примера 103



2-[1-[2-[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]пиперазин-1-ил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-[6-(трифторметил)-2-пиридил]имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,14 (уш.с., 1H), 10,55 (с, 1H), 9,70 - 9,49 (м, 1H), 9,24 - 9,08 (м, 1H), 8,59 - 8,40 (м, 1H), 8,19 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 - 7,86 (м, 1H), 7,78 - 7,68 (м, 1H), 7,49 - 7,37 (м, 1H), 7,29 - 7,24 (м, 1H), 7,18 - 7,12 (м, 1H), 5,05 - 4,91 (м, 1H), 4,41 (уш.с., 2H), 3,98 - 3,94 (м, 3H), 3,91 (уш.т., J = 6,8 Гц, 2H), 3,80 - 3,72 (м, 3H), 3,65 (уш.дд., J = 2,7, 9,0 Гц, 4H), 3,14 (уш.с., 4H), 2,75 (уш.т., J = 6,8 Гц, 3H), 2,37 - 2,19 (м, 3H), 2,11 - 1,86 (м, 2H), 1,42 (уш.д., J = 5,6 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 834,3 [M+H] $^+$.

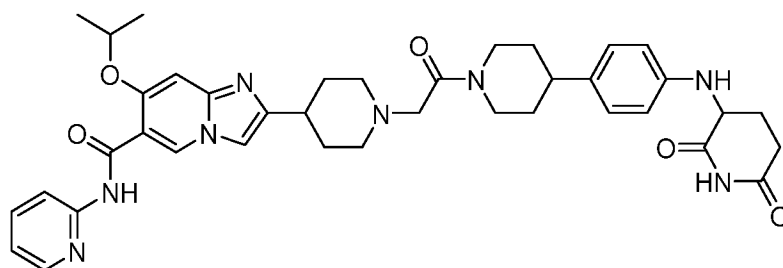
Пример 108 Соединение Примера 108 получали по существу следуя синтезу Примера 103



2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-(1-метилпиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,78 (с, 1H), 10,63 (уш.с., 1H), 9,75 - 9,54 (м, 1H), 9,23 - 9,08 (м, 1H), 7,98 (уш.с., 1H), 7,66 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,42 - 7,28 (м, 1H), 6,97 (уш.д., J = 8,4 Гц, 2H), 6,70 - 6,58 (м, 3H), 5,06 - 4,91 (м, 1H), 4,52 (уш.д., J = 12,4 Гц, 1H), 4,44 - 4,24 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 3,24 - 3,13 (м, 4H), 2,81 - 2,60 (м, 4H), 2,37 - 2,18 (м, 4H), 2,14 - 2,00 (м, 3H), 1,82 (уш.д., J = 12,4 Гц, 2H), 1,72 - 1,55 (м, 2H), 1,43 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,00 - 0,92 (м, 1H). ЖХ-МС (ЭС $^+$): m/z 710,2 [M+H] $^+$.

Пример 109 Соединение Примера 109 получали по существу следуя синтезу Примера 103

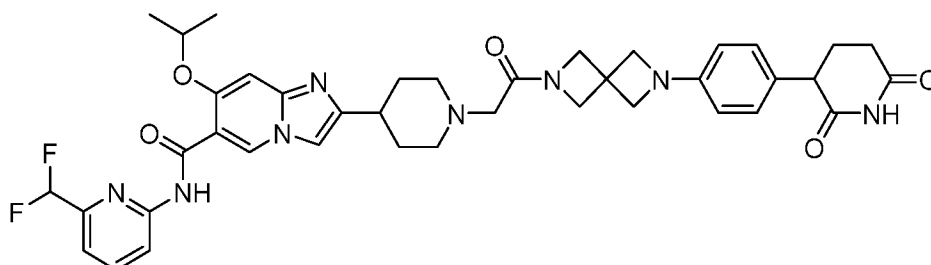


2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-пиперидил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-(2-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 10,75 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,38 (уш.д., J = 4,6 Гц, 1H), 8,25 (уш.д., J = 8,2 Гц, 1H), 7,86 (уш.т., J = 7,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 4,9, 7,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,93 (уш.д., J = 8,3 Гц, 2H), 6,61 (уш.д., J = 8,2 Гц, 2H), 5,66 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,96 (квинт., J = 6,0 Гц, 1H), 4,55 - 4,43 (м, 1H), 4,30 - 4,16 (м, 2H), 3,17

(д, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,03 (уш.д., $J = 8,1$ Гц, 2H), 2,90 (уш.д., $J = 10,6$ Гц, 2H), 2,78 - 2,68 (м, 1H), 2,60 (уш.д., $J = 13,4$ Гц, 3H), 2,54 (уш.д., $J = 4,4$ Гц, 1H), 2,17 - 2,06 (м, 3H), 1,97 (уш.т., $J = 13,8$ Гц, 2H), 1,88 - 1,81 (м, 1H), 1,76 - 1,63 (м, 4H), 1,52 (уш.д., $J = 12,2$ Гц, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,39 - 1,32 (м, 1H), 1,23 (с, 1H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 707,4 [M+H]⁺.

Пример 110 Соединение Примера 110 получали по существу следуя синтезу Примера 103

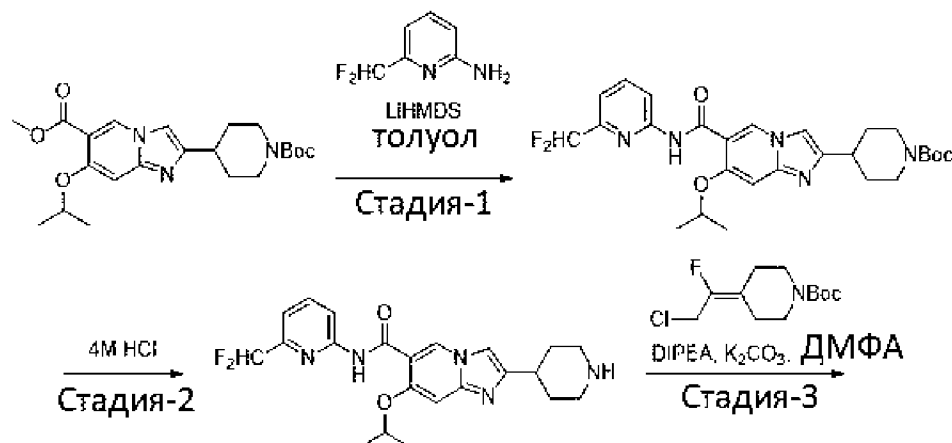


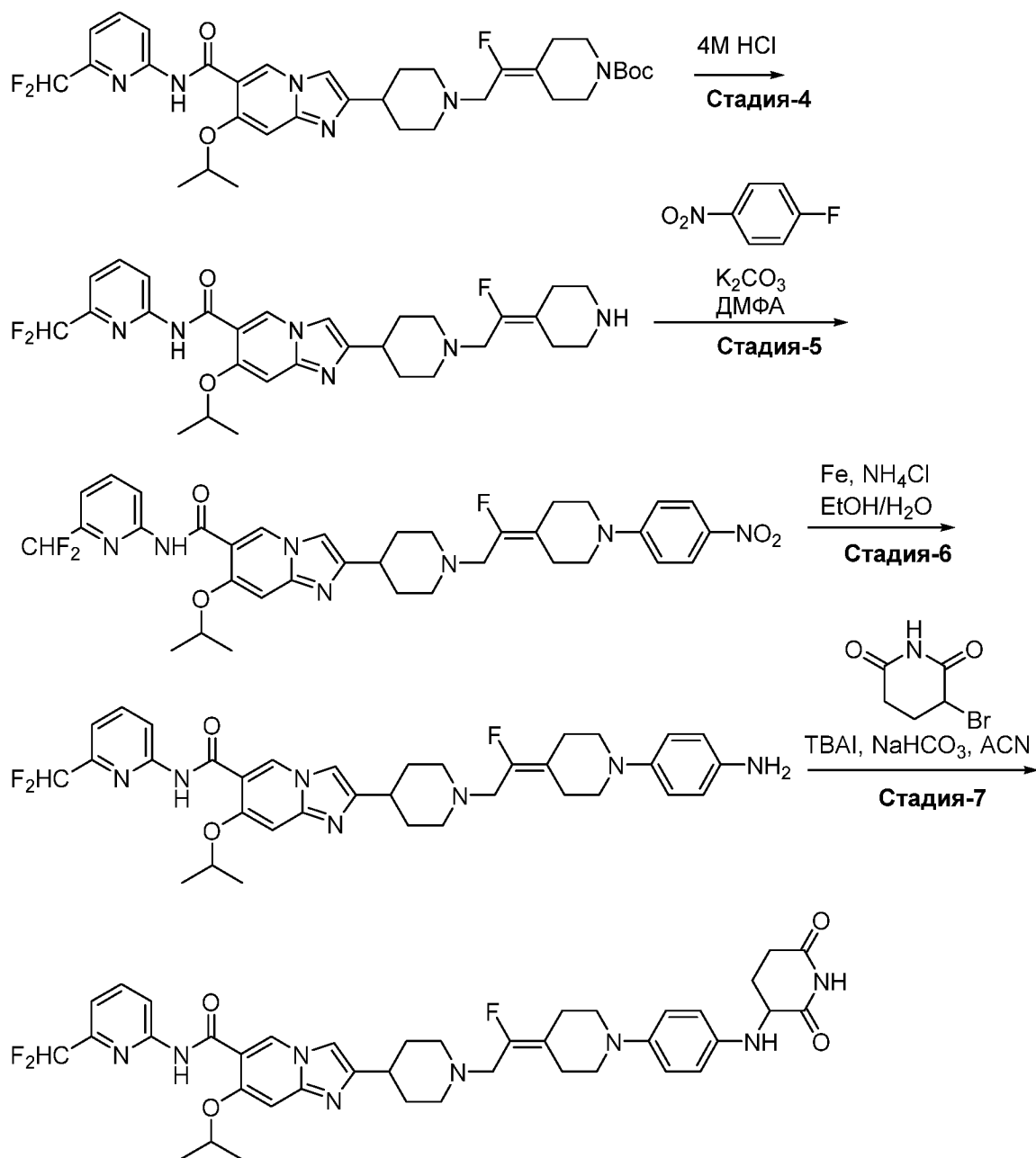
На стадии-3, DIPEA и ДМФА использовали вместо триэтиламина и ДХМ.

N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[6-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]-2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил]-2-оксо-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,86 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,07 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,89 (кв., $J = 36,7$ Гц, 2H), 6,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,70 (кв., $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,0 (м, 3H), 2,62 (м, 3H), 2,03 (м, 4H), 1,67 (м, 3H), 1,46 (м, 9H), 0,93 (м, 2H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 755,12 [M+H]⁺.

Пример 111 Синтез N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-4-илиден)-2-фторэтил)пиперидин-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид





Стадия-1:

К раствору метил 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-7-изопропокси имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилата (5 г, 11,98 ммоль) и 6-(дифторметил)пиридин-2-амина (5,18 г, 35,93 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли литий бис(триметилсилил)азанид (1 М, 35,93 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем нагревали до 25 °С и перемешивали в течение дополнительных 3 часов. После полного расходования реагента, как показала ЖХ-МС, реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(силикагель, петролейный эфир/этилацетат= от 5/1 до 0/1). Соединение трет-бутил 4-(6-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4,79 г, 8,32 ммоль, 69,48% выход) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 530,2 [M+H]⁺.

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[6-[[6-(дифторметил)-2-пиридил]карбамоил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,322 г, 608,03 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl (4 М, 1,52 мл) с помощью ЖХМС. После завершения реакции, что было подтверждено ЖХ-МС, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт растирали с эфиром, получая N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-изопропокси-2-(4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид HCl соль (280 мг, 600,96 мкмоль, 98,84% выход) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 430,2 [M+H]⁺.

Стадия-3:

К раствору N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропокси-2-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (1 г, 2,33 ммоль) и трет-бутил 4-(2-хлор-1-фторэтилиден)пиперидин-1-карбоксилата (921,16 мг, 3,49 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (902,82 мг, 6,99 ммоль, 1,22 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 часов. Затем добавляли карбонат калия (482,72 мг, 3,49 ммоль) в реакционную смесь и смесь перемешивали при 25 °С в течение дополнительных 20 часов. После того как ЖХ-МС показала полное израсходование реагента, реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (70 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, ДХМ/MeOH= от 100/1 до 10/1). Продукт трет-бутил 4-(2-(4-(6-((6-(дифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-фторэтилиден)пиперидин-1-карбоксилат (1,1 г, 1,67 ммоль, 71,93% выход) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): *m/z* 657,3 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К раствору трет-бутил 4-[2-[4-[6-[[6-(дифторметил)-2-пиридил]карбамоил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]-1-пиперидил]-1-фтор-этилиден]пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 1,67 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl (4 М, 10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. После полного расходования реагента, что было подтверждено ЖХ-МС, реакционную смесь концентрировали при пониженном

давлении для удаления растворителя, и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-фтор-2-(пиперидин-4-илиден)этил)пиперидин-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид HCl соль (1 г, 1,46 ммоль, 87,02% выход) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 557,3 [M+H]⁺.

Стадия-5:

К раствору N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-фтор-2-(4-пиперидилиден)этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (140 мг, 251,52 мкмоль) и 1-фтор-4-нитробензола (106,47 мг, 754,55 мкмоль, 80,05 мкл) в ДМФА (2 мл) добавляли карбонат калия (104,28 мг, 754,55 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 16 часов. После полного расходования реагента, что было подтверждено ЖХ-МС, реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, ДХМ/MeOH= от 100/1 до 10/1), получая N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-фтор-2-(1-(4-нитрофенил)пиперидин-4-илиден)этил)пиперидин-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (110 мг, 162,31 мкмоль, 64,53% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 678,6 [M+H]⁺.

Стадия-6:

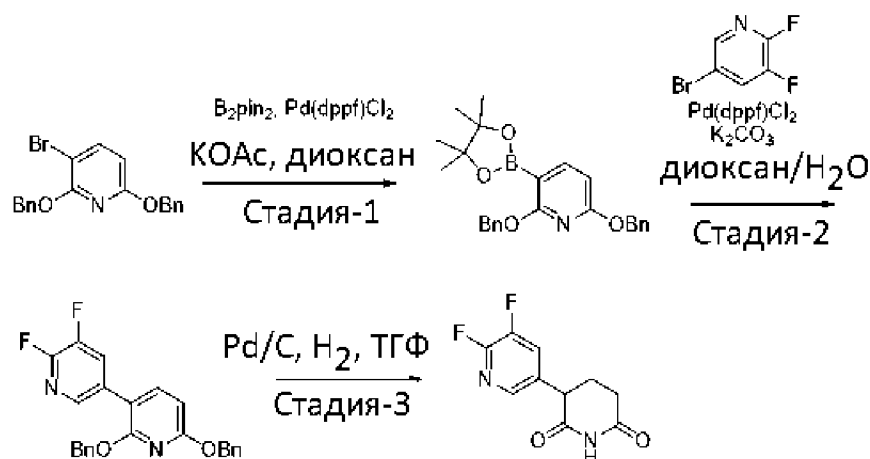
К раствору N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-фтор-2-[1-(4-нитрофенил)-4-пиперидилиден]этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (100 мг, 147,55 мкмоль) в H₂O (0,5 мл) и EtOH (2 мл) добавляли Fe (45,32 мг, 811,55 мкмоль) и аммоний хлорид (23,68 мг, 442,66 мкмоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов, в течение которых цвет смеси менялся с желтого на коричневый. После расходования реагента, как показала ЖХ-МС, реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, ДХМ/MeOH= от 100/1 до 10/1), получая соединение 2-(1-(2-(1-(4-аминофенил)пиперидин-4-илиден)-2-фторэтил)пиперидин-4-ил)-N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (65 мг, 70,25 мкмоль, 47,61% выход) в виде коричневого масла.

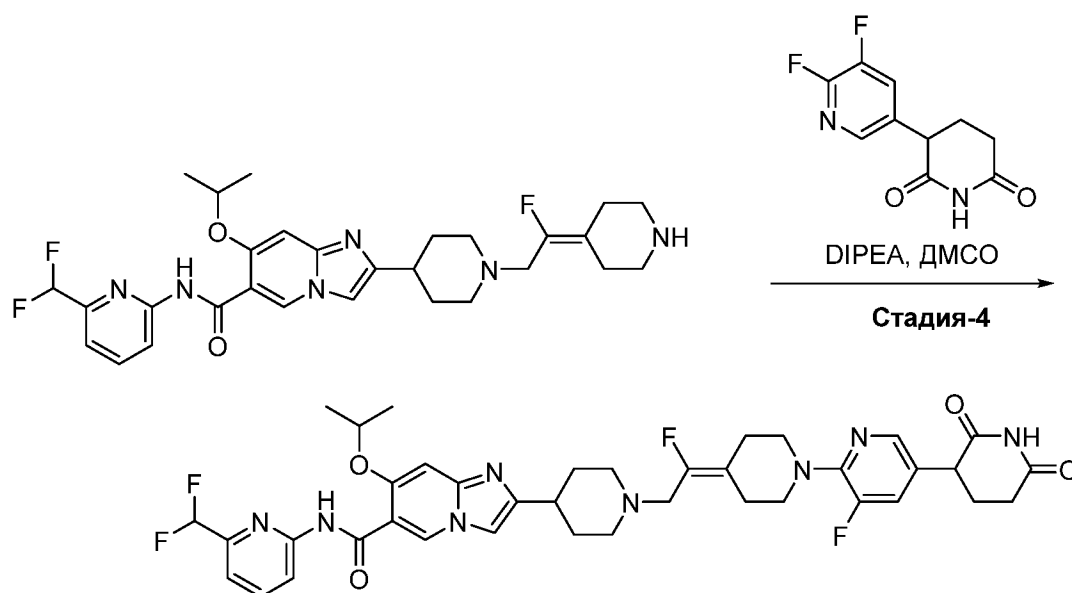
ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 648,4 [M+H]⁺.

Стадия-7:

К раствору 2-[1-[2-[1-(4-аминофенил)-4-пиперидилиден]-2-фтор-этил]-4-пиперидил]-N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (65 мг, 100,35 мкмоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (28,90 мг, 150,53 мкмоль) в CH₃CN (2 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (25,29 мг, 301,05 мкмоль) и смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 часов. Затем добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (28,90 мг, 150,53 мкмоль) и смесь перемешивали при 80 °С в течение дополнительных 20 часов. После ЖХ-МС показала полное израсходование реагента, реакцию смесь очищали с помощью обратнофазовой преп-ВЭЖХ (H₂O/CH₃CN с ТФК). Соединение N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пиперидин-4-илиден)-2-фторэтил)пиперидин-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид ТФК соль (61,79 мг, 70,79 мкмоль, 70,54% выход) получали в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,06 (с, 1 H) 10,82 (с, 1 H) 10,11 - 10,44 (м, 1 H) 9,17 (с, 1 H) 8,30 - 8,42 (м, 1 H) 8,10 (т, J=8,0 Гц, 1 H) 7,98 (уш.с., 1 H) 7,51 (д, J=7,6 Гц, 1 H) 7,39 (с, 1 H) 7,16 (с, 2 H) 6,77 - 7,06 (м, 1 H) 6,73 (д, J=8,4 Гц, 2 H) 4,92 - 5,04 (м, 1 H) 4,30 - 4,37 (м, 1 H) 4,16 - 4,26 (м, 2 H) 3,67 (д, J=9,2 Гц, 4 H) 3,40 (уш.д., J=12,47 Гц, 4 H) 3,07 - 3,28 (м, 4 H) 2,55 - 2,81 (м, 6 H) 2,27 - 2,39 (м, 2 H) 2,06 - 2,14 (м, 1 H) 1,83 - 2,02 (м, 3 H) 1,42 (уш.д., J=4,0 Гц, 6 H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 759,4 [M+H]⁺.

Пример 112 Синтез N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидилиден]-2-фтор-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид





Стадия-1:

В круглодонную колбу емкостью 250 мл, к раствору 2,6-добензилокси-3-бромпиридина (15 г, 40,51 ммоль) в 1,4 диоксане (151,86 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (15,43 г, 60,77 ммоль) и ацетат калия (9,94 г, 101,29 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут перед добавлением, циклопентил(дифенил)фосфан дихлорметан дихлорпалладий железа (3,31 г, 4,05 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 24 часов, контролируя прохождение реакции при помощи ТСХ и ЖХ-МС. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (150 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-10% EtOAc в петролейном эфире), получая 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (9 г, 16,61 ммоль, 40,99% выход) в виде густой бледно-желтой жидкости. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 417,49 [M+H]⁺.

Стадия-2:

Смесь 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (5 г, 11,98 ммоль), 5-бром-2,3-дифторпиридина (2,56 г, 13,18 ммоль), циклопентил(дифенил)фосфана; дихлорпалладия; железа (876,70 мг, 1,20 ммоль), карбоната калия, безводный порошок, 325 меш (4,97 г, 35,95 ммоль) в диоксане (50 мл) и воде (10 мл) дегазировали N₂ три раза. Смесь затем перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере N₂. После полного расходования реагента, как определяли с помощью ЖХ-МС, смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида

натрия (80 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали *при пониженном давлении*, получая остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 10/1). Соединение 2,6-бис(бензилокси)-5',6'-дифтор-3,3'-бипиридин (2,7 г, 6,68 ммоль, 55,72% выход) получали в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 405,1 [M+H]⁺.

Стадия-3:

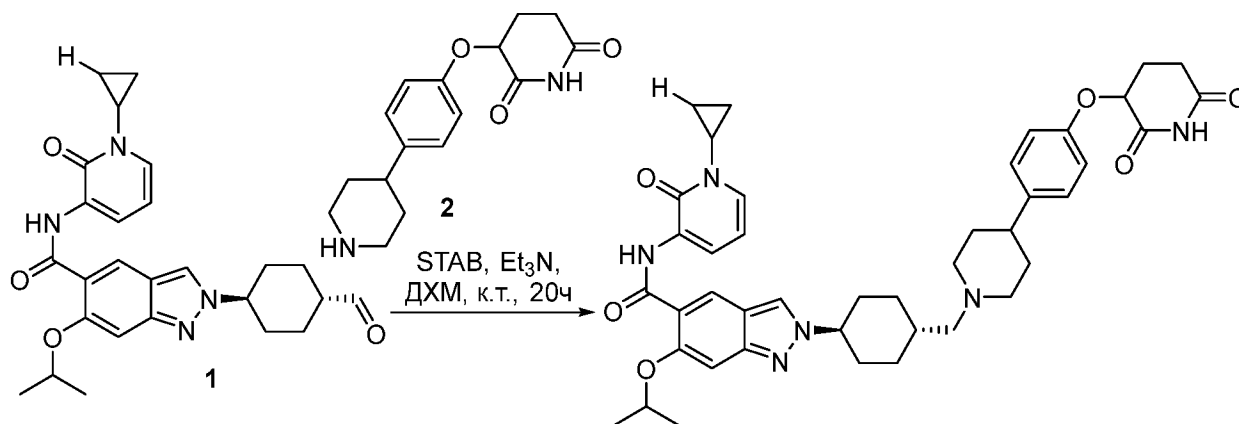
К раствору 2,6-дibenзилокси-3-(5,6-дифтор-3-пиридил)пиридина (650 мг, 1,61 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 10% масс. палладий на угле (195,21 мг, 160,73 мкмоль) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали H₂ три раза и затем перемешивали в атмосфере H₂ (15 Фунтов на квадратный дюйм) при 25 °С в течение 4 часов. После того как реагент полностью израсходовался, как показала ТСХ, реакционную смесь отфильтровывали, и фильтрат концентрировали *при пониженном давлении*, получая твердое вещество, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат= от 50/1 до 1/1). Соединение 3-(5,6-дифторпиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (400 мг, 1,44 ммоль, 89,36% выход) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 227,1 [M+H]⁺.

Стадия-4:

К раствору N-(6-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2-(1-(2-фтор-2-(пиперидин-4-илиден)этил)пиперидин-4-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (123,05 мг, 221,06 мкмоль) и диизопропилэтиламина (85,71 мг, 663,19 мкмоль, 115,52 мкл) в ДМСО (1 мл) добавляли 3-(5,6-дифтор-3-пиридил)пиперидин-2,6-дион (50 мг, 221,06 мкмоль) в одну порцию при 25 °С. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в условиях микроволновой печи. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС. После обнаружения 30% желаемого продукта, реакционную смесь фильтровали и остаток очищали с помощью обратнoфазовой преп-ВЭЖХ (поток: 25 мл/мин; градиент: 21-51% вода (0,1% муравьиная кислота/ТФК) в MeCN в течение 7 мин; колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75×30мм×3мкм). Соединение N-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-2-[1-[2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидилиден]-2-фтор-этил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид ТФК соль (18,94 мг, 18,90 мкмоль, 8,55% выход) получали в виде коричневой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 11,05 (уш.с., 1H), 11,00 - 10,95 (м, 1H), 10,88 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,48 - 8,27 (м, 1H), 8,14 - 8,01 (м, 2H), 7,95-7,85 (м, 1H), 7,95 - 7,88 (м, 1H), 7,51 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,35 (уш.с., 1H), 7,07 - 6,71 (м, 1H), 5,05 - 4,91 (м, 1H), 4,28 - 4,14 (м, 2H), 4,09 - 4,04 (м, 1H), 3,88 (дд, *J* = 4,8, 12,8 Гц, 1H), 3,58 (уш.с., 2H), 3,22 - 3,09 (м, 4H), 2,78 - 2,67 (м, 2H), 2,61 -

2,55 (м, 2H), 2,40 - 2,14 (м, 6H), 2,09 - 1,86 (м, 4H), 1,42 (уш.д., $J = 4,0$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЭС⁺): m/z 763,3 [M+H]⁺.

Пример 113 Синтез N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1r,4r)-4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамида



К перемешиваемому раствору 3-[4-(4-пиперидил)фенокси]пиперидин-2,6-диона **2** (1,05 г, 3,24 ммоль, HCl соль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (2,19 г, 21,62 ммоль, 3,01 мл) с последующим добавлением N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-2-(4-формилциклогексил)-6-изопропокси-индазол-5-карбоксамида **1** (1 г, 2,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,29 г, 10,81 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения, реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 x 200 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (1,5 г). Полученный неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая N-(1-циклопропил-2-оксо-3-пиридил)-2-[4-[[4-[4-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)окси]фенил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксамида **Пример 113** (439 мг, 560,09 мкмоль, 25,91% выход, в виде формиата) в виде не совсем белого твердого вещества.

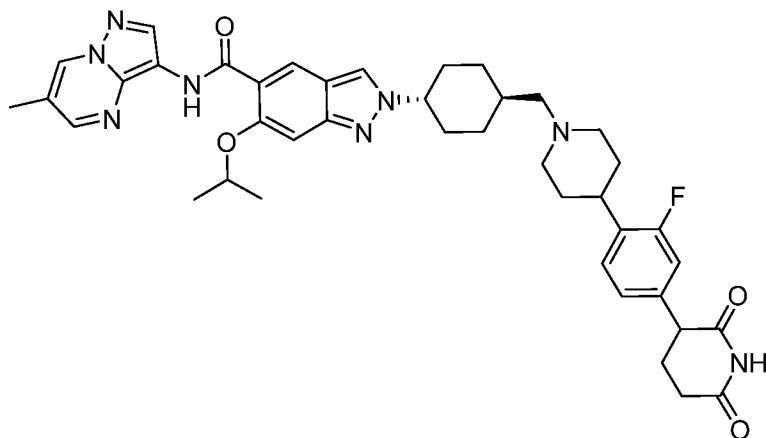
Преп. ВЭЖХ условия: Колонка/размеры: SUNFIRE C18 (19*150, 5мкм); Подвижная фаза А: 0,05% ТФК в воде; Подвижная фаза В: 100%ACN; Градиент (Время/%В): 0/15,2/15,13/39,2,13,1/98,16/98,16,1/15,18/15.; Скорость потока: 17 мл/мин.

ЖХМС (ЭС⁺): m/z 735,77 [M + H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,89 (с, 2H), 8,55 (д, $J = 9,6$ Гц, 2H), 8,47 - 8,49 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,27 - 7,29 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,16 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,25 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,08 - 5,18 (м, 1H), 4,92 - 5,02 (м, 1H), 4,33 - 4,48 (м, 1H), 3,48 - 3,50 (м,

1H), 2,95 (д, $J = 10,8$ Гц, 2H), 2,67 - 2,68 (м, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,43 (с, 1H), 2,13 - 2,19 (м, 6H), 1,90 - 2,00 (м, 6H), 1,61 - 1,71 (м, 4H), 1,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,03 - 1,14 (м, 4H), 0,90 - 0,91 (м, 2H).

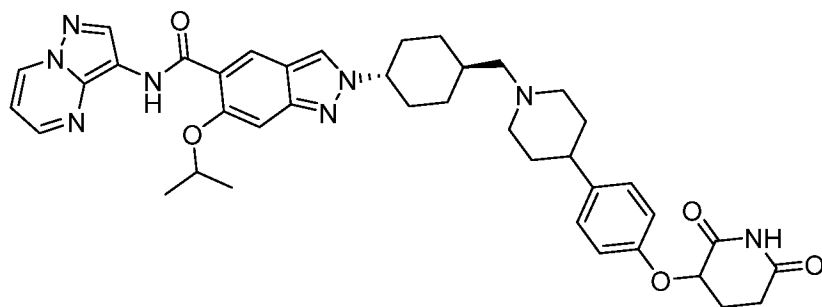
Соединение Примера 114 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1r,4r)-4-((4-(4-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-6-изопропокси-N-(6-метилтиразоло[1,5-а]тиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,84 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,62 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,30 (т, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,03 (т, $J = 9,4$ Гц, 2H), 5,03 (м, 1H), 4,47 (м, 1H), 3,86 (кв., 1H), 3,45 (м, 1H) 2,99 (д, $J = 9,9$ Гц, 2H), 2,79 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 2,34 (с, 4H), 2,22 (м, 4H), 1,98-1,68 (м, 12H), 1,54 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,12 (кв., H). ЖХМС (ЭС^+): m/z 735,32 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Соединение Примера 115 получали по существу следуя синтезу Примера 113

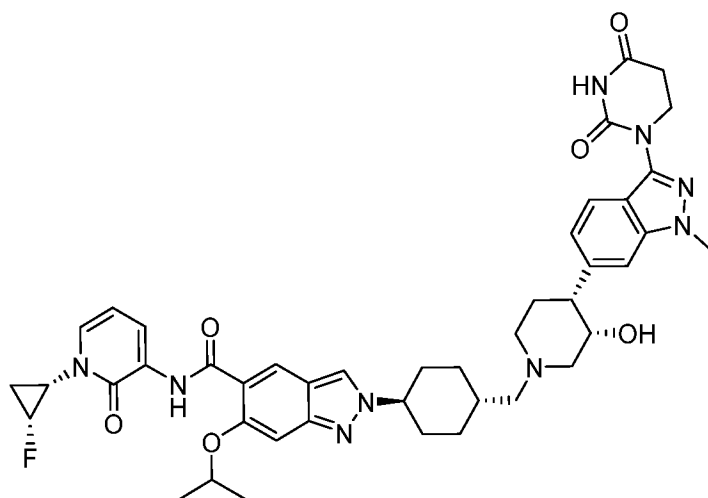


2-((1r,4r)-4-((4-(4-((2,6-диоксотиперидин-3-ил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-6-изопропокси-N-(тиразоло[1,5-а]тиримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,93 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,08 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,61 (д, $J = 23,9$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,17 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,05 (м, 3H), 5,17 (кв., 1H), 5,04 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,54 (т, $J = 26,7$ Гц, 1H), 3,70 (м, 2H), 3,17 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,69 (м, 4H), 2,20 (м, 4H), 1,99 (м, 7H), 1,78 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,55 (т, $J = 3,0$ Гц, 6H), 1,29 (кв., 2H). ЖХМС (ЭС^+): m/z 719,40 [M

+ H]⁺.

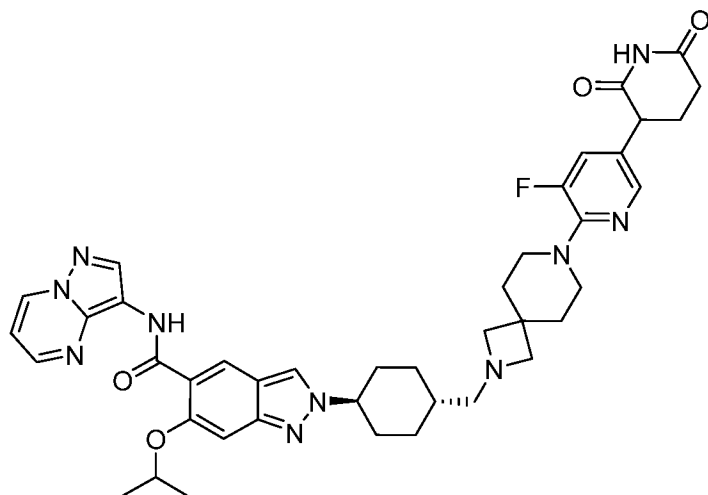
Соединение Примера 116 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидротримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидроксиопиридин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротимидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,88 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 8,91-8,85(уш.с., 1H), 8,57 (д, *J* = 14,8 Гц, 2H), 8,52 (дд, *J* = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,13 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,34 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,68-5,50 (уш.с., 1H), 5,01-4,97 (м, 2H), 4,99-4,97(уш.с., 1H) , 4,38-4,28 (уш.с., 1H), 3,98 (с, 3H), 3,93-3,92 (м, 2H), 3,53-3,50 (м, 3H), 3,47-3,15 (м, 4H), 3,14-2,98 (м, 1H), 2,78 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,69-2,57 (м, 1H), 2,51 (с, 1H), 2,33-2,29 (уш.с., 2H), 2,00-1,90 (м, 6H), 1,52-1,45 (м, 8H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 808,28 [M + H]⁺.

Соединение Примера 117 получали по существу следуя синтезу Примера 113

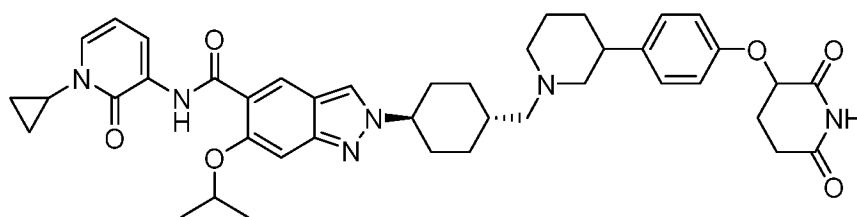


2-((1r,4r)-4-((7-(5-(2,6-диоксопиридин-3-ил)-3-фтортиридин-2-ил)-2,7-диазастиро[3,5]нонан-2-ил)метил)циклогексил)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-

а) триимидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,87 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 9,08 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,64 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,53 (дд, *J* = 3,8, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,05 (дд, *J* = 7,2, 4,0 Гц, 1H), 5,03-5,01 (м, 1H), 4,62-4,41 (м, 1H), 4,10-4,09 (м, 2H), 3,95-3,83 (м, 3H), 3,59-3,18 (м, 5H), 2,69-2,67 (м, 2H), 2,33-2,19 (м, 3H), 1,99-1,90 (м, 8H), 1,56-1,28 (м, 10H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 763,36[M + H]⁺

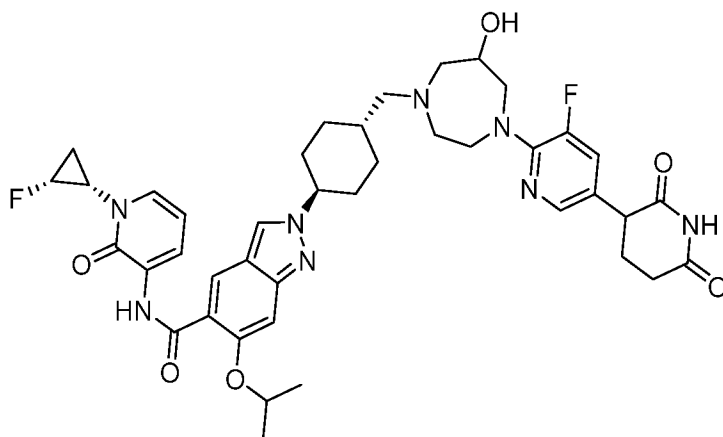
Соединение Примера 118 получали по существу следуя синтезу Примера 113



N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидроотиридин-3-ил)-2-((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-((2,6-диоксотиперидин-3-ил)окси)фенил)типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 735,36 [M + H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО D₆) δ 10,89 (с, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,48 (дд, *J* = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 8,49-8,47 (м, 1H), 7,28 (дд, *J* = 6,8, 1,6 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,18 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,94 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,25 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,13 (т, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,97 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,50-4,35 (м, 1H), 3,51-3,48 (м, 1H), 2,86-2,71 (м, 2H), 2,70-2,62 (м, 3H), 2,18-1,92 (м, 6H), 1,91-1,88 (м, 6H), 1,85-1,60 (м, 4H), 1,51 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,44-1,30 (м, 1H), 1,12-1,02 (м, 4H), 0,92-0,90 (м, 2H).

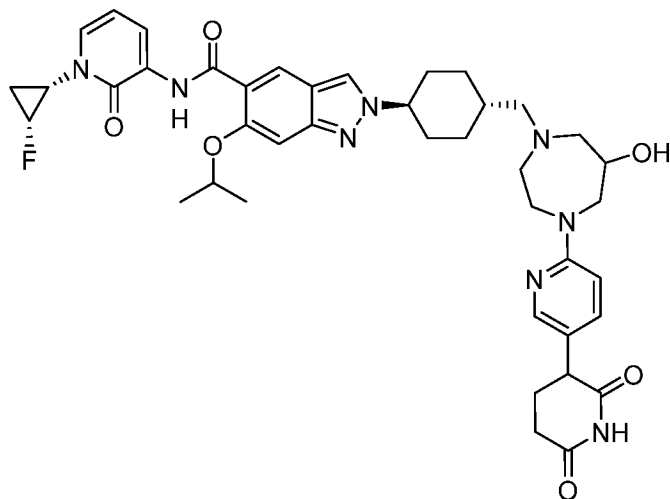
Соединение Примера 119 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1*r*,4*S*)-4-((4-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-фтортиридин-2-ил)-6-гидрокси-1,4-дизапан-1-ил)метил)циклогексил)-*N*-(1-((1*S*,2*R*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидроотиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,86 (с, 2H), 8,71 (уш.с., 1H), 8,58 (с, 1H), 8,54 – 8,50 (м, 2H), 7,85 (уш.с., 1H), 7,48 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,32 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,14 (уш.с., 1H), 5,17 – 4,93 (м, 2H), 4,53 – 4,37 (м, 2H), 4,10 – 3,35 (м, 10H), 3,25 – 2,96 (м, 2H), 2,73 – 2,53 (м, 2H), 2,36 – 1,87 (м, 9H), 1,69 – 1,54 (м, 2H), 1,53 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,39 – 1,28 (м, 2H). ЖХМС (ЭС $^+$): m/z 787,22 [M + H] $^+$.

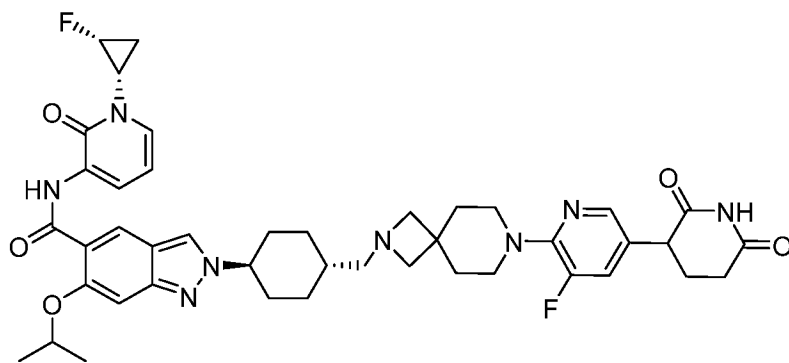
Соединение Примера 120 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1r,4S)-4-((4-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)тиридин-2-ил)-6-гидрокси-1,4-дiazепан-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиперидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 9,08 – 8,76 (уш.с., 1H), 8,64 – 8,50 (м, 3H), 8,03 – 7,93 (м, 1H), 7,58 – 7,48 (м, 1H), 7,40 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,04 – 6,82 (м, 1H), 6,32 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,68 (уш.с., 1H), 5,18 – 4,94 (м, 2H), 4,55 – 4,36 (уш.с., 3H), 4,12 – 3,72 (уш.с., 5H), 3,49 – 2,93 (м, 7H), 2,68 (уш.с., 1H), 2,56 (уш.с., 1H), 2,21 (уш.с., 3H), 2,04 – 1,82 (уш.с., 5H), 1,69 – 1,57 (м, 2H), 1,55 (д, $J=7,2$ Гц, 6H), 1,35 – 1,27 (м, 2H). ЖХМС (ЭС $^+$): m/z 769,25 [M + H] $^+$

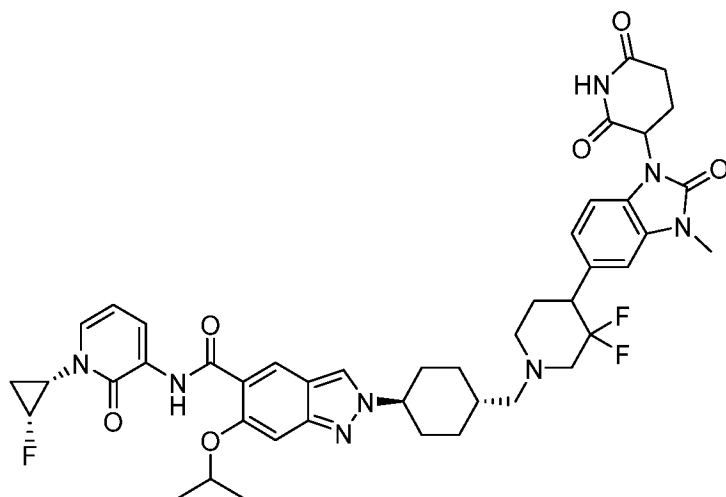
Соединение Примера 121 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1r,4S)-4-((7-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-фтортиридин-2-ил)-2,7-дiazастиро[3,5]нонан-2-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиперидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,87 (с, 2H), 9,61 (уш.с., 1H), 8,51-8,60 (м, 3H), 7,88 (с, 1H), 7,46 (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,30 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,99-5,17 (м, 2H), 4,46-4,58 (м, 1H), 3,83-4,12 (м, 5H), 3,18-3,46 (м, 7H), 2,55-2,69 (м, 2H), 2,18-2,26 (м, 3H), 1,89-1,95 (м, 8H), 1,27-1,58 (м, 12H). ЖХМС (ЭС^+): m/z 797,56 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

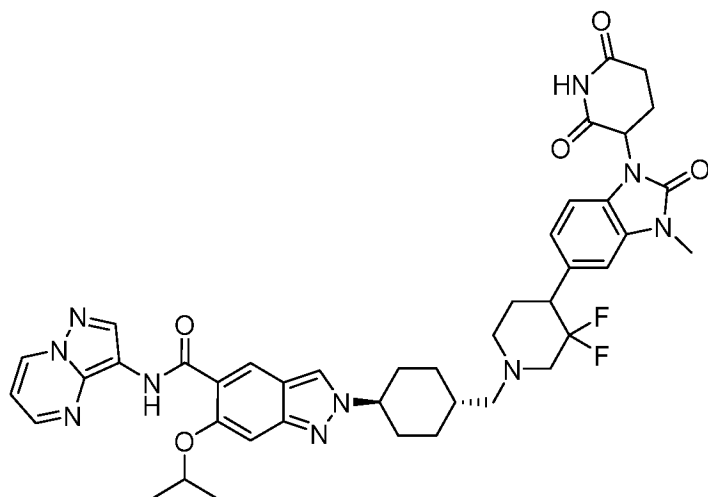
Соединение Примера 122 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1r,4S)-4-((4-(1-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,3-дифтортиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

ЖХМС (ЭС^+): m/z 843,20 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- D_6) δ 11,10 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,57 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 8,52 (дд, $J = 7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,15 (уш.с., 1H), 7,08 (уш.с., 1H), 6,99 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,30 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,30-5,45 (м, 1H), 4,97-5,01 (м, 2H), 4,43 (уш.с., 1H), 2,91-3,17 (м, 7H), 2,61-2,72 (м, 3H), 1,91-1,99 (м, 6H), 2,09-1,95 (м, 6H), 1,52-1,65 (м, 2H), 1,44 (д, $J = 8,4$ Гц, 6H), 1,36-1,340 (м, 1H), 1,16-1,19 (м, 3H).

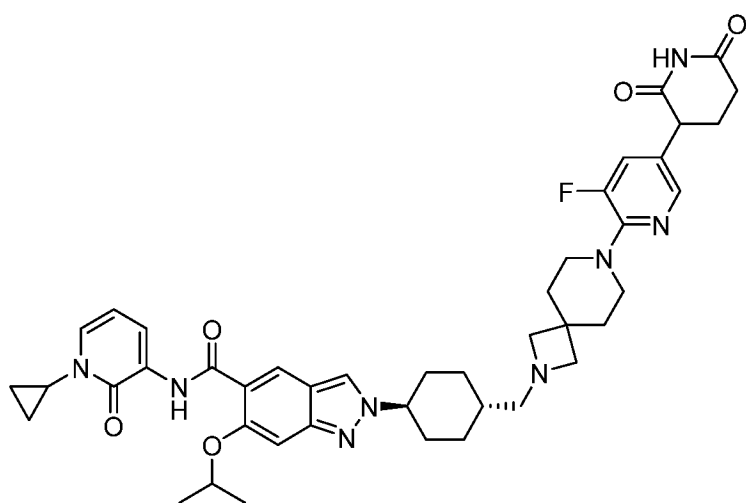
Соединение Примера 123 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1*r*,4*r*)-4-((4-(1-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-3,3-дифтортиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-6-изопропокси-*N*-(тиразола[1,5-*a*]тримидин-3-ил)-2*H*-индазол-5-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,11 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 9,08 (дд, *J* = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,53 (дд, *J* = 4,0, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,10 - 7,09 (м, 2H), 7,06 - 7,03 (м, 1H), 6,96 (т, *J* = 10,0 Гц, 2H), 5,40 - 5,36 (м, 1H), 5,07 - 5,01 (м, 1H), 4,48 (уш.с., 1H), 3,51 (с, 3H), 3,36 (с, 4H), 3,18-3,16 (м, 2H), 2,95 - 2,65 (м, 4H), 2,42 (с, 1H), 2,21 - 2,19 (м, 3H), 2,01 - 1,99 (м, 6H), 1,55 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 809,19 [M + H]⁺.

