

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202490181** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.04.04**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.08.10**

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/551** (2006.01)  
**A61K 47/55** (2017.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

**(54) НОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ИНДУЦИРУЮЩЕЕ РАЗРУШЕНИЕ PLK1**

(31) **10-2021-0105358; 10-2021-0106488;**  
**10-2021-0117389; 10-2021-0126757;**  
**10-2022-0008456; 10-2022-0020996;**  
**10-2022-0054880; 10-2022-0075838**

(32) **2021.08.10; 2021.08.12; 2021.09.03;**  
**2021.09.24; 2022.01.20; 2022.02.17;**  
**2022.05.03; 2022.06.21**

(33) **KR**

(86) **PCT/KR2022/011961**

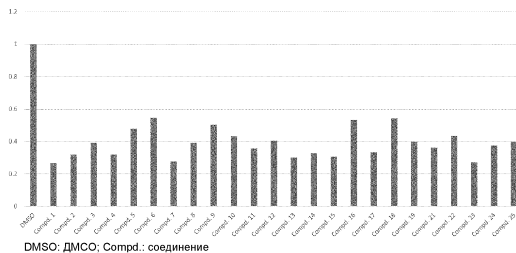
(87) **WO 2023/018236 2023.02.16**

(71) Заявитель:  
**АППТЕРА, ИНК. (KR)**

(72) Изобретатель:  
**Рё Су Хи, Мин Им Сук, Ли Хан Кё,**  
**Ким Сон Хун, Рё Хе Гук, Кан Кым**  
**Юн, Чун Со Хён, Ли Джун Кё, Ли**  
**Гиббым (KR)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к новому соединению, индуцирующему разрушение PLK1, к способу его получения и его применению. Соединения согласно настоящему изобретению обладают эффектом индуцирования разрушения PLK1. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут эффективно применяться для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с PLK1.



DMSO; DMCO; Соедпд.: соединене

**A1**

**202490181**

**202490181**

**A1**

## **НОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ИНДУЦИРУЮЩЕЕ РАЗРУШЕНИЕ PLK1**

### **Область техники**

5 Настоящее изобретение относится к новому соединению, индуцирующему разрушение PLK1, к способу его получения и его применению. Указанное соединение может специфически воздействовать на атипические клетки и т.д. и его можно эффективно применять для лечения разных заболеваний благодаря эффективному разрушению PLK1.

### **Уровень техники**

10 Polo-подобная киназа 1 (PLK1) представляет собой серин/треонинкиназу, участвующую в переходе G2/M-фаз во время роста и деления клеток. PLK1 экспрессируется и активируется в импульсной форме при переходе от S-фазы до G2/M-фазы и быстро разлагается при окончании митоза.

15 PLK1 экспрессируется в повышенных количествах при разных карциномах, таких как рак толстой кишки, рак легкого, рак мочевого пузыря и меланома и т.д., и для раковых клеток с повышенной экспрессией PLK1, как правило, наблюдается устойчивость к разным типам противораковых лекарственных средств. С учетом того, что, как было описано выше, была выявлена зависимость разных карцином от PLK1, предпринимались попытки разработать соединения-ингибиторы PLK1, такие как воласертиб (также называемый 20 BI6727) и т.д.

Тем не менее, традиционные ингибиторы PLK1 в недостаточной степени ингибируют активность PLK1 в концентрациях, которые являются клинически безопасными. Таким образом, существует проблема, что даже если клеточный цикл раковых клеток временно задерживается, то в некоторых раковых клетках в конечном итоге 25 клеточный цикл возобновляется, в результате чего надлежащий клинический эффект может быть не достигнут (см. Gheghiani et al., Cell Reports, 2017 и др.). Действительно, многие фармацевтические компании, такие как Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline и т.д.,

предпринимали попытки разработать ингибиторы PLK1 на основе низкомолекулярных соединений, но большинство из них потерпели неудачу или прекратили стадию клинических испытаний, и, таким образом, на момент подачи заявки не существовало коммерчески доступных ингибиторов PLK1. Показано, что фармакологический механизм, согласно которому способ ингибирования ферментной активности обеспечивается связыванием ингибиторов на основе низкомолекулярных соединений с активным сайтом PLK1, является недостаточно эффективным при разработке новых лекарственных средств, предназначенных для осуществления противоракового действия посредством ингибирования активности PLK1 в раковых клетках.

Недавно в качестве базовой технологии на основе низкомолекулярных соединений была предложена нацеленная на протеолиз химера (PROTAC), способная индуцировать протеолиз белковой мишени в организме. PROTAC представляет собой бифункциональное соединение, в котором молекула лиганда, которая связывает белковую мишень, связанную с заболеванием, и фрагмент, связывающий E3-убиквитинлигазу, соединены химическим линкером. Теоретически, соединение PROTAC может индуцировать разрушение белковой мишени благодаря размещению белковой мишени, связанной с заболеванием, вблизи E3-убиквитинлигазы. На основе этого нового механизма, отличного от существующих ингибиторов, было разработано множество соединений PROTAC в качестве терапевтических агентов для лечения рака и воспалительных заболеваний и т.д., которые изучаются в разных областях применения (например, в качестве полезной нагрузки в ADC (конъюгаты антитело-лекарственное средство)). Тем не менее, указанная химера проявляет активность не для всего спектра связывающих фрагментов или линкеров, и благодаря нескольким исследованиям известно, что для обеспечения желаемого уровня эффективности PROTAC каждый из связывающего фрагмента и линкера должен иметь надлежащим образом связанную структуру (см. заявку на патент США №2020-0325130A). В частности, в случае фрагмента, нацеленного на CRBN (цереблон) E3-лигазу, в зависимости от типа связывающего фрагмента или структуры связанного с ним соединения существует риск разрушения новообразующегося субстрата CRBN (GSPT1, IKZF1/3 и т.д.) или проявления нецелевой токсичности, соответственно. Таким образом, во время разработки лекарственного средства PROTAC важно подбирать надлежащие связывающие

фрагменты и оптимизировать структуру соединения в целом для того, чтобы не возникала неожиданная токсичность.

В случае соединения PROTAC, для которого в качестве белковой мишени используют PLK1, в опубликованном китайском патенте №106543185 А описаны некоторые бифункциональные соединения, в которых соединение на основе воласертиба и фрагмент, связывающий CRBN E3-убиквитинлигазу, соединены химическим линкером. Тем не менее, в документе, определяющем предшествующий уровень техники, описаны лишь несколько ограниченных форм примеров синтеза соединений PROTAC, при этом, в целом, активность разрушения мишени и селективность PROTAC могут в значительной степени варьироваться в зависимости от выбора фрагмента белковой мишени, фрагмента, связывающего E3-убиквитинлигазу, и т.д. (см. Burslem and Crews, 2017, и т.д.).

Кроме того, во время разработки лекарственного средства соединение PROTAC, описанное в вышеуказанном документе, характеризовалось тем, что оно представляет собой соединение, которое одновременно разрушает PLK1 и BRD4 и разные другие белки, такие как другие белки семейства PLK и BRD4 и т.д.), что может вызывать побочные эффекты вследствие нецелевой токсичности. В частности, известно, что сильное ингибирование активности BRD4 неизбежно сопровождается целевую токсичность, например, фармакологическое действие сопровождается токсичным действием в крови и желудочно-кишечном тракте. Таким образом, можно ожидать, что соединение PROTAC, описанное в приведенном выше документе, может приводить к более выраженным клиническим побочным эффектам по мере разрушения все больших количеств белка BRD4 (см. Bolden et al. Cell Reports, 2014).

Кроме того, согласно документу, опубликованному авторами приведенного выше документа (см. Mu et al. BBRC, 2019), можно подтвердить, что соединение PROTAC, которое одновременно разрушает PLK1 и BRD4, на клеточном уровне имеет намного более высокую активность разрушения BRD4, чем способность разрушения PLK1, и практически останавливает клеточный цикл в G1-фазе и т.д., то есть соединение PROTAC фактически действует только как ингибитор BRD4 независимо от того, каким образом он оказывает фармакологическое действие в качестве традиционного ингибитора PLK1.

Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в эффективном соединении, индуцирующем разрушение PLK1, для которого отсутствуют или имеются лишь минимальные побочные эффекты (например, нецелевая токсичность).

## **Описание изобретения**

### **5 Техническая задача**

Задачей настоящего изобретения является обеспечение новых соединений, индуцирующих разрушение PLK1.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение способа получения соединений.

10 Еще одной задачей настоящего изобретения является обеспечение применения соединений.

### **Решение задачи**

Для решения вышеописанных задач авторы настоящего изобретения приложили исследовательские усилия и в результате обнаружили, что новые соединения PROTAC  
15 согласно настоящему изобретению специфически воздействуют на атипические клетки с повышенной экспрессией PLK1 благодаря надлежащему сочетанию и оптимизации структур фрагмента, связывающего E3-лигазу, фрагмента, связывающего мишень, и линкера для индуцирования эффективного разрушения PLK1 и минимизации побочных эффектов, и реализовали их в настоящем изобретении.

### **20 Селективные соединения, индуцирующие разрушение PLK1**

В настоящем изобретении предложены новые соединения, которые индуцируют эффективное разрушение Polo-подобной киназы 1 (PLK1). В частности, в настоящем изобретении предложено бифункциональное соединение, в котором фрагмент, связывающий PLK1, и фрагмент, связывающий E3-убиквитинлигазу, соединены  
25 химическим линкером.

Согласно одному общему аспекту предложено соединение, представленное следующей формулой I, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:

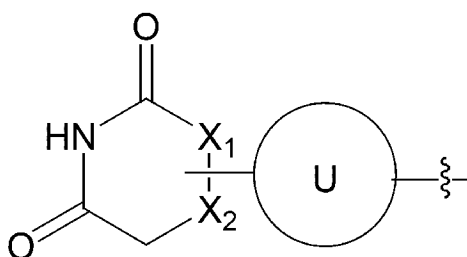
[Формула I]

## ULM—линкер—PTM

5 в приведенной выше формуле I

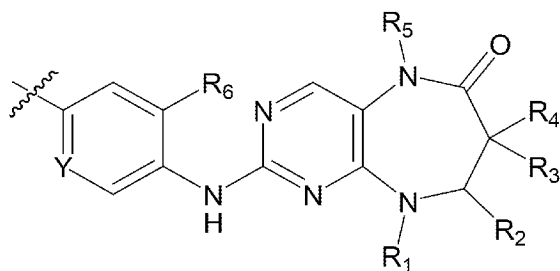
ULM представляет собой фрагмент, представленный следующей формулой 1:

[Формула 1]



PTM представляет собой фрагмент, представленный следующей формулой 2:

10 [Формула 2]



линкер представляет собой группу, которая химически соединяет ULM и PTM;

каждый  $X_1$  и  $X_2$  независимо представляет собой  $CH_2$ ,  $CH$  или  $N$ ;

15 кольцо  $U$  представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, связанный с  $X_1$  или  $X_2$  {при этом по меньшей мере один  $H$  в фенильном или 5-6-членном гетероарильном кольце может быть замещен на  $R_U$ };

$R_U$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  гидроксиалкил,  $-C_{1-4}$  аминоалкил,  $-C_{1-4}$  галогеналкил,  $-C_{1-4}$  алкокси или -галоген;

$Y$  представляет собой  $CR_7$  или  $N$ ;

$R_1$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил;

5  $R_2$  представляет собой  $-H$  или  $-C_{1-4}$  алкил или связан с  $R_1$  с образованием 5-6-членного кольца совместно с атомом  $N$ ;

каждый  $R_3$  и  $R_4$  независимо представляет собой  $-H$ ,  $-C_{1-4}$  алкил или -галоген, или  $R_3$  и  $R_4$  связаны друг с другом с образованием 3-6-членного кольца;

$R_5$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил;

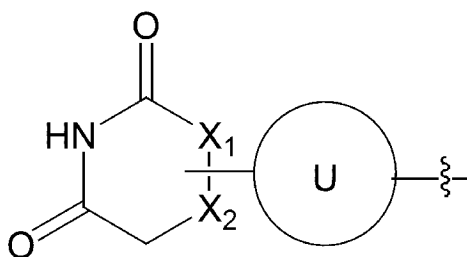
10  $R_6$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  гидроксиалкил,  $-C_{1-4}$  аминоалкил,  $-C_{1-4}$  галогеналкил,  $-C_{1-4}$  алкокси или -галоген; и

$R_7$  представляет собой  $-H$  или -галоген.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения

ULM представляет собой фрагмент, представленный следующей формулой 1:

15 [Формула 1]



каждый  $X_1$  и  $X_2$  независимо представляет собой  $CH_2$ ,  $CH$  или  $N$ ;

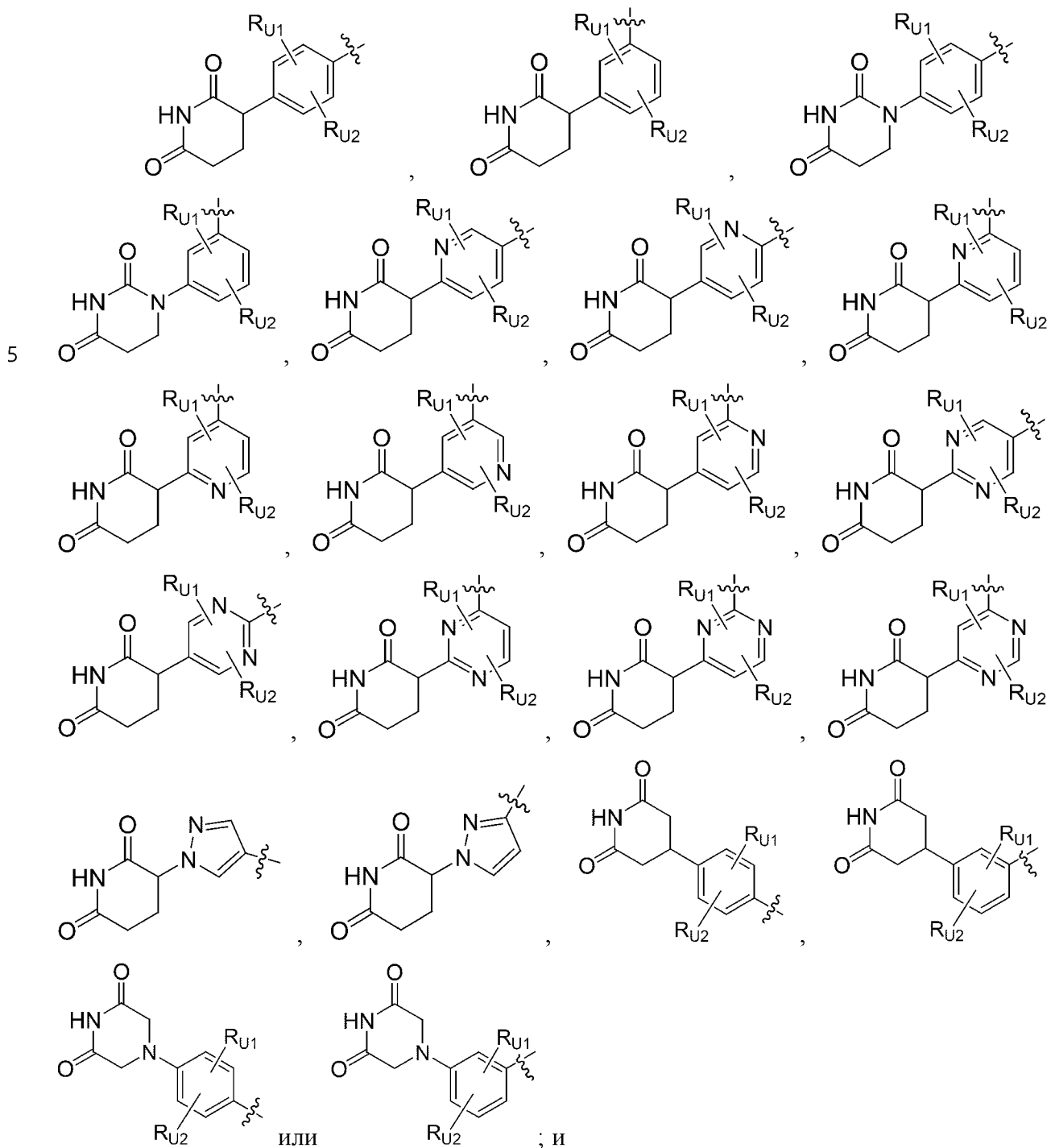
кольцо  $U$  представляет собой фенил, пиридирил, пиримидинил или пирозолил, связанный с  $X_1$  или  $X_2$  {при этом по меньшей мере один  $H$  в фенильном, пиридирильном, пиримидинильном или пирозолильном кольце может быть замещен на  $R_U$ }; и

20

R<sub>U</sub> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> галогеналкил, -C<sub>1-4</sub> алкокси или -галоген.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения

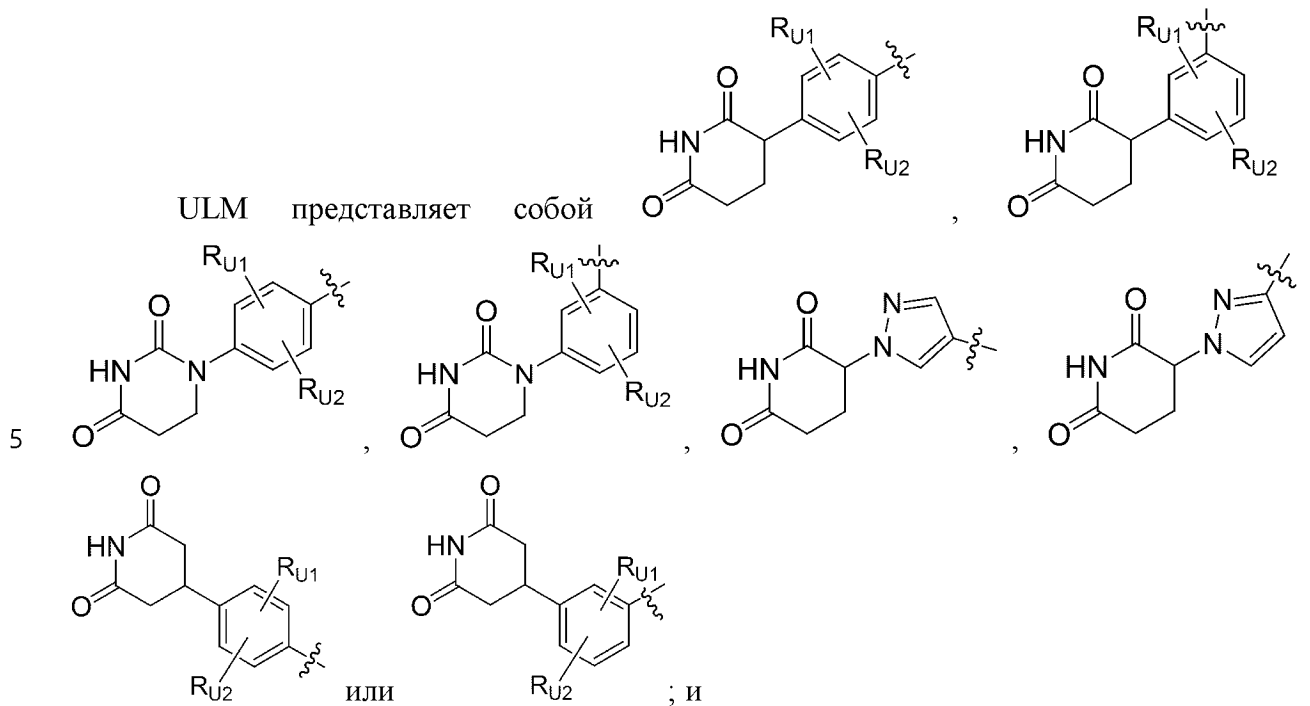
ULM представляет собой





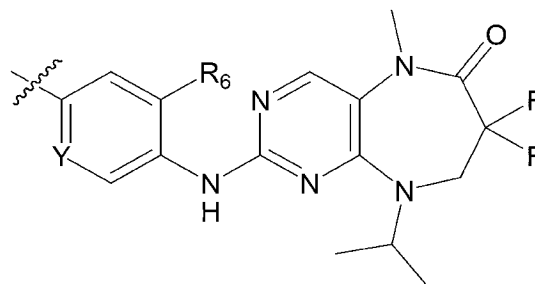
каждый  $R_{U1}$  и  $R_{U2}$  независимо представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  галогеналкил,  $-C_{1-4}$  алкокси или -галоген.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения

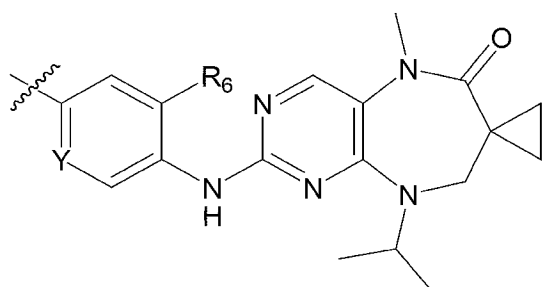


каждый  $R_{U1}$  и  $R_{U2}$  независимо представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  галогеналкил,  $-C_{1-4}$  алкокси или -галоген.

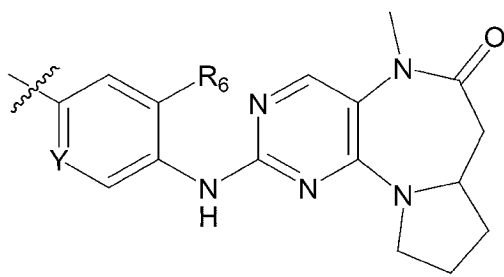
В одном из вариантов реализации



PTM представляет собой



или



Y представляет собой CH, CF или N; и

R<sub>6</sub> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> алкокси или -галоген.

5 В одном из вариантов реализации настоящего изобретения

линкер представляет собой -L<sub>U</sub>-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-L<sub>P</sub>-;

L<sub>U</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-O-, -C(=O)-, фенил или отсутствует (пропущен) {при этом L<sub>U</sub> связан с ULM [если L<sub>U</sub> отсутствует (пропущен), то L<sub>1</sub> непосредственно связан с ULM], и x равен 0, 1, 2, 3 или 4};

10 L<sub>1</sub> представляет собой гетероциклоалкил или отсутствует (пропущен) {при этом, если L<sub>1</sub> отсутствует (пропущен), то L<sub>U</sub> и L<sub>2</sub> связаны непосредственно, гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и по меньшей мере один H в гетероциклоалкильном кольце может быть замещен на -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> галогеналкил, -C<sub>1-4</sub> алкокси, -ОН, -галоген или =O};

15 L<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>y<sub>1</sub></sub>-, -(CD<sub>2</sub>)<sub>y<sub>1</sub></sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y<sub>2</sub></sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y<sub>3</sub></sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y<sub>2</sub></sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>y<sub>3</sub></sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>y<sub>2</sub></sub>-N(C<sub>1-4</sub> алкил)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y<sub>3</sub></sub>- {при этом каждый из y<sub>1</sub>-y<sub>3</sub> независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6};

$L_3$  представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил или отсутствует (пропущен) {при этом, если  $L_3$  отсутствует (пропущен), то  $L_2$  и  $L_p$  связаны непосредственно, гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и по меньшей мере один H в циклоалкильном или гетероциклоалкильном кольце может быть замещен на -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> галогеналкил или -галоген}; и

$L_p$  представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-C(=O)- {при этом -C(=O)- в  $L_p$  связан с РТМ, и p равен 0, 1 или 2}.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения

$L_U$  представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-O-, -C(=O)-, фенил или отсутствует (пропущен) {при этом  $L_U$  связан с ULM [если  $L_U$  отсутствует (пропущен), то  $L_1$  непосредственно связан с ULM], и x равен 0 или 1};

$L_1$  представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил или отсутствует (пропущен) {при этом, если  $L_1$  отсутствует (пропущен), то  $L_U$  и  $L_2$  связаны непосредственно, 4-12-членный гетероциклоалкил представляет собой отдельное кольцо, мостиковое бициклическое кольцо или спироциклическое кольцо, 4-12-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один атом N в кольце, атом N непосредственно связан с  $L_U$  или ULM, и по меньшей мере один H в 4-12-членном гетероциклоалкильном кольце может быть замещен на -C<sub>1-4</sub> алкил, -ОН, -галоген или =O};

$L_2$  представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>y1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y2</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>y3</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>y2</sub>-N(C<sub>1-4</sub> алкил)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y3</sub>- {при этом каждый из  $y_1$ - $y_3$  независимо равен 0, 1, 2 или 3};

$L_3$  представляет собой 4-6-членный циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил или отсутствует (пропущен) {при этом, если  $L_3$  отсутствует (пропущен), то  $L_2$  и  $L_p$  связаны непосредственно, 4-12-членный гетероциклоалкил представляет собой отдельное кольцо, мостиковое бициклическое кольцо или спироциклическое кольцо, 4-12-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и по меньшей мере один H в 4-6-членном циклоалкильном или 4-12-членном гетероциклоалкильном кольце может быть замещен на -галоген}; и

$L_p$  представляет собой  $-(CH_2)_p-NH-C(=O)-$  или  $-(CH_2)_p-O-C(=O)-$  { при этом  $-(C=O)-$  в  $L_p$  связан с РТМ, и  $p$  равен 0 или 1 }.

В определенном варианте реализации настоящего изобретения соединение, представленное формулой I, представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений 1-59.

В настоящем изобретении фармацевтически приемлемая соль относится к любой соли присоединения органической или неорганической кислоты, присутствующей в концентрации, которая является относительно нетоксичной, безвредна и обладает эффективным действием у пациентов, при этом побочные эффекты, вызываемые указанной солью, не ухудшают полезную эффективность соединения, представленного формулой I. Например, фармацевтически приемлемая соль может представлять собой соль неорганической кислоты, такой как хлороводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, азотная кислота и т.д., или органической кислоты, такой как метансульфонокислота, *p*-толуолсульфонокислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, щавелевая кислота, бензойная кислота, винная кислота, фумаровая кислота, миндальная кислота, пропановая кислота, лимонная кислота, молочная кислота, гликолевая кислота, глюконовая кислота, галактуроновая кислота, глутаминовая кислота, глюкуроновая кислота, аспарагиновая кислота, аскорбиновая кислота, угольная кислота, ванилиновая кислота или йодоводородная кислота, но не ограничена указанными.

#### Применение селективных соединений, индуцирующих разрушение PLK1

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой композицию для индуцирования разрушения PLK1, включающую соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемую соль. Формула I является такой же, как определено выше.

В экспериментальных примерах настоящего изобретения было подтверждено, что соединения согласно настоящему изобретению эффективно индуцируют разрушение белка PLK1.

Соединение PROTAC, индуцирующее разрушение PLK1, согласно настоящему изобретению может полностью разрушать белковую мишень, PLK1, благодаря своему

механизму действия, тем самым достигается превосходное ингибирующее действие в отношении PLK1 по сравнению с традиционными низкомолекулярными ингибиторами PLK1, которые ингибируют только активность PLK1.

Соответственно, композиция, включающая соединение, представленное формулой I согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, может эффективно применяться для селективного разрушения PLK1.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой композицию для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с PLK1, включающую соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемую соль. Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ предотвращения или лечения заболеваний, связанных с PLK, включающий введение композиции субъекту, нуждающемуся в этом. Формула I является такой же, как определено выше.

В настоящем изобретении заболевание, связанное с PLK1, относится к любому заболеванию или состоянию, которое можно лечить, облегчать, задерживать, подавлять или предотвращать путем индуцирования разрушения или ингибирования активности PLK1. В одном из вариантов реализации заболевание, связанное с PLK1, может представлять собой рак (злокачественную опухоль), доброкачественную опухоль, неврологическое заболевание или другие генетические или негенетические заболевания, вызванные чрезмерным делением клеток.

Рак включает все виды рака, при которых ингибирование активности PLK1 может обеспечивать профилактическую или терапевтическую эффективность, и может представлять собой солидный рак или рак крови. Например, рак может представлять собой одно или более заболеваний, выбранных из группы, состоящей из плоскоклеточной карциномы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, перитонеального рака, рака кожи, меланомы кожи или внутриглазной меланомы, рака прямой кишки, рака мышцы заднего прохода, рака пищевода, рак тонкого кишечника, эндокринного рака, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака мочеиспускательного канала, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной

лимфомы, печеночноклеточной карциномы, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, рака поджелудочной железы, глиобластомы, рака шейки матки, рака яичника, рака печени, рака мочевого пузыря, опухоли печени, рака молочной железы, рака толстой кишки, колоректального рака, рака эндометрия или матки, рака слюнной железы, рака почки, рака предстательной железы, рака наружных женских половых органов, рака щитовидной железы, рака головы и шеи, рака головного мозга, остеосаркомы, солидной опухоли, рака крови, рака кости, крупноклеточной лимфомы, адренокортикоидной опухоли, Т-клеточной лимфомы/лейкоза, нейроэндокринного рака, нейроэндокринной опухоли, холангиокарциномы, нейробластомы, глиобластомы, глиомы, и т.д., но не ограничивается указанными. Рак включает не только первичный рак, но также метастатический рак.