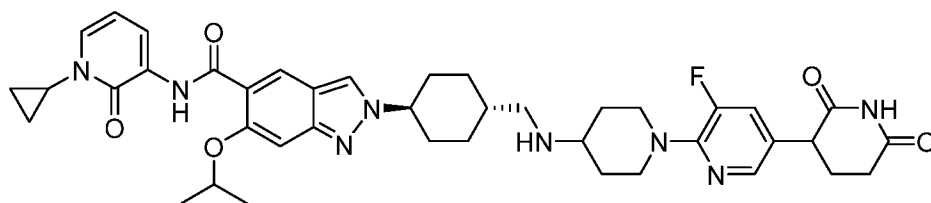
Соединение Примера 124 получали по существу следуя синтезу Примера 113



N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидротиперидин-3-ил)-2-((1*r*,4*r*)-4-((7-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-фтортиридин-2-ил)-2,7-диазастиро[3,5]нонан-2-ил)метил)циклогексил)-6-изопропокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО D₆) δ 10,88 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,58 (дд, *J* = 11,8, 5,8 Гц, 2H), 8,48 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,45-7,48 (м, 1H), 7,29 (дд, *J* = 6,8, 1,6 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,26 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,99-5,03 (м, 1H), 4,45-4,55 (м, 1H), 4,08-4,12 (м, 2H), 3,86-3,95 (м, 3H), 3,46-3,52 (м, 3H), 3,17-3,20 (м, 4H), 2,54-2,55 (м, 2H), 2,18-2,22 (м, 3H), 1,89-1,99 (м, 8H), 1,60 (уш.с., 2H), 1,52 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,24-1,26 (м, 2H), 1,04-1,05 (м, 2H), 0,90-0,91 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 779,51 [M + H]⁺

Соединение Примера 125 получали по существу следуя синтезу Примера 113

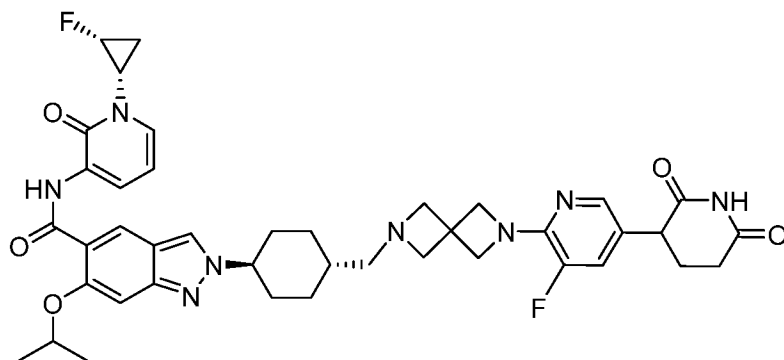


N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидротиперидин-3-ил)-2-((1*r*,4*r*)-4-(((1-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-фтортиридин-2-ил)типеридин-4-ил)амино)метил)циклогексил)-6-

изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,85 (с, 2H), 8,55 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 8,48 (дд, *J* = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,43 (дд, *J* = 14,4, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (дд, *J* = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,25 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,99-4,97 (м, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 3,90-3,82 (м, 3H), 3,51-3,48 (м, 1H), 2,95-2,89 (м, 3H), 2,69-2,63 (м, 5H), 2,17-2,14 (м, 1H), 1,99 (д, *J* = 4,0 Гц, 2H), 1,97-1,88 (м, 7H), 1,52 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,48 (с, 1H), 1,17-1,14 (м, 2H), 1,05-1,03 (м, 2H), 1,02-0,98 (м, 2H), 0,92-0,90 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 753,54 [M + H]⁺.

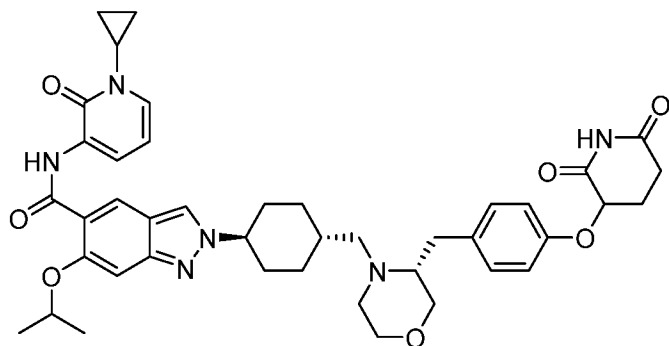
Соединение Примера 126 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1r,4S)-4-((6-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-фтортиридин-2-ил)-2,6-диазастро[3,3]гептан-2-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,87 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,51 (дд, *J* = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,36 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,30 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,16 – 4,92 (м, 2H), 4,46 – 4,35 (м, 1H), 4,13 (с, 4H), 3,80 (дд, *J* = 12,4, 4,8 Гц, 1H), 3,42 – 3,48 (м, 5H), 2,51 – 2,68 (м, 3H), 2,41 (уш.с., 1H), 2,25 – 2,15 (м, 3H), 2,01 – 1,91 (м, 5H), 1,68 – 1,54 (м, 2H), 1,52 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,49 – 1,38 (м, 2H), 1,12 – 1,16 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 769,68 [M + H]⁺.

Соединение Примера 127 получали по существу следуя синтезу Примера 113

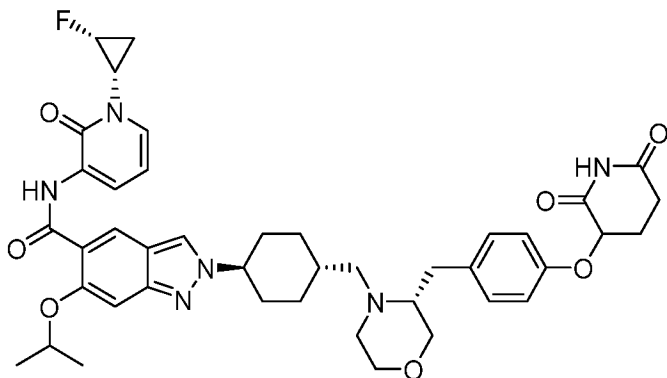


N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-2-((1S,4r)-4-(((3S)-3-(4-((2,6-диоксотиперидин-3-ил)окси)бензил)морфолино)метил)циклогексил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,89 (с, 2H), 8,56 (д, *J* = 9,2 Гц, 2H), 8,48 (дд, *J* =

7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (дд, $J = 6,8, 1,6$ Гц, 2H), 7,24 (с, 2H), 7,12 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,02 (уш.с., 2H), 6,94 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,25 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,20 - 5,10 (м, 1H), 4,99 - 4,98 (м, 1H), 4,50 - 4,45 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,51 - 3,47 (м, 1H), 3,40 - 3,32 (м, 2H), 2,71 - 2,51 (м, 7H), 2,44 - 1,75 (м, 8H), 1,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,14 - 1,02 (м, 4H), 0,92 - 0,90 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 751,24 [M + H]⁺..

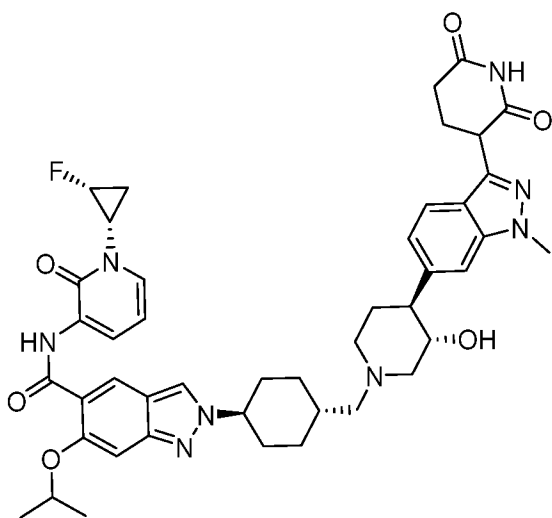
Соединение Примера 128 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1R,4S)-4-(((3R)-3-(4-((2,6-диоксотиперидин-3-ил)окси)бензил)морфолино)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,88 (с, 2H), 8,57 - 8,48 (м, 3H), 7,40 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,12 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,32 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,14 - 4,97 (м, 3H), 4,42 (уш.с., 1H), 3,60 (уш.с., 2H), 3,46 - 3,38 (м, 2H), 3,32 - 3,25 (м, 1H), 2,89 - 2,46 (м, 7H), 2,23 - 2,12 (м, 6H), 2,05 - 1,86 (м, 4H), 1,68 - 1,56 (м, 2H), 1,52 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,15 - 1,05 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 769,62 [M + H]⁺.

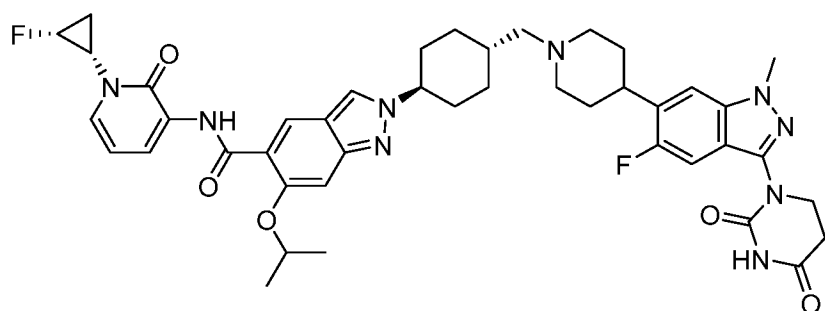
Соединение Примера 129 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1S,4S)-4-(((3S,4S)-4-(3-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидрокси-2,6-диоксотиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,88 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 8,84 (уш.с., 1H), 8,60 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,51 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,40 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,32 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,69 – 5,38 (м, 1H), 5,16 – 4,94 (м, 2H), 4,52 (уш.с., 1H), 4,39 – 4,32 (м, 1H), 4,06 – 3,97 (м, 3H), 3,56 (уш.с., 4H), 3,16 (уш.с., 3H), 2,86 – 2,56 (м, 2H), 2,47 – 2,10 (м, 5H), 2,08 – 1,86 (м, 7H), 1,69 – 1,53 (м, 2H), 1,52 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,38 – 1,20 (м, 2H). ЖХМС (ЭС^+): m/z 807,25 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

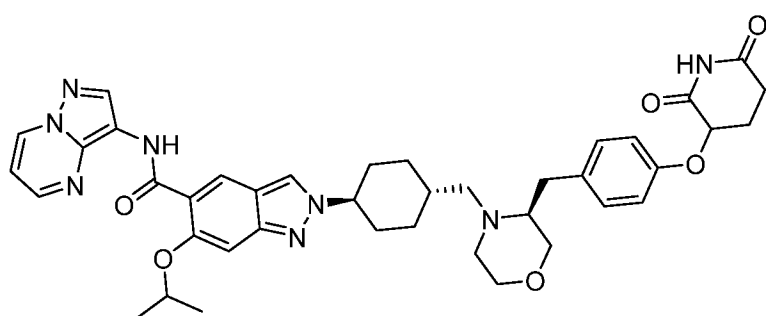
Соединение Примера 130 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиазидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,88 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 8,91 (уш.с., 1H), 8,59 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,52 (дд, $J = 7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,40-7,49 (м, 3H), 7,23 (с, 1H), 6,31 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,18-5,00 (м, 2H), 4,50 (уш.с., 1H), 4,02 (с, 3H), 3,89 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,45-3,48 (м, 3H), 3,17-3,22 (м, 3H), 3,09 (уш.с., 2H), 2,74 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,98-2,33 (м, 11H), 1,70-1,52 (м, 8H), 1,29-1,32 (м, 2H). ЖХМС (ЭС^+): m/z 810,14 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

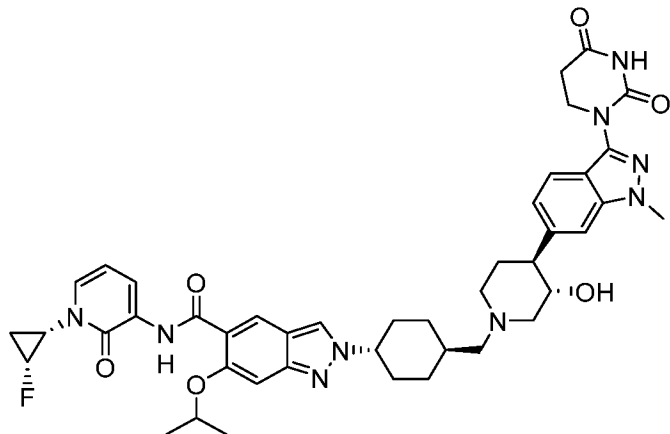
Соединение Примера 131 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1R,4r)-4-(((3R)-3-(4-((2,6-диоксотиперидин-3-ил)окси)бензил)морфолино)метил)циклогексил)-6-изопропокси-N-(тиразоло[1,5-a]тримидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,91 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,07 (дд, $J = 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,62 – 8,52 (м, 3H), 7,28 (с, 1H), 7,13 – 6,93 (м, 5H), 5,16 – 5,02 (м, 2H), 4,45 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,41 – 3,25 (м, 2H), 2,90 – 2,50 (м, 7H), 2,29 – 1,89 (м, 10H), 1,61 – 1,66 (м, 1H), 1,55 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,15 (м, 2H). ЖХМС (ЭС^+): m/z 735,58 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

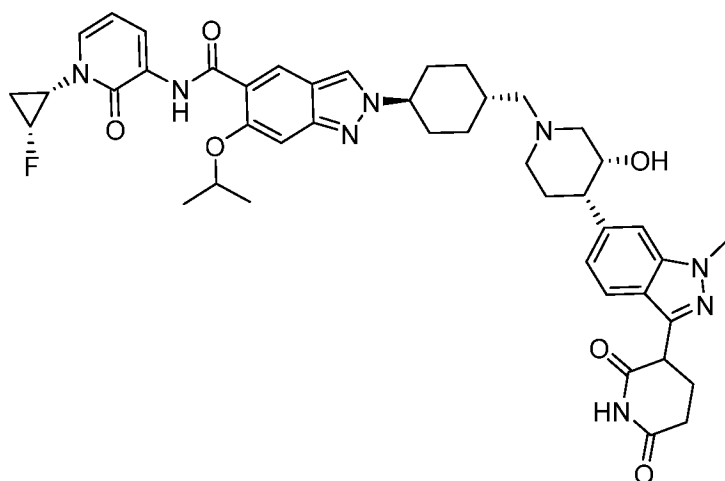
Соединение Примера 132 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1S,4S)-4-(((3S,4S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидротриимидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидрокситиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротриидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,88 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,52 (дд, $J = 7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,41 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,07 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,35 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,95-5,12 (м, 2H), 3,89-3,97 (м, 5H), 3,80-3,82 (м, 1H), 3,43-3,48 (м, 1H), 2,90-3,20 (м, 2H), 2,53-2,79 (м, 4H), 2,10-2,50 (м, 5H), 1,93-2,17 (м, 5H), 1,57-1,89 (м, 3H), 1,50-1,52 (м, 8H), 1,17-1,24 (м, 3H). ЖХМС (ЭС $^+$): m/z 808,71 [M + H] $^+$

Соединение Примера 133 получали по существу следуя синтезу Примера 113

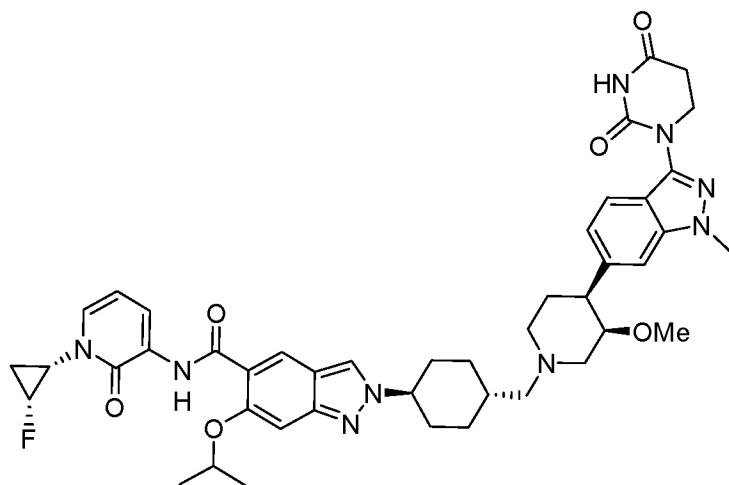


2-((1R,4S)-4-(((3R,4S)-4-(3-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидрокситиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротриидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 11,88 (уш.с., 1H), 10,89 (с, 2H), 8,57 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,52 (дд, $J = 7,2, 1,6$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40 (дд, $J = 6,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,10 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,30 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,00-4,97 (м, 2H), 4,44-

4,50 (м, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 3,99-3,96 (м, 4H), 3,83 (уш.с., 1H), 3,50-3,46 (м, 1H), 2,98 (д, $J = 10,4$ Гц, 2H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,53-2,50 (м, 2H), 2,36-2,32 (м, 8H), 2,23-2,19 (м, 3H), 2,06-2,04 (м, 2H), 1,52-1,50 (м, 10H), 1,15-1,10 (м, 2H). ЖХМС (ЭС+): m/z 807,64 $[M+H]^+$

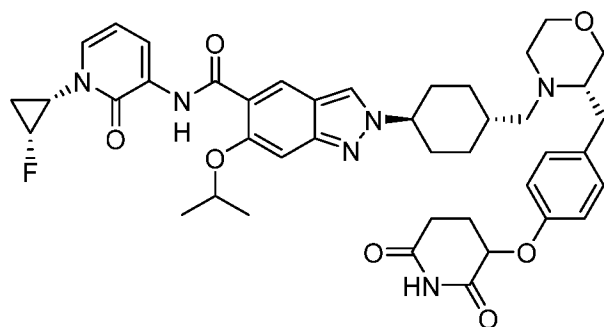
Соединение Примера 134 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1R,4S)-4-(((3R,4S)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-метокситиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,85 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 8,95 (уш.с., 1H), 8,59 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,52 (дд, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,15 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,31 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,18-5,00 (м, 2H), 4,58-4,46 (м, 1H), 3,99-3,88 (м, 7H), 3,48-3,43 (м, 2H), 3,24-3,12 (м, 7H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,75 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,54-2,51 (м, 1H), 2,33-2,20 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 6H), 1,52-1,32 (м, 10H). ЖХМС (ЭС-): m/z 820,25 $[M-H]^-$

Соединение Примера 135 получали по существу следуя синтезу Примера 113

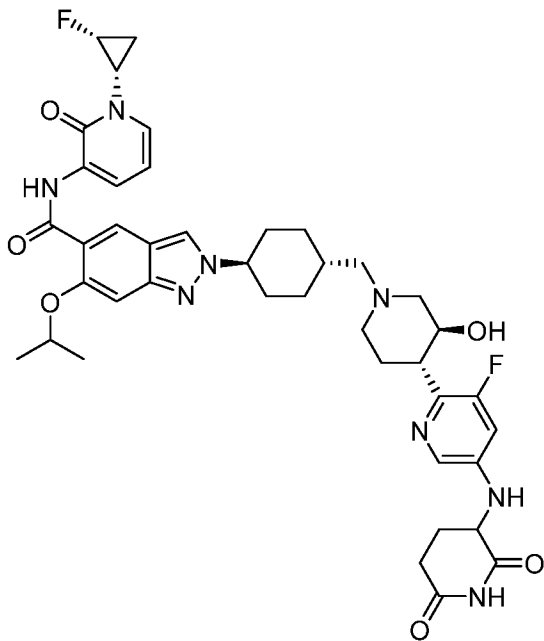


2-((1S,4S)-4-(((3S)-3-(4-((2,6-диокситиперидин-3-ил)окси)бензил)морфолино)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,57-8,51 (м, 3H), 7,40 (д,

$J = 6,0$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,12 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,32 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,14-5,13 (м, 1H), 5,01-4,97 (м, 2H), 4,50-4,30 (м, 1H), 3,72-3,69 (уш.с., 2H), 3,54-3,38 (м, 2H), 3,32-3,25 (м, 2H), 2,88 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,71-2,51 (м, 5H), 2,22-2,12 (м, 6H), 2,20-2,02 (м, 1H), 1,93-1,88 (м, 3H), 1,63-1,50 (м, 9H), 1,49-1,33 (м, 2H). ЖХМС (ЭС+): m/z 769,68 $[M+H]^+$

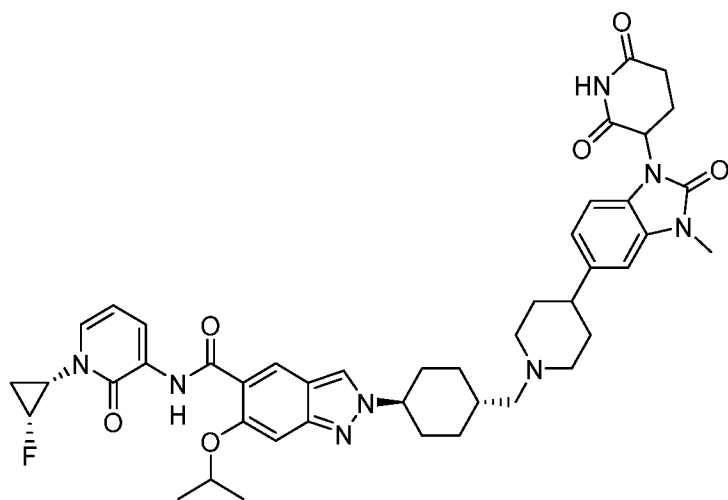
Соединение Примера 136 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1S,4S)-4-(((3S,4S)-4-(5-((2,6-диоксотиперидин-3-ил)амино)-3-фтортиридин-2-ил)-3-гидрокси-типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиперидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,50-8,59 (м, 3H), 7,93 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,90 (дд, $J = 12,8, 2,0$ Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,31 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,97-5,00 (м, 3H), 4,47-4,48 (м, 2H), 4,10-4,11 (м, 1H), 3,47-3,60 (м, 3H), 2,98-3,09 (м, 4H), 2,74-2,88 (м, 1H), 2,58-2,68 (м, 2H), 1,93-2,21 (м, 10 H), 1,45-1,52 (м, 8H), 1,26-1,29 (м, 2H). ЖХМС [ES+]: m/z 787,65 $[M+H]^+$

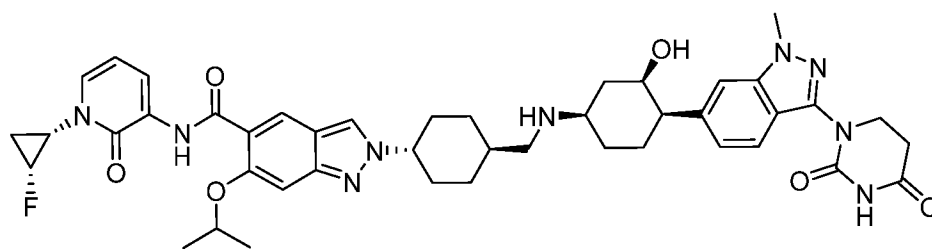
Соединение Примера 137 получали по существу следуя синтезу Примера 113



*2-((1*r*,4*S*)-4-((4-(1-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-*N*-(1-((1*S*,2*R*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид*

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,10 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,84 (уш.с., 1H), 8,59 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,52 (дд, *J* = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,04-7,09 (м, 2H), 6,93 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,31 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,34-5,39 (м, 1H), 5,01-5,20 (м, 1H), 4,50 (уш.с., 1H), 3,66 (д, *J* = 11,6 Гц, 2H), 3,35-3,46 (м, 4H), 3,02-3,15 (м, 4H), 2,87-2,91 (м, 2H), 2,54-2,68 (м, 3H), 2,20-2,23 (м, 2H), 1,75-2,15 (м, 10H), 1,35-1,70 (м, 8H), 1,20-1,34 (м, 2H). ЖХМС (ЭС+): *m/z* 807,77 [M + H]⁺

Соединение Примера 138 получали по существу следуя синтезу Примера 113

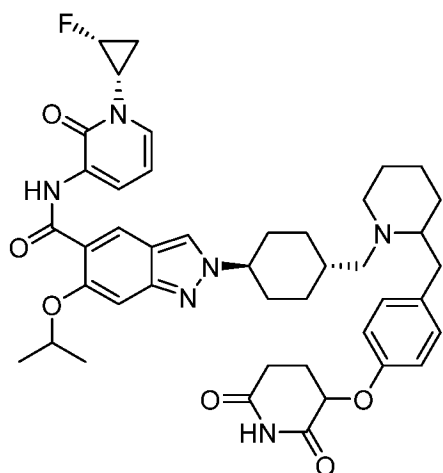


*2-((1*R*,4*S*)-4-(((1*R*,3*R*,4*R*)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидротриимидин-1(2*H*)-ил)-1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-3-гидроксициклогексил)амино)метил)циклогексил)-*N*-(1-((1*S*,2*R*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид*

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,98 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 8,58 (с, 2H), 8,51 (дд, *J* = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 8,23 (уш.с., 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,32 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,23 (с, 1H), 5,01-4,96 (м, 2H), 4,48 (уш.с., 1H), 4,13 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,91 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,65-3,46 (м, 2H), 3,01-2,97 (м, 3H), 2,76 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,54-2,50 (м, 1H), 2,26-2,20 (м, 5H), 1,97-1,91 (м, 5H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,67-1,65 (м, 2H), 1,51 (д, *J* = 3,6 Гц, 6H), 1,29-1,24 (м, 2H). ЖХМС (ЭС+): *m/z* 822,88

[M + H]⁺

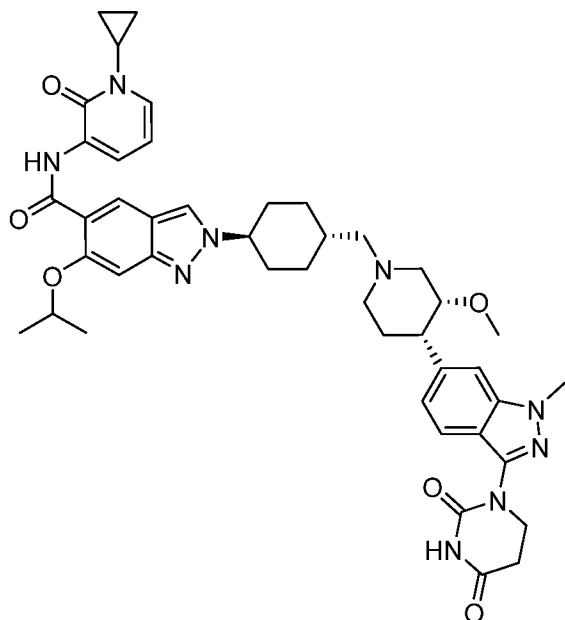
Соединение Примера 139 получали по существу следуя синтезу Примера 113



*2-((1*r*,4*S*)-4-((2-(4-((2,6-диоксотиперидин-3-ил)окси)бензил)типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-*N*-(1-((1*S*,2*R*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-6-изопропокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид*

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,88 (д, *J* = 4,4 Гц, 2H), 8,56 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 8,52 (дд, *J* = 7,4, 1,4 Гц, 2H), 7,41 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,11 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,93 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,32 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,13-4,98 (м, 3H), 4,56-4,52 (м, 1H), 3,46-3,12 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 2H), 2,76-2,54 (м, 5H), 2,39-2,14 (м, 6H), 2,12-2,09 (м, 4H), 1,60-1,41 (м, 13H), 1,41-1,10 (м, 4H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 766,96 [M+H]⁺

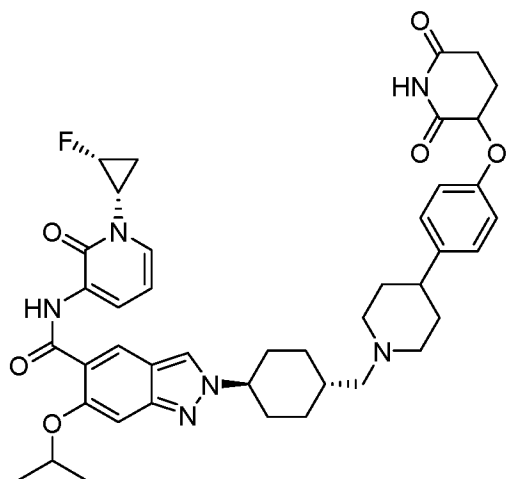
Соединение Примера 140 получали по существу следуя синтезу Примера 113



**N*-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-2-((1*R*,4*r*)-4-(((3*R*,4*S*)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидротриримидин-1(2*H*)-ил)-1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-3-метокситиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-6-изопропокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид*

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,89 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,56 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 8,48 (дд, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,28 (дд, $J = 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,11 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,25 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,99-4,98 (м, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,90 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,32 (с, 1H), 3,06 (с, 4H), 2,82-2,80 (м, 1H), 2,74 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,20-1,92 (м, 11H), 1,64-1,53 (м, 2H), 1,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,12-1,02 (м, 4H), 0,92-0,90 (м, 2H). ЖХМС (ЭС+): m/z 804,72 $[\text{M} + \text{H}]^+$

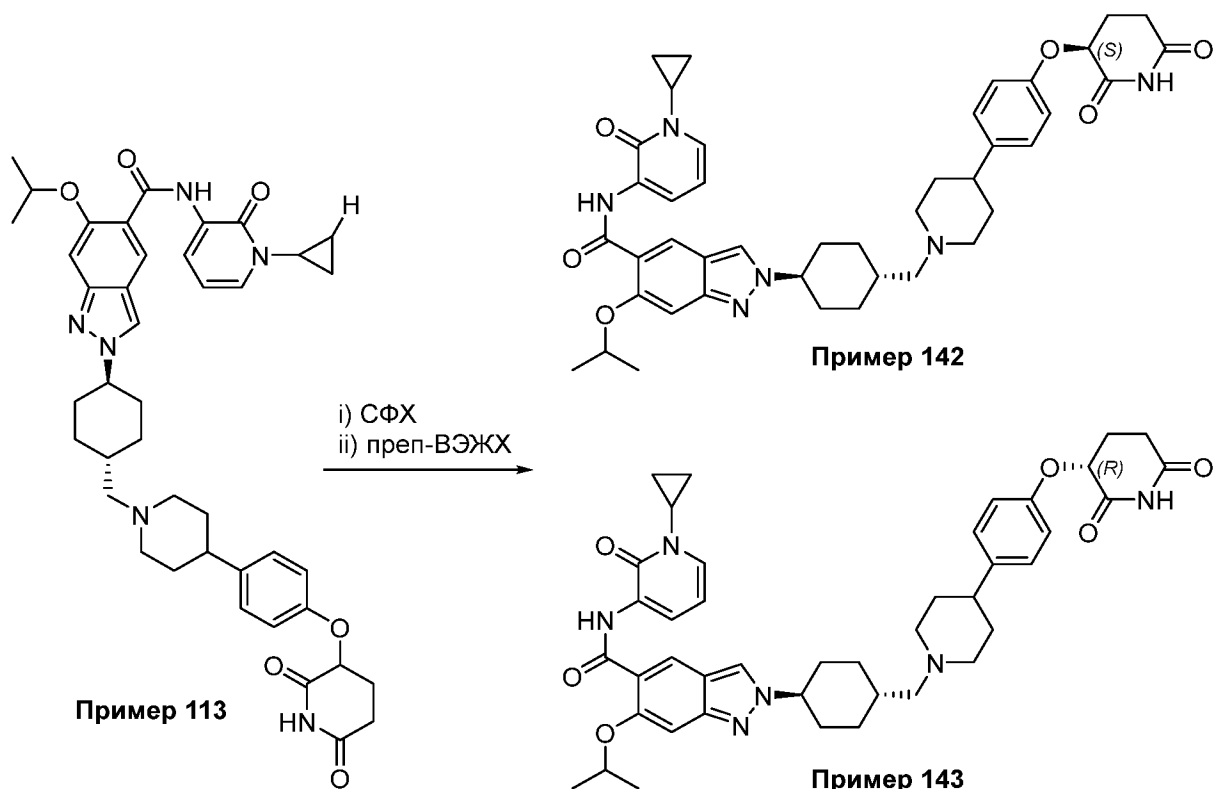
Соединение Примера 141 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1r,4S)-4-((4-(4-((2,6-диоксотиперидин-3-ил)окси)фенил)типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,93 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,88 (уш.с., 1H), 8,60 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,52 (дд, $J = 7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,30-7,16 (м, 3H), 7,00 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,31 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,15-4,97 (м, 3H), 4,49 (уш.с., 1H), 3,64 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 3,30-2,95 (м, 5H), 2,72-2,58 (м, 4H), 2,22-2,14 (м, 4H), 2,10 (уш.с., 8H), 1,70-1,40 (м, 8H), 1,30-1,24 (м, 2H). ЖХМС (ЭС+): m/z 753,79 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Синтез соединения Примера 142 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-((1S,4r)-4-((4-(4-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид и Примера 143 N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-(((1R,4r)-4-((4-(4-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид



Пример 113 (0,200 г) разделяли с помощью СФХ, получая индивидуальный стереоизомер. Во время разделения СФХ фракции собирали в буфере ТФК, чтобы избежать раскрытия глутаримидного кольца, поскольку метод разделения СФХ включал использование основной добавки. Абсолютная конфигурация обоих стереоизомеров не определена. Элюирующийся первым из СФХ пик (**Пример 142**) был произвольно отнесен к *S*-изомеру, и элюирующийся вторым пик (**Пример 143**) был произвольно отнесен к *R*-изомеру. Фракции с СФХ дополнительно очищали преп-ВЭЖХ для удаления соли трифторацетата аммония.

Условия препаративной СФХ:

Колонка/размеры	: R, R-WHELK-01 (30x250) мм, 5мк
% СО	: 50 %
% Со-растворитель (1:1)	: 50 % (0,2% 7N аммиак в метаноле в ACN: IPA)
Общий поток	: 120 г/мин
Противодавление	: 00 бар
Температура	: 30°C
УФ	: 330 нм
Растворимость	: MeOH+ТГФ+ACN

Преп. ВЭЖХ условия:

Колонка/размеры	: SUNFIRE C18 (19*150, 5мкм)
-----------------	------------------------------

Подвижная фаза А	: 0,05% ТФК в воде
Подвижная фаза В	: 100% АСН
Градиент (Время/%В)	: 0/15,2/15,13/39,2,13,1/98,16/98,16,1/15,18/15
Скорость потока	: 17 мл/мин
Раствор	: ТГФ+АСН+Н ₂ О

Пример 142:

ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 735,74 [M+H]⁺

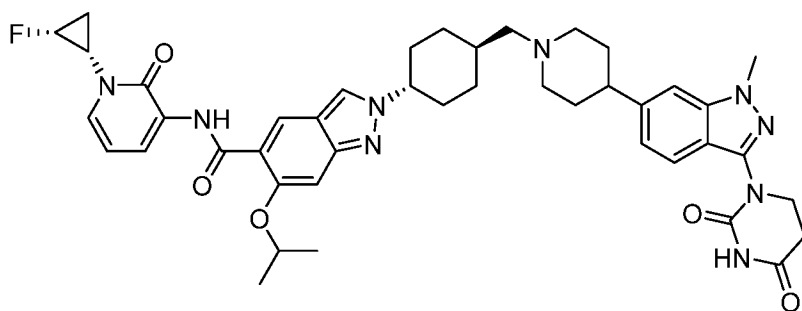
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,93-10,89 (м, 2H), 8,83 (уш.с., 1H), 8,59-8,55 (м, 2H), 8,48 (дд, *J* = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, *J* = 7,0, 1,4 Гц, 1H), 7,23-7,21 (м, 1H), 7,17 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,09-6,96 (м, 2H), 6,26 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,19-5,15 (м, 1H), 5,01-4,98 (м, 1H), 4,42-4,52 (м, 1H), 3,65-3,50 (м, 2H), 3,49-3,46 (м, 1H), 2,95-3,05 (м, 4H), 2,72-2,69 (м, 1H), 2,62 (д, *J* = 4,4 Гц, 2H), 2,22-2,14 (м, 4H), 1,97-1,91 (м, 9H), 1,52 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,30-1,24 (м, 3H), 1,05-1,04 (м, 2H), 0,91-0,90 (м, 2H).

Пример 143:

ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 735,74 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,93-10,89 (м, 2H), 8,82 (уш.с., 1H), 8,59 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,48 (дд, *J* = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,29 (дд, *J* = 7,0, 1,8 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,17 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,01-6,96 (м, 3H), 6,26 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,19-5,15 (м, 1H), 5,01-4,98 (м, 1H), 4,50 (уш.с., 1H), 3,66-3,63 (м, 2H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,06 (уш.с., 4H), 2,72-2,67 (м, 1H), 2,63-2,51 (м, 2H), 2,22-2,14 (м, 4H), 2,15-1,91 (м, 9H), 1,52 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,30-1,27 (м, 2H), 1,05-1,04 (м, 2H), 0,92-0,90 (м, 2H).

Соединения Примера 144 получали по существу следуя синтезу Примера 47

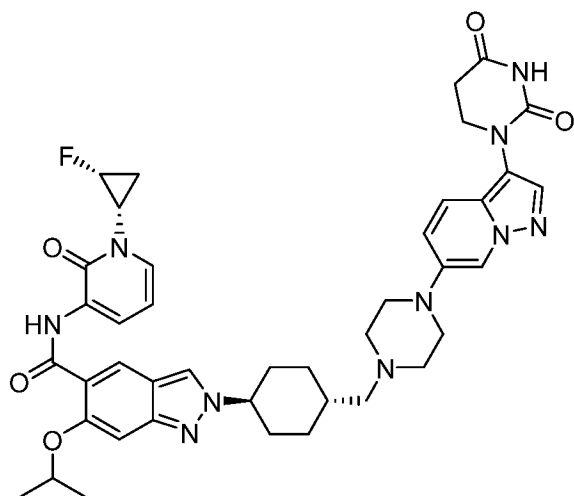


2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидротиримидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиримидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,91 (с, 1H), 8,54 (дд, *J* = 18,2, 7,4 Гц, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,55 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,40 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,05 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,32 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,99 (дд, *J* = 11,6, 5,6 Гц, 2H), 4,44 (с, 1H), 3,97-3,89 (м, 6H),

3,46 (с, 1H), 3,33-3,02 (м, 2H), 3,33-3,02 (м, 3H), 2,23-2,03 (м, 4H), 2,03-1,59 (м, 12H), 1,51 (дд, $J = 5,6, 2,0$ Гц, 7H), 1,14 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H). ЖХМС (ЭС+): m/z 792,64[M + H]⁺

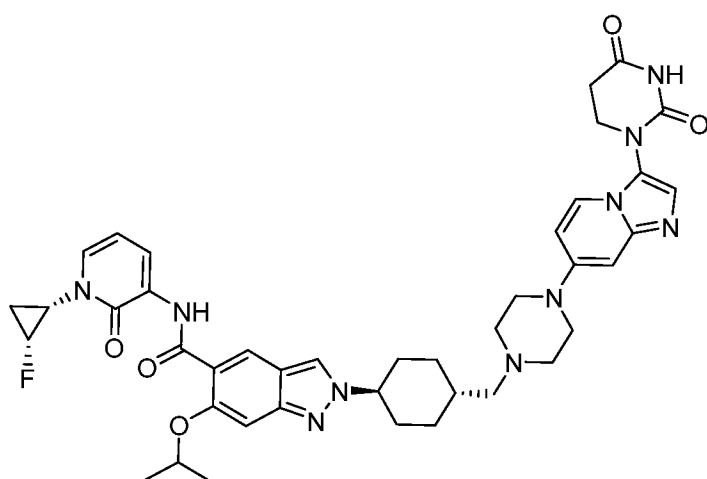
Соединения Примера 145 получали по существу следуя синтезу Примера 47



2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидротиримидин-1(2H)-ил)тиразоло[1,5-а]тиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиримидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,90 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,52 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,47 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,30 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,13 – 4,97 (м, 2H), 4,46 – 4,44 (м, 1H), 3,74 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,48 – 3,46 (м, 1H), 3,32 – 3,12 (м, 4H), 2,78 – 2,74 (м, 2H), 2,55 – 2,50 (м, 4H), 2,28 – 2,12 (м, 4H), 2,02 – 1,89 (м, 4H), 1,70 – 1,47 (м, 9H), 1,21 – 1,11 (м, 2H). ЖХМС (ЭС+): m/z 779,57 [M + H]⁺

Соединения Примера 146 получали по существу следуя синтезу Примера 47

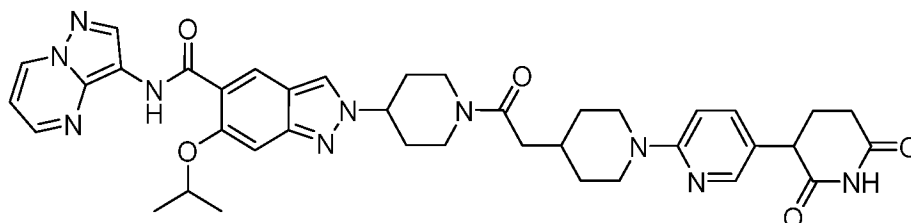


2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидротиримидин-1(2H)-ил)имидазо[1,2-а]тиридин-7-ил)пиперазин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиримидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,60 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,55 (с, 1H),

8,52 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,89 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,32 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,14 – 4,94 (м, 2H), 4,46 - 4,44 (м, 1H), 3,75 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,48 - 3,46 (м, 1H), 3,32 - 3,12 (м, 4H), 2,78 - 2,74 (м, 2H), 2,55 - 2,50 (м, 4H), 2,28 - 2,12 (м, 4H), 2,02 – 1,89 (м, 4H), 1,74 - 1,39 (м, 9H), 1,23 - 1,08 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 779,57 [M + H]⁺

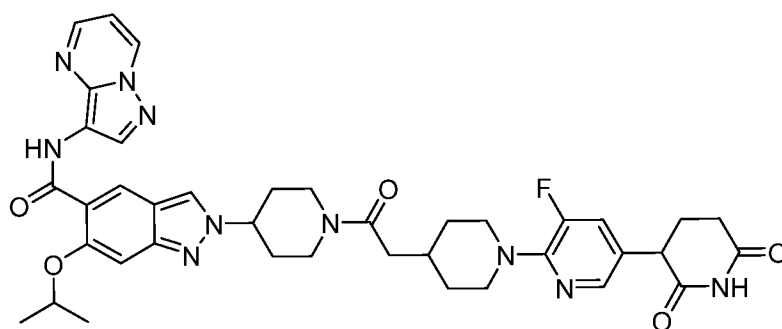
Соединения Примера 147 получали по существу следуя синтезу Примера 62



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)тиридин-2-ил)типеридин-4-ил)ацетил)типеридин-4-ил)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]тимидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ : 10,80 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,07 (кв., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,62 (д, $J = 3,3$ Гц, 2H), 8,53 (кв., 1H), 7,94 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,36 (кв., 1H), 7,29 (с, 1H), 7,04 (кв., 1H), 6,80 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,04 (м, 1H), 4,76 (м, 1H), 4,57 (м, 1H), 4,26 (м, 2H), 4,09 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 2,80 (м, 3H), 2,66 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,34 (м, 2H), 2,16 (м, 3H), 1,96 (м, 4H), 1,75 (м, 2H), 1,55 (м, 6H), 1,19 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 733,11 [M+H]⁺

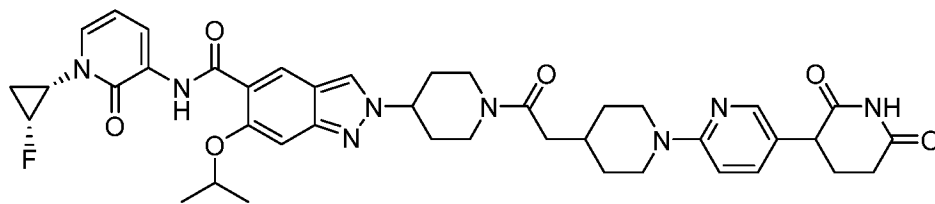
Соединения Примера 148 получали по существу следуя синтезу Примера 62



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-фтортиридин-2-ил)типеридин-4-ил)ацетил)типеридин-4-ил)-6-изопропокси-N-(пиразоло[1,5-а]тимидин-3-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ : 10,85 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,07 (кв., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,62 (д, $J = 2,2$ Гц, 2H), 8,53 (кв., 1H), 7,87 (с, 1H), 7,43 (кв., 1H), 7,30 (с, 1H), 7,04 (кв., 1H), 5,04 (м, 1H), 4,76 (м, 1H), 4,57 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,89 (м, 2H), 3,24 (м, 1H), 2,83 (м, 4H), 2,69 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,20 (м, 3H), 1,98 (м, 4H), 1,78 (м, 2H), 1,55 (м, 6H), 1,30 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 751,17 [M+H]⁺

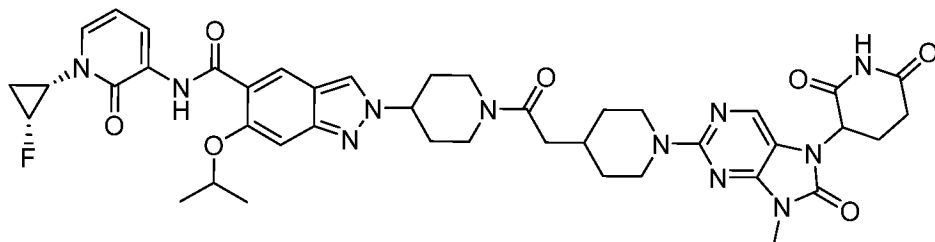
Соединения Примера 149 получали по существу следуя синтезу Примера 62



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)тиридин-2-ил)типеридин-4-ил)ацетил)типеридин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,80 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 8,57 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 8,52 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,40 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,80 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,17 – 4,92 (м, 2H), 4,83 – 4,76 (м, 1H), 4,59 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,34 – 4,26 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 4,09 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,76 – 3,68 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,33 (уш.с., 1H), 2,84 – 2,56 (м, 5H), 2,36 (м, 2H), 2,23 – 2,11 (м, 3H), 2,04 – 1,86 (м, 4H), 1,82 – 1,56 (м, 4H), 1,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,49 – 1,38 (м, 1H), 1,28 – 1,14 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 767,39 [M + H]⁺.

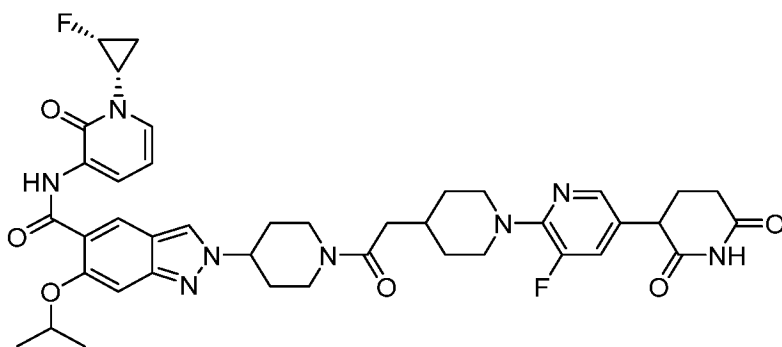
Соединения Примера 150 получали по существу следуя синтезу Примера 62



2-(1-(2-(1-(7-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)типеридин-4-ил)ацетил)типеридин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 11,11 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 8,58 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 8,51 (дд, $J = 7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,40 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,51 (дд, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 1H), 6,30 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,32-5,34 (м, 1H), 5,01-5,18 (м, 2H), 4,75 (уш.с., 1H), 4,57 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 3,99-4,05 (м, 2H), 3,45-3,99 (м, 1H), 3,24-3,45 (м, 4H), 2,54-2,94 (м, 7H), 2,34 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,16 (уш.с., 2H), 2,01-2,07 (м, 4H), 1,77 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,50-1,52 (м, 8H), 1,16-1,19 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 838,37 [M + H]⁺.