Доброкачественные опухоли включают все доброкачественные опухоли, при которых ингибирование активности PLK1 может обеспечивать профилактическую или терапевтическую эффективность, такие как доброкачественные опухоли на предраковых стадиях, и могут представлять собой солидные опухоли или опухоли крови. Например, опухоль может представлять собой одну или более опухолей, выбранных из группы, состоящей из пищевода Барретта, аденомы и полипа толстой кишки, фиброаденомы и кисты молочной железы, моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS), моноклонального лимфоцитоза и т.д., но не ограничивается указанными.

Неврологические заболевания включают все неврологические заболевания, при которых ингибирование активности PLK1 может обеспечивать профилактическую или терапевтическую эффективность, и, в частности, могут представлять собой одно или более заболеваний, выбранных из группы, состоящей из заболевания центральной нервной системы, нейродегенеративного заболевания, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, болезни Гентингтона, старческой деменции, эпилепсии, болезни Лу Герига, инсульта и повреждения нервов и нарушений, связанных с аксональной дегенерацией, после повреждения головного или спинного мозга, но не ограничиваются указанными.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно включать один или более активных ингредиентов, обладающих таким же

или схожим лечебным действием, помимо соединения, представленного приведенной выше формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения представляет собой способ разрушения PLK1 путем введения соединения, представленного формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающим, включая человека.

Другой вариант реализации настоящего изобретения представляет собой способ разрушения PLK1 путем введения соединения, представленного формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли в образец *in vitro*. Образец может представлять собой клетку, клеточную культуру, физиологическую жидкость или ткань млекопитающего, включая человека, но не ограничивается указанными.

### **Предпочтительные эффекты изобретения**

Соединения согласно настоящему изобретению обладают эффектом индуцирования разрушения PLK1. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут эффективно применяться для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с PLK1.

### **Краткое описание графических материалов**

На фигуре 1 показаны результаты исследования люциферазы после обработки соединениями 1-25 согласно настоящему изобретению.

На фигуре 2 показаны результаты исследования люциферазы после обработки соединениями 26-59 согласно настоящему изобретению.

### **Лучший способ реализации изобретения**

Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, общепринятое специалистом обычной квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Терминология, используемая в описании, предназначена исключительно для описания конкретных вариантов реализации и не ограничивает изобретение.

В настоящем изобретении предложены способы синтеза соединений 1-59, показанных ниже в таблице.

【Таблица 1】

Соединение	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	

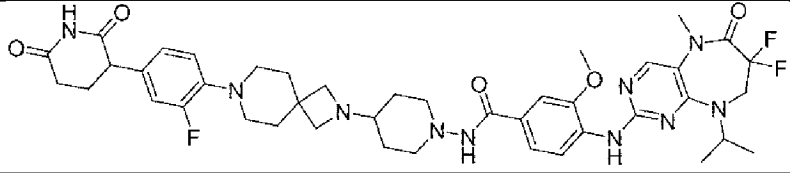
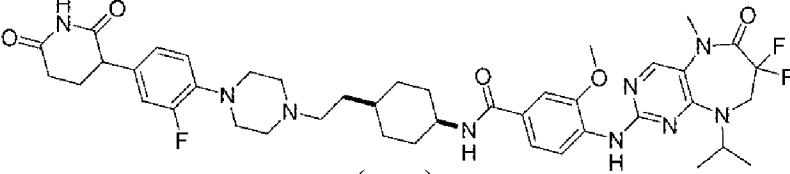
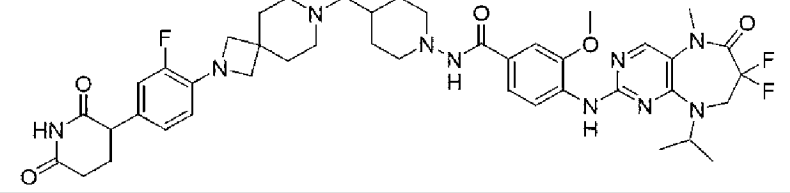
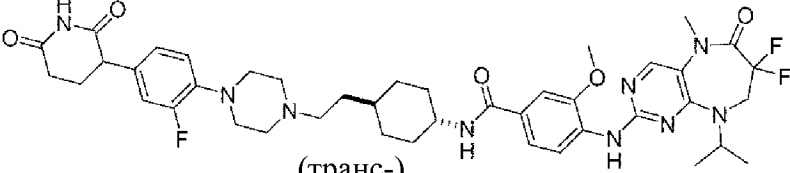
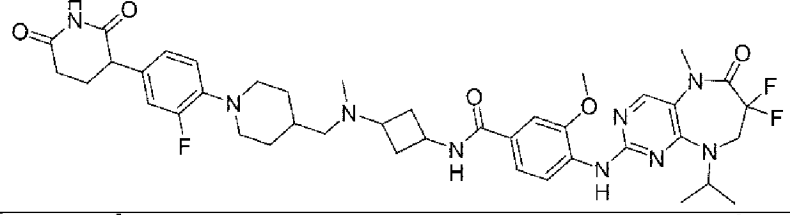
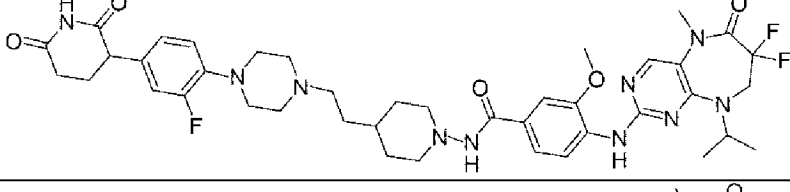
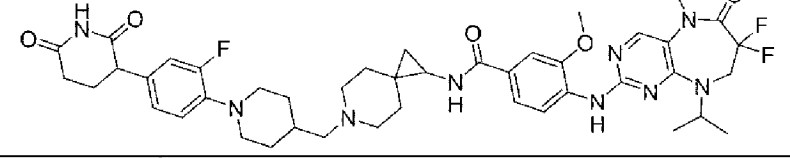
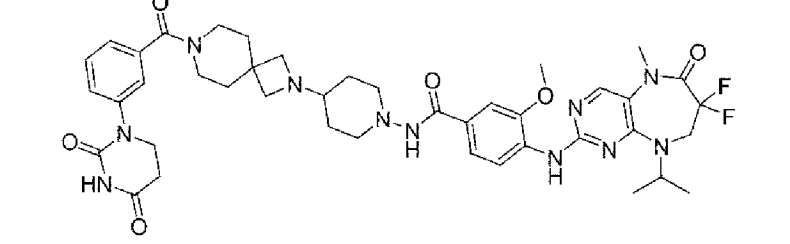


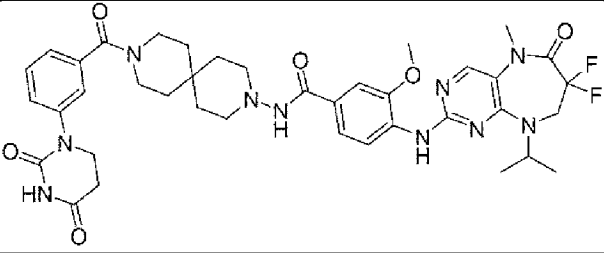
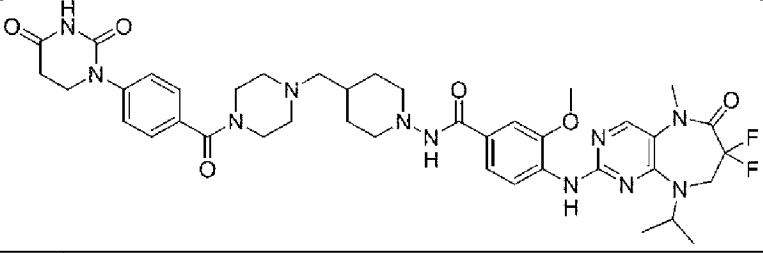
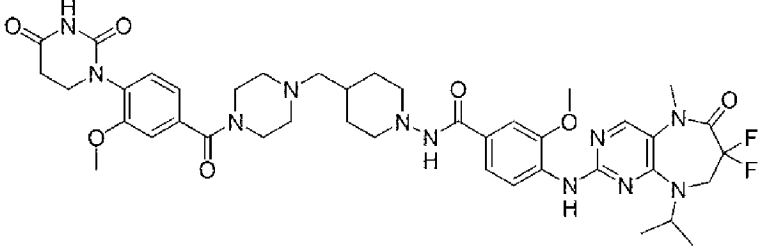
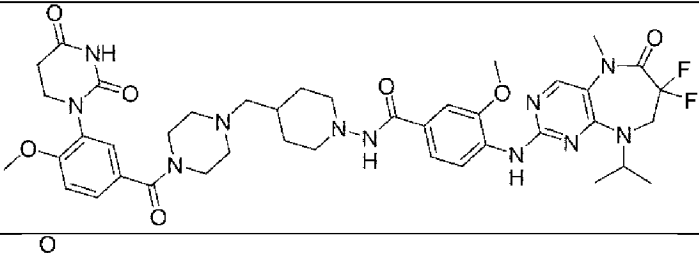
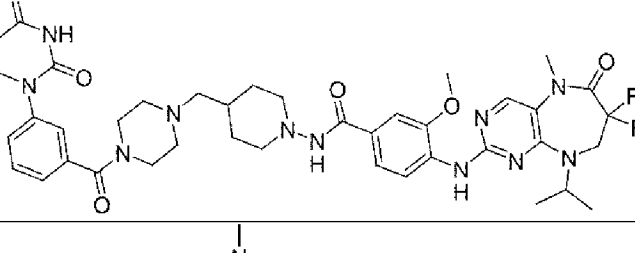
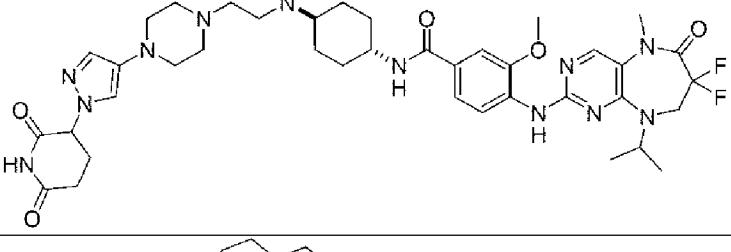
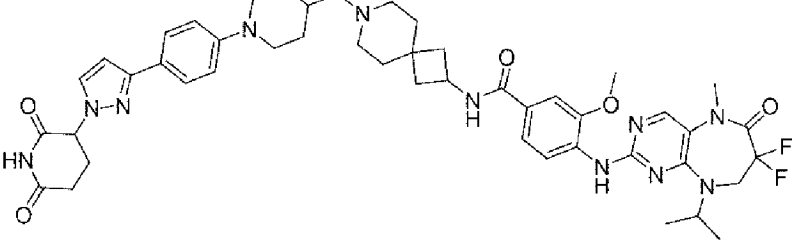
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

40	
41	 <p style="text-align: center;">(цис-)</p>
42	
43	 <p style="text-align: center;">(транс-)</p>
44	
45	
46	
47	

48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

55	
56	
57	
58	
59	

Соединения согласно настоящему изобретению очищали в соответствии со следующим способом и анализировали структуру.

#### Инструменты

5 ЖХМС: Shimadzu LCMS-2020, Agilent 1200/G6110A, Agilent 1200/G1956A

ВЭЖХ: Agilent 1260 II LC, Agilent 1200/G6410B

ЯМР: BRUKER AVANCE III/400 МГц

СФХ: SHIMADZU LC-30ADsf, Agilent 1260

#### Анализ ЖХМС

Данные ЖХМС получали при помощи Shimadzu LCMS-2020 или Agilent 1200/G6110A, или Agilent 1200/G1956A, оснащенных устройством ИЭР (ионизация электронным распылением). В качестве подвижных фаз использовали 0,0375% ТФУК в воде (растворитель А) и 0,01875% ТФУК в АСН (растворитель В) или 0,025% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O в воде (растворитель А) и АСН (растворитель В). В качестве колонки использовали Kinetex EVO C18 (2,1 x 30 мм, 5 мкм) или HALO C18 (3,0 x 30 мм, 2,7 мкм).

#### Анализ ВЭЖХ

В анализе ВЭЖХ использовали Agilent 1260 II LC или Agilent 1200/G6410B. В качестве подвижной фазы использовали 0,0375% ТФУК в воде (растворитель А) и 0,01875% ТФУК в АСН (растворитель В). В качестве колонки использовали Zobraх Eclipse Plus C18 (4,6 x 150 мм, 3,5 мкм) или YMC ODS A (4,6 x 150 мм, 3 мкм).

#### Анализ ЯМР

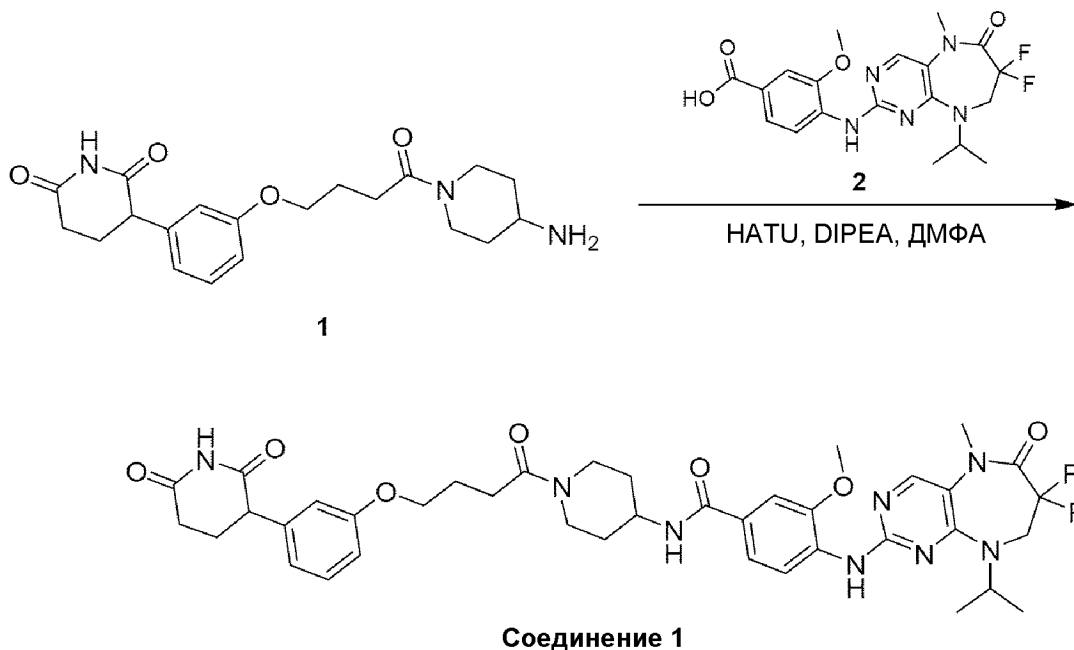
Спектр <sup>1</sup>H ЯМР получали при помощи Bruker AVANCE III 400 МГц/5 мм зонд (BBO).