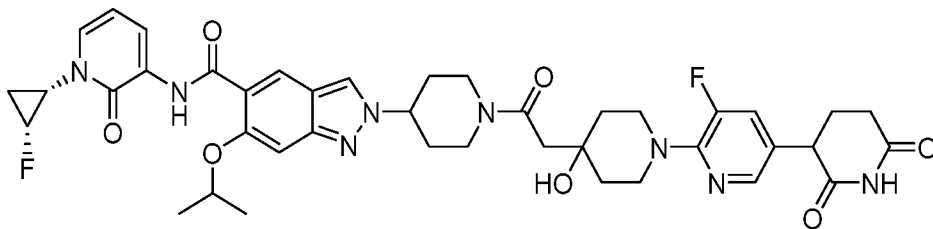
Соединения Примера 151 получали по существу следуя синтезу Примера 62



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-фтортиридин-2-ил)типеридин-4-ил)ацетил)типеридин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиперидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,85 (с, 2H), 8,59 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 8,52 (дд, $J = 7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,45 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,30 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,18 – 4,95 (м, 2H), 5,0 – 4,97 (м, 1H), 4,60 - 4,51 (м, 1H), 3,94 - 3,92 (м, 1H), 3,90 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 3,84 (дд, $J = 12,6, 4,6$ Гц, 1H), 3,43 (с, 1H), 3,24 (с, 1H), 2,89 - 2,79 (м, 4H), 2,55 - 2,54 (м, 1H), 2,36 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,19 - 2,16 (м, 3H), 2,01 – 1,97 (м, 4H), 1,78 (д, $J = 11,6$ Гц, 2H), 1,52 - 1,50 (м, 1H), 1,51 - 1,38 (м, 7H), 1,50 - 1,30 (м, 2H). ЖХМС (ЭС^+): m/z 785,18 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

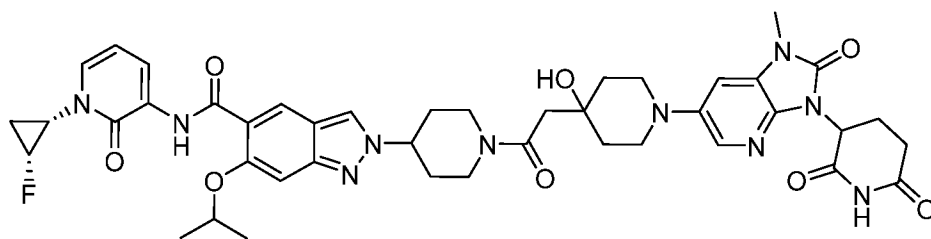
Соединения Примера 152 получали по существу следуя синтезу Примера 62



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-фтортиридин-2-ил)-4-гидрокситиперидин-4-ил)ацетил)типеридин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиперидин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,11 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 8,58 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 8,51 (дд, $J = 7,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,40 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,51 (дд, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 1H), 6,30 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,32-5,34 (м, 1H), 5,01-5,18 (м, 2H), 4,75 (уш.с., 1H), 4,57 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 3,99-4,05 (м, 2H), 3,45-3,99 (м, 1H), 3,24-3,45 (м, 4H), 2,54-2,94 (м, 7H), 2,34 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,16 (уш.с., 2H), 2,01-2,07 (м, 4H), 1,77 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,50-1,52 (м, 8H), 1,16-1,19 (м, 2H). ЖХМС (ЭС^+): m/z 838,37 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

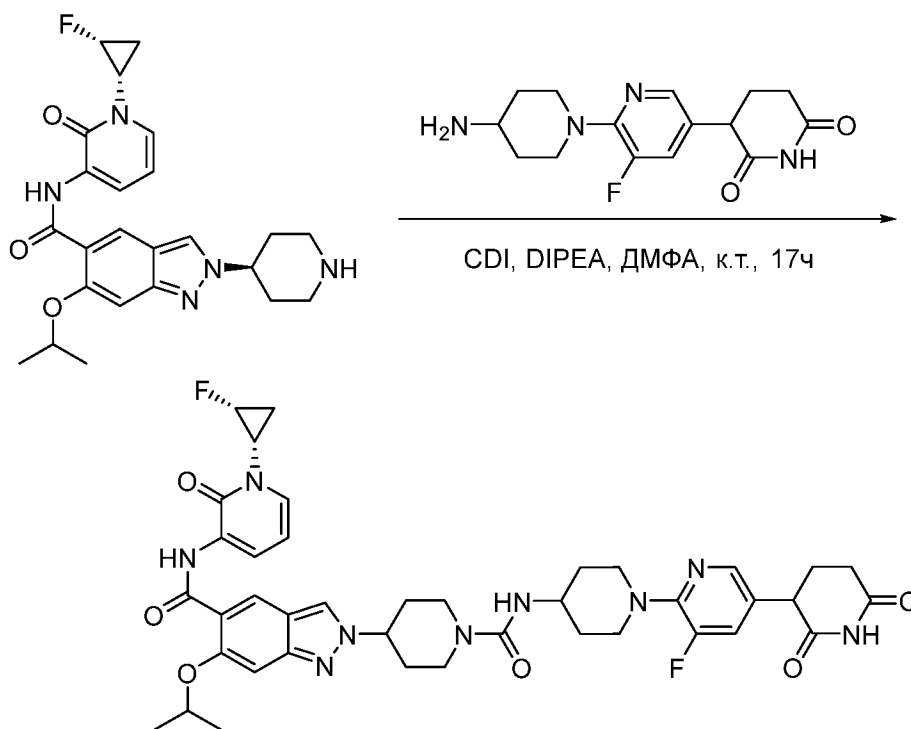
Соединения Примера 153 (5216) получали по существу следуя синтезу Примера 62 (5911)



2-(1-(2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,09 (с, 1H), 10,87 (с, 1H), 8,59 (д, $J = 2,8$ Гц, 2H), 8,52 (дд, $J = 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,32 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,28-5,32 (м, 1H), 5,01- 4,95 (м, 3H), 4,77-4,70 (уш.с., 1H), 4,69 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,46-3,42 (м, 1H), 3,35 (с, 5H), 3,32-3,26 (м, 1H), 3,09 (т, $J = 10,2$ Гц, 2H), 2,94-2,81 (м, 3H), 2,64 -2,51 (м, 3H), 2,16 -2,02 (м, 5H), 1,78 -1,69 (м, 5H), 1,52 -1,45 (м, 7H). ЖХМС (ЭС $^+$): m/z 853,19 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Синтез соединения Примера 154 2-(1-((1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамоил)пиперидин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид



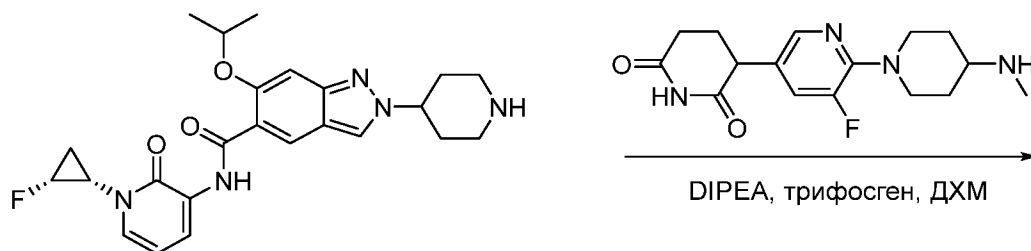
К перемешиваемому раствору N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-5-карбоксамид

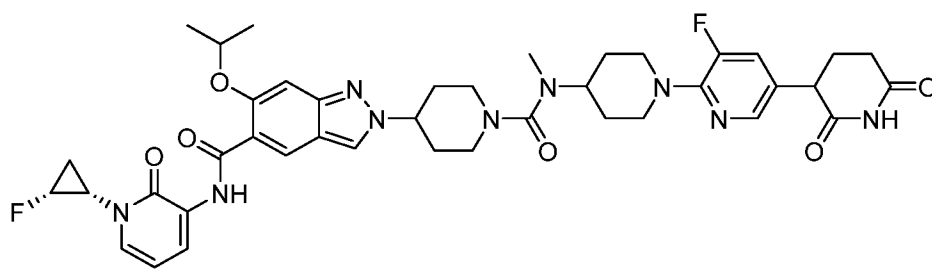
(200 мг, 352,4 мкмоль, ТФК соль) в ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (136,64 мг, 1,06 ммоль, 184,15 мкл) с последующим добавлением ди(имидазол-1-ил)метанон (68,57 мг, 422,88 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли 3-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (177,76 мг, 422,88 мкмоль, ТФК соль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. По завершении реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (300 мг). Полученный неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ, получая 2-(1-((1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамоил)пиперидин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксаимид **Пример 154** (57,5 мг, 68,18 мкмоль, 19,35% выход, в виде формиата) в виде не совсем белого твердого вещества.

Преп. ВЭЖХ условия: Колонка/размеры: LUNA OMEGA PS (19*250); Подвижная фаза А: 0,05 % МК в воде; Подвижная фаза В: 100%ACN (орг); Градиент (Время/%В): 0/10,2/25,15,45/66,15,6/98,18/98,18,1/10,20,5/10; Скорость потока: 17 мл/мин; Раствор : Ацетонитрил + ТГФ + Вода

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,89 (с, 2H), 8,58 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 8,52 (дд, *J* = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,41 (дд, *J* = 8,0, 4,4 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,40 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,30 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,00 - 4,97 (м, 2H), 4,70 - 4,62 (м, 1H), 4,14 (д, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,98 (д, *J* = 12,8 Гц, 2H), 3,90 - 3,82 (м, 1H), 3,68 - 3,62 (м, 1H), 3,46 - 3,52 (м, 1H), 2,96 - 2,69 (м, 4H), 2,67 - 2,66 (м, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,32 (т, *J* = 1,6 Гц, 1H), 2,09 - 2,07 (м, 2H), 1,97 - 1,81 (м, 5H), 1,51 (д, *J* = 4,0 Гц, 6H), 1,38 - 1,44 (м, 4H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 786,06 [M + H]⁺.

Синтез соединения Примера 155 2-(1-((1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамоил)пиперидин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксаимид





В первую круглодонную колбу, к перемешиваемому раствору 3-[5-фтор-6-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-3-пиридил]пиперидин-2,6-диона (0,20 г, 460,42 мкмоль, ТФК соль) в ДХМ (3 мл) добавляли DIPEA (1,19 г, 9,21 ммоль, 1,60 мл) при -10 °С. К холодной реакционной смеси, добавляли трифосген (150,29 мг, 506,46 мкмоль) при -10 °С и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали *при пониженном давлении*, получая ацильный интермедиат. Во вторую круглодонную колбу, к перемешиваемому раствору 6-изопропокси-N-[2-оксо-1-[гас-(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]-2-(4-пиперидил)индазол-5-карбоксамид (208,80 мг, 426,16 мкмоль, HCl соль) в ДХМ (3 мл) добавляли DIPEA (1,19 г, 9,21 ммоль, 1,60 мл) при -10 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при той же температуре. Эту реакционную смесь по каплям добавляли к ацильному интермедиату в первой круглодонной колбе при -10°С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая 2-[1-[[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил]-метил-карбамоил]-4-пиперидил]-6-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]индазол-5-карбоксамид, **Пример 155** (65 мг, 79,40 мкмоль, 17,25% выход,) в виде не совсем белого твердого вещества.

Преп-ВЭЖХ условия:

Колонка/размеры: X-SELECT C18 (19*250, 5мкм)

Подвижная фаза А: 0,1% МК в воде

Подвижная фаза В: Ацетонитрил

Градиент (Время/%В):0/40,1/40,9,27/58,4,9,35/100,13/100,13,10/40,15/40.

Скорость потока: 17 мл/мин

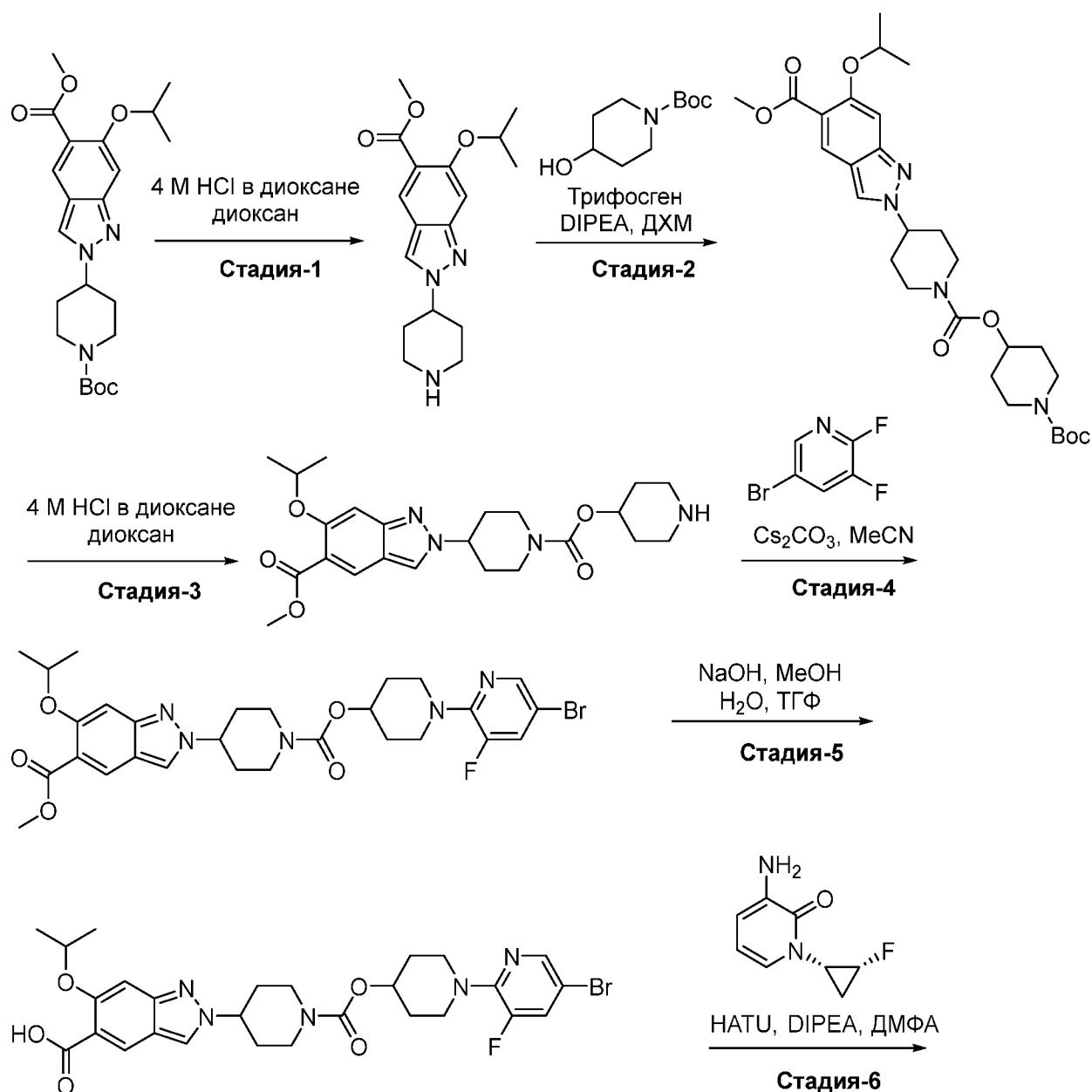
Раствор: АСН+ТГФ

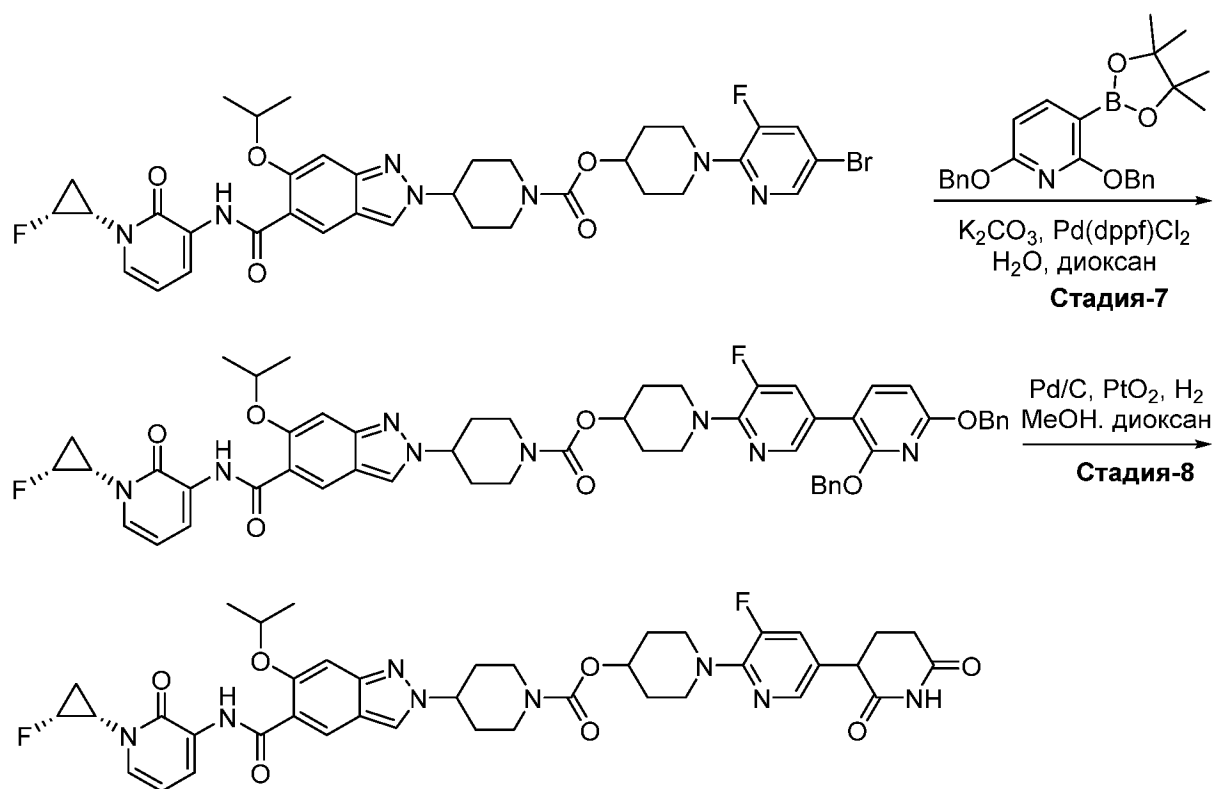
ЖХМС (ЭС+): m/z 800,65 [M + H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,86 (с, 2H), 8,59 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 8,52 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 14,4, 2,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,30

(т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,99-4,97 (м, 2H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,04 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 3,87-3,85 (м, 2H), 3,46-3,45 (м, 2H), 3,32-2,96 (м, 1H), 2,96-2,87 (м, 4H), 2,75 (с, 3H), 2,56-2,55 (м, 1H), 2,18-2,12 (м, 1H), 2,07-2,06 (м, 4H), 1,72-1,69 (м, 2H), 1,52-1,50 (м, 3H), 1,52 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H), 1,47-1,42 (м, 1H), 1,10-0,91 (м, 2H).

Синтез соединения Примера 156 1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил 4-(5-((1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамоил)-6-изопропокси-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат





Стадия-1:

К раствору метил 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)-6-изопропоксииндазол-5-карбоксилата (20 г, 47,90 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (20 мл) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *при пониженном давлении*, получая неочищенный продукт, который растирали с диэтиловым эфиром (200 мл), получая метил 6-изопропокси-2-(4-пиперидил)индазол-5-карбоксилат (16,5 г, 45,90 ммоль, 95,82% выход, HCl соль) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 318,35 [M+H]⁺

Стадия-2:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (6 г, 29,81 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли DIPEA (6,94 г, 53,66 ммоль, 9,35 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли трифосген (5,31 г, 17,89 ммоль) при 0 °С и перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. В отдельную колбу добавляли метил 6-изопропокси-2-(4-пиперидил)индазол-5-карбоксилат (10,55 г, 29,81 ммоль, HCl соль) в ДХМ (100мл) добавляли DIPEA (9,63 г, 74,53 ммоль, 12,98 мл) и перемешивали в течение 1 ч перед медленным добавлением указанного выше раствора при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. По завершении реакции, реакционную смесь гасили с помощью воды (200мл) и экстрагировали ДХМ (3×40мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230-400 меш силикагель, 40-50% этилацетат в

гексане), получая метил 2-[1-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)оксикарбонил]-4-пиперидил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилат (5,6 г, 7,63 ммоль, 25,59% выход) в виде бледно-желтой смолы. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 545,30 [M+H]⁺

Стадия-3:

К раствору метил 2-[1-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)оксикарбонил]-4-пиперидил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилата (150 мг, 275,41 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (3 мл) при 0 °С и реакцию смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *при пониженном давлении*, получая неочищенный продукт, который растирали с диэтиловым эфиром (50 мл), получая метил 6-изопропокси-2-[1-(4-пиперидилоксикарбонил)-4-пиперидил]индазол-5-карбоксилат (80 мг, 162,35 мкмоль, 58,95% выход, HCl соль) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 445,51 [M+H]⁺

Стадия-4:

К перемешиваемому раствору метил 6-изопропокси-2-[1-(4-пиперидилоксикарбонил)-4-пиперидил]индазол-5-карбоксилата (310 мг, 644,51 мкмоль, HCl соль) в MeCN (8 мл) добавляли карбонат цезия (629,98 мг, 1,93 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли 5-бром-2,3-дифтор-пиридин (150,02 мг, 773,42 мкмоль) и смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (230-400 меш силикагель, 25-30% этилацетата в гексане), получая метил 2-[1-[[1-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]оксикарбонил]-4-пиперидил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилат (176 мг, 243,73 мкмоль, 37,82% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 618,58, 620,56 [M, M+2]⁺

Стадия-5:

К перемешиваемому раствору метил 2-[1-[[1-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]оксикарбонил]-4-пиперидил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоксилата (1,5 г, 2,43 ммоль) в метаноле (60 мл), воде (30 мл) и ТГФ (30 мл) добавляли гидроксид натрия (194,01 мг, 4,85 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции, реакцию смесь концентрировали *при пониженном давлении* и гасили с помощью воды (20 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[1-[[1-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]оксикарбонил]-4-пиперидил]-6-

изопропокси-индазол-5-карбоновую кислоту (1,1 г, 1,69 ммоль, 69,78% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 604,39, 606,40 [M, M+2]⁺

Стадия-6:

К перемешиваемому раствору 2-[1-[[1-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]оксикарбонил]-4-пиперидил]-6-изопропокси-индазол-5-карбоновой кислоты (0,250 г, 413,59 мкмоль) в ДМФА (3,0 мл) добавляли DIPEA (106,91 мг, 827,18 мкмоль, 144,08 мкл) с последующим добавлением 3-амино-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]пиридин-2-она (84,63 мг, 413,59 мкмоль, HCl соль) и HATU (314,52 мг, 827,18 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. По завершении реакции реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл), твердое вещество отфильтровывали, получая неочищенное соединение, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (230-400 меш силикагель, 0-80% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента), получая [1-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил] 4-[6-изопропокси-5-[[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]карбамоил]индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (0,400 г, 395,33 мкмоль, 31,86% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 755,67 [M + H]⁺

Стадия-7:

К перемешиваемому раствору [1-(5-бром-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил] 4-[6-изопропокси-5-[[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]карбамоил]индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 66,26 мкмоль) и 2,6-добензилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (82,95 мг, 198,78 мкмоль) в воде (1 мл) и диоксане (3 мл) добавляли карбонат калия (27,47 мг, 198,78 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут и добавляли Pd(dppf)Cl₂ (2,42 мг, 3,31 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 минут и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Желаемое соединение было [1-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил] 4-[6-изопропокси-5-[[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]карбамоил]индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилатом (50 мг, 22,28 мкмоль, 33,62% выход).

Стадия-8:

К перемешиваемому раствору [1-[5-(2,6-добензилокси-3-пиридил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил] 4-[6-изопропокси-5-[[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]карбамоил]индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (200,00 мг, 207,24 мкмоль) в метаноле (1,5 мл) и диоксане (3,5 мл) добавляли палладий на угле (0,100 г, 939,67 мкмоль) и PtO₂ (0,100 г, 440,37 мкмоль) Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в

течение 48 часов в атмосфере водорода при давлении 150 фунтов на квадратный дюйм. По завершении реакции реакцию смесь фильтровали через слой целита, промывали 10% метанола в ДХМ (100 мл), концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенное соединение очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая [1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил] 4-[6-изопропокси-5-[[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]карбамоил]индазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат **Пример 156** (12,44 мг, 13,52 мкмоль, 6,52% выход, ТФК соль) в виде коричневого твердого вещества .

Преп-ВЭЖХ Условия:

Колонка/размеры: LUNA C18

Подвижная фаза А: 0,1% ТФК В ВОДЕ

Подвижная фаза В: 100% Ацетонитрил

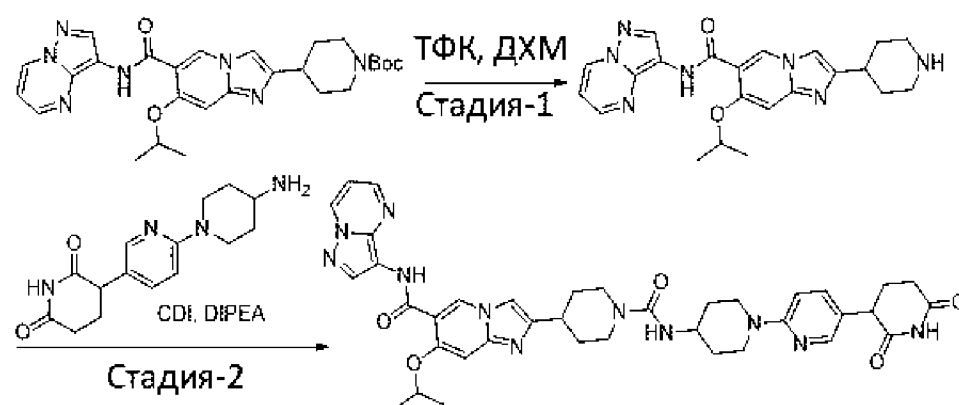
Градиент (Время/%В): 0/20,2/20,6/46,15,25/46,15,26/100,24/100,24,01/20,27/20

Скорость потока: 18 мл/мин

Раствор: Ацетонитрил + ТГФ+Вода

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,86 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,51 (дд, *J* = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,46 (дд, *J* = 14,4, 1,2 Гц, 1H), 7,40 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,21-6,95 (м, 1H), 6,30 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,18-5,00 (м, 2H), 4,86 (уш.с., 1H), 4,18-4,15 (м, 2H), 3,86-3,84 (м, 2H), 3,66-3,64 (м, 1H), 3,46-3,45 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 2H), 3,18-2,97 (м, 2H), 2,65-2,58 (м, 2H), 2,33-1,97 (м, 8H), 1,71-1,50 (м, 10H). ЖХМС (ЭС+): *m/z* 787,11 [M + H]⁺

Синтез соединения Примера 157 2-[1-[[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-4-пиперидил]карбамоил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид



Стадия-1:

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[7-изопропокси-6-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илкарбамоил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

(12,7 г, 24,44 ммоль) в ДХМ (127 мл) добавляли ТФК (38,99 г, 341,95 ммоль, 26,34 мл) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. После расходования исходного вещества, растворитель удаляли, получая остаток, который растирали с диэтиловым эфиром, получая твердый осадок. Слой диэтилового эфира декантировали, твердое вещество сушили и перемешивали в ТГФ (100 мл) в течение 30 минут. Твердое вещество затем фильтровали и сушили, получая 7-изопропокси-2-(4-пиперидил)-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (12 г, 21,10 ммоль, 86,33% выход, соль трифторуксусной кислоты) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 420,33 [M + H]⁺.

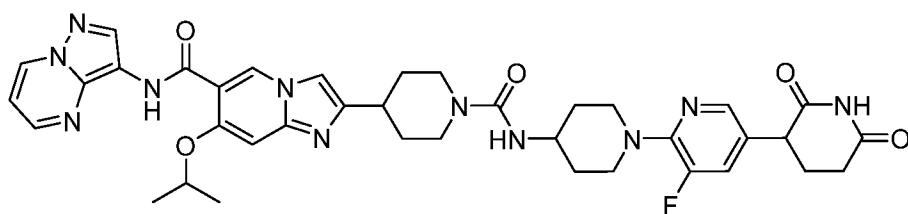
Стадия-2:

К перемешиваемому раствору 3-[6-(4-амино-1-пиперидил)-3-пиридил]пиперидин-2,6-диола (0,2 г, 693,62 мкмоль) в смеси ТГФ (1 мл) и ДМФА (1 мл) и ДХМ (1 мл) добавляли карбонилдиимидазол (134,96 мг, 832,34 мкмоль), DIPEA (268,93 мг, 2,08 ммоль, 362,44 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Соединение 7-изопропокси-2-(4-пиперидил)-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (148,02 мг, 277,45 мкмоль, ТФК соль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По завершении реакции, реакционную смесь гасили с помощью воды (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенный органический слой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенное соединение очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая 2-[1-[[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-2-пиридил]-4-пиперидил]карбамоил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид **Пример 157** (0,042 г, 52,82 мкмоль, 7,62% выход, формиат).

Преп-ВЭЖХ Условия: Колонка/размеры: X BIRDGE C18 (19*250) мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: 5 mM AA в воде; Подвижная фаза В: Ацетонитрил; Градиент (Время/%В): 0/20,2/20,15/52,2,15,1/98,18/98,18,1/20,21/20; Скорость потока: 17 мл/мин; Раствор : ACN+Вода.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,80 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,09 (кв., 1H), 8,77 (с, 1H), 8,54 (кв., 1H), 7,95 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,37 (кв., 1H), 7,18 (с, 1H), 7,06 (кв., 1H), 6,83 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,25 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 4,02 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 3,72 (кв., 1H), 2,83 (м, 1H), 2,68 (м1H), 2,18 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,76 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 1,60 (с, 1H), 1,54 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 1,24 (д, $J = 5,8$ Гц, 1H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 734,14 [M + H]⁺.

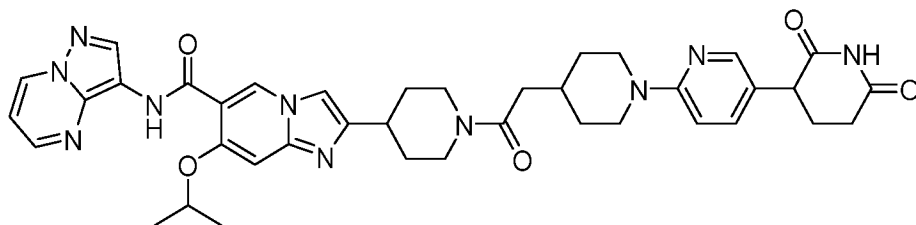
Пример 158 получали по существу следуя синтезу Примера 157



2-(1-((1-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-фтортиридин-2-ил)типеридин-4-ил)карбамоил)типеридин-4-ил)-7-изопропокси-N-(тиразоло[1,5-а]тиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,85 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,09 (кв., $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,53 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,44 (кв., 1H), 7,18 (с, 1H), 7,06 (кв., 1H), 6,28 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,00 (кв., 1H), 3,84 (кв., 1H), 3,70 (т, $J = 3,6$ Гц, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,55 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,80 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 1,54 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H). ЖХМС (ЭС $^+$): m/z 752,33 [M + H] $^+$.

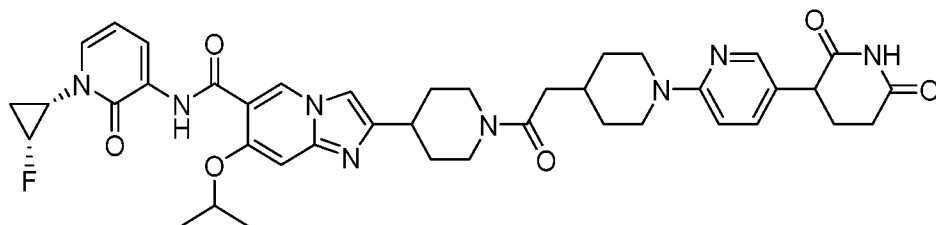
Пример 159 получали по существу следуя синтезу Примера 68



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)тиридин-2-ил)типеридин-4-ил)ацетил)типеридин-4-ил)-7-изопропокси-N-(тиразоло[1,5-а]тиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ : 13,88 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 9,11 (кв., 1H), 8,75 (с, 1H), 8,56 (кв., 1H), 7,93 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,08 (кв., 1H), 6,88 (с, 1H), 5,13 (м, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,24 (м, 2H), 4,03 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 2,54 (м, 3H), 2,32 (м, 3H), 2,19 - 2,01 (м, 4H), 1,76 (м, 2H), 1,54 (м, 8H), 1,20 (м, 2H). ЖХМС (ЭС $^+$): m/z 733,15 [M + H] $^+$.

Пример 160 получали по существу следуя синтезу Примера 68

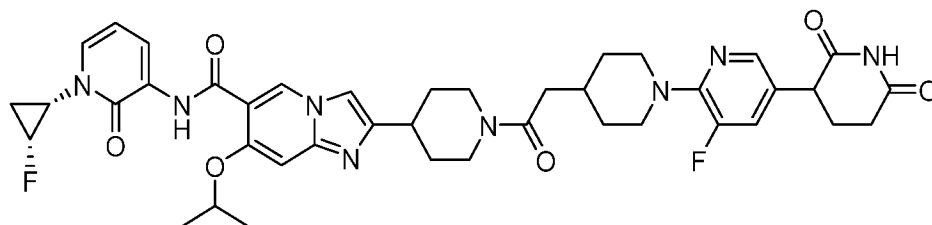


2-(1-(2-(1-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)тиридин-2-ил)типеридин-4-ил)ацетил)типеридин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиримидин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ : 10,76 (м, 2H), 9,20 (с, 1H), 8,48 (кв., 1H), 7,93 (д, $J =$

2,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,44 (кв., 1H), 7,36 (кв., 1H), 7,19 (с, 1H), 6,80 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,34 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,05 (м, 2H), 4,46 (м, 1H), 4,25 (д, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,98 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 2,72 (м, 4H), 2,54 (м, 1H), 2,30 (м, 2H), 2,17 (м, 1H), 1,98 (м, 4H), 1,71 -1,24 (м, 14H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 767,73 [M + H]⁺.

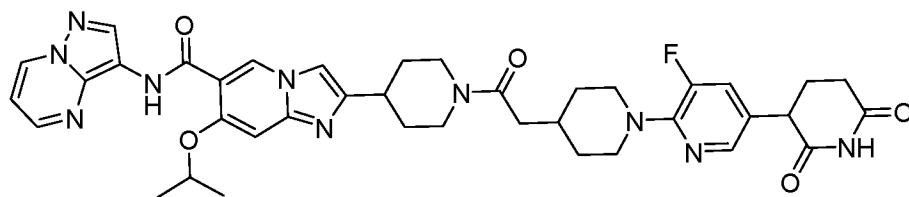
Пример 161 получали по существу следуя синтезу Примера 68



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-диоксотетридин-3-ил)-3-фторпиримидин-2-ил)тетридин-4-ил)ацетил)тетридин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,85 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,51 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,34 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,05 (м, 2H), 4,46 (м, 1H), 3,91 (м, 4H), 3,46 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,80-2,54 (м, 6H), 2,27 (м, 3H), 2,00 (м, 4H), 1,75 (м, 2H), 1,55 (м, 11H), 1,29 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁻): m/z 783 [M - H]⁻.

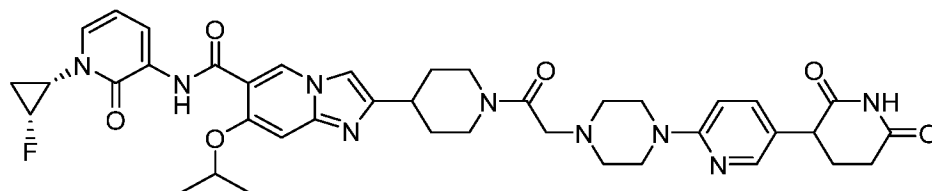
Пример 162 получали по существу следуя синтезу Примера 68



2-(1-(2-(1-(5-(2,6-диоксотетридин-3-ил)-3-фторпиримидин-2-ил)тетридин-4-ил)ацетил)тетридин-4-ил)-7-изопропокси-N-(тиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ : 10,84 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 9,09 (кв., 1H), 8,77 (с, 1H), 8,54 (кв., 1H), 8,26 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,42 (кв., 1H), 7,19 (с, 1H), 7,06 (кв., 1H), 5,05 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,91 (м, 4H), 3,17 (м, 1H), 2,81 (м, 5H), 2,55 (м, 2H), 2,27 (м, 3H), 1,99 (м, 4H), 1,76 (м, 2H), 1,54 (м, 6H), 1,29 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 751,73 [M + H]⁺.

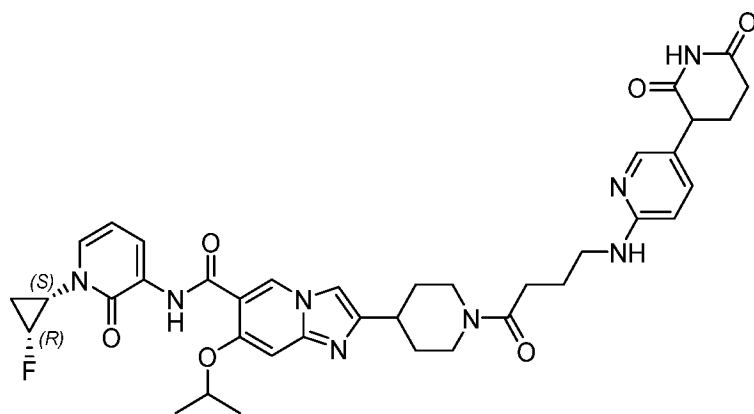
Пример 163 получали по существу следуя синтезу Примера 68



2-(1-(2-(4-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)тиридин-2-ил)типеразин-1-ил)ацетил)типеридин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 10,80 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,47 (кв., 1H), 7,95 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,81 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,33 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,05 (м, 2H), 4,41 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 4,16 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 3,74 (кв., 1H), 3,45 (д, *J* = 12,7 Гц, 6H), 3,13 (кв., 2H), 2,94 (с, 1H), 2,70 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,14 (м, 1H), 1,97 (м, 3H), 1,66 (с, 2H), 1,51 (м, 10H). ЖХМС (ЭС+): *m/z* 768,22 [M + H]⁺

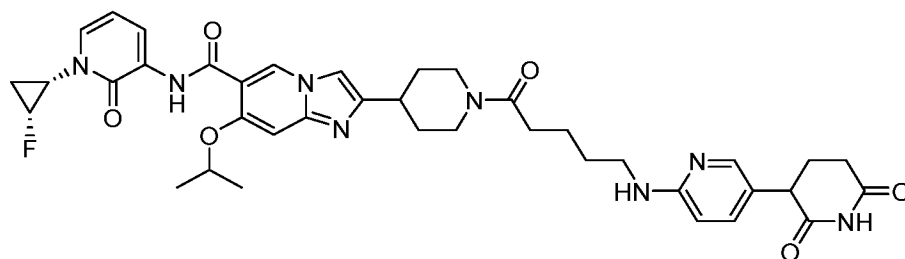
Пример 164 получали по существу следуя синтезу Примера 68



2-(1-(4-((5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)тиридин-2-ил)амино)butanoyl)типеридин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 10,74 (д, 2H), 9,17 (с, 1H), 8,48-8,46 (дд, *J*=2, 7,6 Гц, 1H), 7,78 (д, *J*=2 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,43 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,21 (дд, *J*=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,47 (т, *J*= 5,4 Гц, 1H), 6,42 (д, *J*= 8,4 Гц, 1H), 6,33 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 5,03-5,01 (м, 2H), 4,44 (д, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,65-3,61 (дд, *J*=4,8, 12 Гц, 1H), 3,46-3,45 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,76-2,59 (м, 2H), 2,49-2,38 (м, 2H), 2,18-1,95 (м, 3H), 1,77-1,74 (м, 2H), 1,68-1,58 (м, 2H), 1,57-1,42 (м, 10H). ЖХМС (ЭС+): *m/z*: 727,61 (M+H)⁺

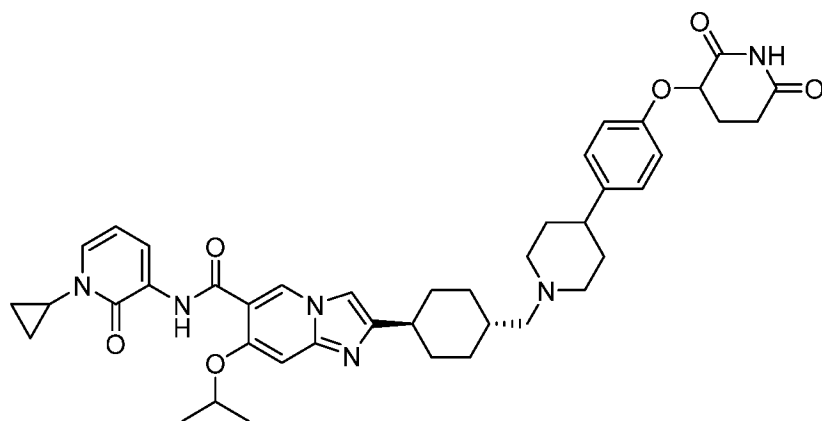
Пример 165 получали по существу следуя синтезу Примера 68



2-(1-(5-((5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)тиридин-2-ил)амино)pentanoyl)типеридин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,74 (д, 2H), 9,17 (с, 1H), 8,48-8,46 (дд, $J=1,6, 7,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,43(д, $J=6$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=2,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,45-6,40 (м, 2H), 6,33(т, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,01 (м, 2H), 4,44 (д, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,66-3,61 (дд, $J=5, 11,8$ Гц, 1H), 3,46-3,43 (м, 1H), 3,24-3,15 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,79-2,58 (м, 2H), 2,49-32 (м, 4H), 2,19-1,95 (м, 4H), 1,67(с, 3H), 1,65-1,42 (м, 10H). ЖХМС (ЭС $^+$): m/z 741,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$

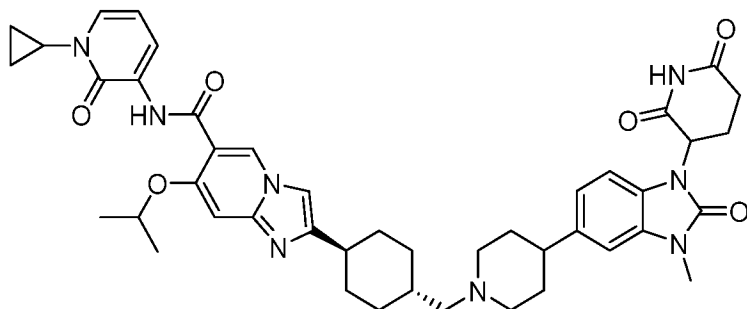
Пример 166 получали по существу следуя синтезу Примера 47



N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-2-((1r,4r)-4-((4-(4-((2,6-диоксотиперидин-3-ил)окси)фенил)типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ : 10,91 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,45 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,72 (д, $J=30,7$ Гц, 1H), 7,31 (кв., $J=2,8$ Гц, 1H), 7,15 (м, 3H), 6,95 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,27 (м, 1H), 5,15 (м, 1H), 5,03 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,11 (м, 2H), 2,71 (м, 6H), 2,59 (м, 1H), 2,15 (м, 5H), 1,91 (д, 2H), 1,72 (м, 5H), 1,52 (м, 8H), 1,05 (м, 3H), 0,90 (м, 2H). ЖХМС (ЭС $^+$): m/z 735,51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 167 получали по существу следуя синтезу Примера 47

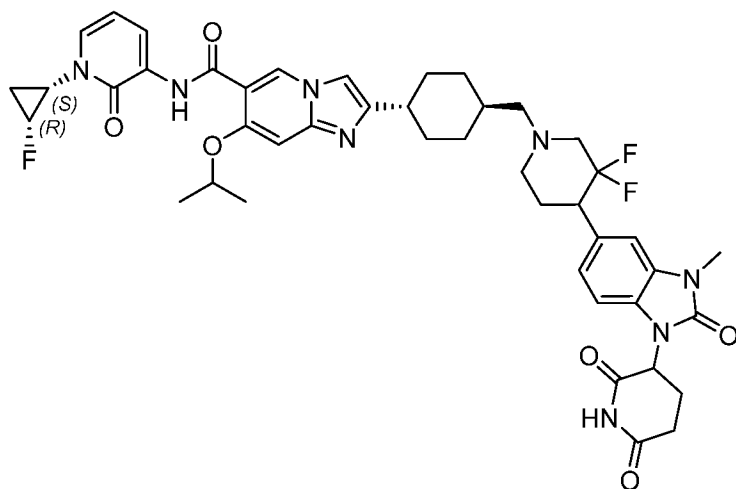


N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-2-((1r,4r)-4-((4-(1-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[*d*]имидазо[5-ил]типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ : 11,10 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,44 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,36 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,21-7,00 (м, 3H), 6,32 (т, $J=7,2$

Гц, 1H), 5,36 (м, 1H), 5,18 (м, 1H), 3,64 (м, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,35 (м, 3H), 2,89 (м, 9H), 2,14-1,79 (м, 11H), 1,52 (м, 7H), 1,21 (м, 1H), 1,05 (м, 2H), 0,91 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 789,54 [M + H]⁺.

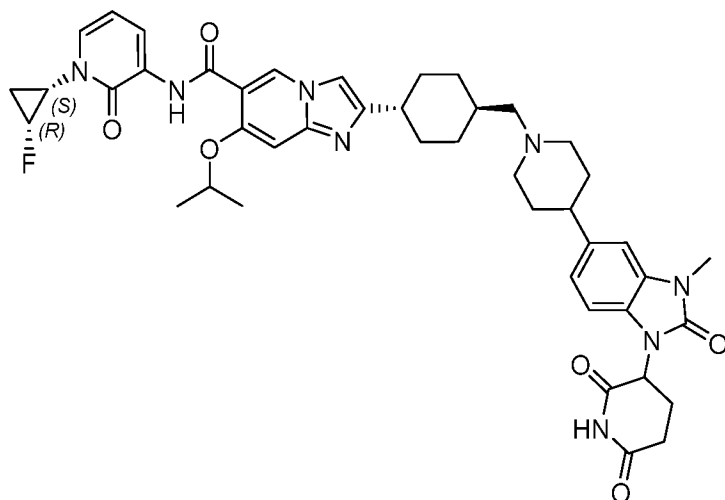
Пример 168 получали по существу следуя синтезу Примера 47



2-((1r,4S)-4-((4-(1-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,3-дифтортиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ: 11,10 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,17 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,48 (м, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,43 -7,07 (м, 4H), 6,34 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,36 (м, 1H), 5,05 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,14 (м, 4H), 2,93 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,50 (м, 3H), 2,05 (м, 4H), 1,59 (м, 2H), 1,52 (м, 2H), 1,50 (м, 4H) 1,45 (м, 9H), 1,04 (м, 1H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 843,73 [M + H]⁺.

Пример 169 получали по существу следуя синтезу Примера 47

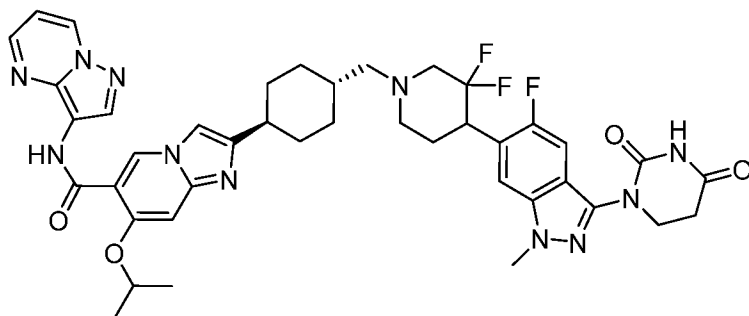


2-((1r,4S)-4-((4-(1-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-

*фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-
а]тиридин-6-карбоксамид*

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ: 11,10 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 9,47 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,48 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,06 (д, *J* = 21,3 Гц, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,07 (м, 2H), 6,93 (м, 1H), 6,38 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,36 (м, 1H), 5,10 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,05 (м, 4H), 2,89 (м, 3H), 2,69 (м, 2H), 2,14-1,9 (м, 10H), 1,70 - 1,57 (м, 9H), 1,49-1,22 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 807,40 [M + H]⁺.