#### Анализ СФХ

В анализе СФХ использовали SHIMADZU LC-30ADsf или Agilent 1260. В качестве подвижной фазы использовали CO<sub>2</sub> (растворитель А) и 0,05% ДЭА в IPA + АСН (растворитель В) или CO<sub>2</sub> (растворитель А) и 0,05% ДЭА в MeOH + АСН (растворитель В) или 0,05% ДЭА в АСН (растворитель А) и 0,05% ДЭА в EtOH (растворитель В). В качестве колонки использовали Chiralpak AD-3 (50 x 4,6 мм, 3 мкм) или Chiralpak AS-3 (50 x 4,6 мм, 3 мкм), или Chiralpak OJ-3 (50 x 4,6 мм, 3 мкм), или Chiralpak IA-3 (50 x 4,6 мм, 3 мкм), или Chiralpak OD (50 x 4,6 мм, 3 мкм), или Chiralpak IC-3 (50 x 4,6 мм, 3 мкм) или (S,S)Whelk-O1 (100 x 4,6 мм, 3,5 мкм).

**Пример 1. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенокси)бутаноил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (соединение 1)**



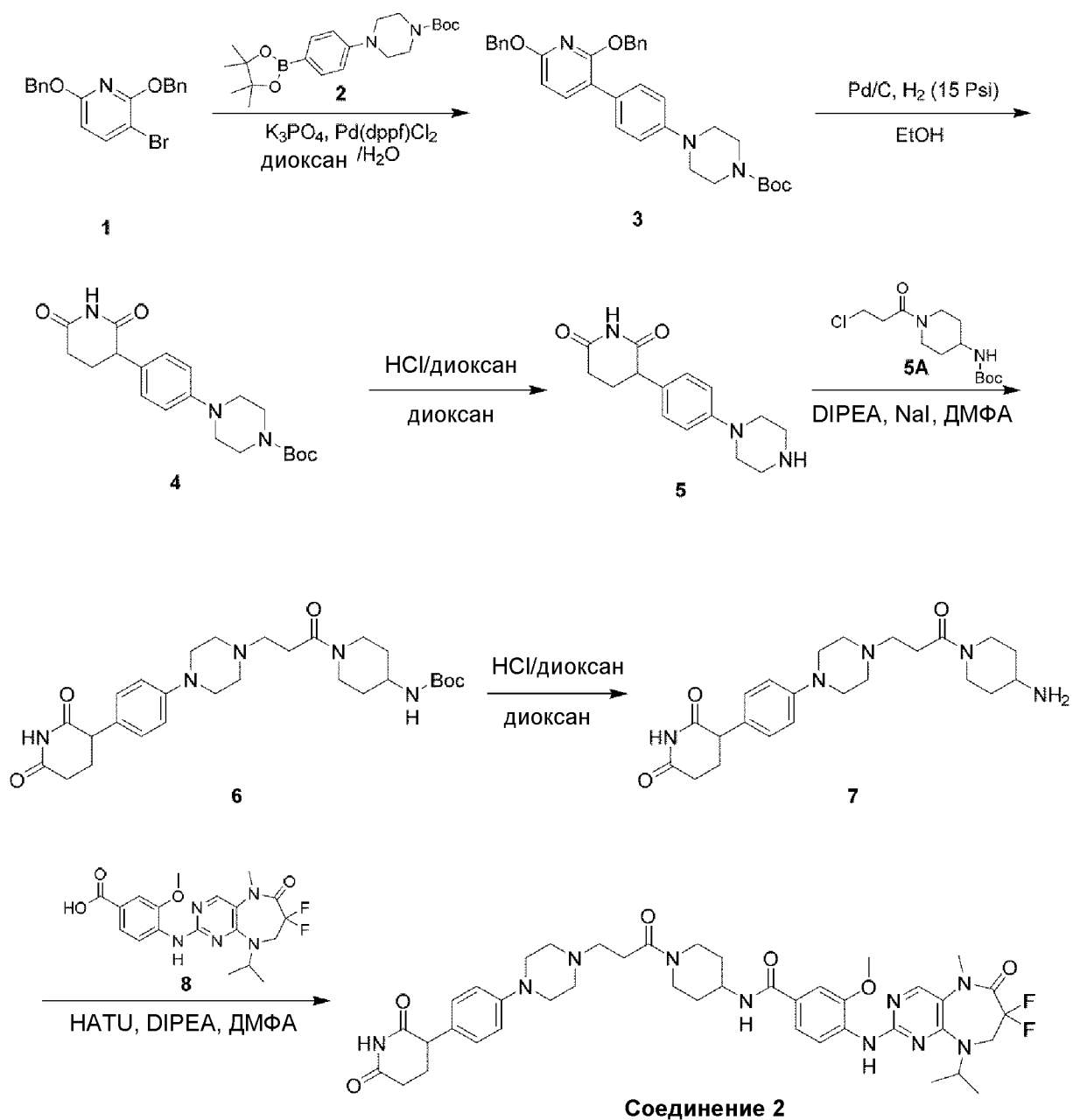


В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (1,1 г, 2,61 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли HATU (1,29 г, 3,39 ммоль) и DIPEA (1,69 г, 13,05 ммоль, 2,27 мл), перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 15 минут, затем добавляли 3-(3-(4-(4-аминопиперидин-1-ил)-4-оксобутоксифенил)пиперидин-2,6-дион (1,39 г, 3,39 ммоль, соль HCl) и перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал пик (47%) с целевой массой. Объединяли реакционную смесь с другой партией (в масштабе 50 мг) для дальнейшей обработки и очистки. К объединенной смеси добавляли CH<sub>3</sub>COOH, доводя до pH < 7. Очищали полученную смесь путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% МК, 330 г колонка для флэш-хроматографии; Welch Ultimate ХВ\_C18 20-40 мкм; 120 А; 5-60% 30 мин; 60-100% 20 мин, 100 мл/мин), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 \* 50 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 29%-59%, 10 мин), лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенокс)бутаноил)-пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (730,5 мг, 928,14 мкмоль, выход 35,56%, чистота 98,7%) в виде беловатого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 777,3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,81 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (ушир. d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57-7,41 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,84 (dd,

$J = 2,0, 8,1$  Гц, 1H), 6,82-6,73 (m, 2H), 4,88 (td,  $J = 6,8, 13,5$  Гц, 1H), 4,40 (ушир.d,  $J = 12,9$  Гц, 1H), 4,10-3,87 (m, 9H), 3,81 (dd,  $J = 5,0, 11,4$  Гц, 1H), 3,30 (ушир.s, 3H), 3,13 (ушир.t,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 3H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,84 (ушир.dd,  $J = 14,7, 16,9$  Гц, 2H), 1,51-1,34 (m, 2H), 1,24 (d,  $J = 6,6$  Гц, 6H).

5            **Пример 2. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(3-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (соединение 2)**



### Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)-пиперазин-1-карбоксилата (3)

В смесь 2,6-бис(бензилокси)-3-бромпиридина (5 г, 13,50 ммоль), трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (5,00 г, 12,88 ммоль) и  $K_3PO_4$  (8,60 г, 40,51 ммоль) в диоксане (100 мл) и  $H_2O$  (10 мл) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (494,08 мг, 675,24 мкмоль) в атмосфере  $N_2$  при 25°C. Трижды дегазировали и продували  $N_2$  полученную смесь, затем нагревали до 100°C и перемешивали при 100°C в

течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь EtOAc (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка с силикагелем, EtOAc/петролейный эфир = 0-8%, 100 мл/мин) с получением трет-бутил-4-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (6,5 г, 11,78 ммоль, выход 87,25%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=552,4

#### **Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (4)**

Трижды дегазировали и продували H<sub>2</sub> смесь трет-бутил-4-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (6,5 г, 11,78 ммоль) и Pd/C (2 г, чистота 10%) в EtOH (600 мл), затем перемешивали смесь при 25°C в течение 14 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь. Промывали осадок на фильтре диоксаном (400 мл). Концентрировали фильтрат с получением трет-бутил-4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (3,8 г, 10,18 ммоль, выход 86,36%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=373,9

#### **Стадия 3. Синтез 3-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (5)**

Перемешивали раствор трет-бутил-4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (3,8 г, 10,18 ммоль) и смеси HCl/диоксан (4 M, 50 мл) в диоксане (50 мл) при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Концентрировали реакционную смесь с получением 3-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (3,5 г, неочищенный, соль 2HCl) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=274,3

#### **Стадия 4. Синтез трет-бутил-(1-(3-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)карбамата (6)**

В раствор 3-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (3,5 г, 10,11 ммоль, соль 2HCl) и трет-бутил-(1-(3-хлорпропаноил)пиперидин-4-ил)карбамата (5,88 г, 20,22 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли DIPEA (6,53 г, 50,54 ммоль) и NaI (151,52 мг,

1,01 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Выливали реакцию смесь в воду (150 мл), затем экстрагировали EtOAc (50 мл х 4). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Растирали неочищенный продукт со смесью EtOAc/петролейный эфир (60 мл, 3:1) с получением трет-бутил-(1-(3-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропаноил)-пиперидин-4-ил)карбамата (3,3 г, 5,50 ммоль, выход 54,45%, чистота 88%) в виде коричневого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=528,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,76 (ушир. s, 1H), 7,05 (ушир. d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,01-6,79 (m, 4H), 4,32-4,17 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,17-3,02 (m, 6H), 2,70-2,56 (m, 7H), 2,22-2,06 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,28-1,20 (m, 2H).

**Стадия 5. Синтез 3-(4-(4-(3-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-оксопропил)-пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (7)**

Перемешивали раствор трет-бутил-(1-(3-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)-пиперазин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)карбамата (2,3 г, 4,36 ммоль) и смеси HCl/диоксан (4 M, 20 мл) в диоксане (10 мл) при 25°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал следовые количества оставшегося исходного вещества и пик с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь с получением 3-(4-(4-(3-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (2,2 г, неочищенный, соль 2HCl) в виде коричневого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=428,4

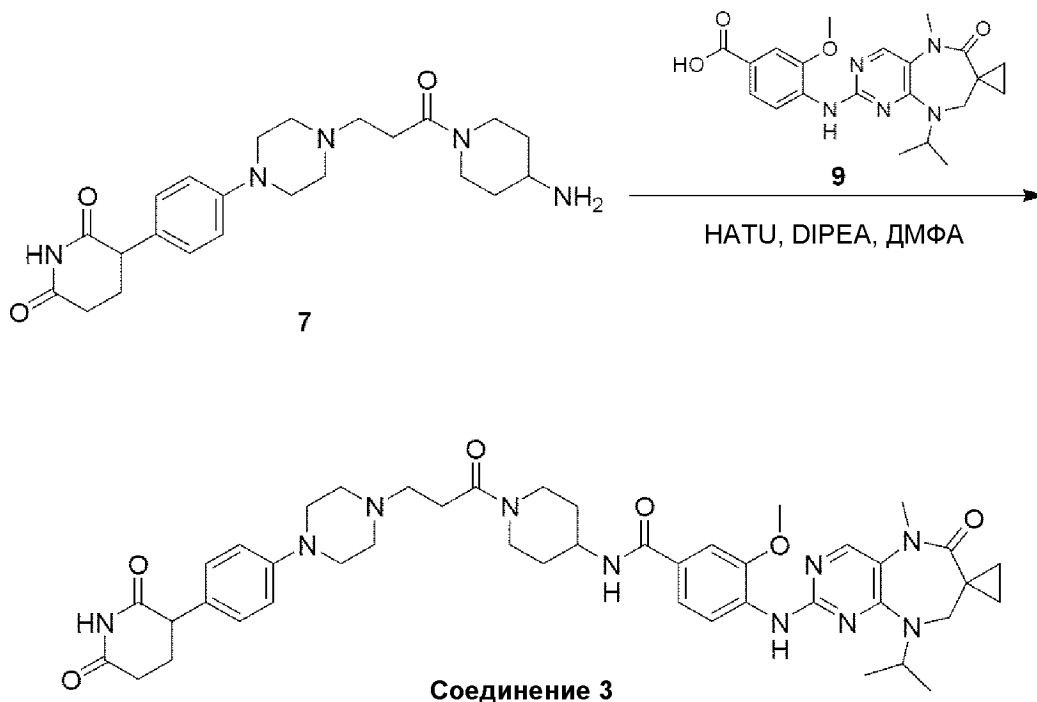
**Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(3-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (соединение 2)**

В смесь 3-(4-(4-(3-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 799,26 мкмоль, соль 2HCl), 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (336,81 мг, 799,26 мкмоль) и DIPEA (619,80 мг,

4,80 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (395,08 мг, 1,04 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Выливали реакционную смесь в солевой раствор (20 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (10 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 30~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 60 мл/мин), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; В%: 30% - 60%, 9 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(3-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропаноил)-пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (47,9 мг, 56,90 мкмоль, выход 7,12%, чистота 98,7%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=831,5

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,78 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 4,88 (td, *J* = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 4,39 (ушир. d, *J* = 13,3 Гц, 1H), 4,12-3,94 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 4,9, 11,0 Гц, 1H), 3,32 (ушир. s, 3H), 3,18-3,05 (m, 5H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 9H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,55-1,33 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H).