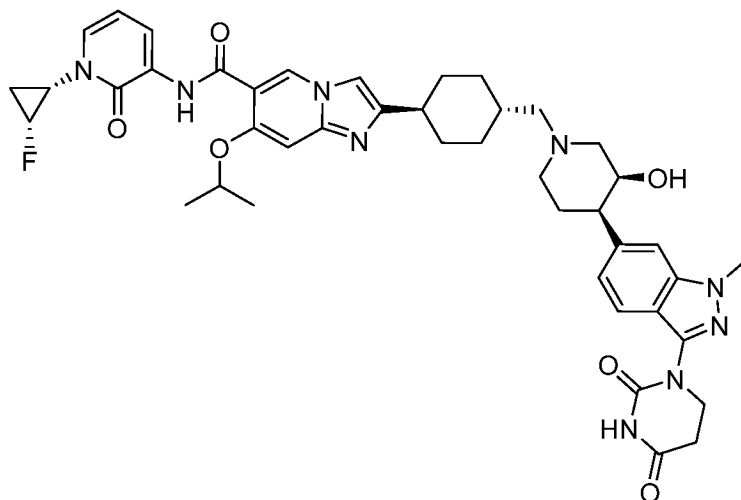
Пример 170 получали по существу следуя синтезу Примера 47



2-((1r,4r)-4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифтортиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-7-изопропокси-N-(тиразоло[1,5-а]тиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 10,57 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 9,09 (кв., 1H), 8,77 (с, 1H), 8,54 (кв., 1H), 7,77 (м, 2H), 7,42 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,06 (м, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,92 (м, 2H), 3,52 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 2,34 (м, 7H), 1,93 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,54 (м, 9H), 1,07 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 812,28 [M+H]⁺

Пример 171 получали по существу следуя синтезу Примера 47

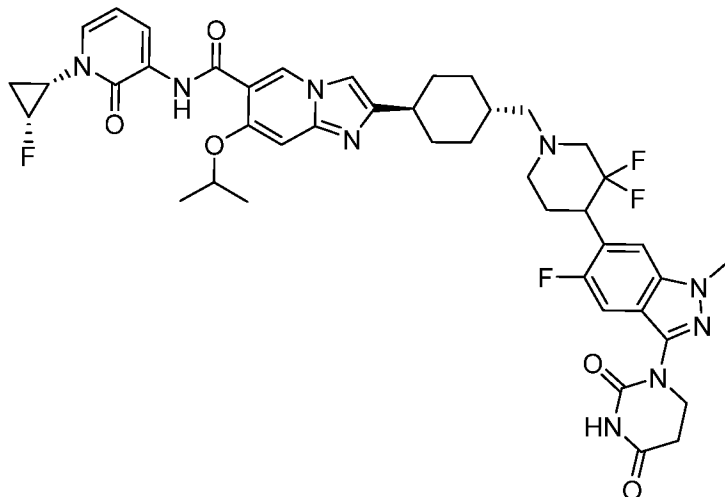


2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидрокситиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-

*фторциклопротил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-
а]пиримидин-6-карбоксамид*

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ: 10,66 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,48 (кв., 1H), 7,95 (с, 1H), 7,61 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (м, 3H), 7,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,65 (м, 1H), 5,16 (м, 2H), 4,98 (м, 1H), 4,22 - 3,95 (м, 5H), 3,07 (м, 8H), 2,76 (м, 3H), 2,59 (м, 1H), 2,13 (м, 2H), 1,89 (м, 4H), 1,56 (м, 9H), 1,24 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 808,35 [M + H]⁺.

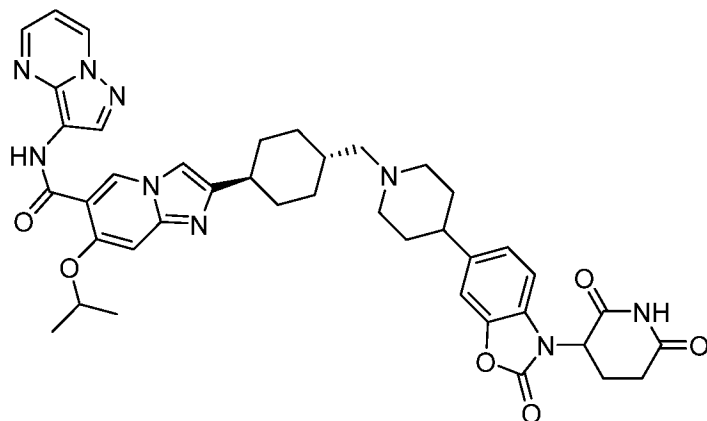
Пример 172 получали по существу следуя синтезу Примера 47



*2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопротил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-
а]пиримидин-6-карбоксамид*

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ: 10,60 (д, *J* = 24,5 Гц, 2H), 9,43 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 8,48 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,06 (д, *J* = 34,4 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,44 (м, 3H), 6,37 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,18 (м, 1H), 4,97 (м, 1H), 4,03 (м, 3H), 3,92 (м, 2H), 3,11 (м, 6H), 2,77 (м, 3H), 2,45 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,57 (м, 15H), 1,19 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 846,31 [M+H]⁺

Пример 173 получали по существу следуя синтезу Примера 47

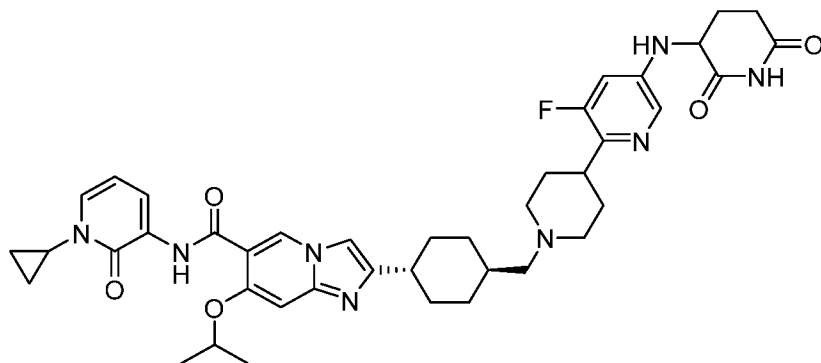


2-((1r,4r)-4-((4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-

ил)типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-7-изопропокси-N-(тиразоло[1,5-а]тримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ : 11,20 (с, 1H), 10,52 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 9,18 (д, $J = 4,2$ Гц, 1H), 9,09 (кв., 1H), 8,77 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,54 (кв., 1H), 8,40 (с, 3H), 7,73 (д, $J = 30,6$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,21-7,12 (м, 4H), 5,34 (м, 1H), 5,05 (м, 1H), 2,92 (м, 4H), 2,63 (м, 4H), 2,21 (м, 4H), 2,00 (м, 4H), 1,81 (м, 9H), 1,54 (м, 2H), 1,41 (м, 1H). ЖХМС (ЭС^+): m/z 760,25 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

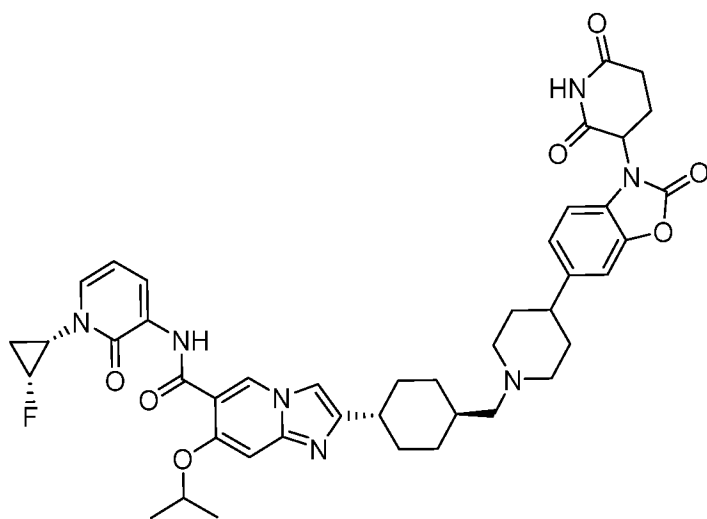
Пример 174 получали по существу следуя синтезу Примера 47



N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидротиперидин-3-ил)-2-((1r,4r)-4-((4-(5-((2,6-диоксотиперидин-3-ил)амино)-3-фтортиридин-2-ил)типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 10,84 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,44 (кв., 1H), 7,94 (д, $J = 43,7$ Гц, 2H), 7,38 - 6,93 (м, 4H), 6,43 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 6,32 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,56 - 3,09 (м, 8H), 2,69 (м, 2H), 2,11 (м, 1H), 1,93 (м, 8H), 1,57 (м, 9H), 1,21 (м, 2H), 1,06 (м, 2H), 0,91 (м, 2H). ЖХМС (ЭС^+): m/z 753,28 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 175 получали по существу следуя синтезу Примера 47

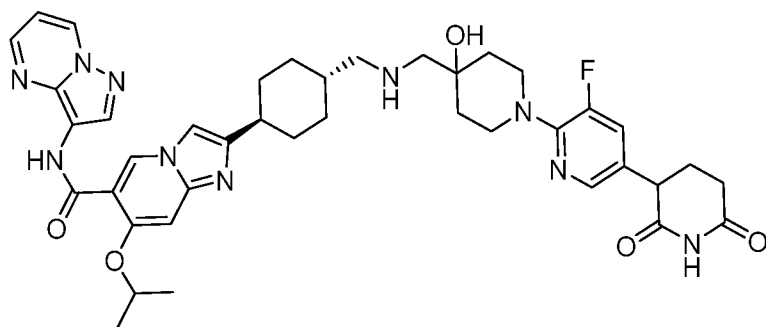


2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-

ил)типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ: 11,20 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,48 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,73 (д, *J* = 30,5 Гц, 1H), 7,43 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,15 (м, 3H), 6,34 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,35 (м, 1H), 5,05 (м, 2H), 3,32 (м, 6H), 2,89 (м, 5H), 2,51 - 1,75 (м, 20H), 1,48 (м, 1H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 794,19 [M + H]⁺.

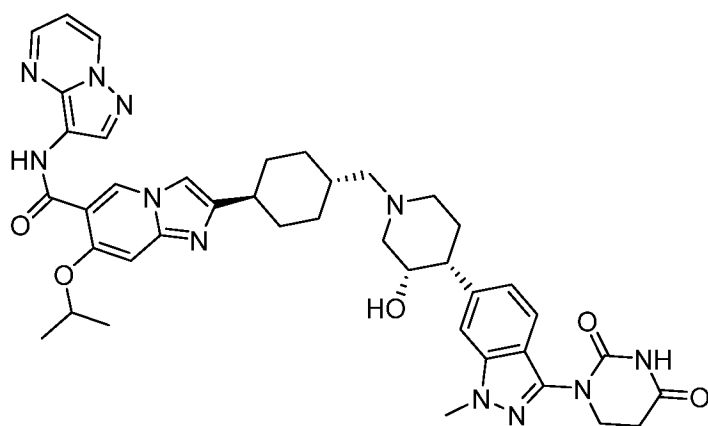
Пример 176 получали по существу следуя синтезу Примера 47



2-[4-[[[1-[5-(2,6-диоксо-3-типеридил)-3-фтор-2-тиридил]-4-гидрокси-4-типеридил]метиламино]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-тиразоло[1,5-а]триимидин-3-ил-имидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ: 10,87 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,12 (кв., 1H), 8,75 (с, 1H), 8,57 (кв., 1H), 8,23 (с, 2H), 7,92 (д, *J* = 26,4 Гц, 2H), 7,46 (кв., 1H), 7,37 (с, 1H), 7,09 (кв., 1H), 5,25 (с, 1H), 5,13 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,78 (м, 4H), 2,56 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,97 (м, 4H), 1,71-1,54 (м, 11H), 1,20 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 767,17 [M + H]⁺.

Пример 177 получали по существу следуя синтезу Примера 47

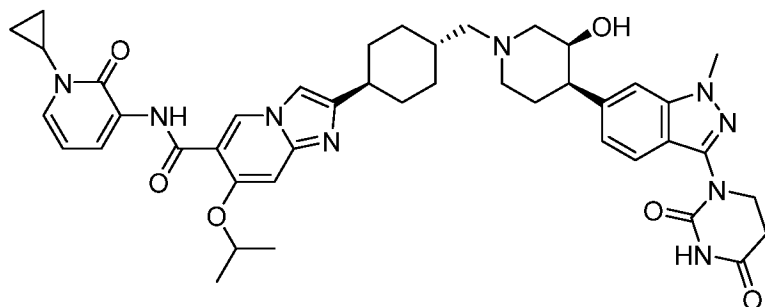


2-((1S,4r)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидротириимидин-1(2H)-ил)-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидрокси-типеридин-1-ил)метил)циклогексил)-7-изопропокси-N-(тиразоло[1,5-а]триимидин-3-ил)имидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ: 10,53 (м, 2H), 9,33 (с, 1H), 9,12 (кв., 1H), 8,89 (с, 1H), 8,76 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 8,57 (кв., 1H), 7,94 (с, 1H), 7,61 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,39 (д, *J* =

30,0 Гц, 1H), 7,11 (м, 2H), 5,65 (м, 1H), 5,14 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 3,95 (м, 3H), 3,89 (м, 2H), 3,10 - 2,76 (м, 10H), 2,60 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,90 (м, 4H), 1,55 (м, 8H), 1,24 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 774,41 [M + H]⁺.

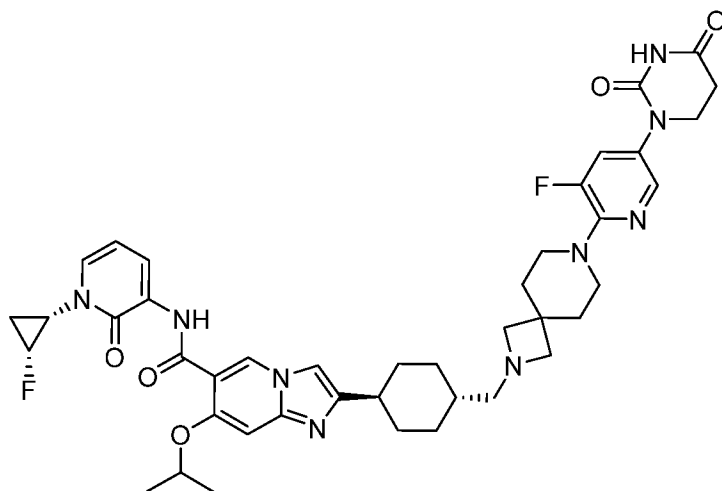
Пример 178 получали по существу следуя синтезу Примера 47



N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-2-((1*S*,4*r*)-4-(((3*S*,4*R*)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидротиримидин-1(2*H*)-ил)-1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-3-гидрокси пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-*a*]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ: 10,76 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,42 (м, 1H), 7,72 (д, *J* = 28,8 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,31 (кв., 1H), 7,13 (м, 2H), 6,29 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,03 (м, 1H), 3,93 (м, 6H), 3,82 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 2,97 (м, 2H), 2,75 (м, 3H), 2,58 (м, 1H), 2,37 (м, 2H), 2,19 (м, 3H), 2,07 (м, 2H), 1,97 (м, 3H), 1,77 (м, 2H), 1,52 (м, 6H), 1,43 (м, 2H), 1,04 (м, 3H), 0,90 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 790,30 [M + H]⁺.

Пример 179 получали по существу следуя синтезу Примера 47

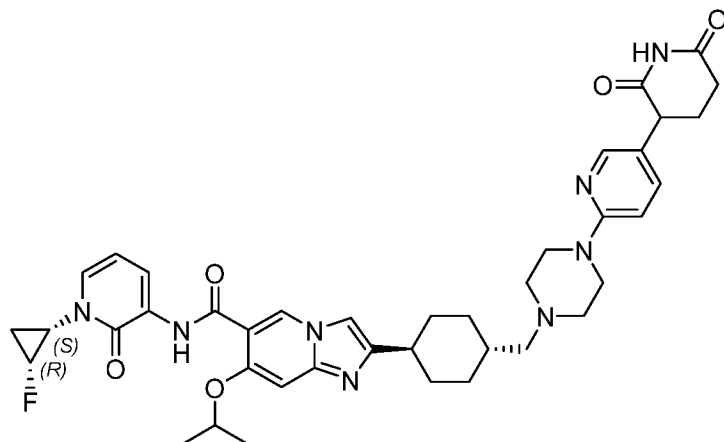


2-((1*r*,4*S*)-4-((7-(5-(2,4-диоксотетрагидротиримидин-1(2*H*)-ил)-3-фтортиридин-2-ил)-2,7-диазастиро[3,5]нонан-2-ил)метил)циклогексил)-*N*-(1-((1*S*,2*R*)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-*a*]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,63 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 9,45 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 8,48 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,02 (д, *J* = 2,0 Гц, 2H), 7,63 (кв., 1H), 7,50 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,38 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,30-4,95 (м, 2H), 4,08 (кв., 2H), 4,00-3,53 (м, 4H), 3,65-3,35 (м, 3H), 3,33-3,18 (м, 3H), 3,16 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 2,81 (т, *J* = 12,2 Гц, 1H), 2,71-2,66

(м, 2H), 2,22-2,03 (т, $J = 9,3$ Гц, 2H), 2,00-1,82 (м, 5H), 1,75-1,42 (м, 11 H), 1,32-1,13 (м, 2H).
ЖХМС (ЭС⁺): m/z 798,81 [M+H]⁺

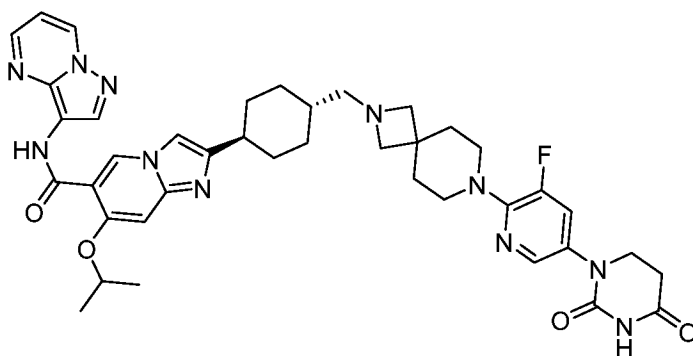
Пример 180 получали по существу следуя синтезу Примера 47



2-((1r,4S)-4-((4-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)тиридин-2-ил)типеразин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиримидин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,84 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,48 (кв., 1H), 8,03 (д, $J = 2,5$ Гц, 2H), 7,51 (кв., 2H), 7,43 (с, 1H), 6,97 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,38 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,30 - 4,89 (м, 2H), 4,37 (д, $J = 13,4$ Гц, 2H), 3,80 (кв., 1H), 3,76-3,61 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,21 (т, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,09 (с, 4H), 2,83 (т, $J = 12,3$ Гц, 1H), 2,75-2,67 (м, 2H), 2,35-2,15 (м, 3H), 2,08-1,87 (м, 4H), 1,72-1,41 (м, 9 H), 1,19 (т, $J = 11,9$ Гц, 2H).
ЖХМС (ЭС⁺): m/z 739,26 [M+H]⁺

Пример 181 получали по существу следуя синтезу Примера 47

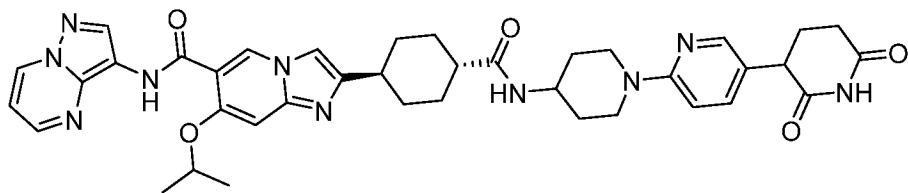


2-((1r,4r)-4-((7-(5-(2,4-диоксотетрагидротиримидин-1(2H)-ил)-3-фтортиридин-2-ил)-2,7-диазастиро[3,5]нонан-2-ил)метил)циклогексил)-7-изопропокси-N-(тиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,48 (д, $J = 13,3$ Гц, 2H), 9,68 (с, 1H), 9,36 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 9,12 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,57 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 8,02 (т, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,63 (д, $J = 14,2$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,10 (кв., 1H), 5,15 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,09 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,89 (кв., 3H), 3,41 (с, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,22-3,17 (м, 3H), 2,81 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 2,72

(д, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,12 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 1,92 (д, $J = 26,8$ Гц, 6H), 1,7-1,62 (м, 1H), 1,54 - 1,42 (м, 8 H), 1,18 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 764,25 [M + H]⁺

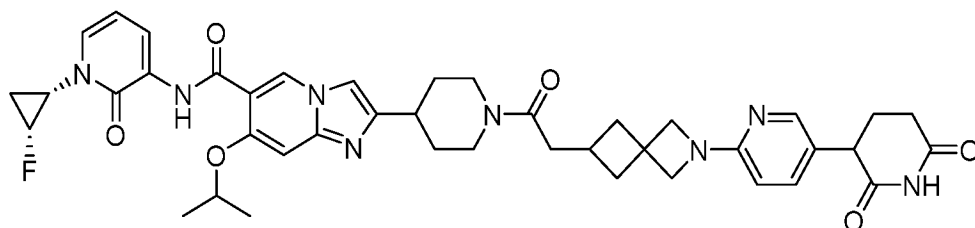
Пример 182 получали по существу следуя синтезу Примера 47



2-((1r,4r)-4-((1-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)тиридин-2-ил)типеридин-4-ил)карбамоил)циклогексил)-7-изопропокси-N-(тиразоло[1,5-а]тиримидин-3-ил)имидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 11,12 (с, 1H), 9,50 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 8,78 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J = 4,3$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,81 (м, 1H), 5,40 (кв., 1H), 5,18 (д, $J = 82,1$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 18,5$ Гц, 1H), 4,16 (д, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,78 (кв., 1H), 2,75 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,72 (с, 1H), 1,46 (м, 1H), 0,98 (с, 1H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 733,27 [M + H]⁺

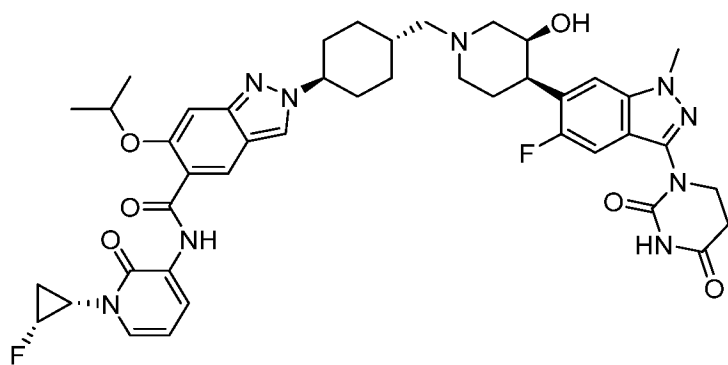
Пример 183 получали по существу следуя синтезу Примера 47



2-(1-(2-(2-(5-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)тиридин-2-ил)-2-азастиро[3,3]гептан-6-ил)ацетил)типеридин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидротиперидин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 10,79 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,48-8,46 (дд, $J = 1,6, 7,6$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,43 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J = 2,4, 8,4$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,35-6,31 (м, 2H), 5,04 (м, 2H), 4,44 (д, 1H), 3,94 (м, 3H), 3,81 (с, 2H), 3,71 (дд, $J = 4,8, 12,4$ Гц, 1H), 3,46-3,45 (м, 1H), 3,15 (т, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,71-2,66 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,33-2,30 (м, 2H), 2,22-1,87 (м, 6H), 1,59-1,42 (м, 11H). ЖХМС (ЭС⁺): m/z 779,19 [M + H]⁺

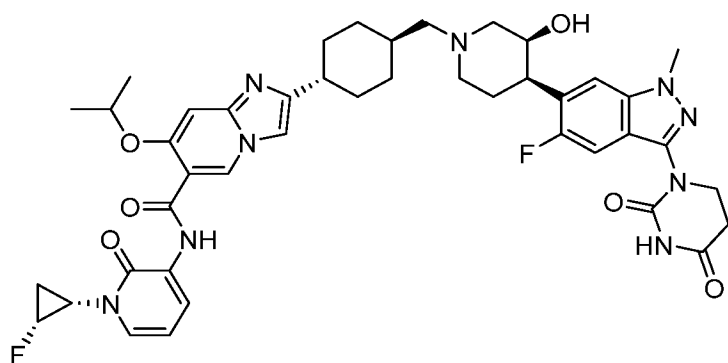
Пример 184 получали по существу следуя синтезу Примера 113



2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-изопропокси-2H-индазол-5-карбоксамид

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,86 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,51-8,57 (м, 3H), 7,56 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,34-7,41 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 6,30 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,20-4,99 (м, 2H), 4,45 (уш.с., 1H), 4,09 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,89 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,81-3,82 (м, 1H), 2,98-3,05 (м, 4H), 2,74 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,91-2,23 (м, 10H), 1,72-1,65 (м, 11H), 1,12-1,15 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 826,59 [M + H]⁺

Пример 185 получали по существу следуя синтезу Примера 15

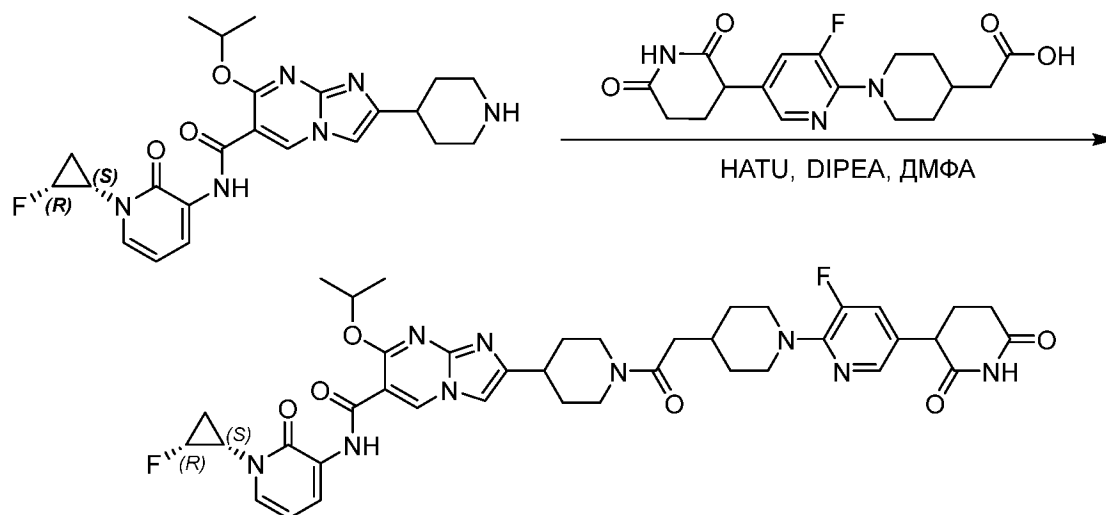


2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиридин-1(2H)-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индазол-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]тиридин-6-карбоксамид

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): 10,66 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,47 (кв., 1H), 8,76 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49-7,38 (м, 4H), 6,37 (т, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,29-4,95 (м, 3H), 4,17 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,93 (м, 2H), 3,45-3,20 (м, 5H), 3,05 (м, 2H), 2,90-2,62 (м, 4H), 2,15 (м, 2H), 1,90 (м, 4H), 1,70-1,40 (м, 11H), 1,23 (м, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 826,52 [M + H]⁺

Синтез соединения Примера 186 2-(1-(2-(1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетил)пиперидин-4-ил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-

а) пиримидин-6-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]-2-(4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (245,38 мг, 431,61 мкмоль, ТФК соль) и 2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил]уксусной кислоты (0,200 г, 431,61 мкмоль, ТФК соль) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (167,35 мг, 1,29 ммоль, 225,54 мкл) и HATU (180,52 мг, 474,77 мкмоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая 2-[1-[2-[1-[5-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-фтор-2-пиридил]-4-пиперидил]ацетил]-4-пиперидил]-7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (0,1 г, 127,10 мкмоль, 29,45% выход) в виде белого твердого вещества.

Условия преп-ВЭЖХ:

Колонка/размеры: X-BRIDGE C18 (19 * 250 * 5 мкм)

Подвижная фаза А: 10 mM AA в воде

Подвижная фаза В: 100% Ацетонитрил

Градиент (Время %В): 0/10, 2/20, 13,50/58, 13,60/98, 16/98, 16,10/10, 19/10

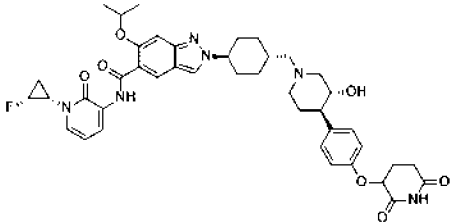
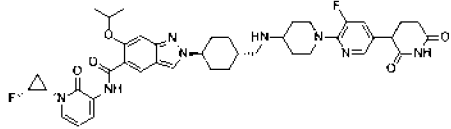
Скорость потока: 17 мл/мин

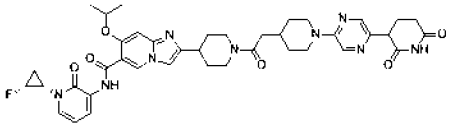
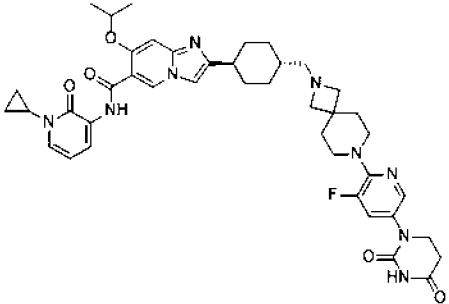
Раствор: Вода + Ацетонитрил

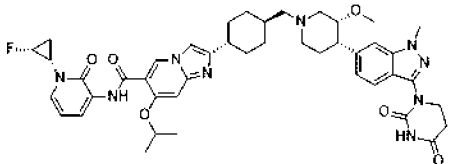
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,98 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,45 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,40 (м, 2H), 6,34 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,60 (м, 1H), 5,00 (м, 1H), 4,44 (м, 1H), 3,91 (м, 3H), 3,81 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,50 (м, 7H), 2,22 (м, 2H), 1,96 (м, 4H), 1,74 (м, 2H), 1,47 (м, 10 H), 1,31 (м, 2H). ЖХМС

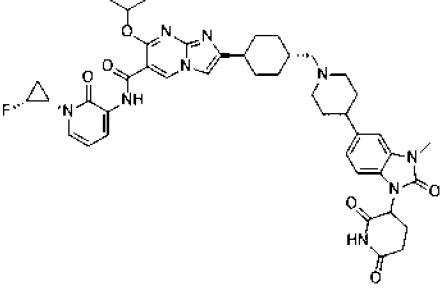
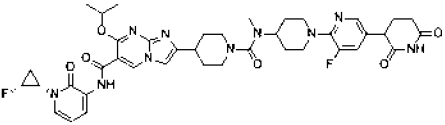
(ЭС⁺): m/z 786,53 [M + H]⁺

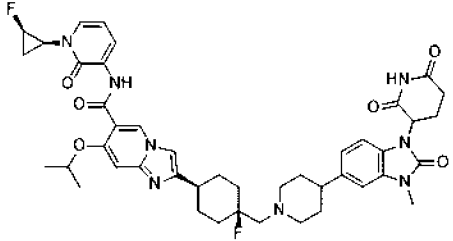
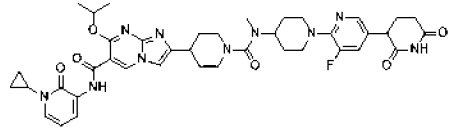
Следующие примеры были получены аналогично примерам, перечисленным выше:

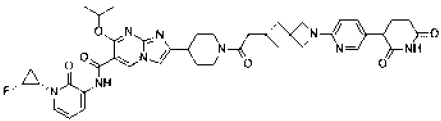
Пример Номер	Структура	ЖХМС (ЭС ⁺): m/z [M+H] ⁺	ЯМР
187		769,63	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,88 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,52 – 8,50 (д, J= 7,2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,40 (д, J= 7,2 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,15 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J= 8,8 Гц, 1H), 6,31 (т, J= 7,6 Гц, 1H), 5,14 (уш.с., 1H), 5,04 – 4,94 (м, 2H), 3,58 – 3,40 (уш.с., 2H), 3,06 (уш.с., 1H), 2,84 (уш.с., 1H), 2,76 – 2,53 (м, 4H), 2,33 – 2,04 (уш.с., 7H), 1,99 – 1,82 (м, 5H), 1,68 – 1,56 (уш.с., 4H), 1,52 (д, J= 11,6 Гц, 6H).
188		753,54	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- D6) δ 10,85 (с, 2H), 8,55 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 8,48 (дд, J = 7,4, 1,4 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,43 (дд, J = 14,4, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,25 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,99 - 4,97 (м, 1H), 4,45 - 4,38 (м, 1H), 3,90 - 3,82 (м, 3H), 3,51 - 3,48 (м,

			<p>1H), 2,95 - 2,89 (м, 3H), 2,69 - 2,63 (м, 5H), 2,17 - 2,14 (м, 1H), 1,99 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 1,97 - 1,88 (м, 7H), 1,52 (д, J = 6,0 Гц, 6H), 1,48 (с, 1H), 1,17-1,14 (м, 2H), 1,05 - 1,03 (м, 2H), 1,02 - 0,98 (м, 2H), 0,92 - 0,90 (м, 2H).</p>
189		768,24	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,74 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,47 (дд, J= 7,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J= 1,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J= 1,2 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,33 (т, J= 7,2 Гц, 1H), 5,01 (м, 2H), 4,41 (м, 1H), 4,31 (м, 2H), 3,98 (м, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,90 (м, 3H), 2,87 (м, 1H), 2,32 (м, 2H), 2,07 (м, 1H), 2,02 (м, 4H), 1,75 (д, J= 11,2 Гц, 2H), 1,47 (м, 10 H), 1,17 (м, 3H)</p>
190		780,66	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,65 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,43 (кв., J = 2,9 Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,63 (кв., J = 5,4 Гц, 1H), 7,70-7,35 (м, 2H), 6,32 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,31-5,20 (м, 1H), 4,10 (т, J = 8,0 Гц,</p>

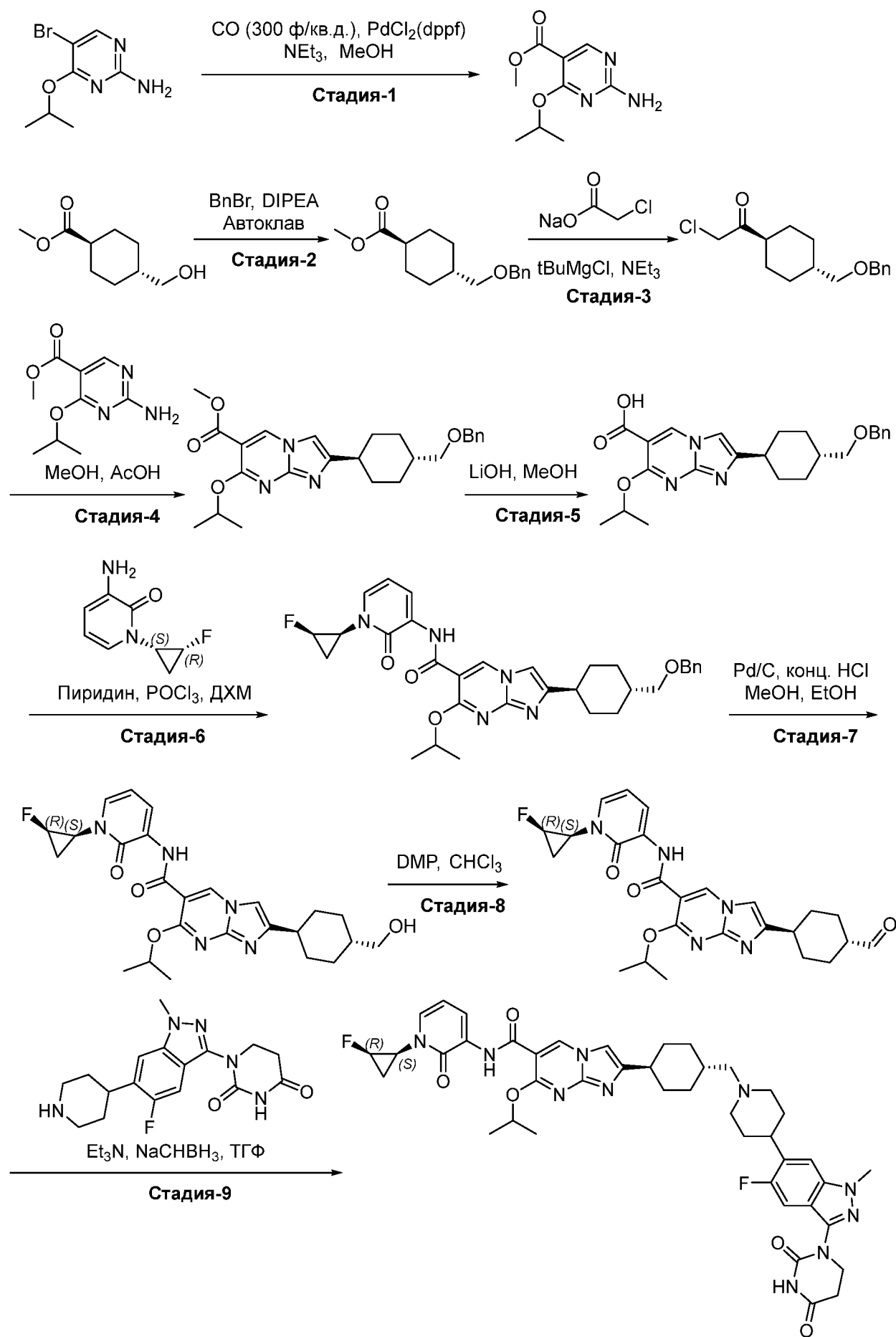
			<p>2H), 3,91 (кв., J = 5,5 Гц, 2H), 3,75 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,60-3,40 (м, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,16 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 2,75 (кв., J = 14,8 Гц, 1H), 2,75-2,60 (м, 2H), 2,11 (д, J = 11,4 Гц, 2H), 2,00-1,82 (м, 5H), 1,75-1,35 (м, 9H), 1,25-1,08 (м, 2H), 1,05 (кв., J = 6,8 Гц, 2H), 0,91 (кв., J = 5,5 Гц, 2H).</p>
191		822,22	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,66 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,48 (кв., 1H), 7,95 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,15 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,37 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,15 (м, 1H), 4,97 (м, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,93 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 3,48 (кв., 1H), 3,16 (с, 1H), 3,01 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 2,76 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,67 (с, 1H), 1,56 (кв., 1H), 1,46 (м, 1H), 1,25 (д, J = 9,9 Гц, 1H).</p>

192		808,67	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,10 (с, 1H), 10,64 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,47 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 6,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,63 (м, 1H), 5,36 (м, 1H), 5,06 (м, 1H), 3,51 (м, 2H), 3,35 (м, 4H), 3,03-2,9 (м, 6H), 2,70-2,50 (м, 2H), 2,03 -1,8 (м, 10H), 1,60-1,54 (м, 10H), 1,21 (м, 2H).
193		801,17	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 10,88 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,47 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,47-7,43 (м, 2H), 6,35 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,62-5,61 (м, 1H), 5,15-4,95 (м, 1H), 4,03 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 3,86-3,83 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 1H), 3,60 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 3,48 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 2,91-2,82 (м, 5H), 2,70-2,67 (м, 4H), 2,55-2,54 (м, 1H), 2,81-2,20 (м, 1H), 2,00-1,98 (м, 3H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,79-1,60 (м, 5H), 1,58-1,55 (м, 6H), 1,48-1,41 (м, 1H).

194		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,08 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,48 (кв., 1H), 8,31 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,43 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,34 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,33 (кв., 1H), 5,05 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,03 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,22 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,72 (кв., 1H), 1,52 (кв., 1H).
195		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 10,90 (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,42 (дд, J = 7,2 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45 (дд, J = 14,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 6,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 6,29 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,62-5,60 (м, 1H), 4,04-4,01 (м, 2H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,79 - 3,69 (м, 1H), 3,65 - 3,59 (м, 2H), 3,55 - 3,49 (м, 1H), 2,90 - 2,82 (м, 5H), 2,72 - 2,66 (м, 4H), 2,50 - 2,49 (м, 1H), 2,35 - 2,22 (м, 1H), 2,00 - 1,94 (м, 3H), 1,82 1,79 (м, 2H), 1,70 - 1,60 (м, 4H), 1,54 (д, J = 6,4 Гц, 6H),

			1,05 – 1,04 (м, 2H), 0,93 – 0,90 (м, 2H).
196		780,62	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 10,85 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,47 (дд, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,45 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,34 (дд, J = 14,4, 7,6 Гц, 2H), 5,61 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 5,19-4,95 (м, 1H), 4,45-4,35 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,81 (с, 2H), 3,71 (дд, J = 12,0, 4,8 Гц, 1H), 3,48-3,47 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 1H), 2,99-2,91 (м, 1H), 2,71-2,62 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,33-2,32 (м, 2H), 2,25-2,13 (м, 1H), 1,97-1,92 (м, 4H), 1,58-1,42 (м, 12H).

Пример 197 Синтез 2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-N-[1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамида



Стадия-1:

В автоклав Парра (2 л) добавляли 5-бром-4-изопропокси-пиримидин-2-амин (50 г, 215,45 ммоль), MeOH (700 мл) и продували газообразным N₂ в течение 10 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂ (4,72 г, 6,46 ммоль), триэтиламин (26,16 г, 258,5 ммоль, 36 мл) и в реакционную смесь закачивали газообразный CO (300 фунтов на квадратный дюйм) и полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (500 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля (100-200 меш) и от 30 до 60% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента, получая метил 2-амино-4-изопропокси-пиримидин-5-карбоксилат (31 г, 129,32 ммоль, 60% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 212,32 [M + H]⁺

Стадия-2:

В 2 л автоклав добавляли метил 4-(гидроксиэтил)циклогексанкарбоксилат (200 г, 1,16 моль), DIPEA (458 мл, 2,55 моль) и бензил бромид (337,2 г, 1,97 мол, 234 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 130 °С в течение 8 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь гасили с помощью воды (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 500 мл). Объединенный органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием силикагеля (100-200 меш) и 5-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента, получая метил 4-(бензилокси-метил)циклогексанкарбоксилат (230 г, 76% выход) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,31 (м, 5H), 4,43 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,23 (д, *J* = 8, 2H), 2,23 (м, 1H), 1,83 (д, *J* = 11,6 2H), 1,77 (д, *J* = 11,6 2H), 1,54 (с, 1H), 1,29 (м, 2H), 1,01 (м, 2H).

Стадия-3:

К перемешиваемому раствору метил 4-(бензилоксиметил)циклогексанкарбоксилата (100 г, 381,18 ммоль) в ТГФ (1 л) добавляли триэтиламин (154,29 г, 1,52 мол, 212,52 мл) и хлорацетат натрия (177,60 г, 1,52 моль) при -20 °С и перемешивали в течение 1 часа. Затем раствор трет-бутилмагний хлорида (2 М в ТГФ, 762 мл) добавляли по каплям в течение 1 часа при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 4 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь гасили насыщенным холодным раствором хлорида аммония (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄.

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-2-хлор-этанон (90 г, 85% выход) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,31 (м, 5H), 4,63 (с, 2H), 4,45 (д, $J=12$, 3H), 3,25 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 1,85 (м, 4H), 1,54 (с, 1H), 1,29 (м, 2H), 1,01 (м, 2H).

Стадия-4:

В перемешиваемый раствор метил 2-амино-4-изопропокси-пиримидин-5-карбоксилата (20 г, 94,69 ммоль) и 1-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-2-хлор-этанола (60,00 г, 213,68 ммоль) в метаноле (140 мл) добавляли уксусную кислоту (8,39 г, 139,75 ммоль, 8,00 мл) и смесь продували с помощью газообразного азота в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 48 часов. По завершении реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое очищали с помощью обратнофазовой колоночной хроматографии (С18 колонка, 0,1% муравьиной кислоты в MeCN (от 0 до 65%). Фракции объединяли и экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая метил 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (24 г, 42,70 ммоль, 45% выход) в виде бледно-коричневого полутвердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 438,26 [M + H]⁺

Стадия-5:

Перемешиваемый раствор метил 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксилата (4 г, 9,14 ммоль) в метаноле (40 мл), ТГФ (40 мл) и воде (20 мл) охлаждали до 0 °С перед добавлением моногидрата гидроксида лития, 98% (1,15 г, 27,43 ммоль, 762,13 мкл) и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (40 мл) и подкисляли 2N HCl до pH=5-6 и экстрагировали 10% метанолом в ДХМ (3 × 50 мл). Объединенные органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновую кислоту (2,5 г, 5,35 ммоль, 58,5% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 424,37 [M + H]⁺

Стадия-6:

К перемешиваемому раствору 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2,5 г, 5,90 ммоль) 3-амино-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]пиридин-2-она гидрохлорида (1,45 г, 7,08 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли пиридин (4,58 г, 57,87 ммоль, 4,68 мл) при 0 °С и реакционную смесь

перемешивали при 0 °С в течение 5 мин. Затем фосфорилтрихлорид (3,37 г, 21,96 ммоль) добавляли при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После полного расходования исходного вещества, добавляли воду (100 мл) к реакционной смеси и экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (8,0 г, 13,41 ммоль, 62,96% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 574,51 [M + H]⁺

Стадия-7:

К перемешиваемому раствору 2-[4-(бензилоксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (3,75 г, 6,54 ммоль) в метаноле (37,5 мл) и этаноле (75 мл) добавляли 10% палладий на угле 50% влажный (3,75 г, 35,23 ммоль) и гидрохлоридную кислоту, 36% масс./масс. раствор (238,34 мг, 6,54 ммоль, 297,92 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25 °С в атмосфере водорода. По завершении реакции, реакционную смесь фильтровали через целит используя 10% MeOH в ДХМ (100 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяли в 10% MeOH в ДХМ (100 мл) и промывали водным раствором NaHCO₃. Органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[гас-(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (2 г, 3,72 ммоль, 56,95% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 484,29 [M + H]⁺

Стадия-8:

К перемешиваемому раствору 2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]-7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил]имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (1 г, 2,07 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (1,43 г, 3,38 ммоль) при 0-5 °С и смесь перемешивали в течение 2 часов. После полного расходования исходного вещества, реакционную смесь гасили насыщенным холодным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали *при пониженном давлении*. Неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром (20 мл), получая 2-(4-формилциклогексил)-7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-

пиридил] имидазо[1,2-а] пиримидин-6-карбоксамид (0,8 г, 1,51 ммоль, 73,10% выход) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ЭС⁺): m/z 482,64 [М + Н]⁺

Стадия-9:

К перемешиваемому раствору 2-(4-формилциклогексил)-7-изопропокси-N-[2-оксо-1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-3-пиридил] имидазо[1,2-а] пиримидин-6-карбоксамид (125 мг, 259,60 мкмоль,) и 1-(5-фтор-1-метил-6-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-3-ил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (119,26 мг, 259,60 мкмоль, ТФК соль) в ТГФ (5 мл) добавляли триэтиламин, 99% (131,34 мг, 1,30 ммоль, 180,91 мкл) и перемешивали при 65 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С перед добавлением цианоборгидрида натрия (81,56 мг, 1,30 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После полного расходования исходного вещества, ТГФ удаляли при пониженном давлении и добавляли воду (5 мл) к остатку, и смесь перемешивали в течение около 15 мин. Смесь затем фильтровали и полученный остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ, получая 2-[4-[[4-[3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)-5-фтор-1-метил-индазол-6-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-N-[1-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-2-оксо-3-пиридил]-7-изопропокси-имидазо[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамид (0,05 г, 60,52 мкмоль, 23,31% выход) в виде не совсем белого твердого вещества.