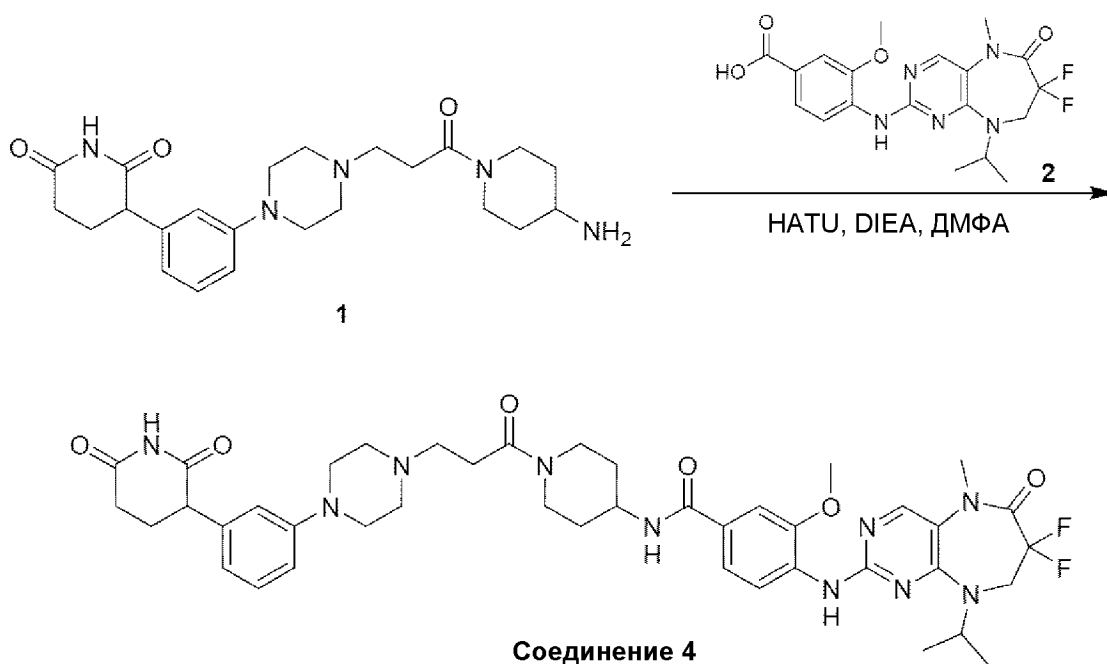
**Пример 3. Синтез N-(1-(3-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензамида (соединение 3)**



В смесь 3-(4-(4-(3-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (400 мг, 799,26 мкмоль, соль 2HCl), 4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (328,86 мг, 799,26 мкмоль) и DIPEA (619,80 мг, 4,80 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (395,08 мг, 1,04 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Выливали реакционную смесь в солевой раствор (20 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (10 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 30~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 60 мл/мин), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; B%: 24% - 57%, 9 мин) и лиофилизировали элюат с получением N-(1-(3-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензамида (64,5 мг, 77,31 мкмоль, выход 9,67%, чистота 98,1%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=821,5

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,76 (s, 1H), 8,42 (d,  $J$  = 8,3 Гц, 1H), 8,12 (d,  $J$  = 7,7 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,04 (d,  $J$  = 8,7 Гц, 2H), 6,89 (d,  $J$  = 8,8 Гц, 2H), 4,84 (td,  $J$  = 6,9, 13,5 Гц, 1H), 4,39 (ушир. d,  $J$  = 12,8 Гц, 1H), 4,12-3,95 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,72 (dd,  $J$  = 5,0, 10,9 Гц, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,15-3,05 (m, 5H), 2,69-2,60 (m, 3H), 2,59-2,54 (m, 7H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,53-1,34 (m, 2H), 1,17 (d,  $J$  = 6,6 Гц, 6H), 0,95-0,90 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 2H).

**Пример 4. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(3-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (соединение 4)**



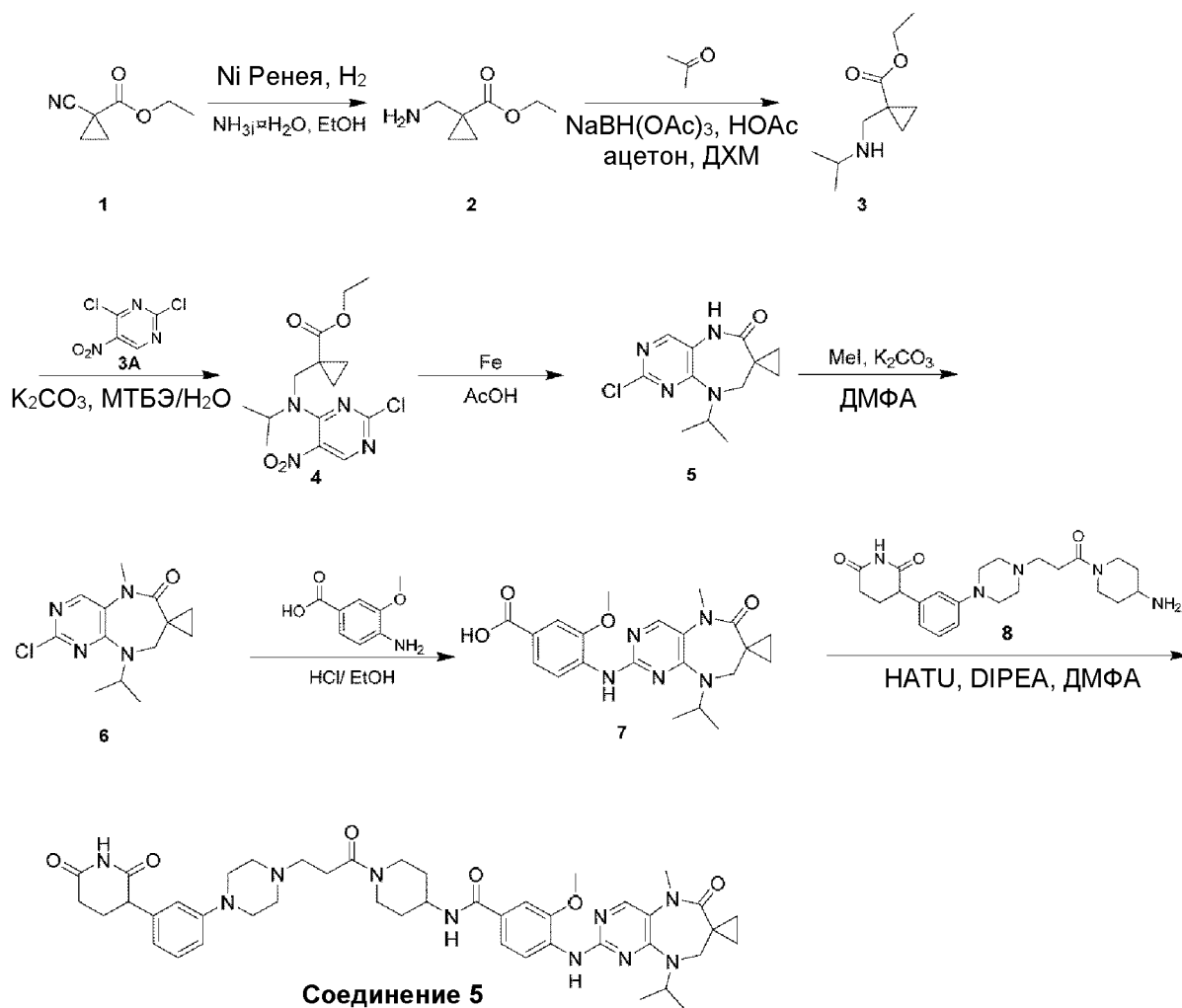
В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (1 г, 2,37 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли HATU (1,17 г, 3,08 ммоль) и DIEA (1,23 г, 9,49 ммоль, 1,65 мл), перемешивали смесь при 25°C в течение 15 минут, затем добавляли 3-(3-(4-(3-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (1,3 г, 2,80 ммоль, соль HCl) и перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и 71% пик с целевой массой. В смесь добавляли  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , доводя до  $\text{pH} < 7$ , и очищали путем обращенно-фазовой



ВЭЖХ (0,1% МК, 330 г колонка для флэш-хроматографии; Welch Ultimate XB\_C18 20-40 мкм; 120 А; 0-50% 30 мин; 50 - 100% 20 мин, 100 мл/мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 x 50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 27% - 57%, 10 мин) и лиофилизировали элюат с получением  
5 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(3-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-  
ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (658,7 мг, 783,22 мкмоль, выход  
33,00%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=831,3.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,79 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H),  
10 8,15 (ушир.d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59-7,43 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,88-6,73  
(m, 2H), 6,61 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,97-4,78 (m, 1H), 4,39 (ушир.d, *J* = 12,3 Гц, 1H), 4,12-3,88  
(m, 7H), 3,75 (dd, *J* = 5,0, 11,2 Гц, 1H), 3,32 (ушир.s, 3H), 3,20-3,06 (m, 5H), 2,68-2,53 (m,  
10H), 2,44 (ушир.t, *J* = 4,2 Гц, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 2H),  
1,55-1,33 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H).

15 **Пример 5. Синтез N-(1-(3-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-  
ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-  
тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-  
метоксибензамида (соединение 5)**



### Стадия 1. Синтез этил-1-(аминометил)циклопропан-1-карбоксилата (2)

В раствор этил-1-цианоциклопропанкарбоксилата (25 г, 179,66 ммоль, 23,15 мл) в EtOH (250 мл) и NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (25 мл) добавляли Ni Ренея (23,09 г, 269,49 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (50 psi (345 кПа)). Анализ ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:EtOAc = 3:1) показывал полное израсходование исходного вещества, обнаруживали одно новое пятно. Разбавляли реакционную смесь EtOH (600 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением этил-1-(аминометил)циклопропан-1-карбоксилата (18,9 г, неочищенный продукт) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=144,1

### Стадия 2. Синтез этил-1-((изопропиламино)метил)циклопропан-1-карбоксилата (3)

В раствор этил-1-(аминометил)циклопропан-1-карбоксилата (18,9 г, 132,00 ммоль) и ацетона (28,70 г, 494,16 ммоль, 36,33 мл), AcOH (13,06 г, 217,48 ммоль, 12,44 мл) в ДХМ (300 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (62,83 г, 296,45 ммоль) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 16 часов. Гасили реакцию  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Промывали органический слой солевым раствором (200 мл x 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали. К фильтрату добавляли HCl (12 н.) и концентрировали в вакууме с получением этил-1-((изопропиламино)метил)циклопропан-1-карбоксилата (6,1 г, 27,51 ммоль, выход 20,84%, соль HCl) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+N)<sup>+</sup>=186,1

10           **Стадия 3. Синтез этил-1-(((2-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)(изопропил)-амино)метил)циклопропан-1-карбоксилата (4)**

В раствор этил-1-((изопропиламино)метил)циклопропан-1-карбоксилата (6,1 г, 27,51 ммоль, соль HCl) в МТБЭ (60 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15,21 г, 110,05 ммоль) и 2,4-дихлор-5-нитропиримидин (6,40 г, 33,01 ммоль) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (86%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь  $\text{H}_2\text{O}$  (160 мл) и экстрагировали EtOAc (160 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением этил-1-(((2-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)(изопропил)амино)метил)-циклопропан-1-карбоксилата (6,6 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+N)<sup>+</sup>=343,1

**Стадия 4. Синтез 2'-хлор-9'-изопропил-8',9'-дигидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-6'(5'H)-она (5)**

В раствор этил-1-(((2-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)(изопропил)амино)метил)-циклопропан-1-карбоксилата (6,6 г, 19,25 ммоль) в AcOH (60 мл) добавляли Fe (4,30 г, 77,02 ммоль) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик (97%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разбавляли остаток  $\text{H}_2\text{O}$  (120 мл) и экстрагировали EtOAc (120 мл x 3). Сушили органический слой над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 2'-хлор-9'-изопропил-8',9'-

дигидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-6'(5'H)-она (5,2 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=267,1

**Стадия 5. Синтез 2'-хлор-9'-изопропил-5'-метил-8',9'-дигидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-6'(5'H)-она (6)**

5 В раствор 2'-хлор-9'-изопропил-8',9'-дигидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-6'(5'H)-она (5,2 г, 19,50 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,08 г, 58,49 ммоль) и MeI (4,15 г, 29,24 ммоль, 1,82 мл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (66%) с целевой массой. Разбавляли  
10 реакционную смесь H<sub>2</sub>O (180 мл) и экстрагировали EtOAc (180 мл x 3). Промывали органический слой солевым раствором (180 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~25% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением 2'-хлор-9'-  
15 изопропил-5'-метил-8',9'-дигидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-6'(5'H)-она (3,8 г, 12,72 ммоль, выход 65,26%, чистота 94%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=281,4

**Стадия 6. Синтез 4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (7)**

В раствор 2'-хлор-9'-изопропил-5'-метил-8',9'-дигидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-6'(5'H)-она (1,8 г, 6,41 ммоль) и 4-амино-3-метоксибензойной кислоты (1,29 г, 7,69 ммоль) в EtOH (18 мл) и H<sub>2</sub>O (6 мл) добавляли HCl (12 M, 1,18 мл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 16 часов.  
25 Анализ ЖХМС показывал наличие 12% оставшегося исходного вещества и пик (35%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Растирали неочищенный продукт со смесью ДМФА/EtOH/EtOAc (2 мл/10 мл/10 мл) при 25°C в течение 0,5 часа и фильтровали. Сушили осадок на фильтре в вакууме с получением 4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-

2'-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (1,7 г, 4,13 ммоль, выход 64,44%) в виде беловатого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=412,3

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 9,68 (ушир.s, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,64 (dd, *J* = 1,3, 8,5 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,1 Гц, 1H), 4,94 - 4,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,64 (ушир.s, 2H),  
5 3,15 (s, 3H), 1,18 (ушир.d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,07 - 1,01 (m, 2H), 0,80 (ушир.s, 2H)

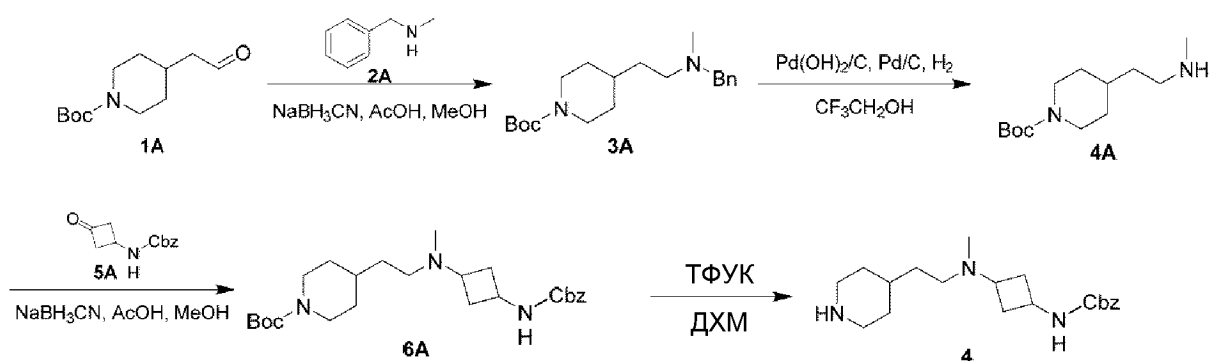
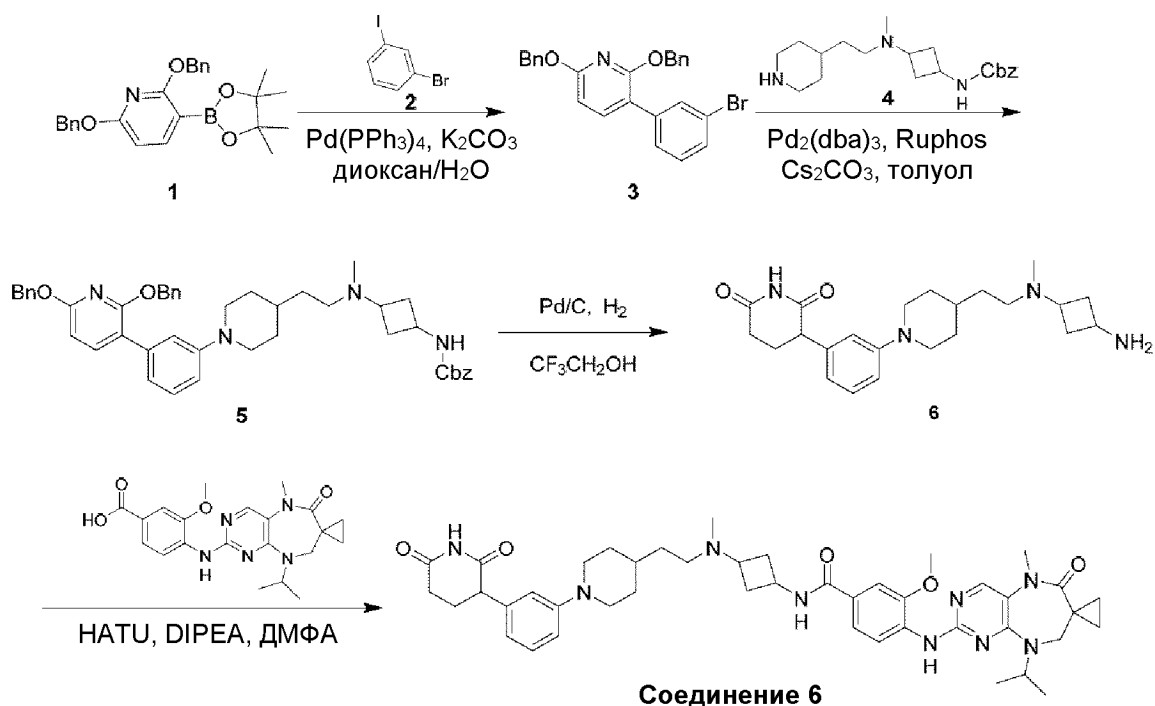
**Стадия 7. Синтез N-(1-(3-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензамида (соединение 5)**