Преп-ВЭЖХ Способ:

Колонка/размеры: SUNFIRE c18 (19*150мм*5мкм)

Подвижная фаза А: 0,1% МК в воде

Подвижная фаза В: Ацетонитрил

Градиент (Время/%В): 0/10, 2/10, 8/30, 12/30, 12,10/100

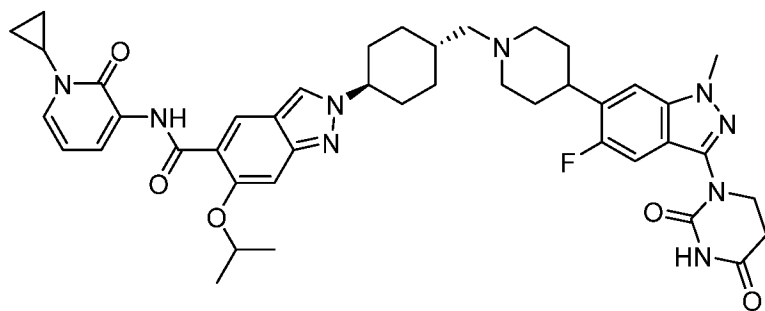
Скорость потока: 18 мл/мин

Раствор: MeCN + ТГФ

ЖХМС (ЭС⁺): m/z 811,58 [М + Н]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 10,69 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,46 (д, J = 4Гц, 1H), 8,47(д, J =7,2 Гц, 1 H), 7,65-7,58 (м, 2 H), 7,45 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 11,2 Гц, 1 H) 6,35 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,65-5,63 (м, 1H), 5,19-4,95 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,90 (т, J =6,6Гц, 2H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,01 (д, 2H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,74 (т, J =6,6Гц, 2H), 2,65 (м, 1H), 2,20-2,18 (м, 2H), 2,08-1,80 (м, 10H), 1,60-1,53 (8H), 1,47-1,41 (м, 3H), 1,06-1,03 (м, 2H).

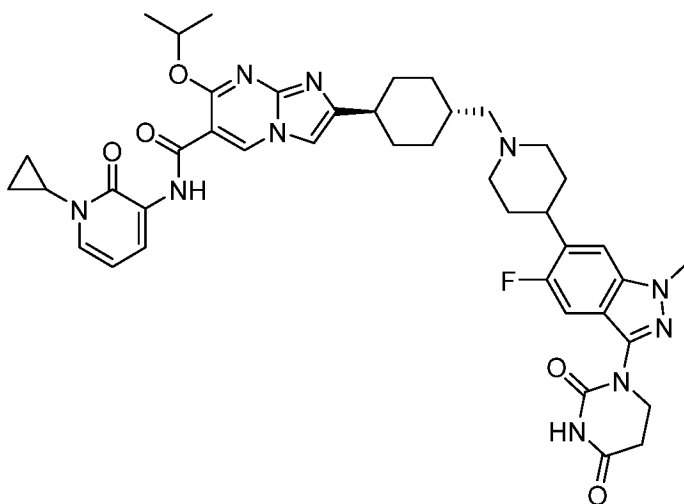
Пример 198 получали по существу следуя синтезу Примера 113



N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-2-((1*r*,4*r*)-4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидротиримидин-1(2*H*)-ил)-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-6-изопропокси-2*H*-индазол-5-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,98 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 8,56 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 8,48 (д, *J* = 6,4 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,61 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,27 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,97 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,90 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,51 (с, 1H), 3,00-2,51 (м, 5H), 2,50-2,07 (м, 4H), 2,05-1,67 (м, 11H), 1,52 (д, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,14 (д, *J* = 12,0 Гц, 4H), 0,91 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 792,67 [M + H]⁺.

Пример 199 получали по существу следуя синтезу Примера 197



N-(1-циклопропил-2-оксо-1,2-дигидротиридин-3-ил)-2-((1*r*,4*r*)-4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидротиримидин-1(2*H*)-ил)-5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-*a*]триимидин-6-карбоксамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,71 (с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,45 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 8,43 (кв., 1H), 7,61 (кв., 2H), 7,35 (м, 2H), 6,30 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,62 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,90 (т, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,00 (д, *J* = 10,1 Гц, 2H), 2,85 (с, 1H), 2,75 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,58 (с, 1H), 2,21 (кв., 2H), 2,06 (кв., 6H), 1,93 (д, *J* = 11,2 Гц, 3H), 1,78 (д, *J* = 19,7 Гц, 3H), 1,55 (т, *J* = 3,1 Гц, 6H), 1,42 (кв., 3H), 1,05 (кв., 2H), 0,92 (т, *J* = 4,6 Гц, 2H). ЖХМС (ЭС⁺): *m/z* 793,59 [M + H]⁺.

V. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Анализ 1. Анализ деградации IRAK4, способ HiBiT.

Выбранные соединения были протестированы в анализе деградации IRAK4 с использованием способа HiBiT. Значения DC_{50} приведены в Таблице 1.

Материалы

Модифицированная Дульбекко среда Игла, не содержащая фенолового красного, (DMEM) и фетальная бычья сыворотка (FBS) были приобретены у Gibco (Гранд-Айленд, Нью-Йорк, США). Система литического анализа Nano-Glo® HiBiT была приобретена у Promega (Мэдисон, Висконсин, США). Колбы для клеточных культур и 384-луночные микропланшеты были приобретены у VWR (Раднор, Пенсильвания, США). Линия 293Tcell была создана путем встраивания слитой метки HiBiT в С-конец гена IRAK4 в клетках 293T (Synthego, Редвуд-Сити, Калифорния, США).

Анализ деградации IRAK4

Деградацию IRAK4 измеряли путем количественного определения люминесцентных сигналов с использованием набора Nano-Glo® HiBiT Lytic. Тестируемые соединения добавляли в 384-луночные планшеты в двух повторностях, используя серию полулогарифмических разбавлений по 11 точкам, при этом максимальная доза была установлена на уровне 10 мМ. Клетки 293T, экспрессирующие меченный HiBiT IRAK4, затем добавляли в 384-луночные планшеты с плотностью клеток 10000 клеток на лунку. Планшеты выдерживали при 37 °C с 5% CO₂ в течение 6 часов. Клетки, обработанные только ДМСО, служили отрицательным контролем; лунки, содержащие только среды для анализа, служили фоновым контролем. После 6-часовой инкубации к клеткам добавляли реагенты Nano-Glo® HiBiT Lytic. Люминесценцию регистрировали с использованием устройства для считывания нескольких меток EnVision™ (PerkinElmer, Санта-Клара, Калифорния, США).

В Таблице 1 показана активность выбранных соединений по настоящему изобретению в анализе IRAK в vitro, при этом каждый номер соединения соответствует номеру соединения, указанному в **Примерах 1-196**, описанных в данном документе.

«+++++» представляет значение DC_{50} менее чем 10 нМ.

«++++» представляет значение DC_{50} 10 нМ–100 нМ.

«+++» представляет значение DC_{50} более чем 100 нМ–500 нМ.

«++» представляет значение DC_{50} более чем 500 нМ–1000 нМ.

«+» представляет значение DC_{50} более чем 1000 нМ.

Таблица 1

Пример	DC₅₀
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	+++++

Пример	DC₅₀
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	+++

Пример	DC₅₀
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	++++

Пример	DC₅₀
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	+++++

Пример	DC₅₀
124	+++++
125	+++++
126	+++++
127	++++
128	+++++
129	+++++
130	+++++
131	++++
132	+++++
133	+++++
134	+++++
135	+++++
136	+++++
137	+++++
138	+++++
139	+++++
140	+++++
141	+++++
142	+++++
143	++++
144	+++++
145	+++++
146	+++++
147	+++++
148	++++
149	+++++
150	+++++
151	+++++
152	+++++
153	++++
154	+++++

Пример	DC₅₀
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	+++++

Пример	DC ₅₀
186	+++++
187	+++++
188	+++++
189	+++++
190	++++
191	+++++
192	+++++
193	++++
194	++++
195	++++
196	+++++
197	+++++
198	+++++

Анализ 2. Анализ деградации IKZF1, способ HiBiT.

Выбранные соединения по настоящему изобретению были протестированы в анализе деградации IKZF1 с использованием способа HiBiT. Результаты представлены в Таблице 2.

Материалы

Среда без фенола красного цвета RPMI и фетальная бычья сыворотка (FBS) были приобретены у Gibco (Гранд-Айленд, Нью-Йорк, США). Система Nano-Glo[®] HiBiT Lytic была приобретена у Promega (Мэдисон, Висконсин, США). Линия клеток NCIN929 (HiBiT-IKZF1) была создана на месте, эндогенно экспрессируя IKZF1 слитый с меткой HiBiT посредством CRISPR в клетках NCIN929 (ATCC CRL-9068 Манассас, Вирджиния, США). Колбы для клеточных культур и 384-луночные микропланшеты были приобретены у VWR (Раднор, Пенсильвания, США).

Анализ деградации IKZF1

Деградацию IKZF1 определяли на основе количественного определения люминесцентного сигнала с использованием набора Nano-Glo[®] HiBiT Lytic. Тестируемые соединения по данному изобретению и помалидомид (POMALYST[®], Bristol Myers Squibb, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США) в качестве положительного контроля добавляли в 384-луночный планшет с максимальной концентрацией 10 мкМ с 11 точками, и полулогарифмическим разбавлением в двух повторностях. Клетки NCIN929, экспрессирующие меченный HiBiT IKZF1, добавляли в 384-луночные планшеты в среде

RPMI, содержащей 10% FBS и 0,05 мМ 2-меркаптоэтанола, при плотности клеток 15000 клеток на лунку. Планшеты выдерживали при 37 °С с 5% CO₂ в течение 6 часов. Клетки, обработанные в отсутствие тестируемого соединения, представляли собой отрицательный контроль, и лунки, содержащие только среду, были положительным контролем. После 6-часовой инкубации в обозначенные лунки добавляли реагенты Nano-Glo[®] HiBiT Lytic. Люминесценцию регистрировали с использованием устройства для считывания нескольких меток EnVision[®] (PerkinElmer, Санта-Клара, Калифорния, США).

В **Таблице 2** показана активность выбранных соединений по настоящему изобретению в анализе IKZF1 *in vitro*, при этом каждый номер соединения соответствует номеру соединения, указанному в **Примерах 1-197**, описанных в данном документе.

Таблица 2

Пример	DC₅₀ (нМ)
23	Н/О
31	Н/О
38	Н/О
41	Н/О
47	Н/О
48	Н/О
49	Н/О
50	Н/О
52	Н/О
53	Н/О
55	Н/О
68	Н/О
69	Н/О
70	Н/О
71	Н/О
73	Н/О
81	Н/О
87	Н/О
96	Н/О
98	Н/О
104	Н/О
105	Н/О

108	H/O
113	H/O
114	H/O
115	H/O
120	H/O
121	H/O
122	H/O
123	H/O
125	H/O
128	H/O
129	H/O
142	H/O
147	H/O
153	H/O
159	H/O
162	H/O

«H/O» означает, что при самой высокой протестированной концентрации значительная активность не обнаружена.

Никакого существенного влияния на уровень белка IKZF1 не наблюдалось после 6-часовой обработки клеток NCIN929,11 тестируемыми соединениями по настоящему изобретению, перечисленными в Таблице 2, в концентрациях до 10 мкМ, в то время как положительный контроль, помалидомид, вызывал 90%-ную деградацию IKZF1 с DC₅₀ 44 нМ через 6 часов.

Анализ 3. Фармакокинетика (ФК) у самцов собак породы бигль.

Фармакокинетический (ФК) профиль в плазме двух соединений по настоящему изобретению определяли у самцов собак породы бигль после внутривенного введения однократной дозы (5 мг/кг) и перорально (10 мг/кг). Данное исследование проводили в условиях, не соответствующих GLP, и, если не указано иное, все аналитические реагенты имели стандартную лабораторную чистоту.

Собаки-самцы породы бигль содержались индивидуально и содержались в контролируемых условиях. Pedigree® стандартный корм для собак (Pedigree India Private Ltd, Телангана, Индия) предоставляли один раз в день. Питьева вода была доступна *ad libitum*. Контроль окружающей среды в помещении для животных был установлен таким образом, чтобы поддерживать диапазон температур 22-25°C, диапазон относительной влажности 40-

70% и 12-часовой световой/12-часовой цикл темноты. Нормальных здоровых животных массой 10 ± 1 кг, сертифицированных лечащим ветеринаром, отбирали и акклиматизировали в течение как минимум трех дней до начала исследования. Собак идентифицировали по номеру чипа, вставленному в область шеи. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Институциональным комитетом по этике животных (IAEC).

2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-илимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, как описано в Примере 48 («Соединение 48»), и 2-((1R,4S)-4-((4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-a]пиридин-6-карбоксамид, как описано в Примере 169 («Соединение 169»), получали путем растворения соединения в полиэтиленгликоле (ПЭГ400) (10%) при перемешивании с последующим медленным добавлением 11,11% 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина (HP β CD) (90%) в воде. Доза носителя составляла ПЭГ400 (10%) и 11,11% HP- β -CD (90%) в воде. Составы и носитель были свежеприготовлены в день дозирования и хранились при комнатной температуре до использования.

Всех животных взвешивали перед введением препарата. Животные были разделены на внутривенную (в/в) и пероральную (п/о) группу для каждого тестируемого соединения, по 3 животных в каждой группе. Группа, получавшая носитель, также включала в/в и п/о группы введения, что в общей сложности составило 6 групп по 3 животных в каждой, всего 18 животных. Животных физически удерживали в грудном положении лежа на смотровом столе. В/в дозу вводили путем внутривенной болюсной инъекции в головную вену, и п/о дозу вводили через желудочный зонд. Объем дозирования составлял 1 мл/кг для групп в/в и 2 мл/кг для групп п/о. Концентрация дозирования составляла 5 мг/мл для групп в/в и п/о соответственно. Животных не кормили в течение ночи, а пищу давали через 4 часа после введения дозы. После введения животных через регулярные промежутки времени наблюдали на предмет каких-либо признаков заболевания или реакции на лечение. Помимо этого, животных дважды в день осматривали на наличие каких-либо клинических признаков, если таковые имеются, и отмечали их соответствующим образом.

У группы, получавшей носитель, собирали цельную кровь для выделения мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) перед введением дозы и через 2, 8, 24, 48, 72 и 96 часовые моменты времени. Для обеих групп дозирования тестируемых соединений в/в и п/о цельную кровь собирали для выделения из плазмы перед введением дозы и через 0,033, 0,083, 0,167, 0,33, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 и 96 часовые моменты времени.

Используемый раствор антикоагулянта представлял собой 6% (по объему) цитрата натрия (200 мМ, рН 4,79) (предварительно охлажденные пробирки). Цельную кровь из групп лечения соединениями как в/в, так и п/о, собранную перед введением дозы, через 2, 8, 24, 48, 72 и 96 часов, подвергали выделению МКПК.

Цельную кровь, собранную в указанные выше моменты времени, предназначенные для выделения МКПК, немедленно подвергали процедуре выделения МКПК, как описано в анализе 4 ниже.

Для подготовки проб около 1–2 мл цельной крови брали из периферической вены и собирали в маркированные пробирки, содержащие литий гепарин, и затем хранили на льду. Образцы крови центрифугировали в течение 15 минут для отделения плазмы при 1540 g и 4°C в течение 10 минут. Плазму отделяли, переносили в предварительно маркированные микроцентрифужные пробирки и сразу же замораживали при -80 ± 10 °C до проведения биоанализа. Образцы были идентифицированы по тестируемому объекту, группе, номеру животного и моменту времени сбора. Для взятия проб крови допускалось временное окно ± 2 минуты в течение 0,5 часа, ± 5 минут в течение 1–8 часов и ± 15 минут в течение 24 часов, что не рассматривалось как отклонение.

Все образцы были проанализированы с помощью системы жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) ExionLC™ AD (AB Sciex LLC, Фрамингем, Массачусетс) с последующим анализом тандемной масс-спектропии (МС/МС) с SCIEX Triple Quad™ 4500 (AB Sciex LLC, Фрамингем, Массачусетс). Образцы разделяли на колонке Kinetex® 5 мкм EVO C18 (50 x 4,6 мм) (Phenomenex, вс., Торранс, Калифорния) с 10 мМ ацетата аммония с 0,1% муравьиной кислоты в воде Milli-Q® (EMD Millipore, Берлингтон, Массачусетс) в качестве водной (А) подвижной фазы и 100% метанола в качестве органической (В) подвижной фазы. Скорость потока устанавливали на уровне 1 мл/мин. Программа градиента ЖХ включала начальные условия 95% А на 0 минуте с переходом на 5% А на 1 минуте и выдержке до 2,5 минут, а затем возврат к исходным условиям 95% А на 2,6 минуте с удержанием до 3,0 минут на 95% А.

Для обнаружения аналитов и внутреннего стандарта методом масс-спектропии использовали метод положительной ионизации электрораспылением (ЭСИ). Условия мониторинга селективной реакции (SRM) для Соединения 48 составляли Q1 m/z 773,1, Q3 m/z 389, потенциал декластеризации (DP) 100 В и энергия столкновения (ЭС) 57 эВ. Условия SRM для Соединения 169 составляли Q1 m/z 807,5, Q3 m/z 765,6, DP 80 В и ЭС 49 эВ. Другие условия МС/МС для ТА и внутреннего стандарта включали потенциал выхода из ячейки столкновения (СХР) 10, газ для столкновений (CAD) MEDIUM, газ-завесу (CUR) 40, газ для распыления (GS1) 55, нагревательный газ (GS2) 65, напряжение ионного распыления (В)

5500, температура (ТЕМ) 550 и нагреватель интерфейса (IHE) ON.

Для биоанализа образцов был разработан способ ЖХ-МС/МС для анализа образцов плазмы в соответствии с биоаналитическим руководством. Перед отбором партии проб был использован один набор из девяти калибровочных стандартов. Диапазон калибровки для всех образцов составлял 1–1000 нг/мл. Калибровочные стандарты считались приемлемыми, если обратно рассчитанные концентрации не отклонялись более чем на 20%. В случае, если самый низкий стандарт исключен, сообщаемая измеренная концентрация исследуемых образцов должна быть выше следующего самого низкого приемлемого стандарта. Если самый высокий стандарт исключен, указанный самый высокий калибровочный стандарт является вторым по величине стандартом. Если концентрация исследуемого образца превышала верхний предел количественного определения (ULOQ), исследуемые образцы разбавляли пустой матрицей, обрабатывали и анализировали.

Образцы для контроля качества (КК) готовили как минимум в трех концентрациях, т.е. LQC (не более чем в 5 раз превышающей самую низкую концентрацию стандарта), HQC (не менее 75% от самой высокой концентрации стандарта) и MQC (между низкой и высокой концентрациями). Минимум 6 образцов КК (три концентрации в двух экземплярах) и один набор образцов КК (LQC, MQC и HQC) анализировали до и после партии образцов. Обратно рассчитанная концентрация каждого КК находилась в пределах 20% от номинальной концентрации, если не проводилась предварительная проверка. Ни один уровень КК не был полностью исключен. Для принятия аналитического анализа необходимо, чтобы не менее двух третей калибровочных стандартов и стандартов КК соответствовали установленным критериям приемлемости.

Фармакокинетические параметры, такие как AUC_{0-24} , $AUC_{\text{послед.}}$, $AUC_{0-\text{inf}}$, $AUC_{\text{экстр.}} (\%)$, C_{max} , C_{max_D} , $T_{1/2}$, T_{max} , MRT, C_0 , Vd, Cl, %F, рассчитывали для каждого животного с помощью бескамерной модели с использованием программного обеспечения Phoenix[®] версия 8,1 (Certara, Принстон, Нью-Джерси, США). Все значения рассчитанных параметров представлены как значения \pm CO с точностью до четырех значащих цифр.

Результаты этого фармакокинетического исследования на собаках породы бигль для Соединения 48 представлены в Таблице 3 и Таблице 4 ниже, и на Фиг. 1, и результаты для Соединения 169 представлены в Таблице 5 и Таблице 6 ниже и на Фиг. 2.

Таблица 3

Рассчитанные фармакокинетические параметры приведены ниже.

5 мг/кг Соединения 48 в/в у самцов собак породы бигль

	5 мг/кг, в/в				
Значения	C_0	$T_{1/2}$	Vdss	Cl	$AUC_{\text{послед.}}$

	(нг/мл)	(часов)	(л/кг)	(мл/мин/кг)	(ч*нг/мл)
Среднее	4180	34,47	58,45	46,32	1719
СО	796,7	15,95	14,65	3,904	208,8

Таблица 4

Рассчитанные фармакокинетические параметры приведены ниже.

10 мг/кг Соединения 48 п/о у самцов собак породы бигль

	10 мг/кг п/о		
Значения	C _{max} (нг/мл)	AUC _{послд.} (ч*нг/мл)	%F
Среднее	33,88	241,5	7,023
СО	11,50	158,9	4,621

Таблица 5

Рассчитанные фармакокинетические параметры приведены ниже.

5 мг/кг Соединения 169 в/в у самцов собак породы бигль

	5 мг/кг, в/в				
Значения	C ₀ (нг/мл)	T _{1/2} (часов)	Vd _{ss} (л/кг)	Cl (мл/мин/кг)	AUC _{послд.} (ч*нг/мл)
Среднее	3161	42,48	57,97	35,04	2211
СО	1274	10,05	12,71	3,046	216,6

Таблица 6

Рассчитанные фармакокинетические параметры приведены ниже.

10 мг/кг Соединения 169 п/о у самцов собак породы бигль

	10 мг/кг п/о		
Значения	C _{max} (нг/мл)	AUC _{послд.} (ч*нг/мл)	%F
Среднее	32,22	472,5	10,69
СО	14,38	53,78	1,216

Анализ 4. Фармакодинамика (ФД) у самцов собак породы бигль.

Был проведен анализ биомаркеров фармакодинамики (ФД) в МКПК у самцов собак породы бигль из образцов цельной крови, собранных в Анализе 3.

Для выделения МКПК образцы цельной крови, описанные в Анализе 3 выше,

обрабатывали немедленно, чтобы гарантировать высокую жизнеспособность МКПК. Все образцы обрабатывались при температуре от 18 °С до 20 °С. Свежесобранную цельную кровь (2 мл) смешивали с равным объемом фосфатно-солевого буфера. Смесь в пробирке несколько раз переворачивали для обеспечения тщательного перемешивания. Флакон Histopaque® (№ по каталогу 10771, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури) несколько раз переворачивали, чтобы гарантировать однородность среды. Стерильный шприц использовали для забора 2 мл среды Histopaque® и добавляли в стерильную центрифужную пробирку. Образец цельной крови-ФСБ (4 мл) осторожно наслаивали поверх среды Histopaque®, не перемешивая. Пробирку центрифугировали при 600 g в течение 30–40 минут при температуре от 18 °С до 20 °С с выключенными тормозами. Верхний слой, содержащий плазму и тромбоциты, медленно извлекали с помощью стерильной пипетки, оставляя слой клеток МКПК нетронутым на границе раздела. Слой МКПК переносили в стерильную центрифужную пробирку с помощью стерильной пипетки. МКПК промывали 3 объемами (~ 6 мл) сбалансированного солевого раствора Хэнка (HBSS) (Gibco, Гранд-Айленд, Нью-Йорк) в центрифужной пробирке. Клетки суспендировали путем осторожного втягивания и извлечения их из пипетки. Пробирки центрифугировали при 250 g в течение 10-15 минут при температуре от 18°С до 20°С и супернатант отбрасывали. Затем МКПК ресуспендировали в 6-8 мл HBSS. Для подсчета клеток суспензию клеток разводили красителем трипановым синим в соотношении 1:1 и хорошо перемешивали. Подсчитывали количество клеток (живых и мертвых) и рассчитывали жизнеспособность клеток. Регистрировали количество клеток и жизнеспособность клеток каждого образца МКПК. Пробирку снова центрифугировали при 500 g в течение 10 мин при температуре от 18 °С до 20 °С. Супернатант удаляли, и осадок клеток замораживали при -80°С.

Замороженные осадки клеток МКПК собаки гомогенизировали в двух объемах осадка лизирующего буфера (100 мМ бикарбонат триэтиламония (ТЭАВ), 4% SDS, 1 коктейль ингибиторов протеазы Roche) путем обработки ультразвуком при мощности 150 Вт в течение 10 секунд на водяной бане с температурой 4°С с использованием фокусированного ультразвукового аппарата E220 (Covaris, Воберн, Массачусетс, США). Затем лизаты осветляли центрифугированием при 18000 g в течение 20 минут при 4°С и определяли концентрации белка с помощью анализа бицинхониновой кислоты (BCA) (ThermoFisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США).

Для расщепления белка из каждого образца брали равное количество белка. Белки восстанавливали 10 мМ ДТТ в течение 10 минут при 70 °С и алкилировали 25 мМ йодацетамидом в течение 30 минут в темноте. Триптическое расщепление проводили способом S-Trap™ (Protifi, Фармингдэйл, Нью-Йорк, США) в течение ночи при 37°С.

Вкратце, образцы смешивали с 90% MeOH в 100 мМ ТЭАВ, содержащем 10% (по массе) трипсина, и загружали в упакованные микроколоники S-Trap собственного производства. Образцы промывали 90% MeOH в 100 мМ ТЭАВ и расщепляли в 100 мМ ТЭАВ в течение 16 часов при 37°C. В полученные пептиды добавляли пять тяжеломеченых пептидов IRAK4 (Vivitide, LLC, Гарднер, Массачусетс, США) по 2 фмоль каждый (загрузка колонки), обессоливали с помощью C18 StageTip, сушили SpeedVac и хранили при -80°C до наноЖХ-МС/МС анализа.

Анализ пептидов проводили на платформе наноЖХ-МС/МС, состоящей из масс-спектрометра Q Exactive HF, соединенного с ЭASY-nLC 1200 (ThermoFisher Scientific). Пептиды разделяли на колонке EASY-Spray™ C18 (50 см × 75 мкм, 2 мкм) (ThermoFisher Scientific) при 50 °С. Подвижными фазами служили 0,1% муравьиная кислота в воде (А) и 80% ацетонитрил, 0,1% муравьиная кислота (В). Пептиды элюировали 100-минутным способом с эффективным 80-минутным градиентом от 2% до 45% В при скорости потока 275 нл/мин. Пептиды ионизировали напряжением распыления 1800 В. Масс-спектрометрические данные получали в режиме мониторинга параллельных реакций (PRM), включая пять пар легких и тяжелых пептидов IRAK4 (Таблица 7 ниже). Для MS2 было установлено разрешение 30 000 с AGC 5e5 и максимальным IT 150 мс, а окно изоляции было установлено на 1,0 Th. (N)CE оптимизировали с использованием пептидов, меченных тяжелыми группами.

Таблица 7

Пять пар легких и тяжелых пептидов IRAK4 собаки

Пептиды	Масса [m/z]	Состояние заряда [z]	Полярность	(N)CE
Легкий1_NVTNNFDERPISLGGNK (SEQ ID NO:1)	625,650 0	3	Позитивный	26
Тяжелый1_NVTNNFDERPISLGGN K (SEQ ID NO:1)	628,321 4	3	Позитивный	26
Легкий2_VSDFGLAR SEQ ID NO:2	432,732 3	2	Позитивный	18
Тяжелый2_VSDFGLAR SEQ ID NO:2	437,736 5	2	Позитивный	18
Легкий3_SANILLDEDFTAK (SEQ ID NO:3)	718,867 0	2	Позитивный	21
Тяжелый3_SANILLDEDFTAK	722,874	2	Позитивный	21

(SEQ ID NO:3)	1			
Легкий4_FHSFSFYELK (SEQ ID NO:4)	435,548 5	3	Позитивный	18
Тяжелый4_FHSFSFYELK (SEQ ID NO:4)	438,219 9	3	Позитивный	18
Легкий5_IVGTTAYMAPEALR (SEQ ID NO:5)	746,895 1	2	Позитивный	25
Тяжелый5_IVGTTAYMAPEALR (SEQ ID NO:5)	751,899 2	2	Позитивный	25

Количественное определение пептидов проводили в Skyline. По крайней мере пять переходов были выбраны и суммированы для получения пиковой интенсивности. Отношение интенсивности Л/Т каждого пептида нормализовали к среднему значению для контроля, и все пептиды усредняли для каждого животного, чтобы получить уровни относительной распространенности IRAK4.

Результаты фармакодинамического анализа для количественного определения IRAK4 показаны в Таблице 8 ниже и на Фиг. 3.

Таблица 8

Время (ч)	Изменение уровня IRAK4 по сравнению с носителем	
	Соединение 48	Соединение 169
0	+12%	-11%
2	-51%	-57%
24	-97%	-97%
48	-95%	-96%
96	-95%	-95%

Анализ 5. Фармакокинетика у самцов яванских макак

Фармакокинетический (ФК) профиль в плазме двух соединений по настоящему изобретению определяли у самцов яванских макак после в/в однократной дозы (5 мг/кг) и п/о (10 мг/кг). Данное исследование проводили в условиях, не соответствующих GLP, и, если не указано иное, все аналитические реагенты имели стандартную лабораторную чистоту. Исследование проводилось в соответствии с руководящими принципами IACUC в соответствии с Законом о защите животных и Руководством по уходу и использованию

лабораторных животных.

Самцы яванских макак, не наивные, являются приемлемыми видами для поддержки исследований ФК соединений, предназначенных для использования на людях. Животные были предоставлены компанией Hainan Jingang Laboratory Animal Co. Ltd (город Наянсинтан Фучэн, район Цюншань, провинция Хайкоу Хайнань, Китайская Народная Республика) или другим квалифицированным источником. В течение жизни животных содержали индивидуально в сетчатых клетках из нержавеющей стали, соответствующих «Руководству по уходу и использованию лабораторных животных» Национального исследовательского совета. Животных кормили два раза в день около 120 г сертифицированного рациона для обезьян. Эти количества корректировались по мере необходимости на основе потребления пищи группой или индивидуальных изменений массы тела группы или индивидуума и/или изменений в сертифицированном рационе. Кроме того, животные ежедневно получали фрукты, поскольку обогащенная питательными веществами и вода обратного осмоса (RO) была доступна всем животным *ad libitum*. RO вода анализировалась каждые три месяца, и каждая партия корма анализировалась перед использованием. В документации организации велись записи анализов корма и воды. В помещении(ях) контролировали и контролировали диапазон относительной влажности 40-70% (любое отклонение от этого диапазона более 3 часов документирувалось как отклонение) и диапазон температуры 18-26°C (любое отклонение от этого диапазона документирувалось как отклонение) при 10–20 воздухообменов/ч. В комнате работал 12-часовой цикл света и темноты, за исключением случаев, когда перерывы были вызваны исследовательской деятельностью. Для исследования были отобраны нормальные здоровые животные массой ≥ 2 кг и возрастом ≥ 2 лет. Обезьян можно было узнать по уникальной татуировке на коже на груди.

2-[4-[[4-[1-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]-1-пиперидил]метил]циклогексил]-7-изопропокси-N-пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, как описано в Примере 48 («Соединение 48»), и 2-((1R, 4S)-4-((4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-N-(1-((1S,2R)-2-фторциклопропил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-7-изопропоксиимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид, как описано в Примере 169 («Соединение 169»), получали путем растворения соединения в полиэтиленгликоле (ПЭГ400) (10%) при перемешивании с последующим медленным добавлением 11,11% 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина (HP β CD) (90%) в воде. Доза носителя составляла ПЭГ400 (10%) и 11,11% HP- β -CD (90%) в воде. Составы и носитель были свежеприготовлены в день дозирования и хранились при комнатной температуре до использования.

Всех животных взвешивали перед введением препарата. Животные были разделены на внутривенную (в/в) и *пероральную* (п/о) группу для каждого тестируемого соединения, по 3 животных в каждой группе. Группа, получавшая носитель, включала группы в/в и п/о, что в общей сложности составило 6 групп по 3 животных в каждой, всего 18 животных. в/в дозу вводили путем внутривенной болюсной инъекции в головную или подкожную вену. Вена, использованная для введения дозы, не использовалась для взятия проб крови в течение первых 4 часов после введения дозы. Дозу п/о вводили через назогастральный зонд. Назогастральные п/о дозы промывали, используя 3 мл носителя (около в 3 раза превышающей объем назогастрального зонда). Все пробирки были одинакового размера и не различались у разных животных, а их длина была одинаковой, чтобы объем смыва был сопоставимым. Объем дозирования составлял 2,5 мл/кг для групп в/в и 5 мл/кг для групп п/о. Концентрация дозирования составляла 2 мг/мл как для в/в, так и для п/о групп. Условиями кормления были голодание в течение ночи для группы п/о, но не для группы в/в. После введения животных через регулярные промежутки времени наблюдали на предмет каких-либо признаков заболевания или реакции на лечение. Помимо этого, животных дважды в день осматривали на наличие каких-либо клинических признаков, если таковые имеются, и отмечали их соответствующим образом.

Для группы, получавшей носитель, анализ биомаркеров проводился в цельной крови и в МКПК через 2, 8, 24, 48, 72 и 96 часов. Для обоих тестируемых соединений цельную кровь собирали для выделения из плазмы у группы в/в в моменты времени 0,033, 0,083, 0,167, 0,33, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 и 96 часов, а также у группы п/о в моменты времени 0,167, 0,33, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 и 96 часов. В группах лечения соединениями анализ биомаркеров проводился в цельной крови и в МКПК через 2, 8, 24, 48, 72 и 96 часов.

Цельную кровь, собранную в указанные выше моменты времени, предназначенные для выделения МКПК, немедленно подвергали процедуре выделения МКПК, как описано в Анализе б ниже.

Для подготовки проб для ФК-биоанализа использовали 0,5 мл крови; и 2 мл для выделения МКПК и анализа IRAK4. Раствор антикоагулянта представлял собой дикалиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (K₂-EDTA) для образцов ФК плазмы и цельной крови, предназначенной для выделения МКПК.

Для биоанализа образцов ФК около 0,5 мл цельной крови собирали в маркированные пробирки Eppendorf® Protein LoBind (Eppendorf, Энфилд, Коннектикут, США), содержащие 5 мкл 0,5 М K₂-ЭДТА на льду. Образцы центрифугировали при 3200 g в течение 10 минут при температуре от 2 до 8°C в течение одного часа после сбора. Полученные 0,2 мл образцов плазмы переносили в маркированные пробирки Eppendorf® Protein LoBind, содержащие 2

мкл 20% Triton X-100, и хранили при -80°C до биоанализа. Образцы разделяли на две аликвоты по 0,1 мл каждая, одну подвергали биоанализу, а другую сохраняли как резервную.

Для биоанализа образцов ФК все образцы анализировали с помощью жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) с последующим анализом тандемной масс-спектрографии (МС/МС) с использованием SCIEX Triple Quad™ 6500+ (Sciex, Фрамингем, Массачусетс, США). Образцы разделяли на колонке XSELECT CSH C18 2,5 мкм XP (2,1 × 50 мм) (Waters, Милфорд, Массачусетс, США) с 2 мМ ацетата аммония в воде/ACN (95:5 по объему) в виде водной (А) подвижной фазы и 2 мМ ацетата аммония в воде/ACN (5:95 по объему) в качестве органической фазы (В). Скорость потока была установлена на уровне 0,6 мл/мин. Программа градиента ЖХ включала начальные условия 95% А в 0 мин, выдержку до 0,2 мин с переходом на 5% А при 1,2 мин и выдержке до 1,4 мин с последующим возвратом к исходным условиям 95% А при 1,41 с выдержкой до 1,6 мин при 95% А. Температуру колонки поддерживали на уровне $50,0^{\circ}\text{C}$. Для обнаружения аналитов и внутреннего стандарта методом масс-спектрографии использовали метод положительной ионизации электрораспылением (ЭСИ). Условия мониторинга селективной реакции (SRM) для Соединения 48 составляли Q1 m/z 773,60, Q3 m/z 389,20, потенциал декластеризации (DP) 100 В и энергия столкновения (ЭС) 55 эВ. Условия SRM для Соединения 169 составляли Q1 m/z 807,60, Q3 m/z 423,30, потенциал декластеризации (DP) 110 В и энергия столкновения (ЭС) 55 эВ. Условия SRM для верапамила составляли Q1 m/z 455,20, Q3 m/z 164,90. Условия SRM для лабеталола составляли Q1 m/z 329,10, Q3 m/z 161,90. Другие условия МС/МС для ТА и внутреннего стандарта включали потенциал выхода из ячейки столкновения (СХР) 16, газ для столкновений (CAD) 10, газ-завесу (CUR) 40, газ для распыления (GS1) 50, нагревательный газ (GS2) 50, напряжение ионного распыления (В) 5500, температура (ТЕМ) 550 и нагреватель интерфейса (IHE) ON.

Для биоанализа образцов плазмы все образцы плазмы и пустую матрицу смешивали с 20% раствором Тритона X-100 в воде, конечная концентрация Тритона X-100 составляла 0,2% в начале прижизненной работы. Аликвоту всех образцов объемом 20 мкл, т. е. неизвестных образцов, калибровочного стандарта, контроля качества и контроля качества разбавления (если таковые имеются), одиночного холостого образца и двойного холостого образца, гасили 400 мкл внутреннего стандарта 1 (IS1) в 96-луночной планшете. IS1 содержит лабеталол, толбутамид, верапамил, дексаметазон, глибурид и целекоксиб в концентрации 100 нг/мл каждый в ацетонитриле (ACN). Двойной холостой образец гасили 400 мкл ACN. Планшет встряхивали в течение 10 минут при 800 об/мин, а затем центрифугировали в течение 15 минут при 3220 g и 4°C . Затем аликвоту надосадочной жидкости объемом 50 мкл переносили в другой чистый 96-луночный планшет и

центрифугировали в течение 5 минут при 3220 g при 4 °C, и образцы непосредственно подвергали анализу ЖХ-МС/МС.

Для проверки концентрации дозы состава был разработан способ ЖХ-УФ с калибровочной кривой, состоящей из 6 калибровочных стандартов. Критериями приемлемости для аналитического анализа были следующие: 5 из 6 калибровочных стандартов должны находиться в пределах $\pm 20\%$ от номинальных значений при использовании способа ЖХ-УФ.

Для биоанализа образцов ФК был разработан способ ЖХ-МС/МС для анализа образцов плазмы в соответствии с биоаналитическим руководством для не-GLP анализов. Калибровочная кривая способа состоит из 6 калибровочных стандартов с диапазоном калибровки 1,00-3000 нг/мл. Для способа применяли калибровочную кривую, содержащую как минимум 6 ненулевых калибровочных стандартов, включая нижний предел количественного определения (LLOQ). Линейность $\geq 75\%$ калибровочных стандартов находится в пределах $\pm 20\%$ от их номинальных значений в плазме. Если конечные точки, такие как LLOQ и ULOQ, на калибровочной кривой исключены, калибровочная кривая была усечена. Усеченная калибровочная кривая должна состоять как минимум из 75% исходных СО. Для способа применялся набор КК, состоящий из низких, средних и высоких концентраций. Точность $\geq 67\%$ КК рассчитывается с точностью до $\pm 20\%$ от их номинальных значений для плазмы. Для критериев приемлемости специфичности средняя расчетная концентрация в единичной пустой матрице должна составлять $\leq 50\%$ LLOQ. Критерии приемлемости чувствительности были установлены в соответствии с биологической матрицей: для плазмы ≤ 2 нг/мл и ≤ 4 нг/мл для матрицы, отличной от плазмы.

Фармакокинетические параметры, такие как AUC_{0-24} , $AUC_{\text{послд.}}$, $AUC_{0-\text{inf}}$, $AUC_{\text{Extra}} (\%)$, C_{max} , C_{max_D} , $T_{1/2}$, T_{max} , MRT , C_0 , V_d , Cl и $\%F$, рассчитывали для отдельных животных с помощью бескамерной модели с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.3. Все значения рассчитанных параметров представлены как значения \pm СО с точностью до четырех значащих цифр.

Результаты этого ФК исследования на самцах яванских макаков для Соединения 48 представлены в Таблице 9 и Таблице 10 ниже и на Фиг. 4, и результаты для Соединения 169 представлены в Таблице 11 и Таблице 12 ниже и на Фиг. 5.

Таблица 9

Рассчитанные фармакокинетические параметры приведены ниже.

5 мг/кг Соединения 48 в/в у самцов яванских макаков

5 мг/кг, в/в

Значения	C ₀ (нг/мл)	T _½ (часов)	Vd _{ss} (л/кг)	Cl (мл/мин/кг)	AUC _{послд.} (ч*нг/мл)
Среднее	5973	44,2	70,3	48,6	1740
CO	3013	53,6	77,7	13,7	662

Таблица 10

Рассчитанные фармакокинетические параметры приведены ниже.

10 мг/кг Соединения 48 п/о у самцов яванских макак

		10 мг/кг п/о		
Значения	C _{max} (нг/мл)	AUC _{послд.} (ч*нг/мл)	%F	
Среднее	18,3	84,3	2,42	
CO	4,53	45,7	-	

Таблица 11

Рассчитанные фармакокинетические параметры приведены ниже.

5 мг/кг Соединения 169 в/в у самцов яванских макак

		5 мг/кг, в/в				
Значения	C ₀ (нг/мл)	T _½ (часов)	Vd _{ss} (л/кг)	Cl (мл/мин/кг)	AUC _{послд.} (ч*нг/мл)	
Среднее	10287	44,3	32,6	17,0	4679	
CO	3684	34,9	21,1	3,24	1281	

Таблица 12

Рассчитанные фармакокинетические параметры приведены ниже.

10 мг/кг Соединения 169 п/о у самцов яванских макак

		10 мг/кг п/о		
Значения	C _{max} (нг/мл)	AUC _{послд.} (ч*нг/мл)	%F	
Среднее	101	1019	10,8	
CO	61,4	470		

Анализ 6. Фармакодинамика (ФД) у самцов яванских макак

Для выделения МКПК около 1 мл образца крови собирали в пробирки BD Vacutainer® EDTA (каталог № 36643, Becton, Dickinson и Co., Франклин Лейкс, Нью-Джерси,

США) с К2-ЭДТА и хранили при комнатной температуре (КТ). Кровь разводили 1:1 ФСБ при комнатной температуре. Содержимое пробирки осторожно перемешивали пипетированием вверх и вниз 5 раз. Смесь ФСБ/крови осторожно настилали поверх 2 мл Ficoll® Raque Plus (каталог № 17-1440-03, Cytiva, Мальборо, Массачусетс, США) в 15 мл пробирках falcon, затем центрифугировали при комнатной температуре в течение 30 минут при 600 g с ускорением, установленным на 6, и тормозом, установленным на 0. Средняя «мутная» граница раздела между плазмой и Ficoll® Raque Plus, содержащими МКПК, была перенесена в пробирку емкостью 15 мл и промыта один раз 10 мл ФСБ, затем центрифугирована в течение 10 минут при комнатной температуре при 250 g. Супернатант отбрасывали, не нарушая осадок клеток. Если эритроциты все еще присутствовали, добавляли 1 мл лизирующего буфера, инкубировали в течение 2 минут при комнатной температуре, затем добавляли 10 мл ФСБ для прекращения лизиса, а затем центрифугировали в течение 5 минут при комнатной температуре и 250 g. Супернатант отбрасывали, не нарушая осадок клеток, и хранили при -80 °С до анализа.

Для подсчета клеток суспензию клеток разводили красителем трипановым синим в соотношении 1:1 и хорошо перемешивали. Подсчитывали количество клеток (живых и мертвых) и рассчитывали жизнеспособность клеток. Регистрировали количество клеток и жизнеспособность клеток каждого образца МКПК.

Для подготовки проб для анализа MSD 2 миллиона клеток подвергали лизису 100 мкл буфера для лизиса и экстракции RIPA (каталог № 89900, ThermoScientific, Уолтем, Массачусетс, США) с добавлением ингибиторов фосфатазы и протеазы в течение 30 минут при 4 °С. Для приготовления буфера для лизиса и экстракции RIPA с ингибиторами фосфатазы и протеазы необходима 1 таблетка cOmplete™, 1 таблетка PhosSTOP™, по 100 мкл коктейля ингибиторов фосфатазы 2 и 3 (все номера по каталогу 11836153001, 4906845001, P5726 и P0044 соответственно, Sigma Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США) смешивали с 10 мл буфера RIPA. Лизированные образцы МКПК хранили при -80 °С до проведения анализа. Перед проведением MSD анализа образцы были полностью разморожены. Данные были нормализованы с использованием концентрации белка и количества клеток МКПК отдельно для сравнения.

Для обнаружения биомаркера IRAK4 в образцах использовали технологию анализа биомаркеров MSD® или Meso Scale Discovery®, которая представляет собой способ, основанный на ИФА.

Для стадии захвата или нанесения покрытия, 100 мкл моноклонального антитела IRAK4 (2H9) (Fisher, каталожный номер MA5-15883) добавляли в 96-луночный MSD многочиповый 96-луночный планшет (каталожный номер MSD L15XA-3, MSD

многочиповый 96-луночный планшет). Планшет закрывали и инкубировали в течение ночи при 2-8 °С. Планшет промывали 5×300 мкл/лунку трис-забуферным физиологическим промывочным буфером. Добавляли 300 мкл блокирующего буфера (3% BSA в 0,1% PBST) (Wuxi, каталожный номер ВВ-20211112-YJC). Планшет закрывали и инкубировали в течение 2 часов ± 10 минут при комнатной температуре без встряхивания. Планшет промывали 5×300 мкл/лунку трис-забуферным физиологическим промывочным буфером. В каждую лунку добавляли по 100 мкл стандарта и образцов. Планшет герметично закрывали и инкубировали в течение 1 ч ±10 мин при комнатной температуре со встряхиванием при 500 об/мин. Планшет промывали 5×300 мкл/лунку трис-забуферным физиологическим промывочным буфером. В каждую лунку добавляли по 100 мкл раствора для обнаружения, содержащего антитело к IRAK4 (каталог № 4363, Cell Signaling Technology, Дэнверс, Массачусетс, США). Планшет закрывали и инкубировали в течение 1 часа ± 10 минут при комнатной температуре со встряхиванием со скоростью 500 об/мин. Планшет промывали 5×300 мкл/лунку трис-забуферным физиологическим промывочным буфером. В каждую лунку добавляли по 100 мкл раствора сульфотага, содержащего меченное Sulfo-Tag антикроличье антитело (козье) (каталожный номер R32AB-1, Meso Scale Diagnostics, Роквилл, Мэриленд, США). Планшет закрывали и инкубировали в течение 1 часа ± 10 минут при комнатной температуре со встряхиванием со скоростью 500 об/мин. Планшет промывали 5×300 мкл/лунку трис-забуферным физиологическим промывочным буфером. Перед считыванием в каждую лунку добавляли 150 мкл буфера для считывания MSD (Meso Scale Diagnostics, Роквилл, Мэриленд, США).

Результаты фармакодинамического анализа для количественного определения IRAK4 показаны в Таблице 13 ниже и на Фиг. 6.