10 В раствор 4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (700 мг, 1,70 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (711,57 мг, 1,87 ммоль) и DIPEA (439,76 мг, 3,40 ммоль, 592,67 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут, затем добавляли раствор 3-[3-[4-[3-(4-амино-1-пиперидил)-3-  
15 оксопропил]пиперазин-1-ил]фенил]пиперидин-2,6-диола (1,03 г, 2,21 ммоль, соль HCl) в ДМФА (6 мл) с DIPEA (439,76 мг, 3,40 ммоль, 592,67 мкл) и перемешивали полученную смесь при 20°C еще 1 час. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование всего исходного вещества и пик (68%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (60 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл x 5). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
20 фильтровали и концентрировали с получением продукта А. Концентрировали водную фазу в вакууме с получением продукта В. Очищали продукт А путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 x 40 мм x 15 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 5%-35%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта Е (620 мг) и продукта F (420 мг). Повторно очищали продукт В путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100  
25 C18 μLtra 150 x 50 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 5%-35%, 10 мин) и лиофилизировали с получением продукта D (158 мг). Объединяли продукт D (158 мг) и продукт Е (620 мг) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 x 50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 25% - 55%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(1-(3-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-  
30 ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-

5' ,6' ,8' ,9' -тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензамида (362,9 мг, 441,59 мкмоль, выход 25,96%, чистота 99,9%) в виде белого твердого вещества. Повторно очищали продукт F (420 мг) путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 x 50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 25%-55%, 10 мин) и лиофилизировали с получением N-(1-(3-(4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензамида (136 мг, 162,34 мкмоль, выход 9,54%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=821,2

10 <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,78 (ушир. s, 1H), 8,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,85 - 6,76 (m, 2H), 6,61 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,84 (септет, J = 6,8 Гц, 1H), 4,39 (ушир. d, J = 13,3 Гц, 1H), 4,11 - 3,90 (m, 5H), 3,75 (dd, J = 4,9, 11,2 Гц, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,20 - 3,07 (m, 8H), 2,73 - 2,53 (m, 10H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 2H), 1,56 - 1,31 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,95 - 0,89 (m, 2H), 0,72 - 0,65 (m, 2H).

**Пример 6. Синтез N-(3-((2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)(метил)амино)циклобутил)-4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензамида (соединение 6)**



### Стадия 1. Синтез 2,6-бис(бензилокси)-3-(3-бромфенил)пиридина (3)

В раствор 2,6-дibenзилокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (7,5 г, 17,97 ммоль) и 1-бром-3-йодбензола (4,07 г, 14,38 ммоль, 1,83 мл) в диоксане (80 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,04 г, 898,63 мкмоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,45 г, 53,92 ммоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (30%) с целевой массой. Объединяли реакционную смесь с другой партией (в масштабе 0,5 г) для обработки. Разбавляли объединенную реакционную смесь H<sub>2</sub>O (140 мл) и экстрагировали EtOAc (140 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г

колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~0% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением 2,6-дибензилокси-3-(3-бромфенил)пиридина (3,9 г, 8,29 ммоль, выход 47,12%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=446,2

5           **Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-(2-(бензил(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (3А)**

В раствор трет-бутил-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (10 г, 43,99 ммоль) и N-метил-1-фенилметанамина (5,33 г, 43,99 ммоль, 5,68 мл) в MeOH (160 мл) добавляли AcOH (2,64 г, 43,99 ммоль, 2,52 мл) при 20°C. Перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Затем медленно добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (8,29 г, 131,98 ммоль) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (86%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением трет-бутил-4-(2-(бензил(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (19,1 г, 14,57 ммоль, выход 33,12%, чистота 95%) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=333,3

20           **Стадия 3. Синтез трет-бутил-4-(2-(метиламино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (4А)**

В раствор трет-бутил-4-(2-(бензил(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (19 г, 57,15 ммоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (250 мл) добавляли Pd/C (2 г, чистота 10%) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (2 г, чистота 20%) в атмосфере N<sub>2</sub>. 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 60°C в течение 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (50 psi (345 кПа)). Анализ ЖХМС показывал пик (56%) с массой исходного вещества и пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (300 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением трет-бутил-4-(2-(метиламино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (13,7 г, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=243,5



**Стадия 4. Синтез трет-бутил-4-(2-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)циклобутил)(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (6А)**

В раствор трет-бутил-4-(2-(метиламино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (13,7 г, 56,53 ммоль) и бензил-N-(3-оксоциклобутил)карбамата (6,20 г, 28,26 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли AcOH (3,39 г, 56,53 ммоль, 3,23 мл) при 20°C, перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 0,5 часа, затем по частям добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (10,66 г, 169,58 ммоль) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C еще 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (42%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (400 мл) и экстрагировали EtOAc (400 мл x 3). Промывали органический слой солевым раствором (200 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир до 0~10% смесей EtOAc:метанол, 100 мл/мин) с получением трет-бутил-4-(2-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)циклобутил)-(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (7,9 г, 16,49 ммоль, выход 29,17%, чистота 93%) в виде бесцветного маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=446,2

**Стадия 5. Синтез бензил-(3-(метил-(2-(пиперидин-4-ил)этил)амино)циклобутил)карбамата (4)**

В раствор трет-бутил-4-(2-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)циклобутил)(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (7,9 г, 17,73 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли ТФУК (12,13 г, 106,38 ммоль, 7,88 мл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. В полученную реакционную смесь добавляли DIPEA, доводя до pH = 7 при 0°C. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением бензил-(3-(метил(2-(пиперидин-4-ил)этил)амино)циклобутил)карбамата (6,13 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=346,2

**Стадия 6. Синтез бензил-(3-((2-(1-(3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)(метил)амино)циклобутил)карбамата (5)**

В раствор 2,6-дibenзилокси-3-(3-бромфенил)пиридина (3,9 г, 8,74 ммоль) и бензил-(3-(метил(2-(пиперидин-4-ил)этил)амино)циклобутил)карбамата (3,62 г, 10,49 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (160,03 мг, 174,80 мкмоль), RuPhos (407,74 мг, 874,00 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,54 г, 26,22 ммоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали  
5 полученную смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХ/МС показывал наличие 30% оставшегося исходного вещества и пик (7%) с целевой массой, добавляли дополнительные порции бензил-(3-(метил(2-(пиперидин-4-ил)этил)амино)циклобутил)-карбамата (3,02 г, 8,74 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (160,07 мг, 174,80 мкмоль), RuPhos (407,84 мг, 874,00 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,70 г, 17,48 ммоль) и перемешивали полученную смесь при  
10 100°C еще 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал наличие 24% оставшегося исходного вещества и 7% пик с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка:  
15 Phenomenex luna C18 150 x 40 мм x 15 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 35% - 65%, 10 мин). Доводили pH элюата до ~7 насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением бензил-(3-((2-(1-(3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)(метил)амино)циклобутил)карбамата (441 мг, 576,92 мкмоль, выход 50,57%,  
20 чистота 93%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=711,3

#### **Стадия 7. Синтез 3-(3-(4-(2-((3-аминоциклобутил)(метил)амино)этил)-пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диола (6)**

В раствор бензил-(3-((2-(1-(3-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)-пиперидин-4-ил)этил)(метил)амино)циклобутил)карбамата (441 мг, 620,34 мкмоль) в  
25 CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (15 мл) добавляли Pd/C (120 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал наличие оставшегося исходного вещества и пик с целевой массой, перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал полное  
30 израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь EtOH (30 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением 3-

(3-(4-(2-((3-аминоциклобутил)(метил)амино)этил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (162 мг, 406,48 мкмоль, выход 65,53%) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=399,3

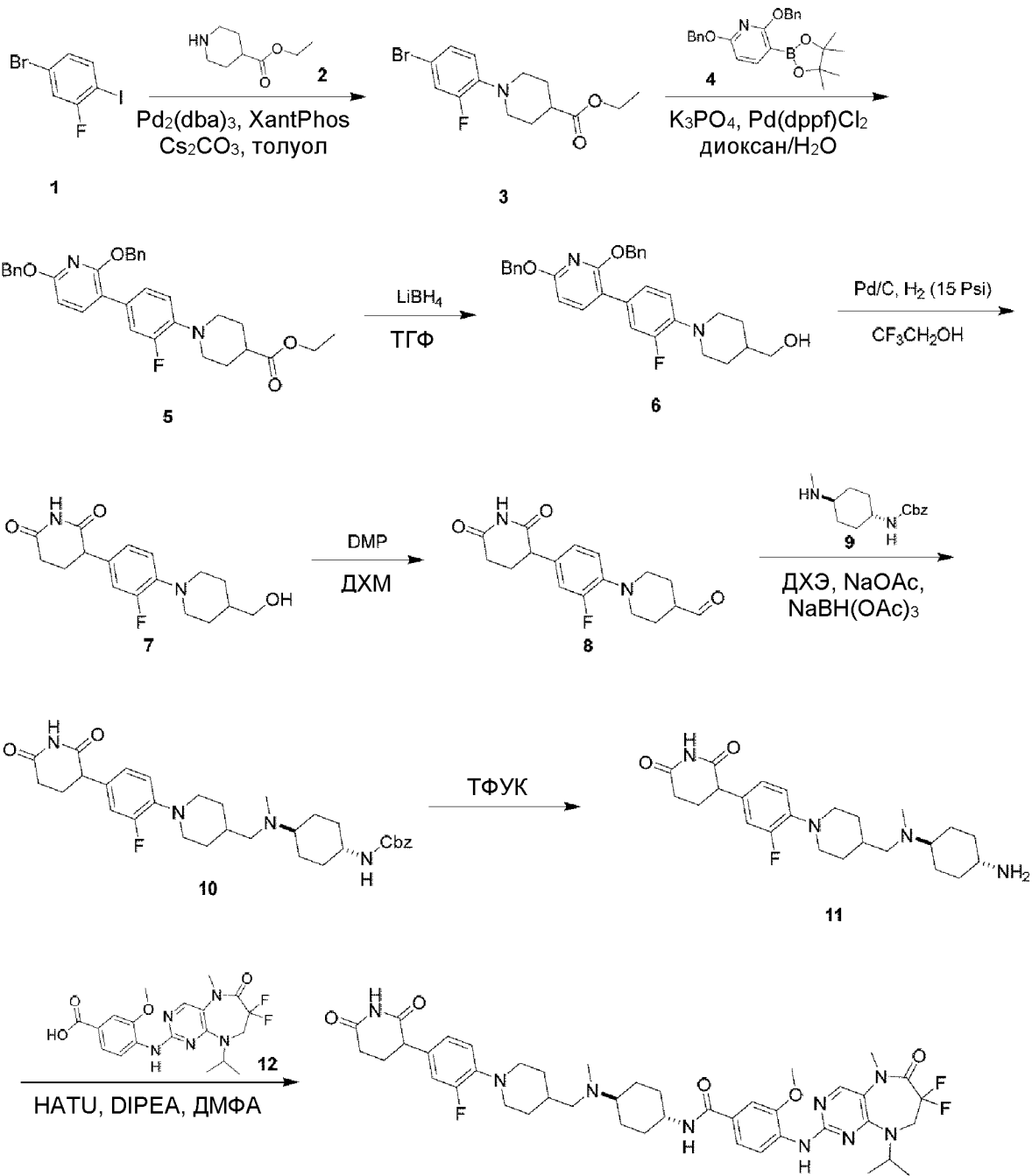
**Стадия 8. Синтез N-(3-((2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)(метил)амино)циклобутил)-4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензамида (соединение 6)**

В раствор 4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (130 мг, 315,95 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (132,15 мг, 347,55 мкмоль) и DIPEA (122,50 мг, 947,86 мкмоль, 165,10 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут и добавляли раствор 3-(3-(4-(2-((3-аминоциклобутил)(метил)амино)этил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (151,10 мг, 379,14 мкмоль) в ДМФА (3 мл), и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 15 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (45%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл x 3). Промывали органический слой солевым раствором (25 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир до 0~10% смесей 20 дихлорметан/метанол, 100 мл/мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 38% - 68%, 8 мин), лиофилизировали элюат с получением N-(3-((2-(1-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)этил)(метил)амино)циклобутил)-4-((9'-изопропил-5'-метил-6'-оксо-5',6',8',9'-тетрагидроспиро[циклопропан-1,7'-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин]-2'-ил)амино)-3-метоксибензамида (73,1 мг, 91,65 мкмоль, выход 29,01%, 25 чистота 99,3%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=792,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,78 (s, 1H), 8,41 (ушир. d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,13 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,87 - 6,73 (m, 2H), 6,57 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,89 - 4,78 (m, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 5,0, 11,0 Гц, 1H),

3,65 (ушир.d,  $J = 11,7$  Гц, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 4H), 2,43 (ушир.d,  $J = 4,2$  Гц, 3H), 2,27 - 2,11 (m, 3H), 2,09 - 1,96 (m, 4H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,74 (ушир.d,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 3H), 1,29 - 1,20 (m, 2H), 1,16 (d,  $J = 6,7$  Гц, 6H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), 0,72 - 0,64 (m, 2H).

5            **Пример 7. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)-циклогексил)-3-метоксибензамида (соединение 7)**



Соединение 7

### Стадия 1. Синтез этил-1-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилата (3)

В раствор 4-бром-2-фтор-1-йодбензола (5 г, 16,62 ммоль), этил-пиперидин-4-карбоксилата (2,35 г, 14,96 ммоль, 2,31 мл) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (16,24 г, 49,85 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (760,83 мг, 830,86 мкмоль) и Xantphos (961,50 мг, 1,66 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $90^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал

основной пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл X 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл X 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~15% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 40 мл/мин) с получением этил-1-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 1,82 ммоль, выход 10,94%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=330,3

## Стадия 2. Синтез этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилата (5)

В смесь этил-1-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, 1,82 ммоль), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,52 г, 3,63 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,16 г, 5,45 ммоль) в диоксане (12 мл) и H<sub>2</sub>O (2,4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (132,96 мг, 181,71 мкмоль) при 25°C. Трижды продували полученную смесь и дегазировали N<sub>2</sub>, затем нагревали реакционную смесь до 90°C и перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~10% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 40 мл/мин) с получением этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилата (660 мг, 1,17 ммоль, выход 64,50%, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=541,3.

## Стадия 3. Синтез (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (6)

В раствор этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилата (450 мг, 832,37 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LiBH<sub>4</sub> (37 мг, 1,70 ммоль), перемешивали смесь при 20°C в течение 18 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Гасили реакцию, добавляя NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) при 0°C, экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали.

Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (400 мг, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=499,3

**Стадия 4. Синтез 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-пиперидин-2,6-диола (7)**

3 раза дегазировали и продували Н<sub>2</sub> смесь (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (400 мг, 802,27 мкмоль) и Pd/C (40 мг, чистота 10%) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (20 мл), затем перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов в атмосфере Н<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь в вакууме с получением 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)-пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диола (200 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=321,2

**Стадия 5. Синтез 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (8)**

В раствор 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диола (200 мг, 624,30 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DMP (397,19 мг, 936,45 мкмоль, 289,92 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества. Фильтровали смесь. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (198 мг, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=319,4

**Стадия 6. Синтез бензил-((1r,4r)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (транс-изомер) (10)**

В раствор бензил-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)карбамата (транс-изомер) (100 мг, 334,66 мкмоль, соль HCl) в ДХЭ (2 мл) добавляли 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид (106,54 мг, 334,66 мкмоль) и NaOAc (41,18 мг, 502,00 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (355 мг, 1,67 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 25°C в течение

15 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (24%) с целевой массой. Гасили реакцию, добавляя  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (5 мл X 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (15 мл X 2), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 50~100% смесей  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир до 20% смеси метанол/ $\text{EtOAc}$ , 40 мл/мин) и повторно очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 13% - 43%, 10 мин). Лиофилизировали элюат с получением бензил-((1r,4r)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)-циклогексил)карбамата (транс-изомер) (140 мг, 222,36 мкмоль, выход 66,44%, чистота 97%, соль МК) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=565,6

**Стадия 7. Синтез 3-(4-(4-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (11)**

15 Перемешивали смесь бензил-((1r,4r)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (транс-изомер) (70 мг, 114,62 мкмоль, МК) в ТФУК (1 мл) при 50°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь в вакууме с получением 3-(4-(4-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (60 мг, неочищенный, соль ТФУК) в виде коричневого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=431,5

**Стадия 8. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)-циклогексил)-3-метоксибензамида (соединение 7)**

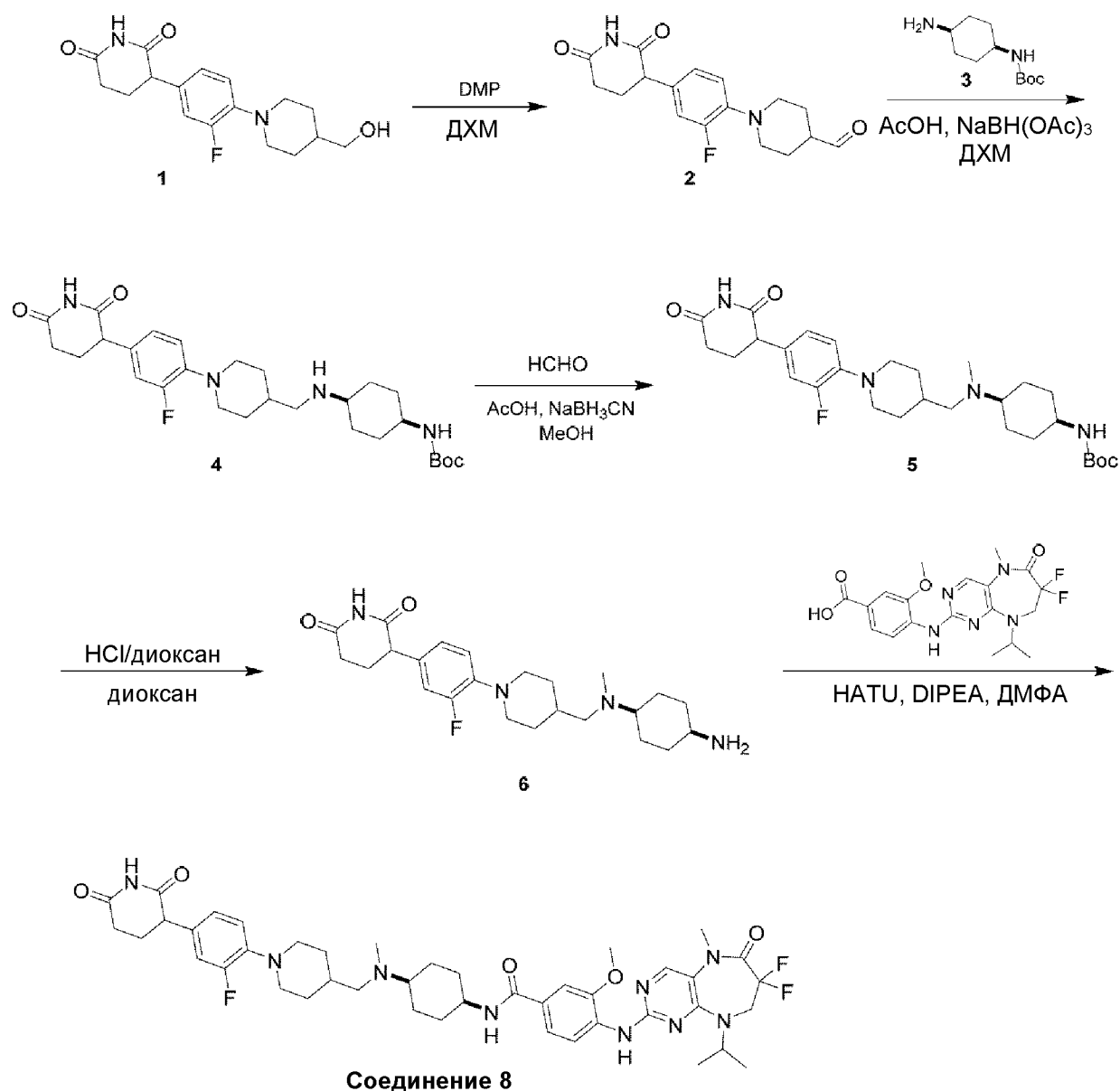
В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (46,43 мг, 110,18 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли NATU (62,84 мг, 165,26 мкмоль), DIPEA (71,20 мг, 550,88 мкмоль, 95,95 мкл), перемешивали смесь при 15°C в течение 0,5 часа, добавляли 3-(4-(4-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-



фторфенил)-пиперидин-2,6-дион (60 мг, 110,18 мкмоль, соль ТФУК), перемешивали смесь при 15°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл X 5). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл X 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
5 фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, ДХМ:MeOH = 9:1) и повторно очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>НСО<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 44% - 74%, 8 мин). Лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1г,4г)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклогексил)-3-метоксибензамида (34,9 мг, 41,01 мкмоль, выход 37,22%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=834,8

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ = 10,81 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,05 - 6,90 (m, 3H), 4,94 - 4,81 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 - 3,68 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 4H), 2,35 - 2,26 (m, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 4H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 4H), 1,58 - 1,47 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 4H), 1,29 - 1,17 (m, 8H).

**Пример 8. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1s,4s)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)-циклогексил)-3-метоксибензамида (цис-изомер) (соединение 8)**



### Стадия 1. Синтез 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (2)

В раствор 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (0,5 г, 1,56 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DMP (992,97 мг, 2,34 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) показывал полное израсходование исходного вещества и образование нового пятна. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (0,5 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=319,4

**Стадия 2. Синтез трет-бутил-((1s,4s)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)амино)циклогексил)карбамата (цис-изомер) (4)**

В раствор 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (0,5 г, 1,57 ммоль) и трет-бутил-((1s,4s)-4-аминоциклогексил)карбамата (336,59 мг, 1,57 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли AcOH (113,18 мг, 1,88 ммоль, 107,79 мкл) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (998,65 мг, 4,71 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (19%) с целевой массой. Выливали смесь в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~10% градиентом смесей MeOH/EtOAc, 80 мл/мин) с получением трет-бутил-((1s,4s)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)амино)циклогексил)карбамата (цис-изомер) (0,7 г, 1,00 ммоль, выход 63,84%, чистота 74%) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=517,2

**Стадия 3. Синтез трет-бутил-((1s,4s)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (цис-изомер) (5)**

В раствор трет-бутил-((1s,4s)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)амино)циклогексил)карбамата (цис-изомер) (0,6 г, 1,16 ммоль) и формальдегида (188,49 мг, 2,32 ммоль, 172,92 мкл, чистота 37%) в MeOH (10 мл) добавляли AcOH (69,74 мг, 1,16 ммоль, 66,42 мкл) и NaBH<sub>3</sub>CN (218,94 мг, 3,48 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (95%) с целевой массой. Выливали реакцию смесь в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~10% градиентом смесей MeOH/EtOAc, 80 мл/мин) с получением трет-бутил-((1s,4s)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-

(метил)амино)циклогексил)карбамата (цис-изомер) (0,5 г, 942,20 мкмоль, выход 81,13%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=531,4

**Стадия 4. Синтез 3-(4-(4-(((1s,4s)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (цис-изомер) (6)**

5 В раствор трет-бутил-((1s,4s)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклогексил)карбамата (цис-изомер) (0,2 г, 376,88 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 5 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик (100%) с целевой массой. Концентрировали смесь с получением 3-(4-(4-(((1s,4s)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (цис-изомер) (200 мг, 370,41 мкмоль, выход 98,28%, 3HCl) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=431,2.

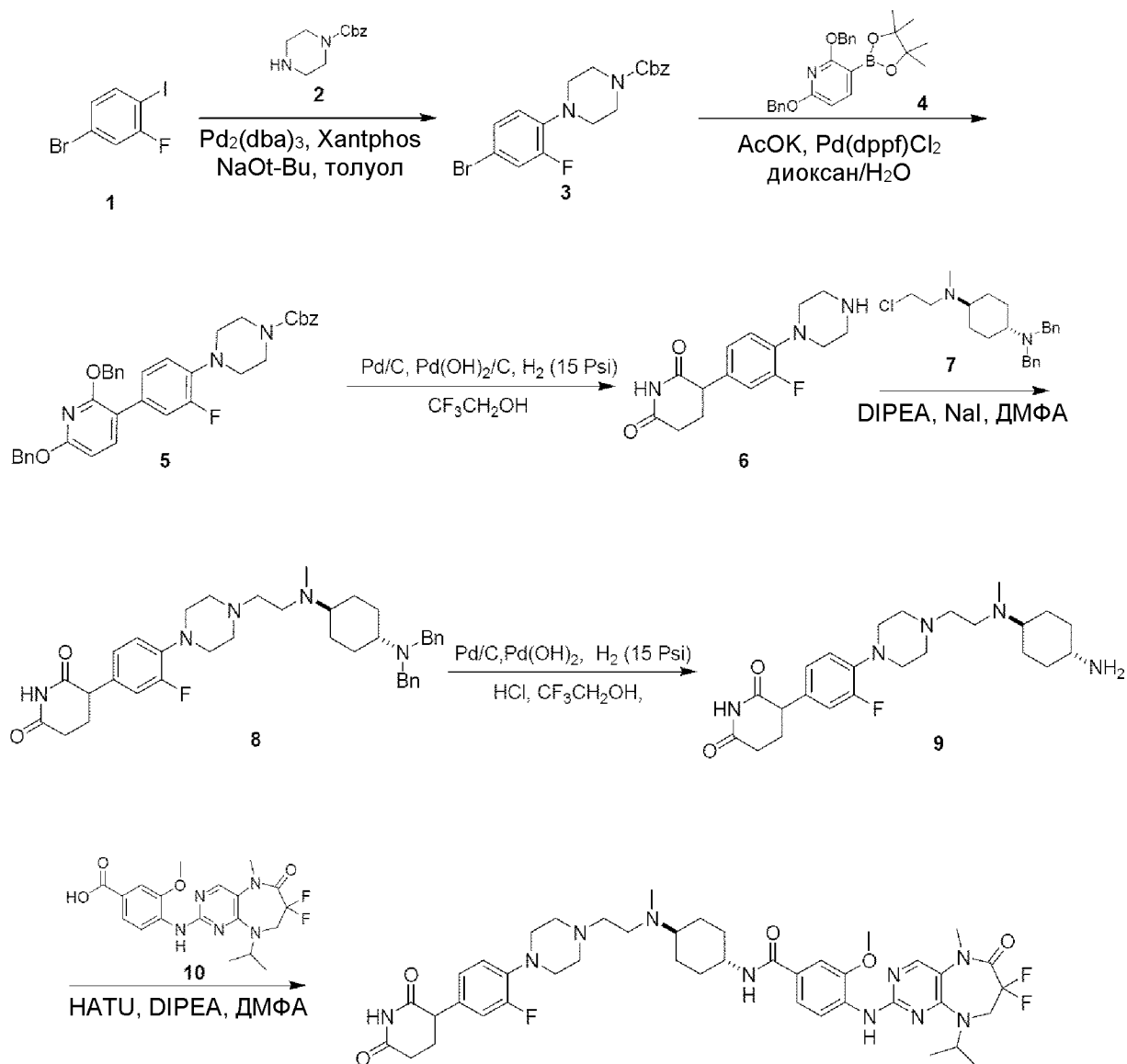
**Стадия 5. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1s,4s)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)-циклогексил)-3-метоксибензамида (цис-изомер) (соединение 8)**

15 В раствор 3-(4-(4-(((1s,4s)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (цис-изомер) (0,2 г, 370,41 мкмоль, 3HCl) и 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (156,09 мг, 370,41 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NATU (169,01 мг, 444,49 мкмоль) и DIPEA (287,24 мг, 2,22 ммоль, 387,11 мкл). Перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик с целевой массой. Выливали смесь в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали полученную смесь путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 \* 50 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 45% - 75%, 10 мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 μLtra 150 \* 50 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 16% - 46%, 7 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-

ил)амино)-N-((1s,4s)-4-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклогексил-3-метоксибензамида (цис-изомер) (55,8 мг, 64,90 мкмоль, выход 17,52%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=834,6

5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,81 (s, 1H), 8,32 - 8,29 (m, 1H), 8,22 - 8,21 (m, 1H), 7,99 (ушир.d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (ушир.d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 3H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,04 (ушир.t, *J* = 13,5 Гц, 2H), 3,95 (s, 4H), 3,79 (dd, *J* = 4,8, 11,7 Гц, 1H), 3,33 (s, 5H), 2,69 - 2,59 (m, 4H), 2,30 - 2,26 (m, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 4H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 6H), 1,60 - 1,46 (m, 5H), 1,32 - 1,24 (m, 8H).