Таблица 13

Время часов	Изменение уровня IRAK4 по сравнению с носителем	
	Соединение 48	Соединение 169
2	-50%	-62%
8	-87%	-83%
24	-96%	-97%
48	-94%	-97%
72	-94%	-94%
96	-87%	-90%

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (А):

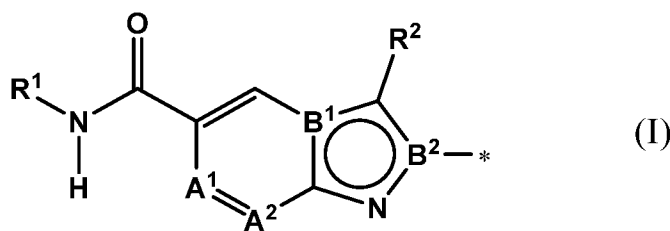


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

DSM представляет собой сигнальный фрагмент деградации, который ковалентно присоединен к линкеру L;

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

IRAK представляет собой связывающий IRAK4 фрагмент, представленный Формулой (I), который ковалентно присоединен к линкеру L;



где:

A¹ выбран из N, CH и CR³, и A² выбран из N, CH и CR⁴, при условии, что только один из A¹ или A² может представлять собой N;

один из B¹ и B² представляет собой N, и другой представляет собой C;

R¹ выбран из:

- i. фенила, необязательно замещенного от 1 до 3 R⁵,
- ii. 5- или 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный гетероарил необязательно замещен от 1 до 3 R⁵,
- iii. 5- или 6-членного, частично или полностью насыщенного гетероцикла, имеющего от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен от 1 до 3 R⁵,
- iv. частично или полностью насыщенного C₃₋₆ циклоалкила, который может быть необязательно замещен от 1 до 3 R⁵,
- v. 7-10-членной конденсированной гетеробикаклической кольцевой системы, имеющей 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, причем указанная гетеробикаклическая кольцевая система необязательно замещена от 1 до 3 R⁵, и
- vi. 7-10-членной конденсированной карбобикаклической кольцевой системы, причем указанная карбобикаклическая кольцевая система необязательно

замещена от 1 до 3 R⁵;

R² представляет собой водород, C₁₋₄ алкил или галоген;

R³ и R⁴ каждый независимо выбран из галогена, C₁₋₄ алкила, нитрила и –OR⁶, причем C₁₋₄ алкил необязательно замещен C₁₋₄ алкокси или по меньшей мере одним галогеном;

R⁵ в каждом случае независимо выбран из CN, гидроксила, C₁₋₄ алкила, оксо, галогена, –NR⁸R⁹, C₁₋₄ алкокси, –O-C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, –C₁₋₄ алкил-C₃₋₆ циклоалкила, C(O)NR¹⁰R¹¹, C₄₋₇ гетероцикла и 5-, или 6-членного гетероарила, имеющего 1-2 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанный C₁₋₄ алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C₁₋₄ алкокси, и гидроксила, причем указанный C₃₋₆ циклоалкил и гетероарил необязательно замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкила, гидроксила и галогена; или две R⁵ группы вместе с промежуточными атомами могут образовывать кольцо, выбранное из фенила, C₄₋₆ карбоцикла, C₄₋₆ гетероцикла, или 7-членной мостиковой кольцевой системы необязательно имеющей 1 гетероатом, выбранный из азота и кислорода, причем указанный фенил, C₄₋₆ карбоцикл и C₄₋₆ гетероцикл каждый необязательно замещен 1-2 C₁₋₄ алкилами, галогенами или C₁₋₄ галогеналкилами;

R⁶ представляет собой водород, C₁₋₅ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, 5-10-членное спирокарбоциклическое кольцо и 4-10 членный гетероцикл содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота и кислорода; причем C₁₋₅ алкил, представленный R⁶ необязательно замещен 1-3 заместителями R^{6a}, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C₁₋₅ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₃₋₆ циклоалкила, фенила, 4-7-членного частично или полностью насыщенного гетероцикла содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода, и полностью замещенной 5-8-членной мостиковой гетероциклической кольцевой системой, содержащей от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из азота и кислорода; причем C₃₋₆ циклоалкил, представленный R⁶, необязательно замещен 1-3 заместителями R^{6b}, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и C₁₋₄ алкокси; причем 4-7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, 5-10-членная спирокарбоциклическая система и 5-10-членная спирогетеробициклическая кольцевая система представленные R⁶, необязательно замещены 1-3 заместителями R^{6c}, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила и оксо; и при этом указанный C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 4-7-членный частично или полностью насыщенный гетероцикл, представленный R^{6a}, необязательно замещены 1-3 R⁷;

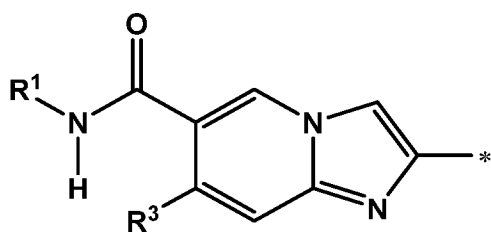
причем каждый R^7 независимо выбран из оксо, галогена, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} алкила;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из водорода, $-C(O)C_{1-4}$ алкила и C_{1-4} алкила; или R^8 и R^9 могут объединяться с образованием 4-6-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один дополнительный гетероатом, выбранный из азота или кислорода, причем указанный дополнительный атом азота может быть необязательно замещен C_{1-4} алкилом;

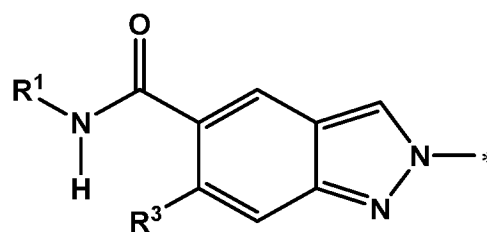
R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила; и

— * представляет собой связь с линкером L.

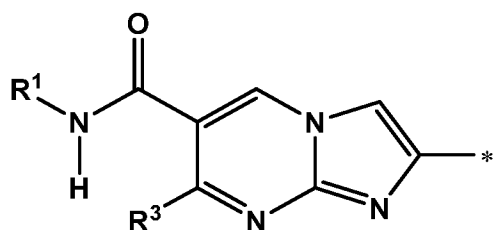
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что IRAK представляет собой связывающий IRAK4 фрагмент, представленный Формулой (IA), (IB) или (IC):



(IA)



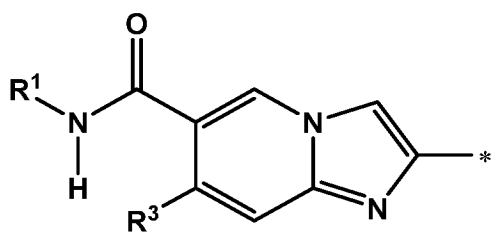
(IB)



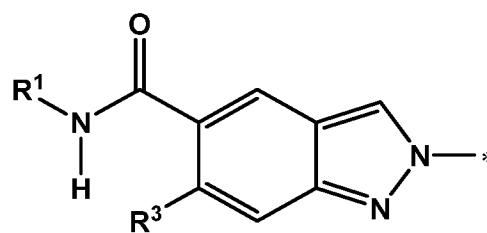
(IC).

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

IRAK представляет собой связывающий IRAK4 фрагмент, представленный Формулой (IA) или (IB):



(IA)



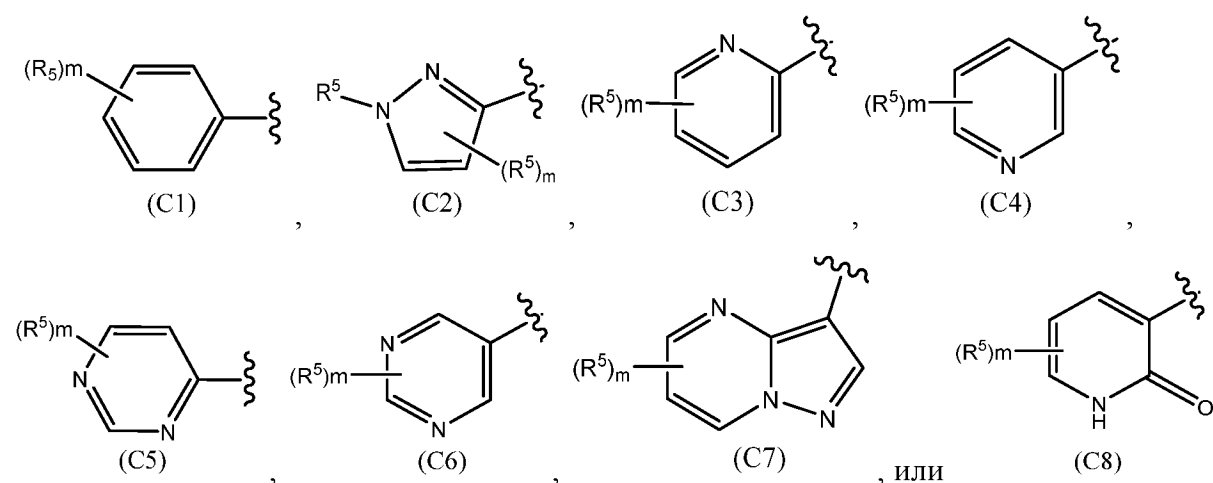
(IB).

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 выбран из фенила необязательно замещенного 1-3 R^5 ; 5 или 6 членного гетероарила содержащего 1-2 атома азота, причем указанный гетероарил необязательно замещен 1-3 R^5 ; 5 или 6 членного частично или полностью насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода и азота, причем указанный гетероцикл может быть необязательно замещен 1-3 R^5 ; и 9-10-членного бициклического гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 атома азота, при этом указанная кольцевая система необязательно замещена 1-3 R^5 .

5. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 выбран из фенила необязательно замещенного 1-2 R^5 ; пиразола, необязательно замещенного 1-2 R^5 ; пиридина, необязательно замещенного 1-2 R^5 ; пиридона, необязательно замещенного 1-2 R^5 ; пиримидина, необязательно замещенного 1-2 R^5 ; и пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, необязательно замещенного 1-2 R^5 .

6. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 выбран из фенила необязательно замещенного 1-2 R^5 ; пиразола, необязательно замещенного 1-2 R^5 ; пиридина, необязательно замещенного 1-2 R^5 ; пиримидина, необязательно замещенного 1-2 R^5 ; и пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, необязательно замещенного 1-2 R^5 .

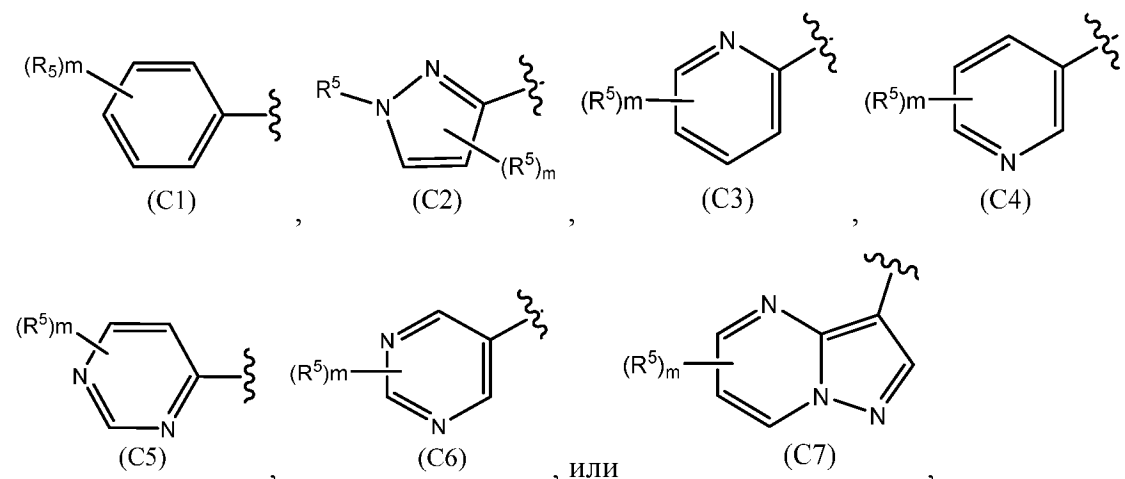
7. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представлен одной из следующих формул:



где m равен 0, 1 или 2.

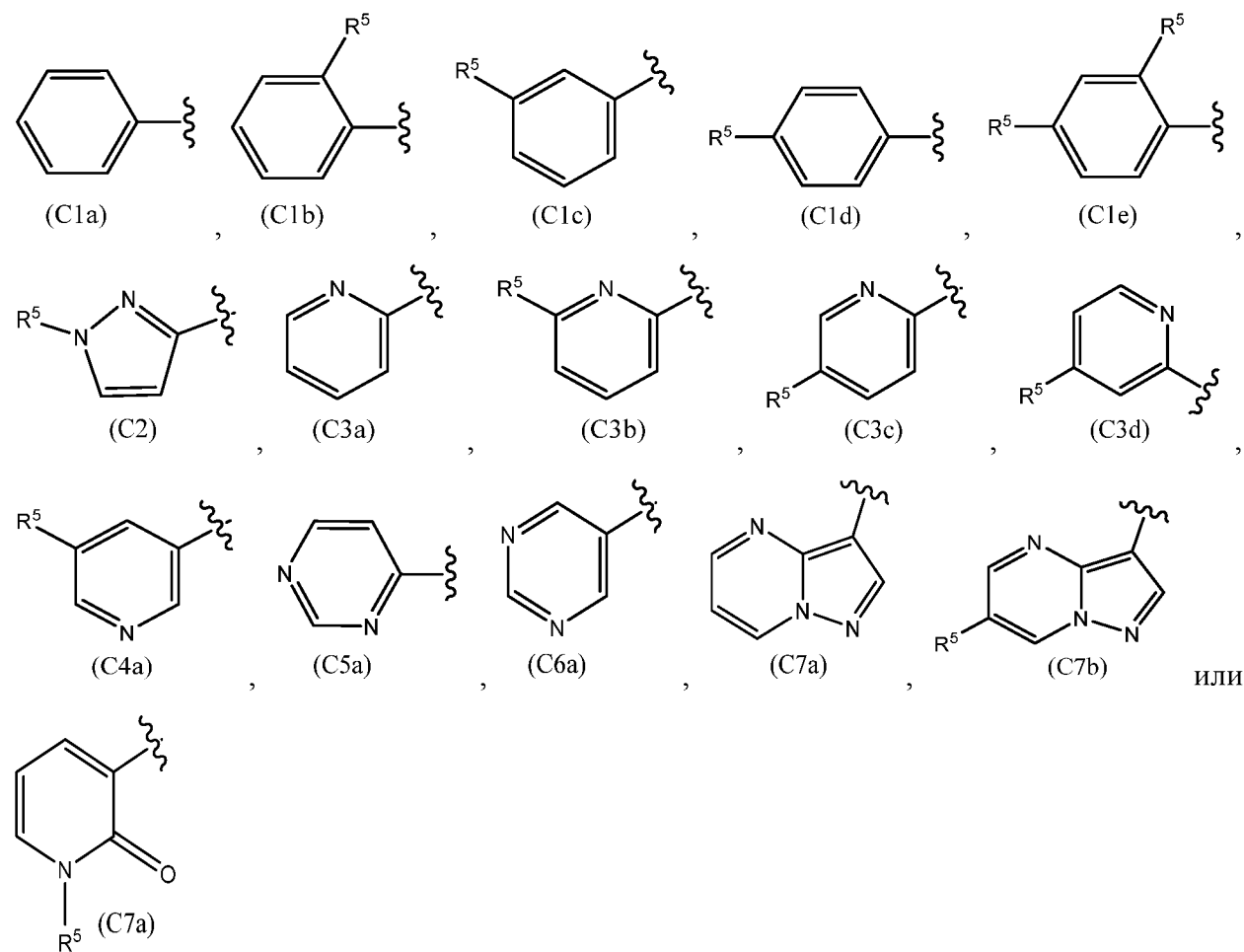
8. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающееся тем, что R^1 представлен одной из следующих формул:

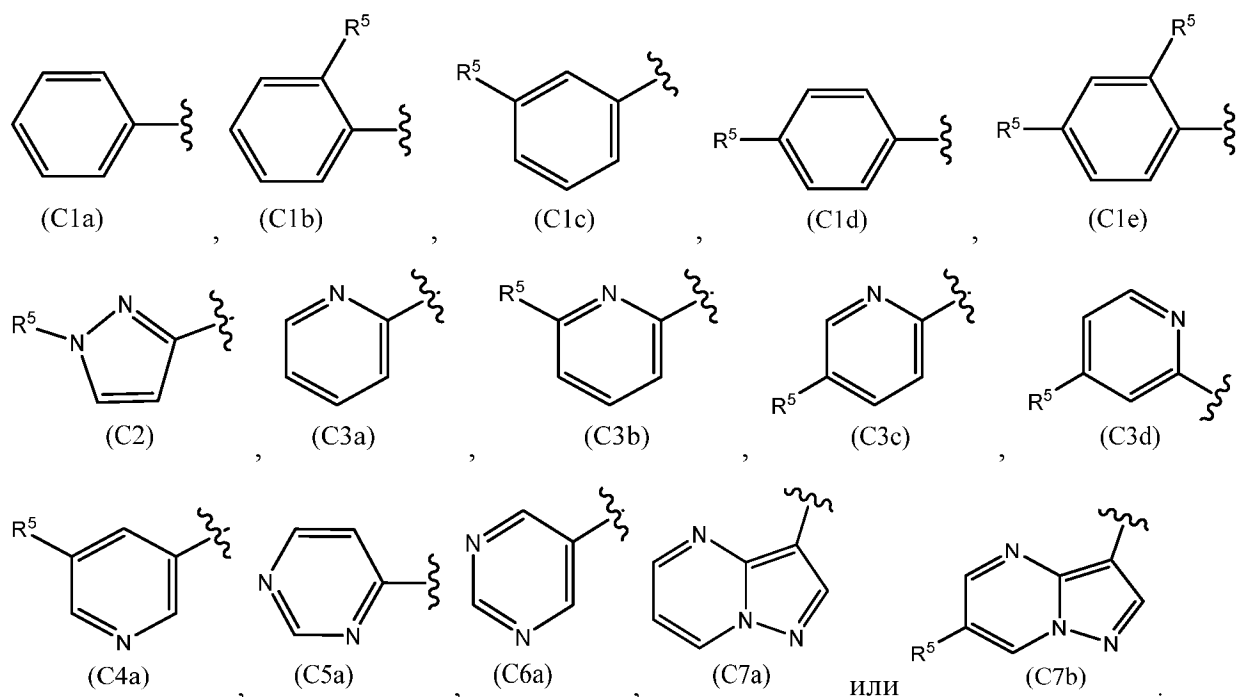


где m равен 0, 1 или 2.

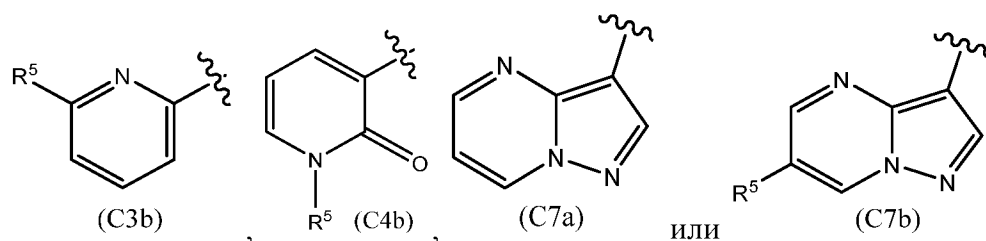
9. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представлен одной из следующих формул:



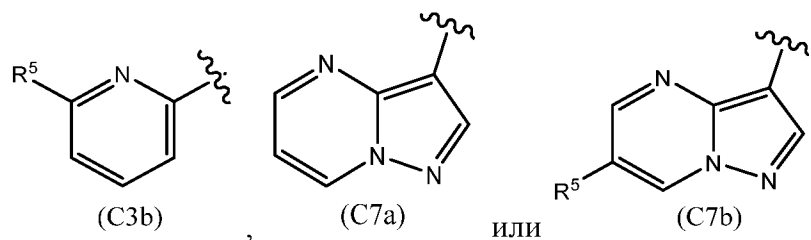
10. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представлен одной из следующих формул:



11. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представлен одной из следующих формул:

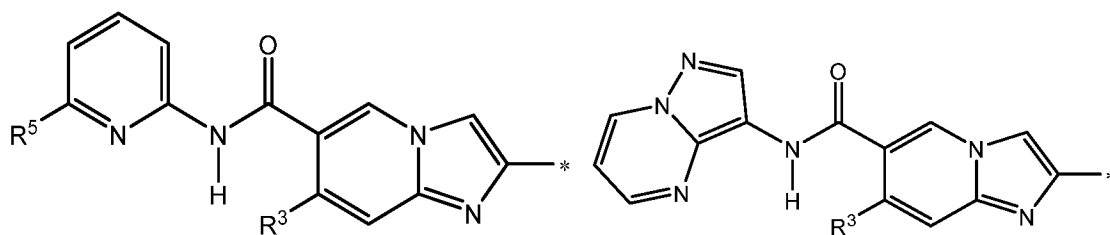


12. Соединение по любому из пп. 1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представлен одной из следующих формул:



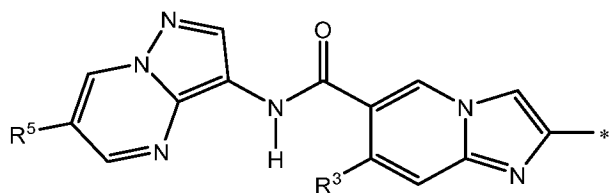
13. Соединение по любому из пп. 1-12, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой водород.

14. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что IRAK представляет собой фрагмент, связывающий IRAK4, представленный одной из следующих формул:

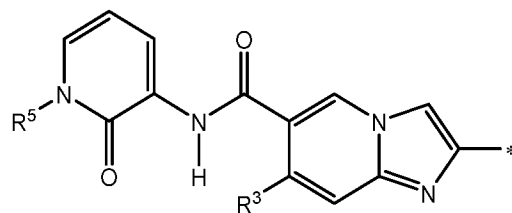


(IA-1),

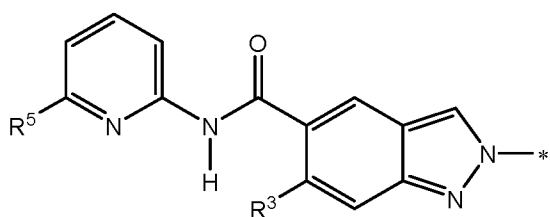
(IA-2),



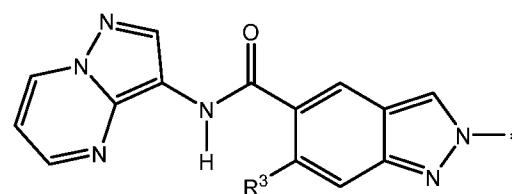
(IA-3),



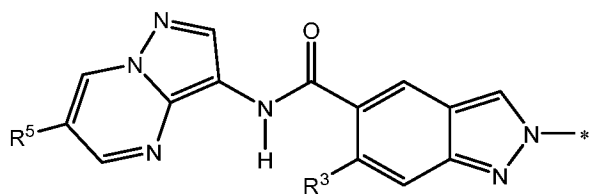
(IA-4),



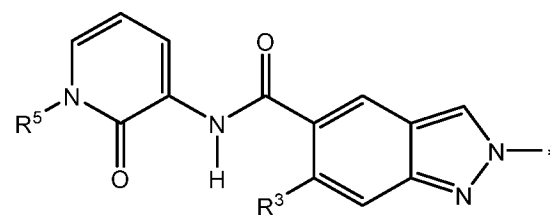
(IB-1),



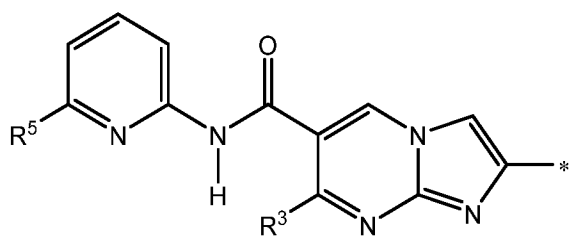
(IB-2),



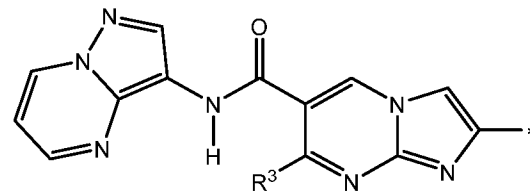
(IB-3),



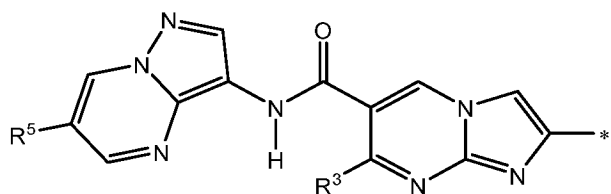
(IB-4),



(IC-1),

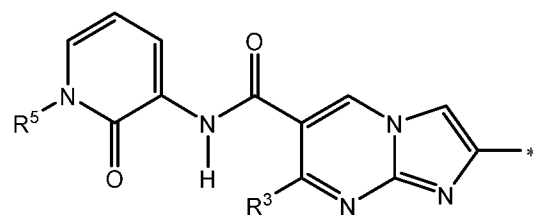


(IC-2),



(IC-3),

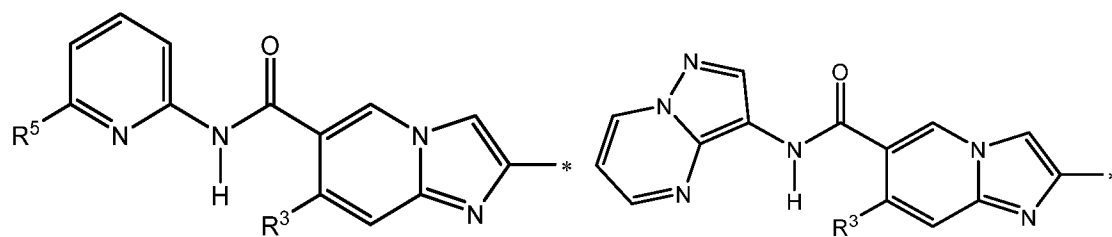
или



(IC-4).

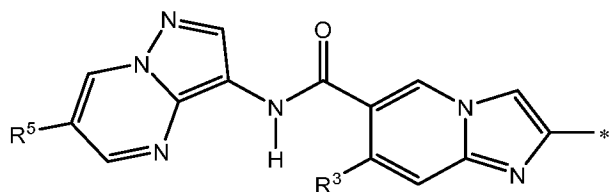
15. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем,

что IRAK представляет собой фрагмент, связывающий IRAK4, представленный одной из следующих формул:

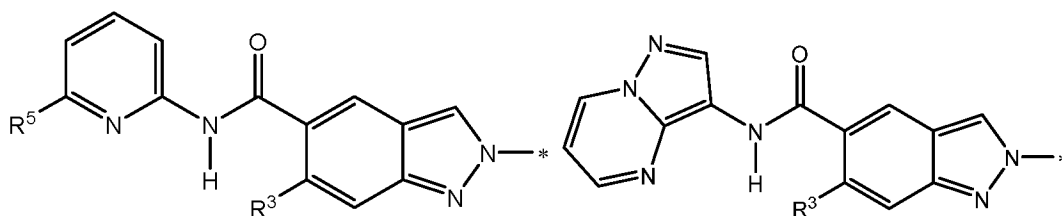


(IA-1),

(IA-2),

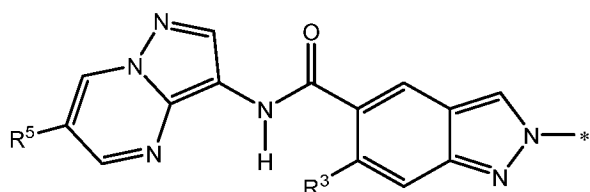


(IA-3),



(IB-1),

(IB-2) или



(IB-3).

16. Соединение по любому из пп. 1-15, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что:

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил или $-OR^6$, где C_{1-4} алкил необязательно замещен по меньшей мере одним атомом галогена; и

R^6 представляет собой C_{1-5} алкил.

17. Соединение по любому из пп. 1-15, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что:

R^3 представляет собой $-CF_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$.


18. Соединение по любому из пп. 1-15, или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающееся тем, что R³ представляет собой -O-CH(CH₃)₂.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ в каждом случае, независимо выбран из C₁₋₄ алкила, галогена, C₁₋₄ галогеналкила, и C₃₋₄циклоалкила, и где указанный C₃₋₄циклоалкил необязательно замещен 1 атомом галогена.

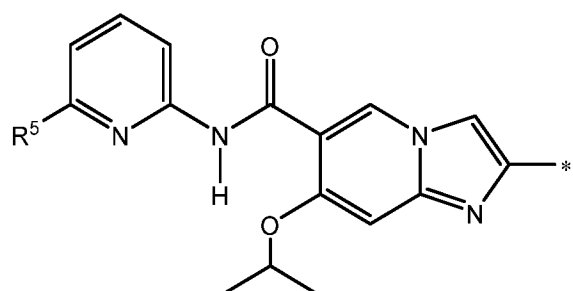
20. Соединение по любому из пп. 1-18, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ в каждом случае, независимо выбран из C₁₋₄ алкила, галогена или C₁₋₄ галогеналкила.

21. Соединение по п. 19 или 20, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ в каждом случае, независимо выбран из -CH₃, -CHF₂, -CF₃, F,

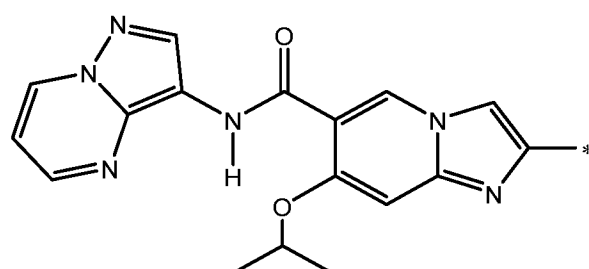
циклопропила и F 

22. Соединение по п. 19 или 20, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁵ в каждом случае, независимо выбран из -CH₃, -CHF₂, -CF₃ и F.

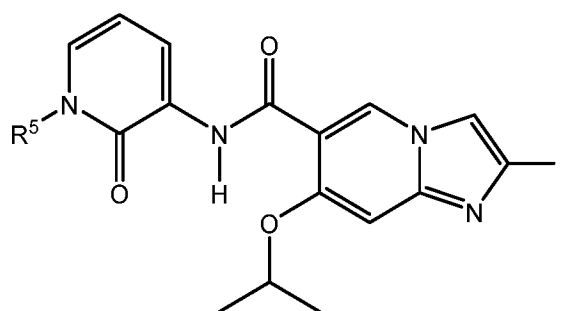
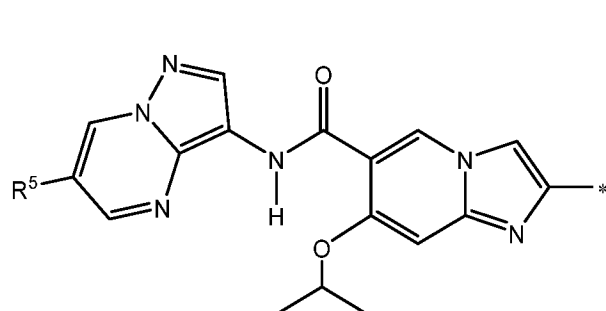
23. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что IRAK представляет собой фрагмент, связывающий IRAK, представленный одной из следующих формул:



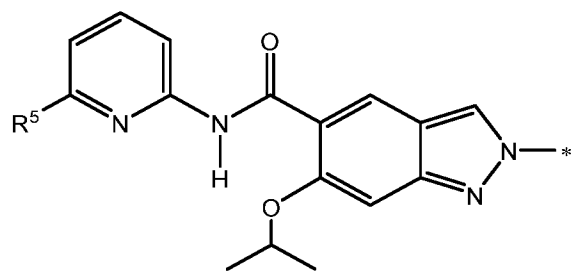
(IA-1a),



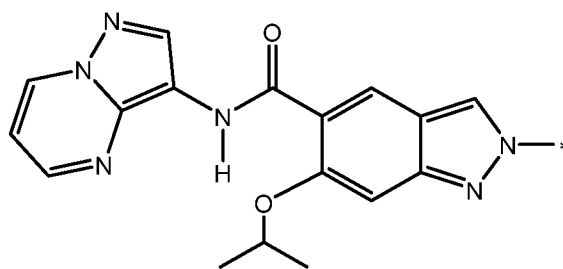
(IA-2a),



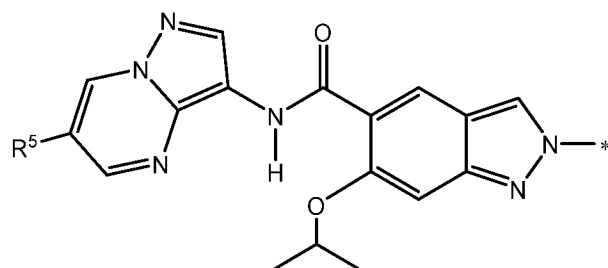
(IA-3a),



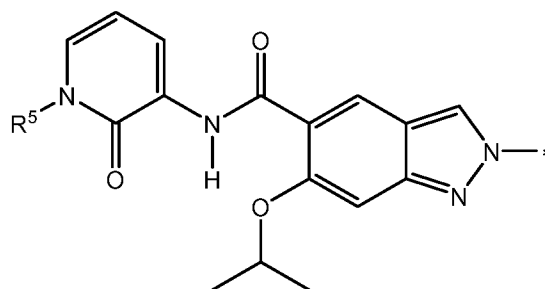
(IA-4a),



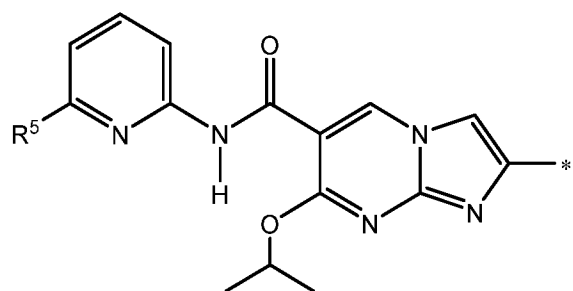
(IB-1a),



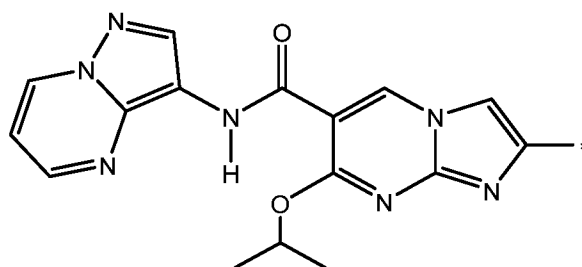
(IB-2a),



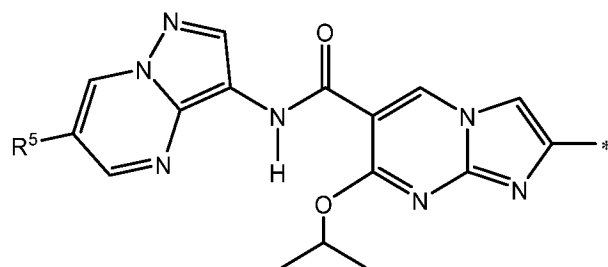
(IB-3a),



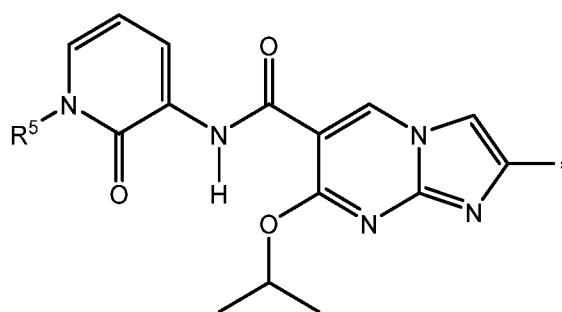
(IB-4a),



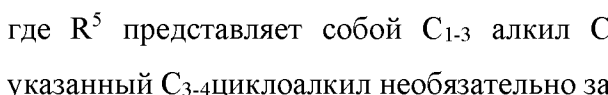
(IC-1a),



(IC-2a),



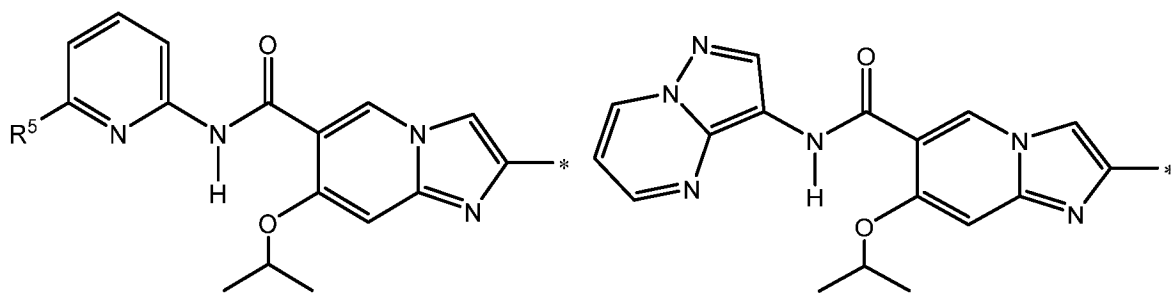
(IC-3a),



(IC-4a),

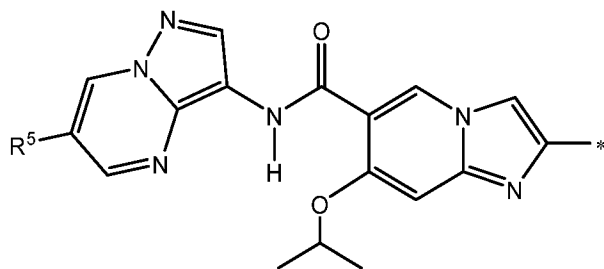
где R⁵ представляет собой C₁₋₃ алкил C₁₋₃ галогеналкил, или C₃₋₄циклоалкил, и где указанный C₃₋₄циклоалкил необязательно замещен 1 галогеном.

24. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, где IRAK представляет собой фрагмент, связывающий IRAK, представленный одной из следующих формул:

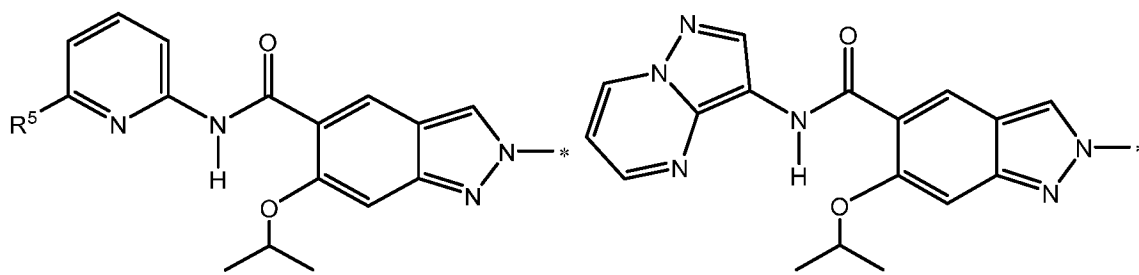


(IA-1a),

(IA-2a),

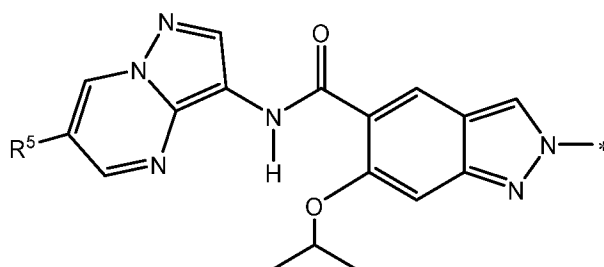


(IA-3a),



(IB-1a),


(IB-2a),



(IB-3a),

отличающееся тем, что R^5 представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил.

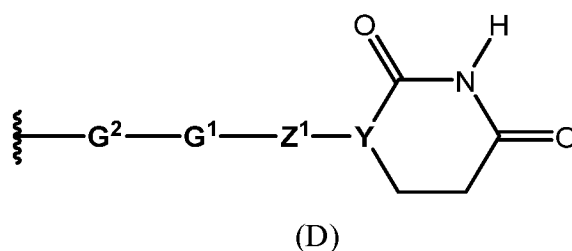
25. Соединение по п. 23 или 24, или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающееся тем, что R^5 представляет собой $-CH_3$, $-CHF_2$, CF_3 , циклопропил или  F .

26. Соединение по п. 23 или 24, или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающееся тем, что R^5 представляет собой CH_3 , CHF_2 или CF_3 .

27. Соединение по любому из пп. 1-26, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что DSM представляет собой сигнальный фрагмент формулы (D):



где:

{— представляет собой связь с линкером L;

Y представляет собой CR^{D1} или N;

Z¹ выбран из связи, -NR^{D2}-, -O- и -CH₂-;

G¹ выбран из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла; где 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил и частично насыщенный 4-11-членный гетероцикл, представленный G¹, каждый необязательно замещен одним или более R^{D3};

G² выбран из Het₁, *-NR^{D4}-C₄₋₆ циклоалкил-*, *-NR^{D4}-Het₁-, *-NR^{D4}-Het₁-C₁₋₄ алкил-*, *-C₁₋₄ алкил-C(R^{D1})=Het₁-, *-C(O)-C₁₋₄ алкил-Het₁-, *-Het₁-C₁₋₆ алкил-*, *-Het₁-O-*, *-C(O)-C₁₋₄ алкил-Het₁-C(O)-*, *-C(O)-Het₁-C(O)-*, *-C(O)-фенил-C₁₋₄ алкил-NHC(O)-*, *-C(O)-C₁₋₆ алкил-NR^{D4}-, *-NR^{D4}-циклоалкил-*, *-O-Het₁-, или *-NR^{D4}-C₁₋₄алкил-Het₁-*; где *— представляет собой связь с линкером L, и *— представляет собой связь с G¹;

Het₁ представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероцикл или 7-11-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{D5};

R^{D1} выбран из H, C₁₋₆ алкила или атома галогена;

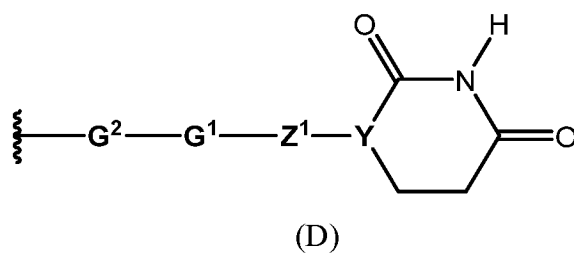
R^{D2} представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R^{D3}, в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄галогеналкила;

R^{D4} представляет собой H или C₁₋₃ алкил; и

R^{D5}, в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, гидроксила, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄ алкокси.

28. Соединение по любому из пп. 1-26, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что DSM представляет собой сигнальный фрагмент формулы (D):



где:

§— представляет собой связь с линкером L;

Y представляет собой CR^{D1} или N;

Z¹ выбран из связи, -NR^{D2}-, -O- и -CH₂-;

G¹ выбран из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла; где 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил и частично насыщенный 4-11-членный гетероцикл, представленный G¹, каждый необязательно замещен одним или более R^{D3};

G² выбран из Het₁, *-NR^{D4}-Het₁-*, *-NR^{D4}-Het₁-C₁₋₄ алкил-*, *-C₁₋₄ алкил-C(R^{D1})=Het₁-*, *-C(O)-C₁₋₄ алкил-Het₁-*, *-Het₁-C₁₋₆ алкил-*, *-Het₁-O-*, *-C(O)-C₁₋₄ алкил-Het₁-C(O)-*, *-C(O)-Het₁-C(O)-*, *-C(O)-фенил-C₁₋₄ алкил-NHC(O)-*, где *- представляет собой связь с линкером L, и *— представляет собой связь с G¹;

Het₁ представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероцикл или 7-11-членный бициклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{D5};

R^{D1} выбран из H, C₁₋₆ алкила или атома галогена;

R^{D2} представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R^{D3}, в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄галогеналкила;

R^{D4} представляет собой H или C₁₋₃ алкил; и

R^{D5}, в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, гидроксила, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄галогеналкила и C₁₋₄ алкокси.

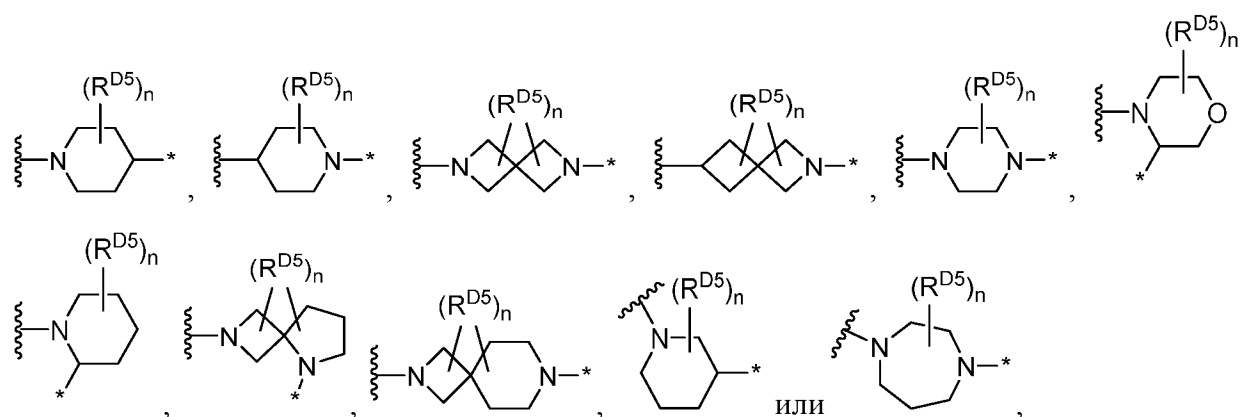
29. Соединение по п. 27 или 28, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Het₁ представляет собой 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома азота, или 7-8-членный насыщенный спиробициклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома азота, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{D5}.

30. Соединение по п. 27 или 28, или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающееся тем, что Het₁ представляет собой пиперидин, пиперазин, 1,4-дiazепан, морфолин, 2-азаспиро[3,3]гептан, 2,5-дiazаспиро[3,4]октан, 2,7-дiazаспиро[3,5]нонан, или 2,6-дiazаспиро[3,3]гептан, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{D5}.

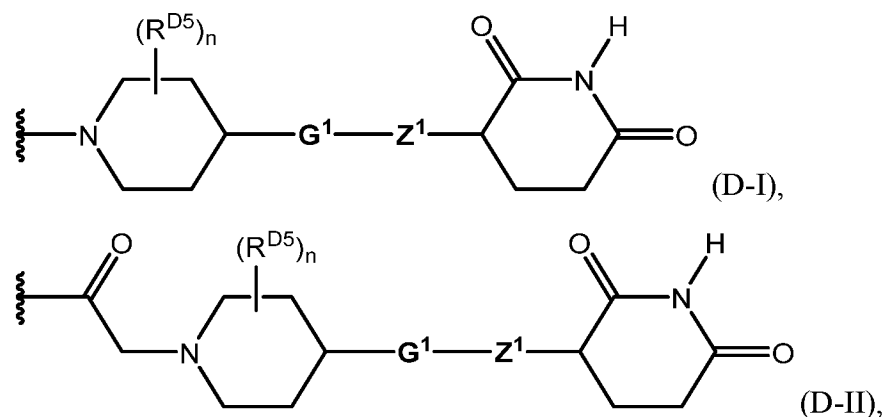
31. Соединение по п. 27 или 28, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Het₁ представляет собой пиперидин, пиперазин, 2-азаспиро[3,3]гептан или 2,6-дiazаспиро[3,3]гептан, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{D5}.

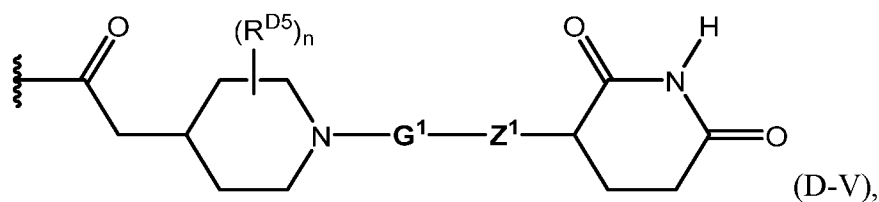
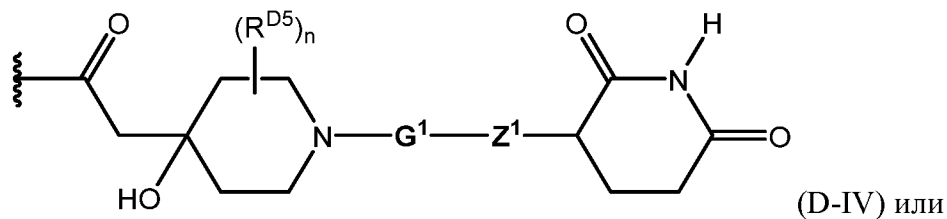
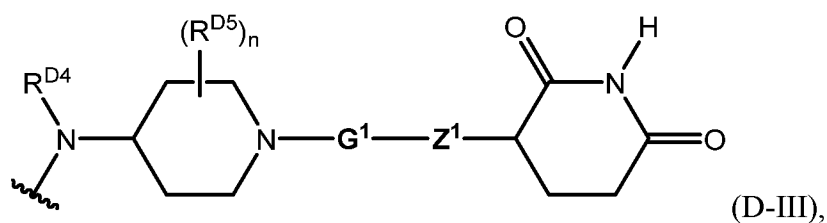
32. Соединение по п. 30, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Het₁ представлен одной из следующих формул:



где n равен 0, 1 или 2, ξ — представляет собой прямую или непрямую связь с линкером L, и —* представляет собой прямую или непрямую связь с G¹.

33. Соединение по любому из пп. 1-32, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что DSM представляет собой сигнальный фрагмент формулы (D-I), (D-II), (D-III) (D-IV) или (D-V):





где:

⋈ — представляет собой связь с линкером L;

Z¹ выбран из связи, -NR^{D2}- и -O-;

G¹ выбран из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла; где 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил и частично насыщенный 4-11-членный гетероцикл, представленный G¹, каждый необязательно замещен одним или более R^{D3};

R^{D2} представляет собой C₁₋₃ алкил;

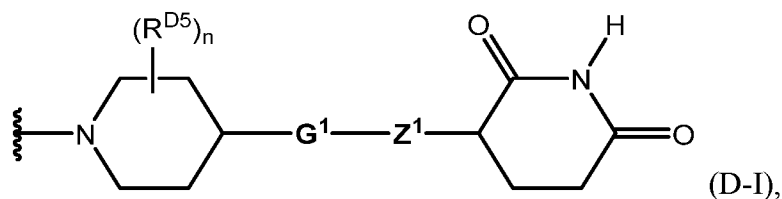
R^{D3}, в каждом случае, независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

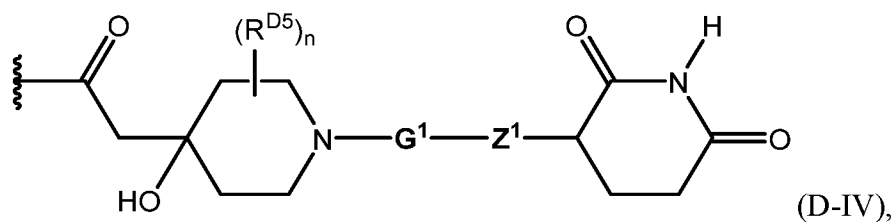
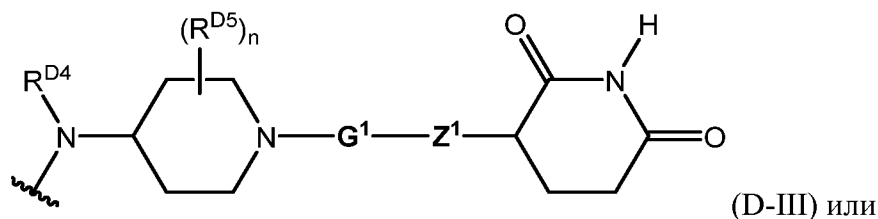
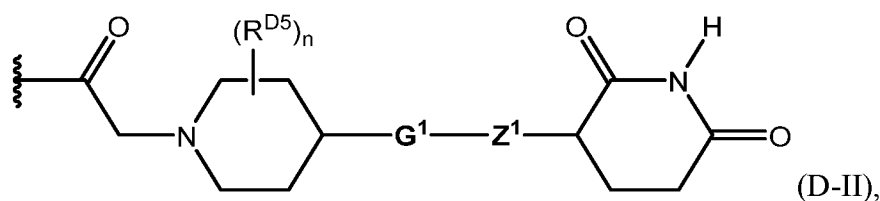
R^{D4} представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R^{D5} представляет собой атом галогена; и

n равен 0, 1 или 2.

34. Соединение по любому из пп. 1-32, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что DSM представляет собой сигнальный фрагмент формулы (D-I), (D-II), (D-III) (D-IV) или (D-V):





где:

⋈ — представляет собой связь с линкером L;

Z¹ выбран из связи, -NR^{D2}- и -O-;

G¹ выбран из 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила и частично насыщенного 4-11-членного гетероцикла; где 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил и частично насыщенный 4-11-членный гетероцикл, представленный G¹, каждый необязательно замещен одним или более R^{D3};

R^{D2} представляет собой C₁₋₃ алкил;

R^{D3}, в каждом случае, независимо выбран из H, галогена и C₁₋₄ алкила;

R^{D4} представляет собой C₁₋₃ алкил;

R^{D5} представляет собой галоген; и

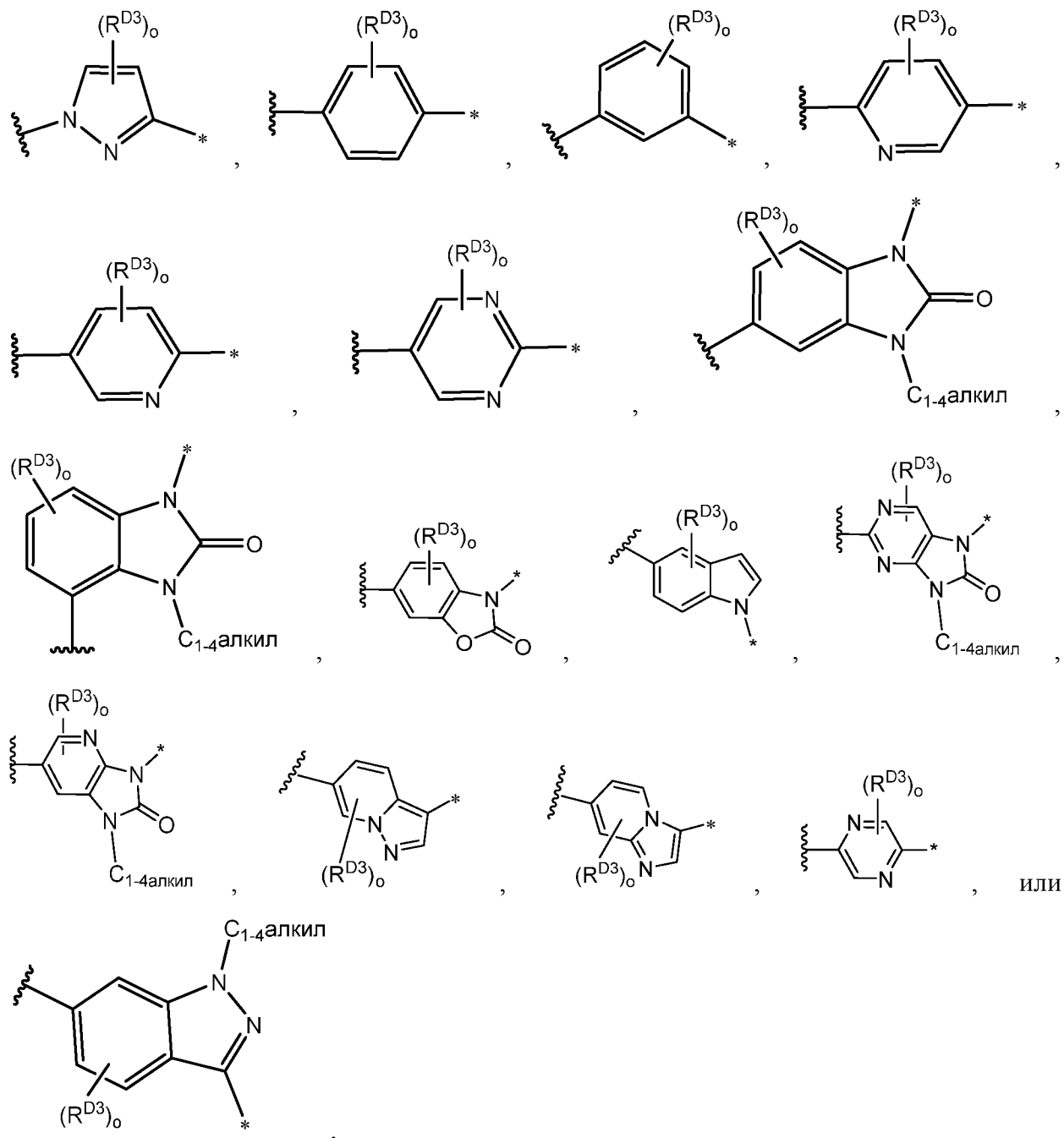
n равен 0, 1 или 2.

35. Соединение по любому из пп. 27-34, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что G¹ выбран из фенила, пиразолила, пиридила, пиримидинила, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она, бензо[d]оксазол-2(3H)-она, 7,9-дигидро-8H-пурин-8-она, 1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она, пиразинила, индазолила и индолила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{D3}.

36. Соединение по любому из пп. 27-34, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что G¹ выбран из фенила, пиразолила, пиридила и пиримидинила,

1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она, пиразоло[1,5-a]пиридинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, индазолила и индолила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{D3}.

37. Соединение по любому из пп. 27-34, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что G¹ представлен одной из следующих формул:

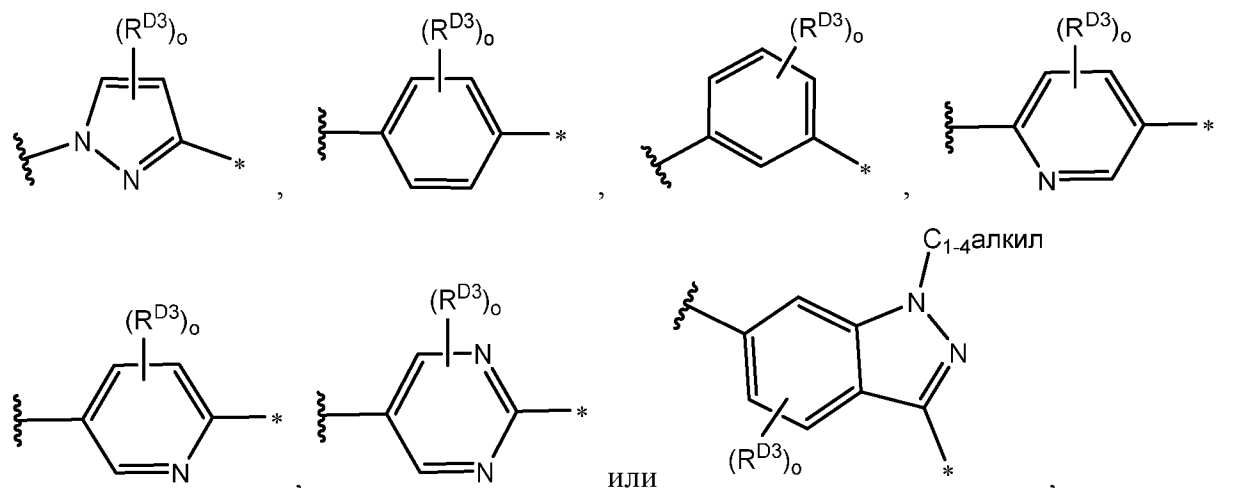


где o равен 0, 1 или 2, ξ — представляет собой связь с G², и $*$ — представляет собой связь с Z¹.

38. Соединение по любому из пп. 27-34, или его фармацевтически приемлемая соль,

отличающееся тем, что G^1 представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; где 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил, представленный G^1 , каждый необязательно замещен 1 или 2 R^{D3} .

39. Соединение по любому из пп. 27-34, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что G^1 представлен одной из следующих формул:



где o равен 0, 1 или 2, $\{$ — представляет собой связь с G^2 , и $*$ — представляет собой связь с Z^1 .

40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{D1} представляет собой H, $-CH_3$ или F.

41. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{D2} представляет собой H.

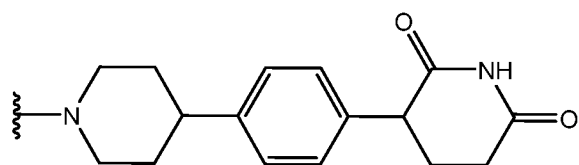
42. Соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{D3} , в каждом случае, независимо выбран из H, Cl, F и $-CH_3$.

43. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{D4} представляет собой $-CH_3$.

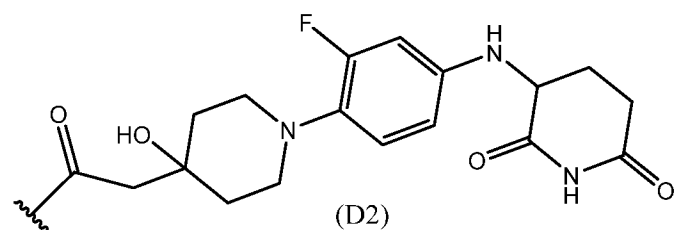
44. Соединение по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{D5} в каждом случае, независимо представляет собой F или OH.

45. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что DSM представляет собой любое из следующих соединений,

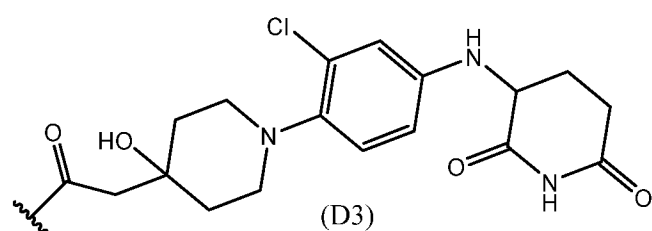
присоединенных к L:



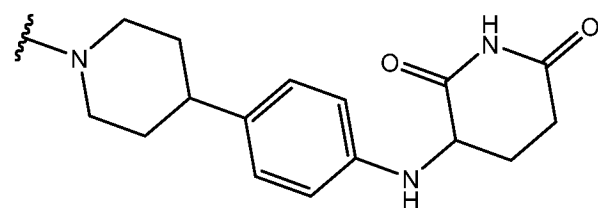
(D1)



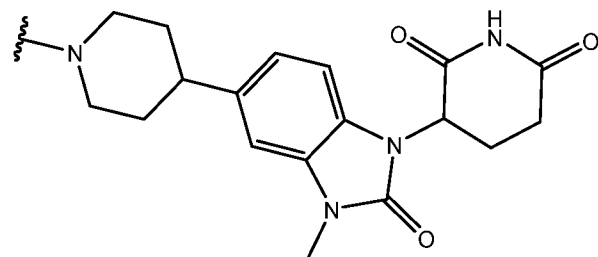
(D2)



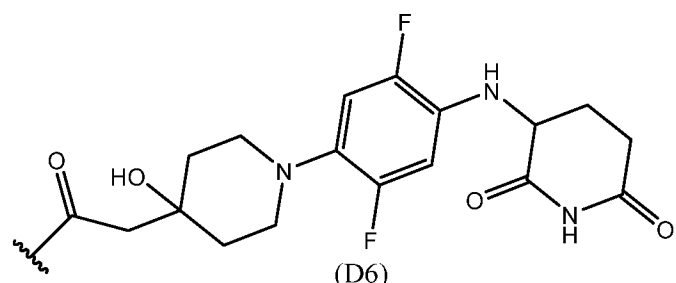
(D3)



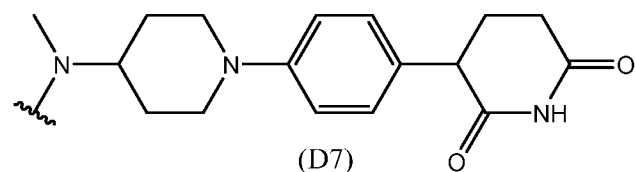
(D4)



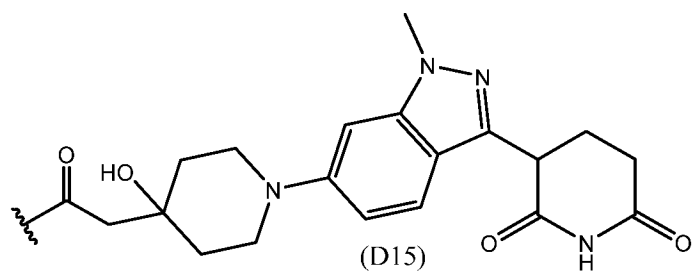
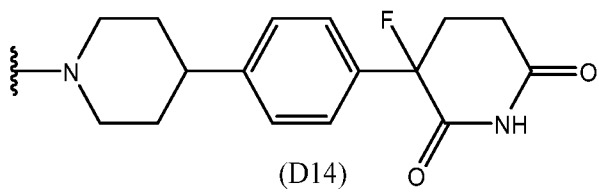
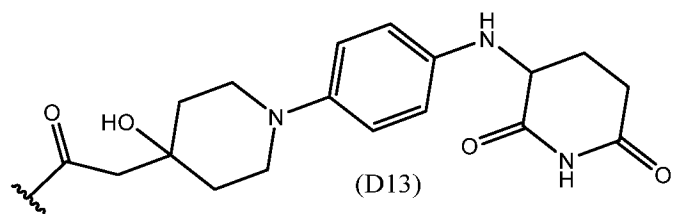
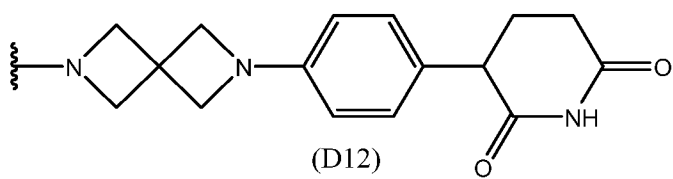
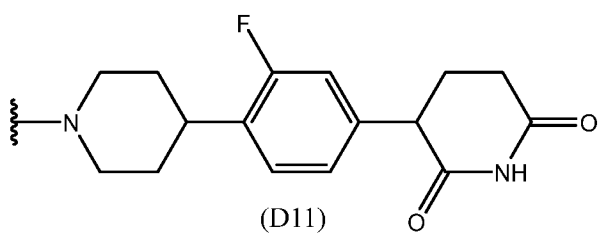
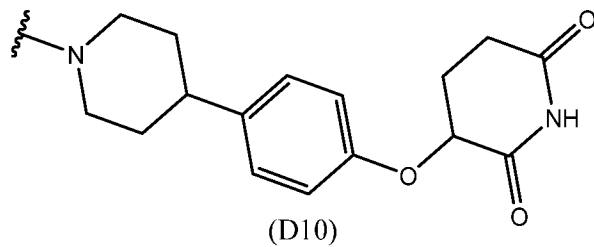
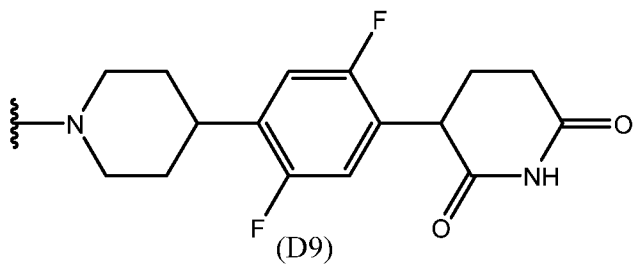
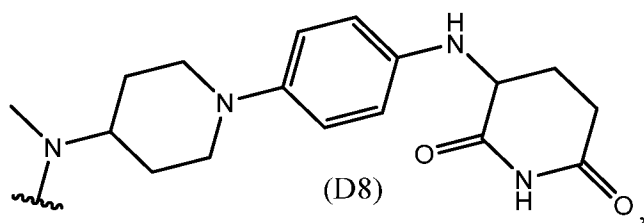
(D5)

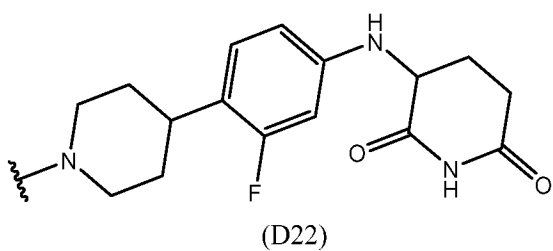
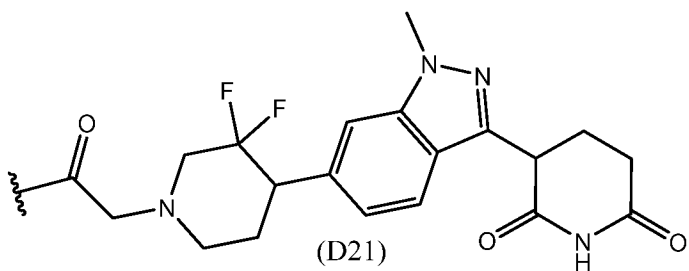
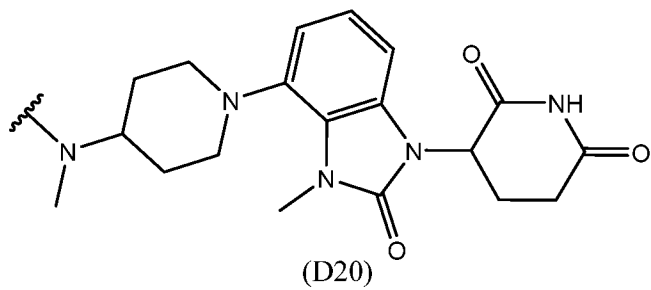
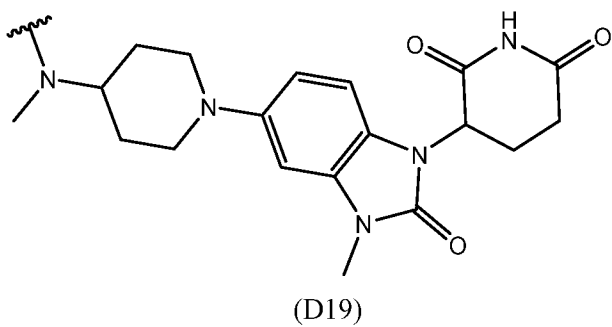
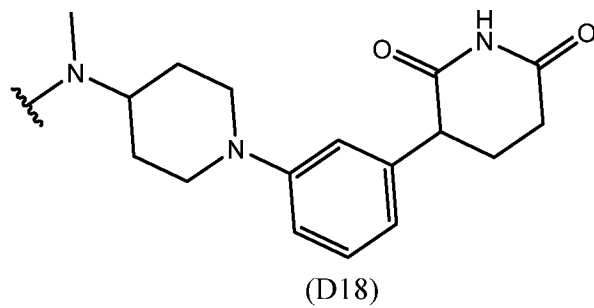
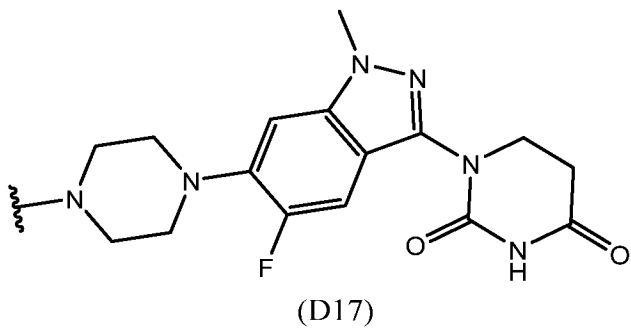
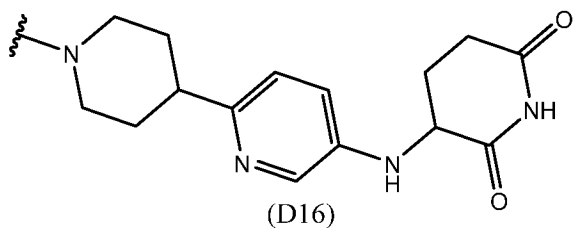


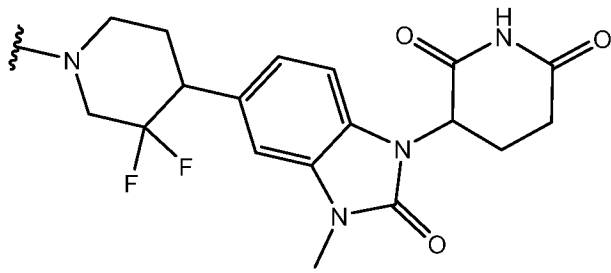
(D6)



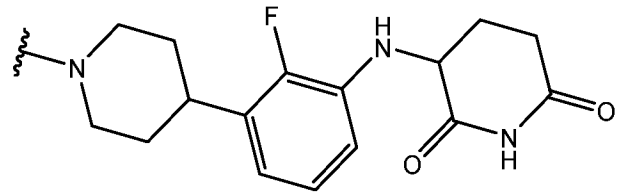
(D7)



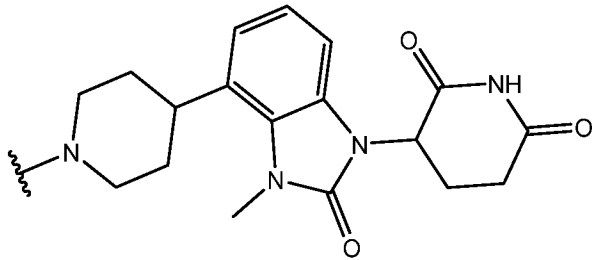




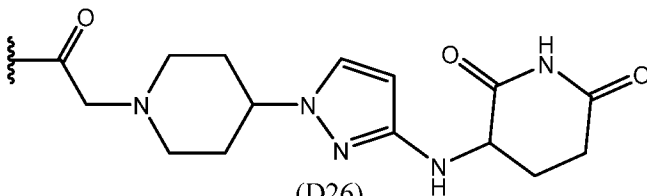
(D23)



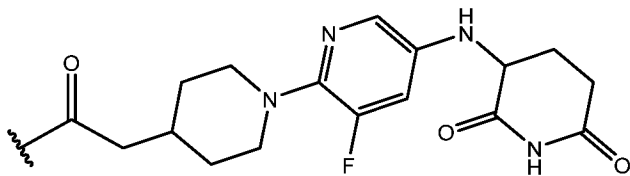
(D24)



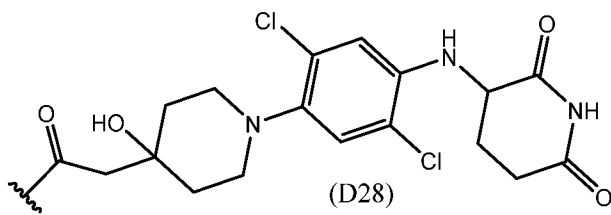
(D25)



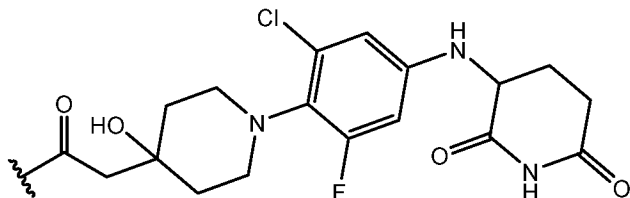
(D26)



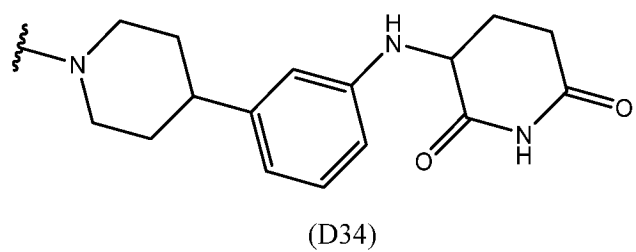
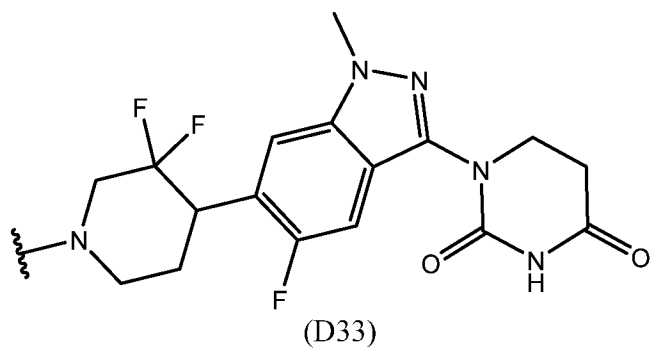
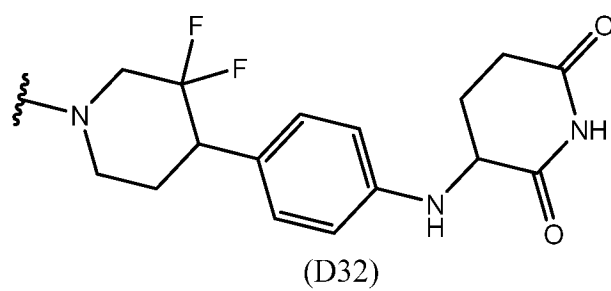
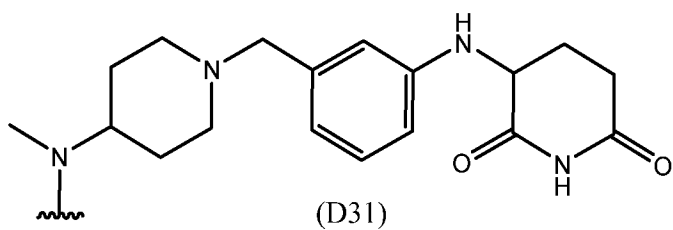
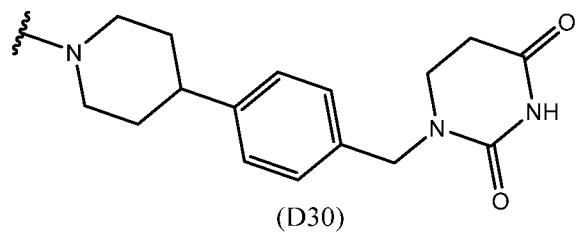
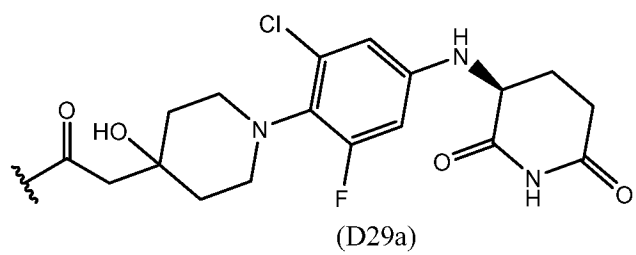
(D27)

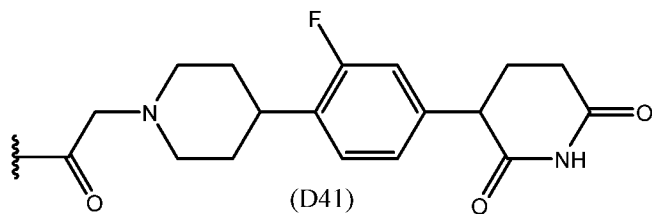
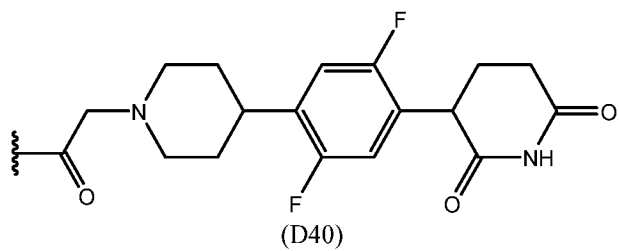
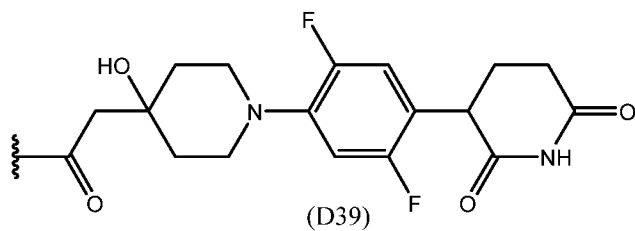
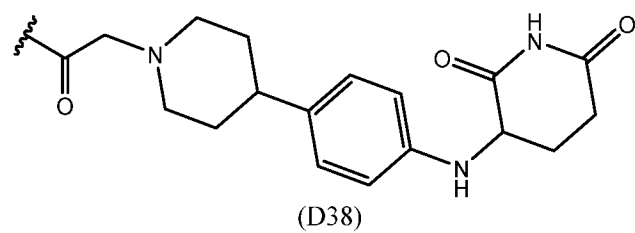
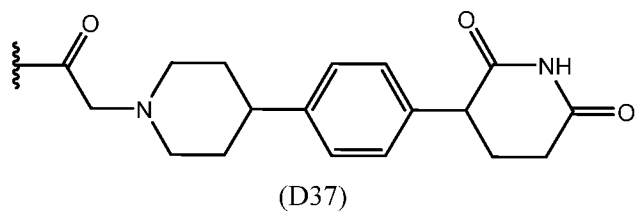
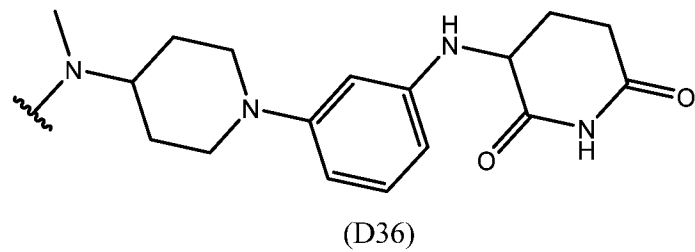
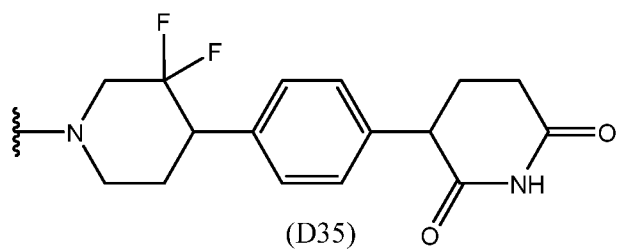


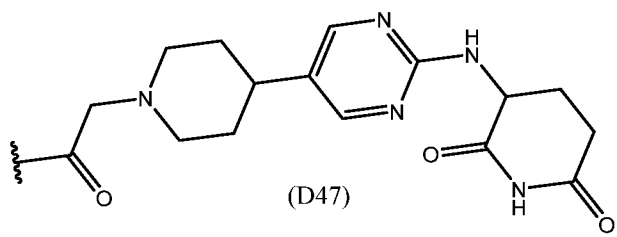
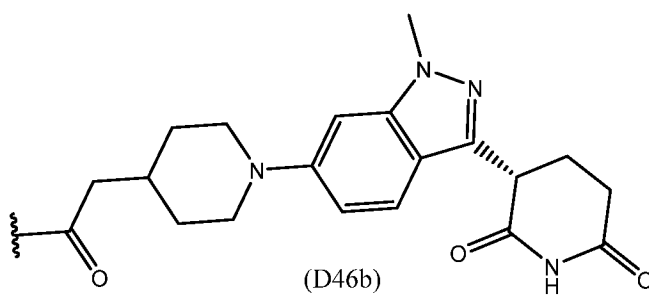
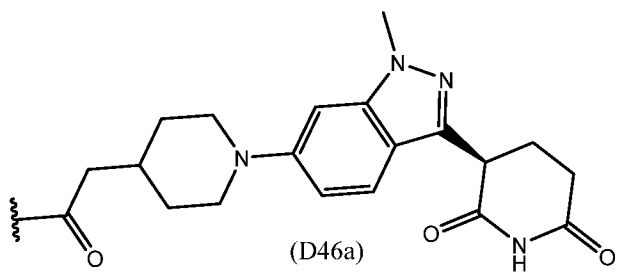
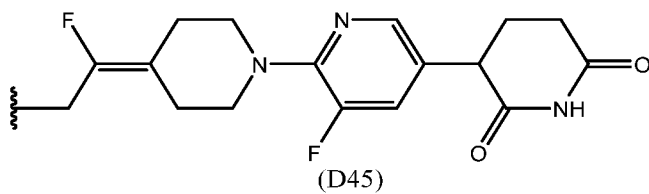
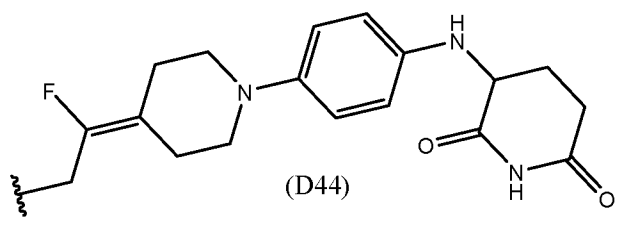
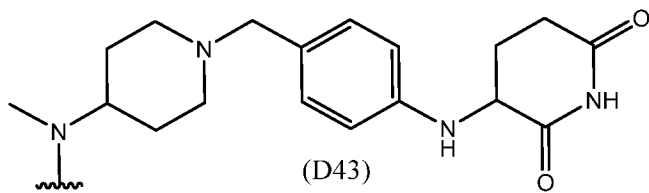
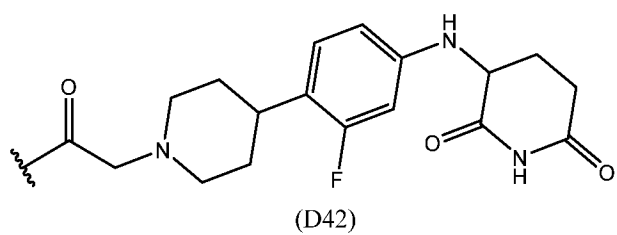
(D28)

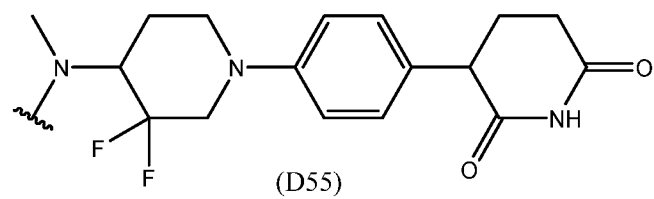
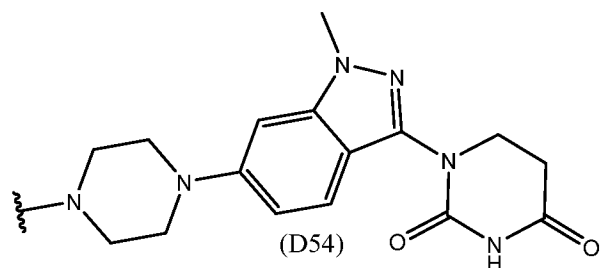
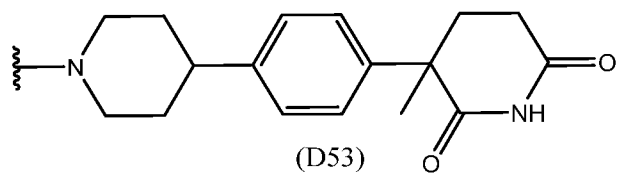
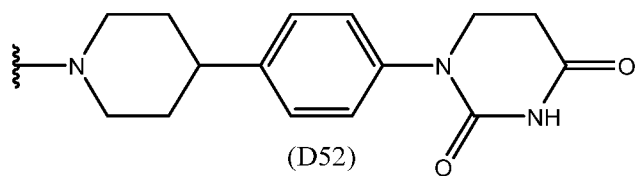
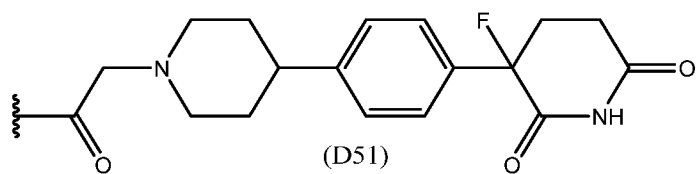
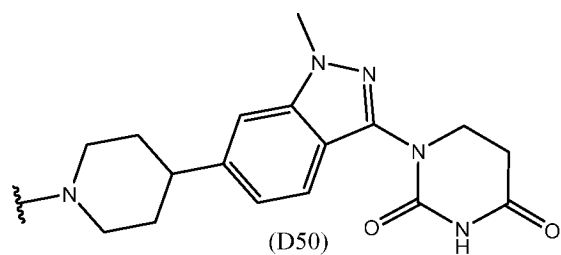
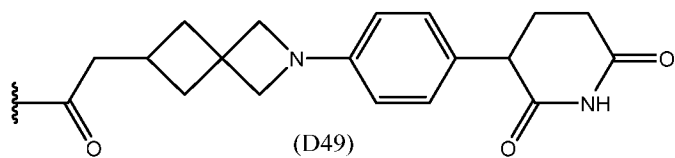
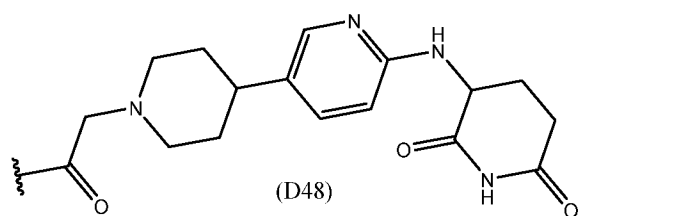


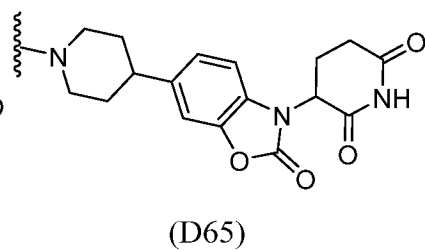
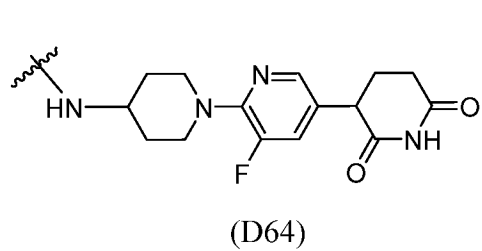
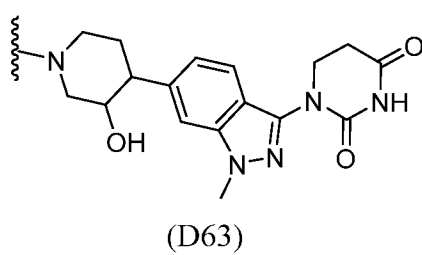
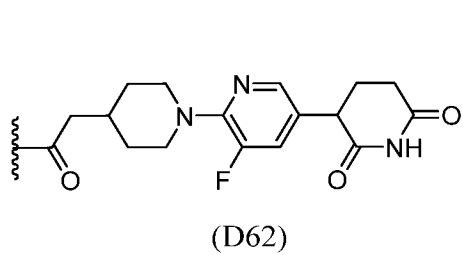
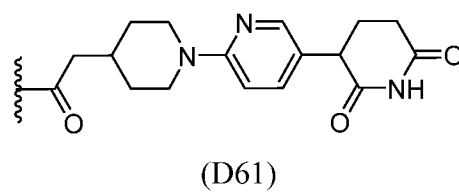
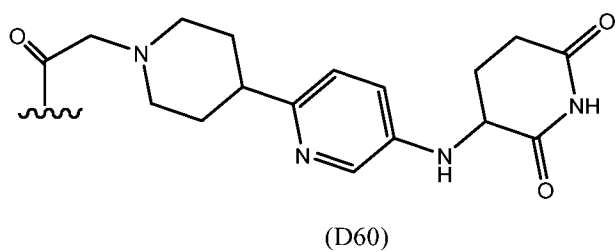
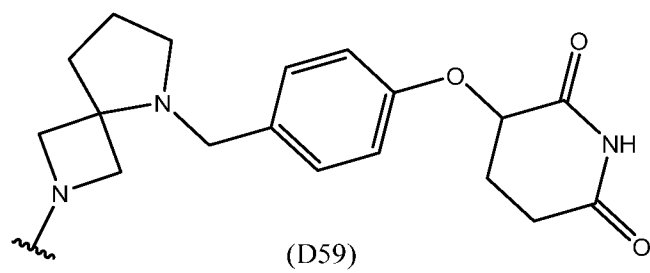
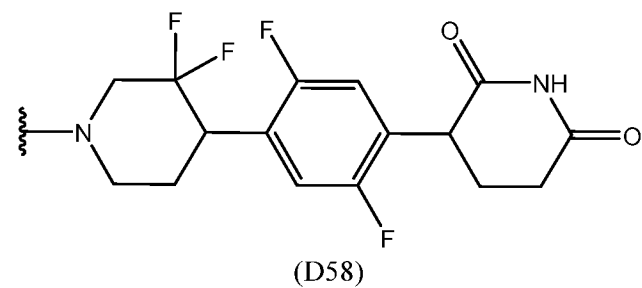
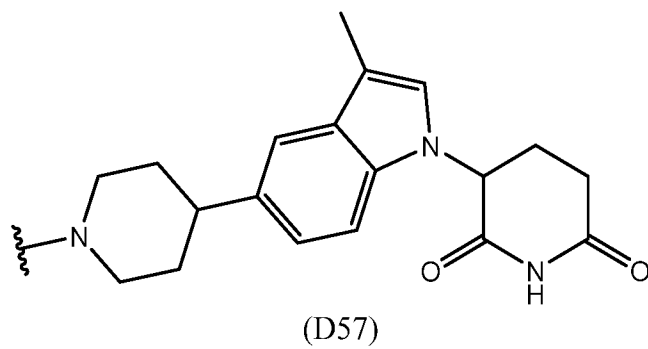
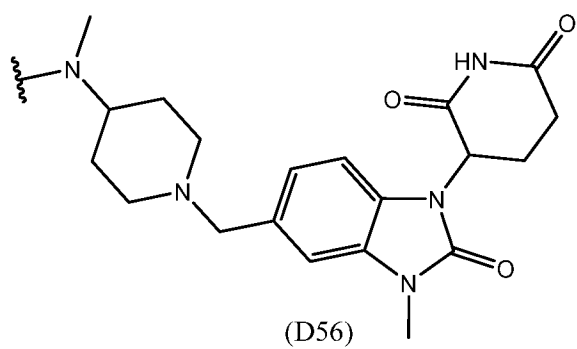
(D29)

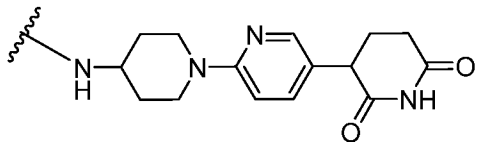




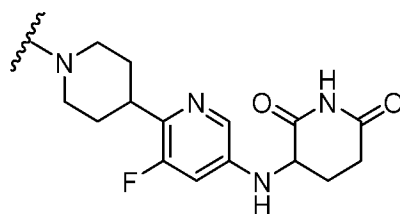




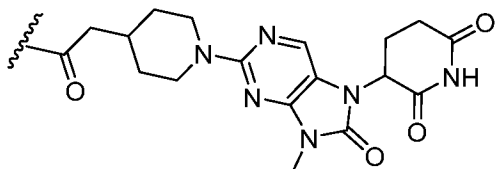




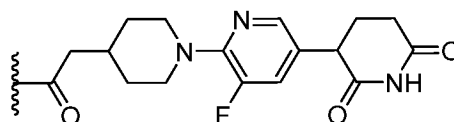
(D66)



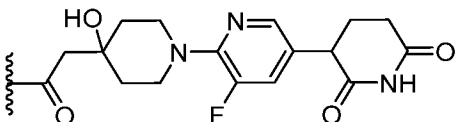
(D67)



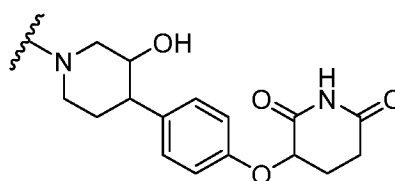
(D68)



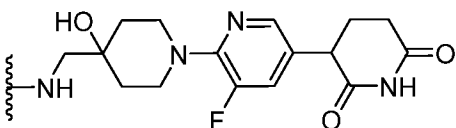
(D69)



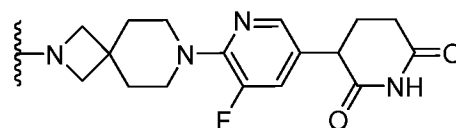
(D70)



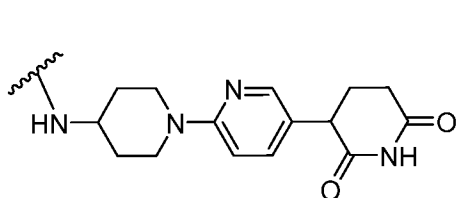
(D71)



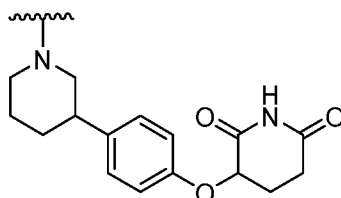
(D72)



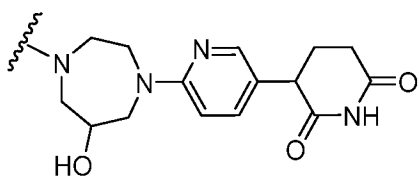
(D73)



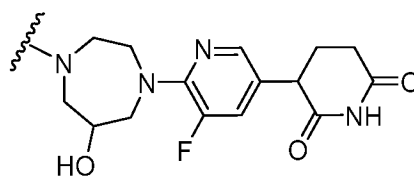
(D74)



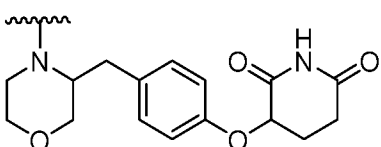
(D75)



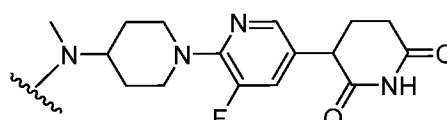
(D76)



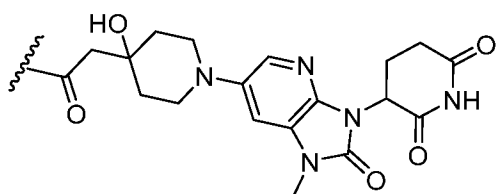
(D77)



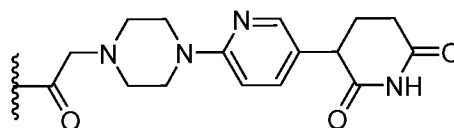
(D78)



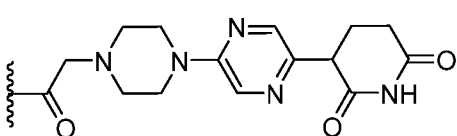
(D79)



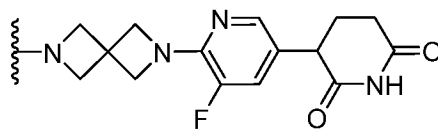
(D80)



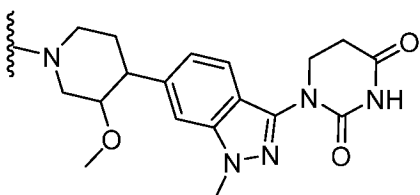
(D81)



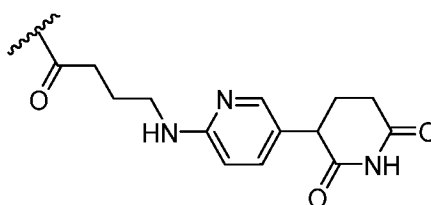
(D82)



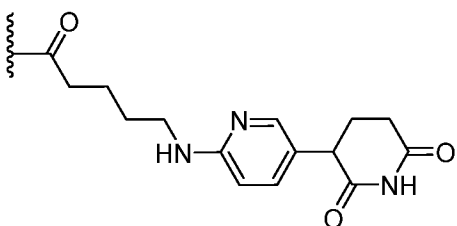
(D83)



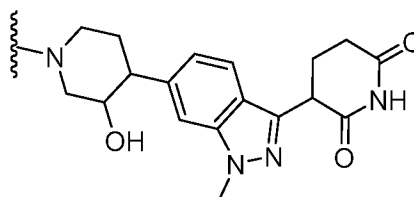
(D84)



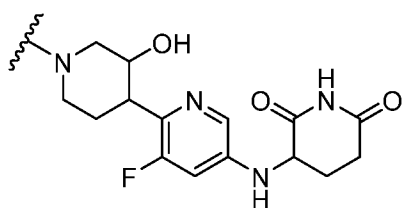
(D85)



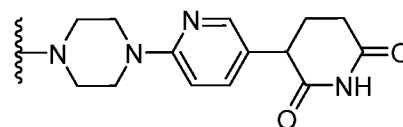
(D86)



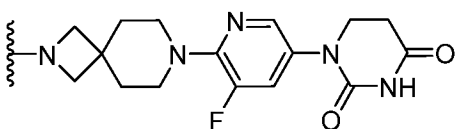
(D87)



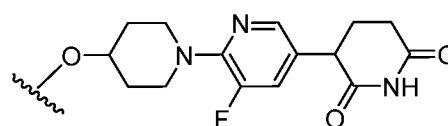
(D88)



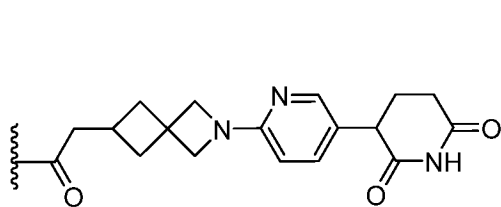
(D89)



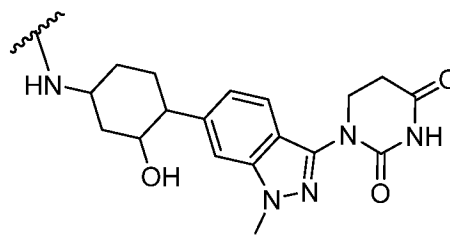
(D90)



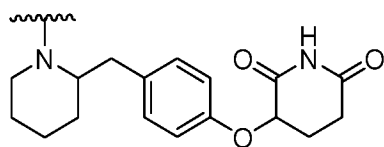
(D91)



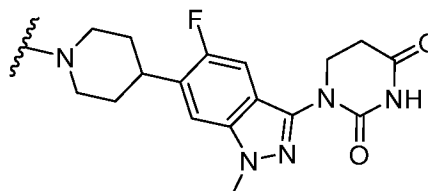
(D92)



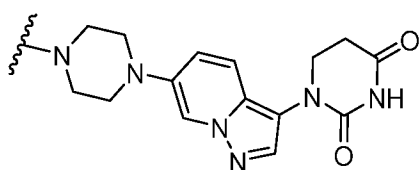
(D93)



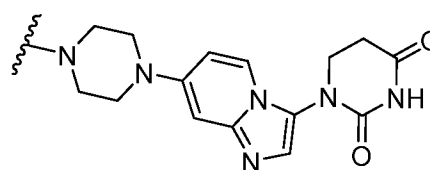
(D94)



(D95)

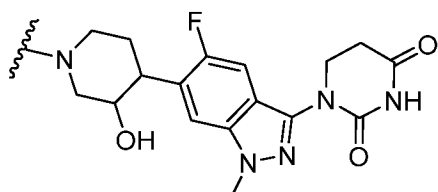


(D96)



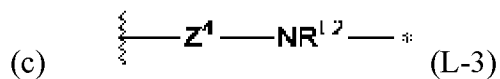
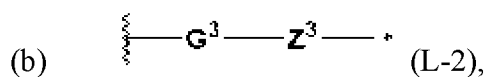
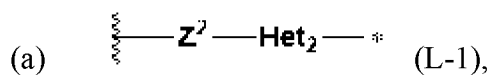
(D97)

или



(D98)

46. Соединение по любому из пп. 1-45, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой связь, C₁₋₈ алкил или представленный формулой (L-1), (L-2) или (L-3):



где:

Z^2 представляет собой связь или C_{1-4} алкил необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

Het₂ представляет собой 4-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{L1} ;

G^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл; где C_{3-7} циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл, представленный G^3 , каждый необязательно замещен одним или более R^{L3} ;

Z^3 представляет собой C_{1-4} алкил, $-C(O)-$, или $\ddagger-C_{1-4}$ алкил- $C(O)-*$, где $\ddagger-$ представляет собой связь, соединенную с G^3 ; $-*$ представляет собой связь, соединенную с DSM; и C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена;

Z^4 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный R^{L4} ;

R^{L1} , в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{L2} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^{L3} , в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

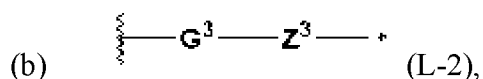
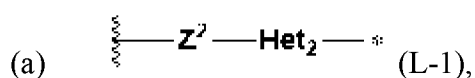
R^{L4} представляет собой галоген, $-OR^{L5}$ или C_{1-4} алкил, необязательно замещен атомами галогена, C_{3-7} циклоалкилом, фенилом, 4-7-членным моноциклическим насыщенным гетероциклом или 5-6-членным гетероарилом, где C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл, 5-6-членный гетероарил, каждый необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси;

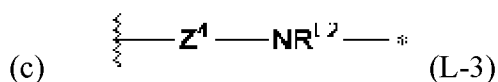
R^{L5} представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

$\ddagger-$ представляет собой связь с фрагментом, связывающим IRAK; и

$-*$ представляет собой связь с сигнальным фрагментом деградации DSM.

47. Соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой связь, C_{1-8} алкил или представлен формулой (L-1), (L-2) или (L-3):





где:

Z^2 представляет собой связь или C_{1-4} алкил необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

Net_2 представляет собой 4-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{L1} ;

G^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, где C_{3-7} циклоалкил и 4-7-членный гетероцикл, представленный G^3 , каждый необязательно замещен одним или более R^{L3} ;

Z^3 представляет собой C_{1-4} алкил или $\text{---}C_{1-4}$ алкил- $C(O)\text{---}$ *, где --- * представляет собой связь, соединенную с G^3 ; --- * представляет собой связь, соединенную с DSM; и C_{1-4} алкил необязательно замещен одним или более атомами галогена;

Z^4 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный R^{L4} ;

R^{L1} , в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{L2} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^{L3} , в каждом случае, независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{L4} представляет собой галоген, $-OR^{L5}$ или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный галогеном, C_{3-7} циклоалкилом, фенилом, 4-7-членным моноциклическим насыщенным гетероциклом, или 5-6-членным гетероарилом, где C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный моноциклический насыщенный гетероцикл, 5-6-членный гетероарил, каждый необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} галогеналкокси;

R^{L5} представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил;

--- представляет собой связь с фрагментом связывающим IRAK; и

--- * представляет собой связь с сигнальным фрагментом деградации DSM.

48. Соединение по п. 46 или 47, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

Z^2 представляет собой связь или $-CH_2-$;

Net_2 выбран из азетидинила, пиперидинила и пирролидинила; где азетидинил, пиперидинил и пирролидинил, представленные Net_2 , каждый необязательно замещен

одним или более R^{L1} ;

G^3 представляет собой циклогексил или пиперидинил; где каждый из циклогексила и пиперидинила, представленные G^3 , необязательно замещен одним или более R^{L3} ;

Z^3 представляет собой $-CH_2-$ или $^*-CH_2-C(O)-^*$; и

Z^4 представляет собой $-CH_2-$ необязательно замещенный R^{L4} .

49. Соединение по любому из пп. 46-48, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что:

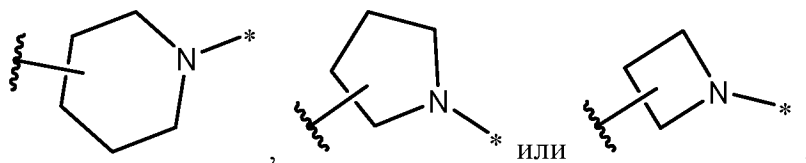
R^{L1} представляет собой H;

R^{L2} представляет собой H;

R^{L3} представляет собой H;

R^{L4} представляет собой бензил.

50. Соединение по любому из пп. 46-48 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представлен формулой (L-1), и Het_2 представлен одной из формул:

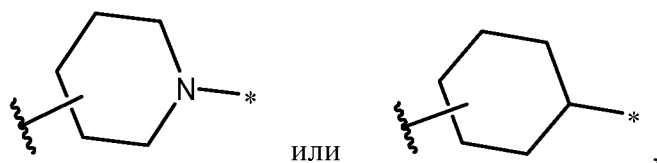


где:

ξ — представляет собой связь с Z^2 ; и

—* представляет собой связь с сигнальным фрагментом деградации DSM.

51. Соединение по любому из пп. 46-48 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представлен формулой (L-2), и G^3 представлен одной из формул:

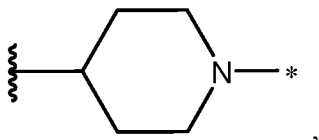


где:

ξ — представляет собой связь с фрагментом связывающим IRAK; и

—* представляет собой связь с Z^3 .

52. Соединение по любому из пп. 46-48 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представлен формулой (L-1), и Het_2 представляет собой:

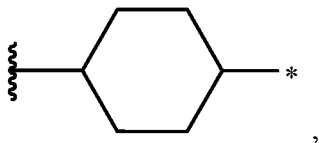


где:

⌋— представляет собой связь с Z^2 ; и

—* представляет собой связь с сигнальным фрагментом деградации DSM.

53. Соединение по любому из пп. 46-48 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представлен формулой (L-2), и G^3 представлен:

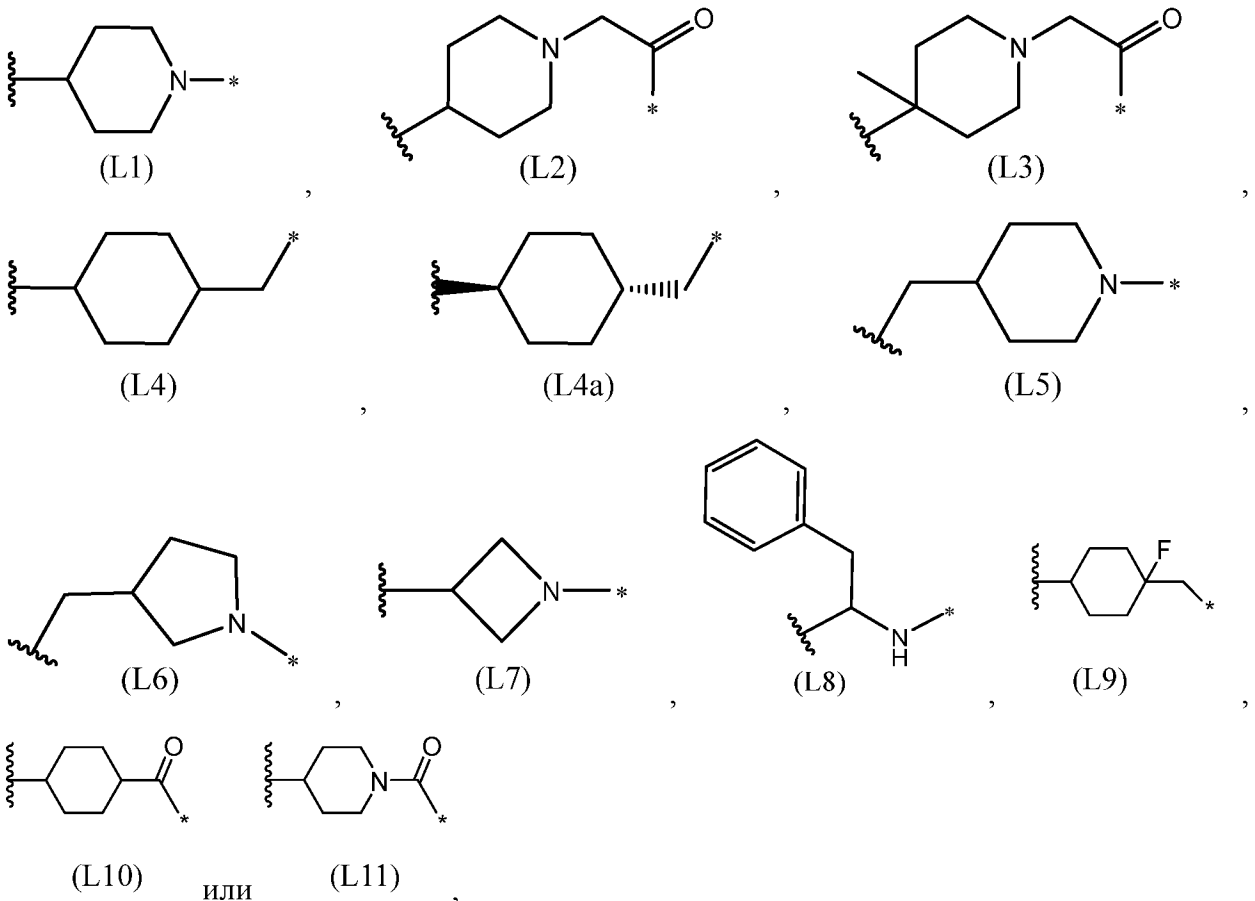


где:

⌋— представляет собой связь с фрагментом, связывающим IRAK; и

—* представляет собой связь с Z^3 .

54. Соединение по любому из пп. 1-45, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представлен одной из следующих формул:

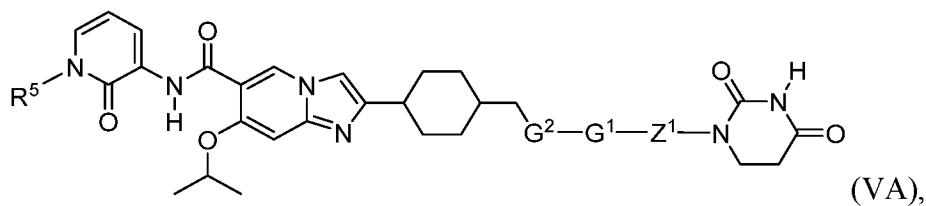
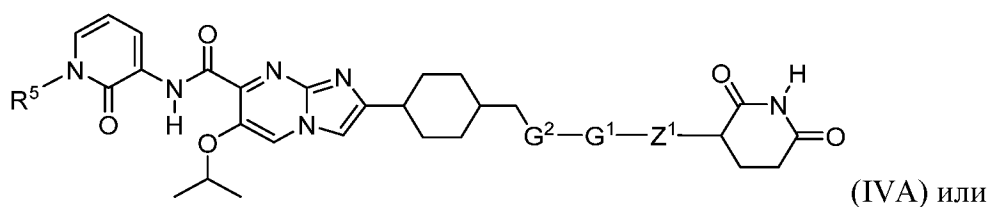
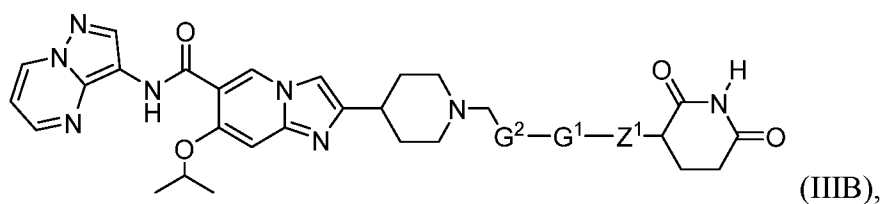
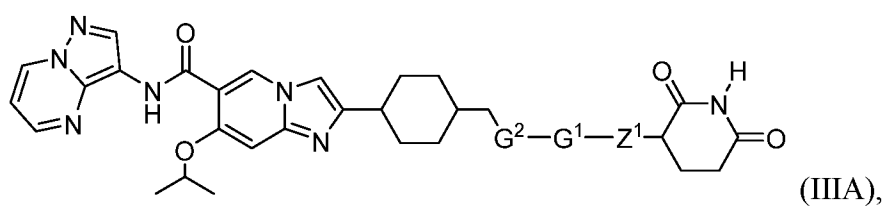
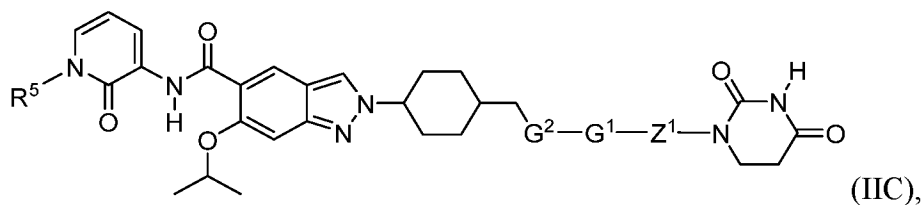
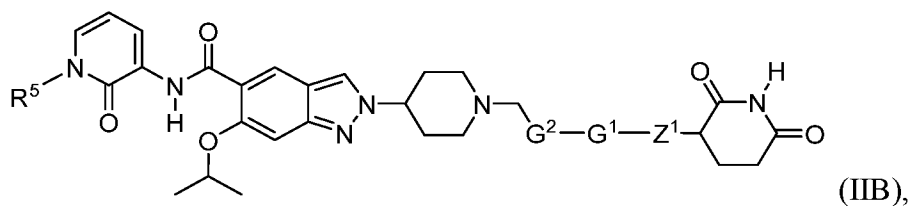
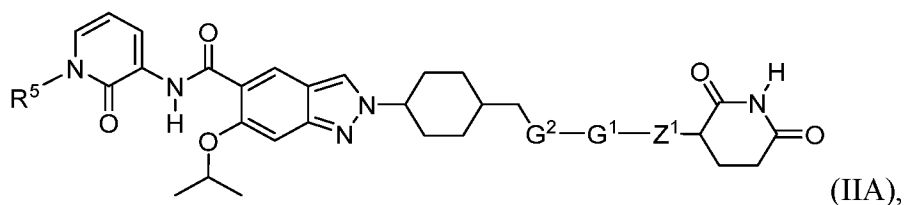


где:

{} — представляет собой связь с фрагментом, связывающим IRAK; и

—* — представляет собой связь с сигнальным фрагментом деградации DSM.

55. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представлено следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z^1 представляет собой связь или $-O-$;

G^1 представляет собой фенил, 6-членный гетероарил или 9-членный частично насыщенный бициклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-2} -алкила;

G^2 представляет собой Het_1 , $*-NR^{D4}-Het_1-*$ или $*-C(O)-C_{1-2}$ алкил- Het_1-* ; где $*$ — представляет собой связь с линкером L, и $*$ — представляет собой связь с G^1 ;

Het_1 представляет собой пиперидин, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами, или OH;

R^5 представляет собой C_{3-4} -циклоалкил необязательно замещенный 1 галогеном; и

R^{D4} представляет собой H или C_{1-2} -алкил.

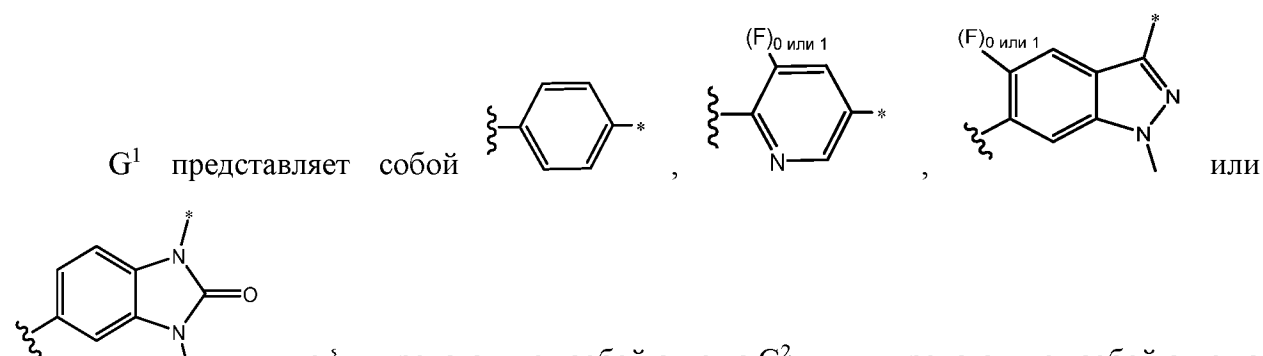
56. Соединение по п. 55 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

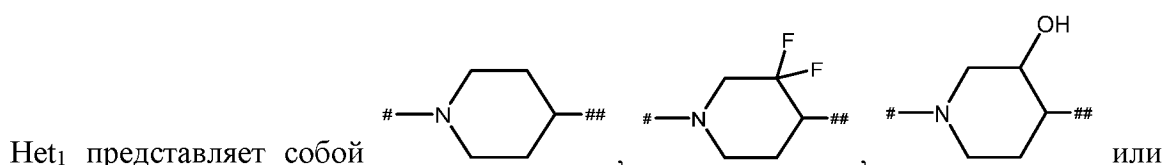
G^1 представляет собой фенил, пиридинил, индазоил или 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-2} -алкила;

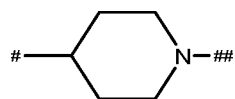
G^2 представляет собой Het_1 , $*-NH-Het_1-*$ или $*-C(O)-CH_2-Het_1-*$; где $*$ — представляет собой связь с линкером L, и $*$ — представляет собой связь с G^1 ;

Het_1 представляет собой пиперидин, необязательно замещенный 1 или 2 атомами галогена или OH.

57. Соединение по п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

G^1 представляет собой  , где ξ — представляет собой связь с G^2 , и $—*$ представляет собой связь с Z^1 ;

Het_1 представляет собой  или



, где #- представляет собой связь с линкером, -NH- или -C(O)-CH₂- и ##- представляет собой связь с G¹;

R⁵ представляет собой циклопропил или .

58. Соединение по п. 1, выбранное из соединения любого из Примеров 1-199, или его фармацевтически приемлемая соль.

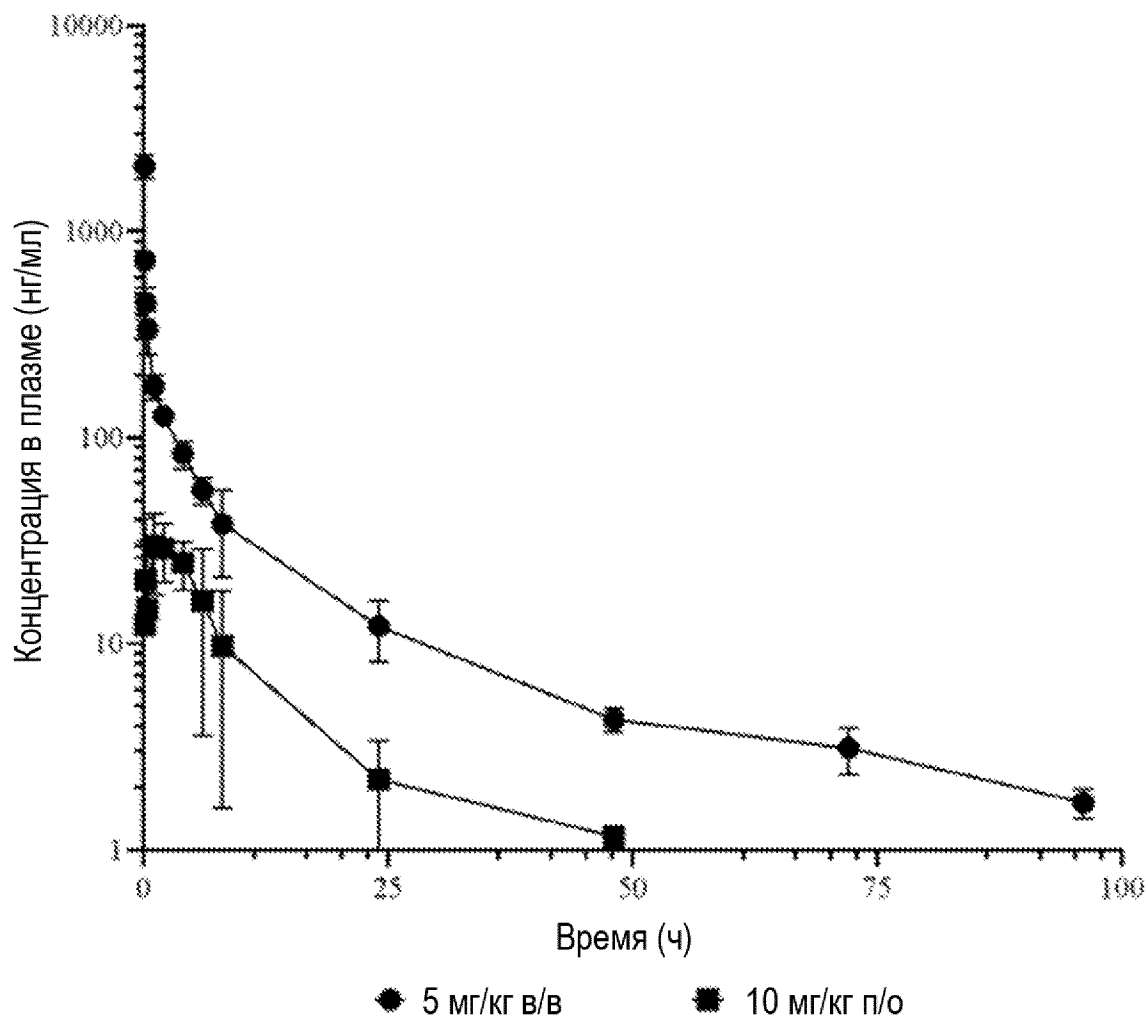
59. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-58, и фармацевтически приемлемый носитель.

60. Способ лечения IRAK4-опосредованного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-58, или фармацевтической композиции по п. 59.

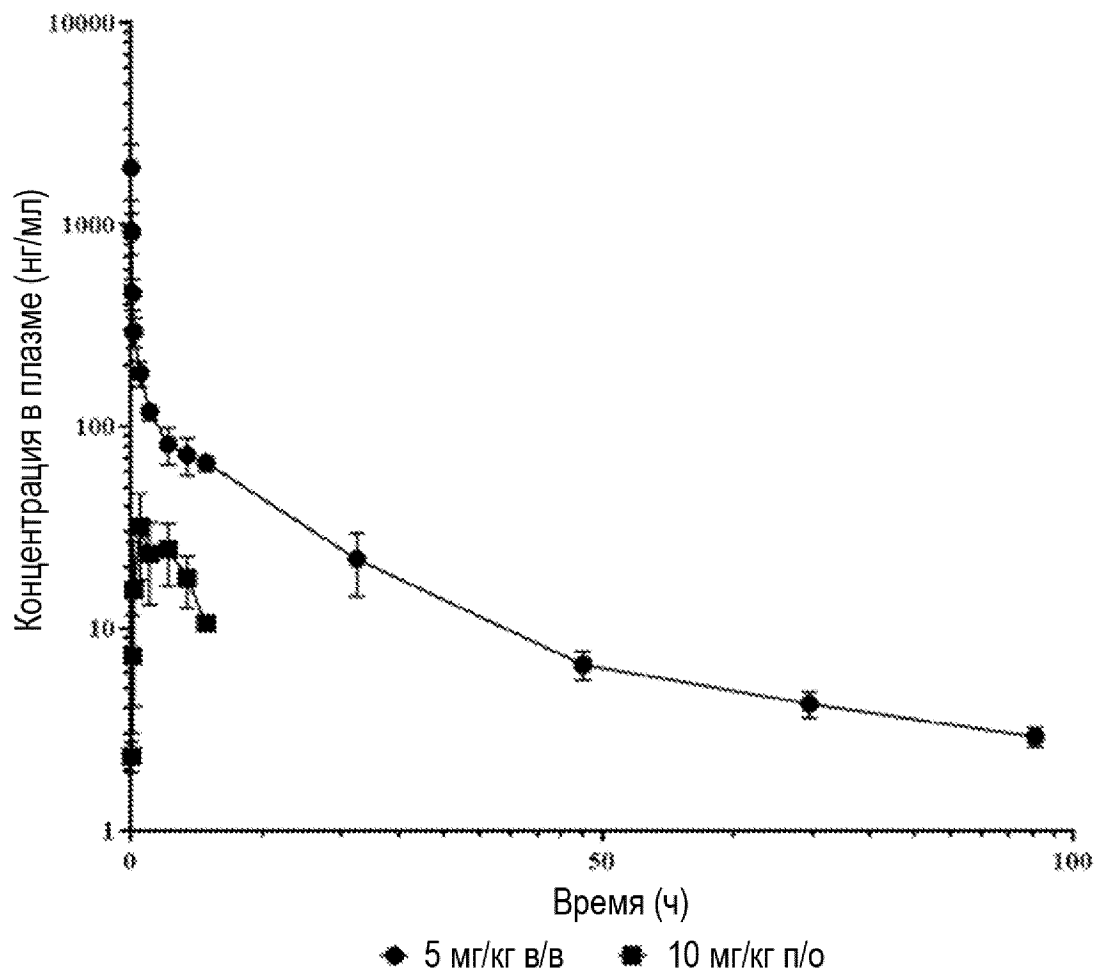
61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, кожной красной волчанки, анкилозирующего спондилита, остеопороза, оптиконевромиелита, системного склероза, псориаза, дерматомиозита, атопического дерматита, гнойного гидраденита, сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, гипериммуноглобулинемии D, синдрома периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, целиакии, дефицита антагониста рецептора IL-1, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза и онкологического заболевания.

62. Способ по п. 60, отличающийся тем, что IRAK4-опосредованное заболевание выбрано из группы, состоящей из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания, заболеваний костей, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний и/или нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний,

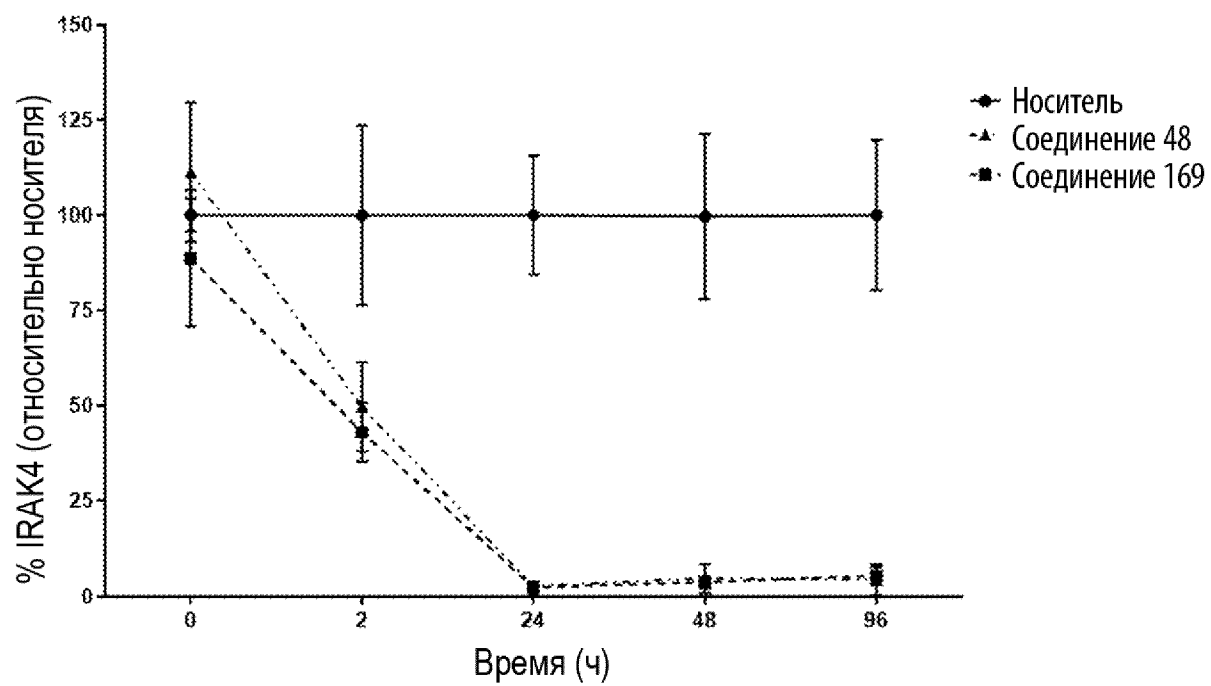
аллергий, астмы, гормональных заболеваний, ишемического инсульта, церебральной ишемии, гипоксии, черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, эпилепсии, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза.



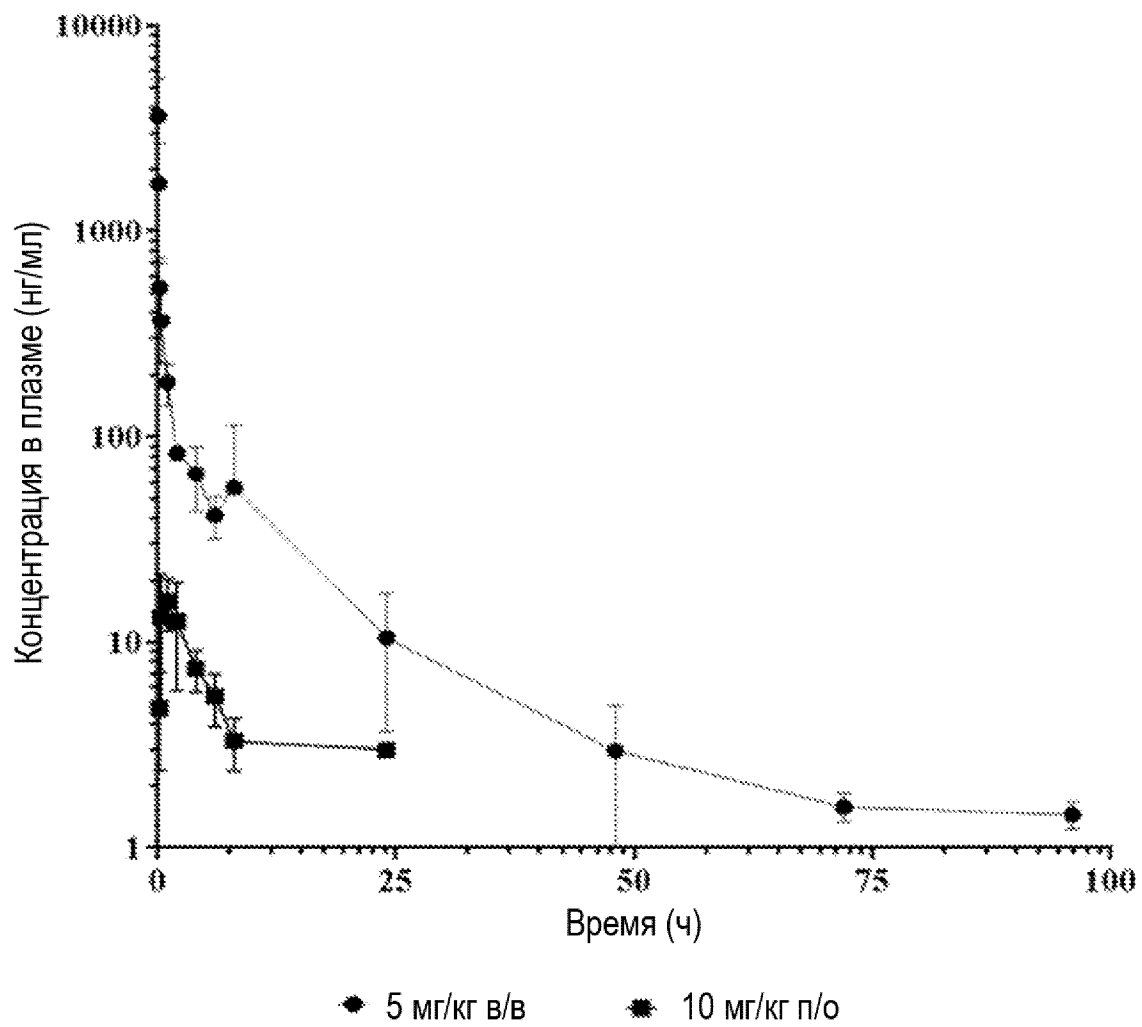
Фиг. 1



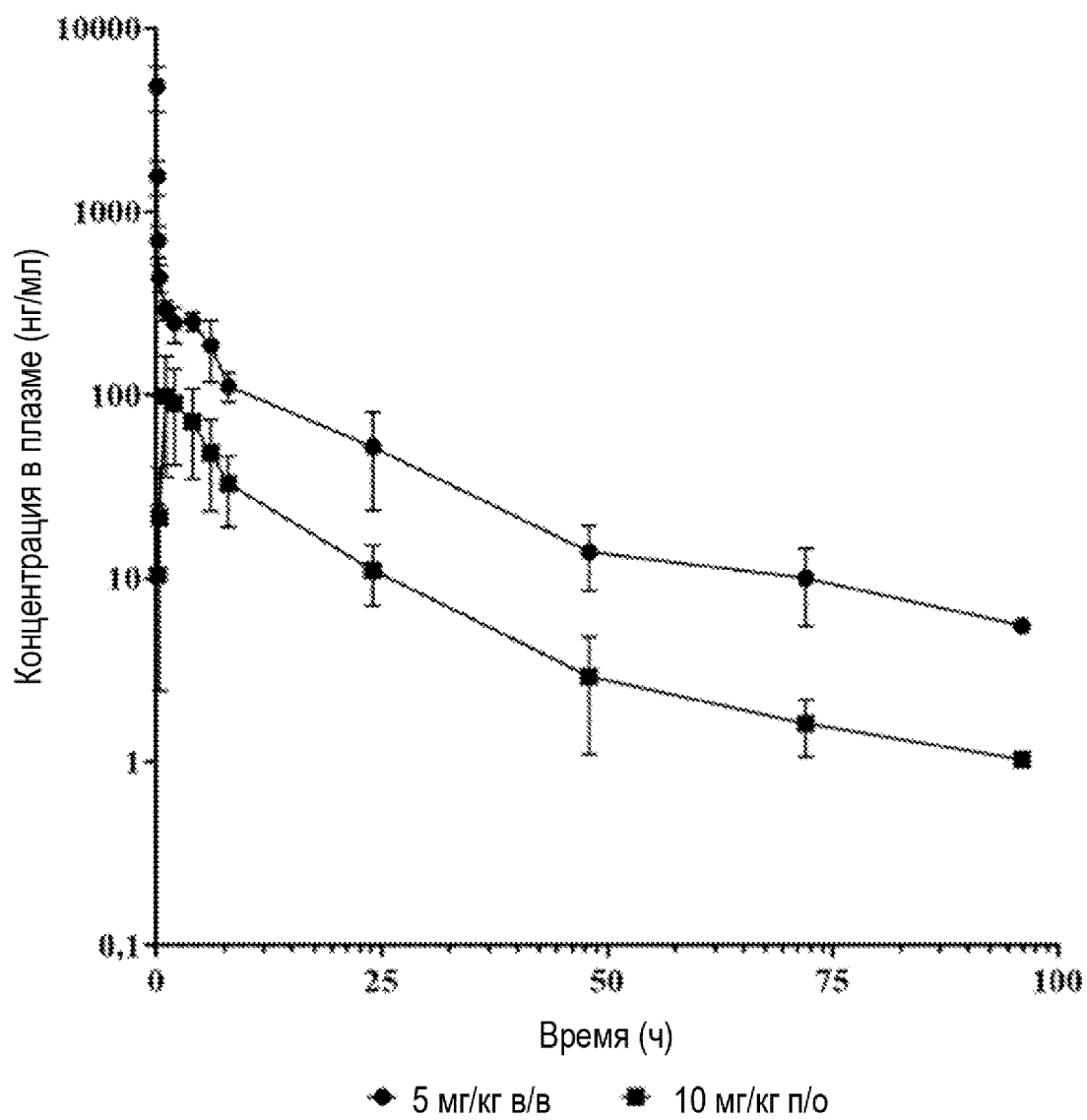
Фиг. 2



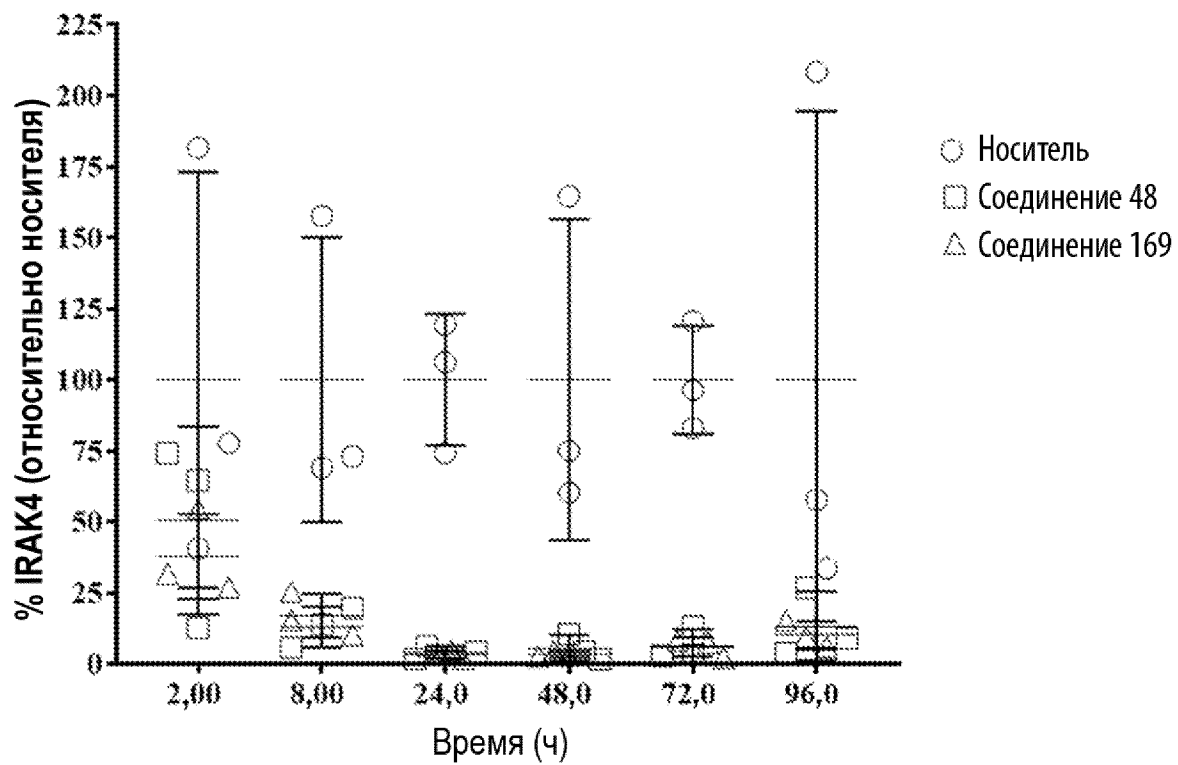
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6