10 **Пример 9. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1r,4r)-4-((2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)(метил)амино)-циклогексил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (соединение 9)**



### Соединение 9

#### Стадия 1. Синтез бензил-4-(4-бром-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (3)

В смесь 4-бром-2-фтор-1-йодбензола (25 г, 83,09 ммоль), бензил-пиперазин-1-карбоксилата (18,30 г, 83,09 ммоль, 16,05 мл) и *t*-BuONa (2 М, 124,63 мл) в толуоле (500 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3,80 г, 4,15 ммоль) и Xantphos (4,81 г, 8,31 ммоль) при 25°C. Трижды дегазировали полученную смесь и продували  $\text{N}_2$ , нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 часов в атмосфере  $\text{N}_2$ . Анализ ТСХ (петролейный эфир/*EtOAc*=10/1) показывал израсходование 4-бром-2-фтор-1-йодбензола и образование новых пятен. Фильтровали

реакционную смесь и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка с силикагелем, EtOAc/петролейный эфир = 0-7%, 100 мл/мин) с получением бензил-4-(4-бром-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (27 г, 68,66 ммоль, выход 82,64%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=394,3

## 5 Стадия 2. Синтез бензил-4-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (5)

Перемешивали смесь бензил-4-(4-бром-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (15 г, 38,14 ммоль), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (39,79 г, 95,36 ммоль), KOAc (11,23 г, 114,43 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,79 г, 3,81 ммоль) в H<sub>2</sub>O (60 мл) и диоксане (300 мл) при 100°C в течение 14 часов в защитной атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик (26%) с целевой массой. Концентрировали смесь и очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~20% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением бензил-4-(4-(2,6-бис(бензилокси)-  
15 пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (11 г, 17,86 ммоль, выход 46,82%, чистота 98%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=604,2

## Стадия 3. Синтез 3-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (6)

В раствор бензил-4-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперазин-1-карбоксилата (11 г, 18,22 ммоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (200 мл) добавляли Pd/C (1,1 г, чистота 10%) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (1,1 г, чистота 20%) при 25°C в защитной атмосфере N<sub>2</sub>. Трижды  
20 дегазировали полученную смесь и продували H<sub>2</sub>, затем перемешивали при 45°C в течение 14 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал пик (71%) с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и промывали CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (200 мл), и концентрировали фильтрат с получением 3-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-  
25 2,6-диона (5,7 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=292,1

## Стадия 4. Синтез 3-(4-(4-(2-((1r,4r)-4-(добензиламино)циклогексил)(метил)-амино)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (8)

В раствор 3-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (3 г, 10,30 ммоль) и (1r,4r)-N1,N1-добензил-N4-(2-хлорэтил)-N4-метилциклогексан-1,4-диамина

(4,11 г, 9,27 ммоль, 0,9 экв., соль 2HCl) в ДМФА (50 мл) добавляли NaI (154,36 мг, 1,03 ммоль) и DIPEA (6,65 г, 51,49 ммоль, 8,97 мл) и перемешивали полученную смесь при 50°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (56% при 254 нм) с целевой массой. Концентрировали смесь и очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир - MeOH/EtOAc/NH<sub>4</sub>OH = 1/5/0,005, 80 мл/мин) с получением 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-(добензиламино)циклогексил)(метил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (2 г, 2,17 ммоль, выход 21,10%, чистота 68%) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=626,5

10           **Стадия 5. Синтез 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (9)**

В раствор 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-(добензиламино)циклогексил)(метил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (2,0 г, 3,20 ммоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (100 мл) добавляли Pd/C (0,2 г, чистота 10%), Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,2 г, чистота 20%) и HCl (1 M, 3,20 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>, трижды дегазировали полученную смесь и продували H<sub>2</sub>, затем перемешивали смесь при 50-55°C в течение 12 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал пик (65%) с целевой массой. Фильтровали суспензию через слой целита и промывали осадок на фильтре CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (200 мл). Концентрировали фильтрат досуха с получением 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (1,9 г, неочищенный, соль 4HCl) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=446,3

25           **Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1r,4r)-4-((2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)(метил)амино)-циклогексил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (соединение 9)**

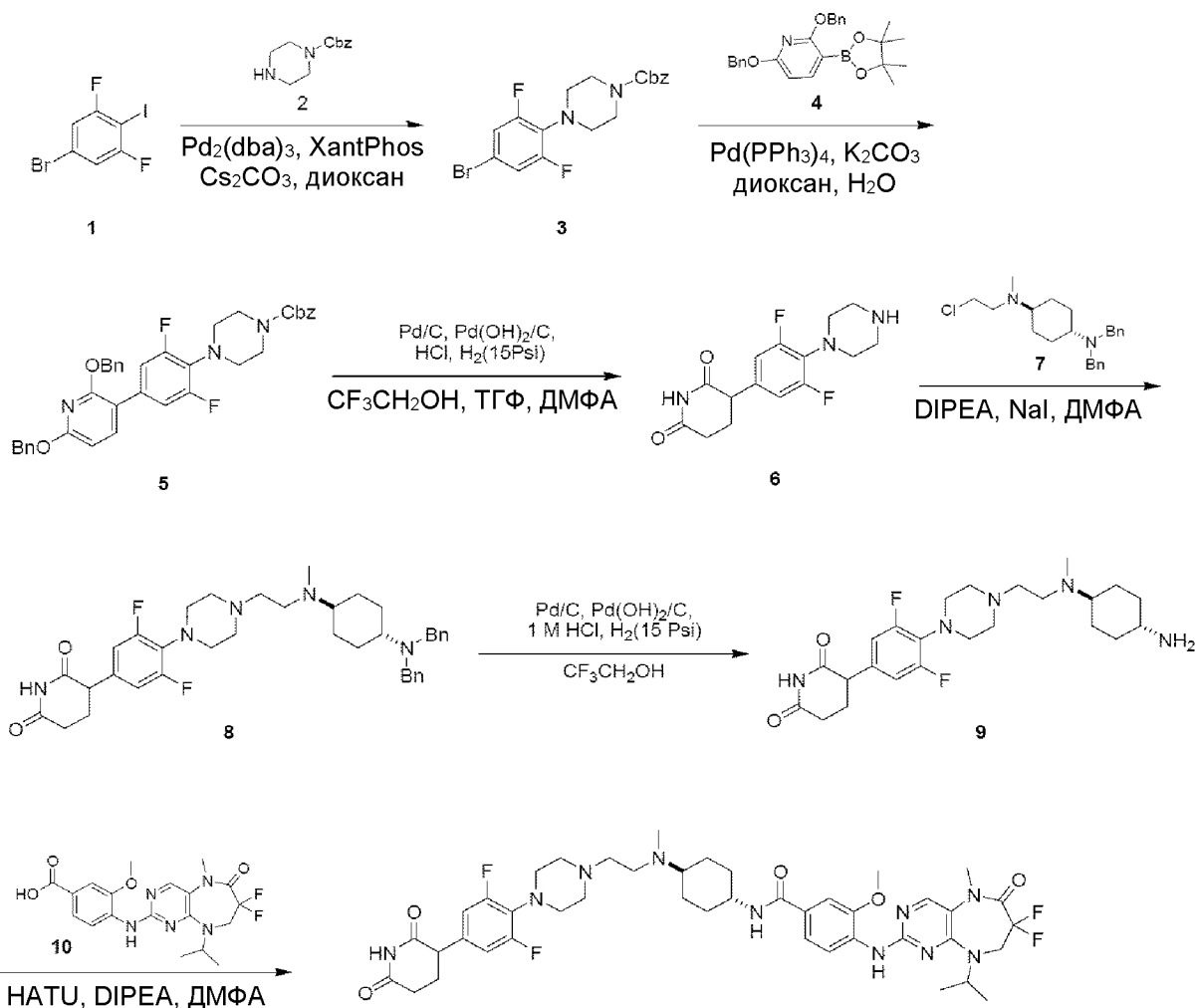
В раствор 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (1,80 г, 3,04 ммоль, соль 4HCl) и 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]diazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (1,15 г, 2,74 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли HATU (1,39 г, 3,65 ммоль) и DIPEA (2,36 г, 18,26 ммоль, 3,18 мл) и перемешивали



полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (61%) с целевой массой. Выливали реакционную смесь в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем  
5 препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 x 40 мм x 15 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК)-ACN]; В%: 8%-38%, 10 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-((2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-  
фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)(метил)амино)циклогексил)-3-метоксибензамида (1,2 г,  
10 1,18 ммоль, выход 38,90%, чистота 98%, соль ТФУК) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=849,4.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ = 10,82 (s, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (ушир.d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,07 - 6,92 (m, 3H), 4,93 - 4,83 (m, 1H), 4,05 (ушир.t, J = 13,6 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (dd, J = 4,8, 11,8 Гц, 1H), 3,75 (ушир.dd, J = 1,7, 4,3 Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,06 - 2,95 (ушир.s, 4H), 2,71 - 2,56 (m, 8H), 2,47 - 2,43 (m, 2H), 2,31 - 2,12 (m, 5H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,94 - 1,88 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,43 - 1,32 (m, 4H), 1,25 (d, J = 6,8, 6H).

**Пример 10. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-((2-(4-(4-(2,6-  
20 диоксопиперидин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этил)(метил)амино)-циклогексил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (соединение 10)**



Соединение 10

### Стадия 1. Синтез бензил-4-(4-бром-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (3)

В раствор 5-бром-1,3-дифтор-2-йодбензола (10 г, 31,36 ммоль) и бензил-пиперазин-1-карбоксилата (7,25 г, 32,93 ммоль, 6,36 мл) в диоксане (150 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (20,43 г, 62,72 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (574,33 мг, 627,19 мкмоль) и Xantphos (544,35 мг, 940,78 мкмоль) и перемешивали смесь при  $100^\circ\text{C}$  в течение 14 часов в атмосфере  $\text{N}_2$ . Анализ ЖХМС показывал пик (41%) с целевой массой. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc (100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 10~15% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 50 мл/мин) с получением бензил-4-(4-бром-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-

карбоксилата (6,2 г, 14,17 ммоль, выход 45,19%, чистота 94%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=411,1

### **Стадия 2. Синтез бензил-4-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (5)**

5 В раствор бензил-4-(4-бром-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (3,5 г, 8,51 ммоль) и 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (3,91 г, 9,36 ммоль) в диоксане (30 мл) и H<sub>2</sub>O (15 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,53 г, 25,53 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (196,70 мг, 170,22 мкмоль) и перемешивали смесь при 100°C в течение 14 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик (53%) с целевой массой.

10 Разбавляли смесь H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 15~20% градиентом смесей EtOAc/петролейный

15 эфир, 80 мл/мин) с получением бензил-4-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (2,65 г, 3,92 ммоль, выход 46,08%, чистота 92%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=622,3

### **Стадия 3. Синтез 3-(3,5-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (6)**

20 В раствор бензил-4-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторфенил)-пиперазин-1-карбоксилата (2,65 г, 4,26 ммоль) и HCl (12 М, 358,65 мкл) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (50 мл) и ТГФ (50 мл) добавляли Pd/C (0,15 г, чистота 10%) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,15 г, чистота 20%) в атмосфере N<sub>2</sub> и 3 раза дегазировали смесь и продували N<sub>2</sub>, затем перемешивали суспензию при 50°C в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)) в течение 34 часов. Анализ ЖХМС показывал

25 отсутствие взаимодействия. Добавляли ДМФА (10 мл) и перемешивали полученную смесь при 50°C в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)) в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал отсутствие взаимодействия. Добавляли дополнительную порцию ДМФА (40 мл) и перемешивали смесь при 50°C в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)) в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик (94%) с целевой массой. Разбавляли смесь ТГФ (50 мл) и

30 фильтровали. Промывали осадок на фильтре ТГФ (30 мл), ДМФА (100 мл) и MeOH

(200 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 3-(3,5-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (1,2 г, неочищенный, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=310,2

**Стадия 4. Синтез 3-(4-(4-(2-((1r,4r)-4-(добензиламино)циклогексил)(метил)-амино)этил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (8)**

В раствор 3-(3,5-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (1,1 г, 3,18 ммоль, соль HCl) в ДМФА (20 мл) добавляли NaI (23,84 мг, 159,06 мкмоль), DIPEA (2,08 г, 16,08 ммоль, 2,8 мл) и (1r,4r)-N1,N1-добензил-N4-(2-хлорэтил)-N4-метилциклогексан-1,4-диамин (транс-изомер) (1,27 г, 2,86 ммоль, соль 2HCl) и перемешивали смесь при 50°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (85%) с целевой массой. Разбавляли смесь H<sub>2</sub>O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~20% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-(добензиламино)циклогексил)(метил)-амино)этил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (1,25 г, 1,65 ммоль, выход 51,88%, чистота 85%) в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=644,2

**Стадия 5. Синтез 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)этил)-пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (9)**

В раствор 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-(добензиламино)циклогексил)(метил)амино)этил)-пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (1,05 г, 1,63 ммоль) и HCl (1 M, 1,63 мл) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, чистота 10%) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 мг, чистота 20%) в атмосфере N<sub>2</sub> и 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>, и перемешивали полученную смесь при 50°C в течение 28 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал пик (30%) с массой исходного вещества и пик (54%) с целевой массой. Перемешивали смесь при 50°C в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)) еще 14 часов. Анализ ЖХМС показывал 91% пик с целевой массой. Разбавляли смесь

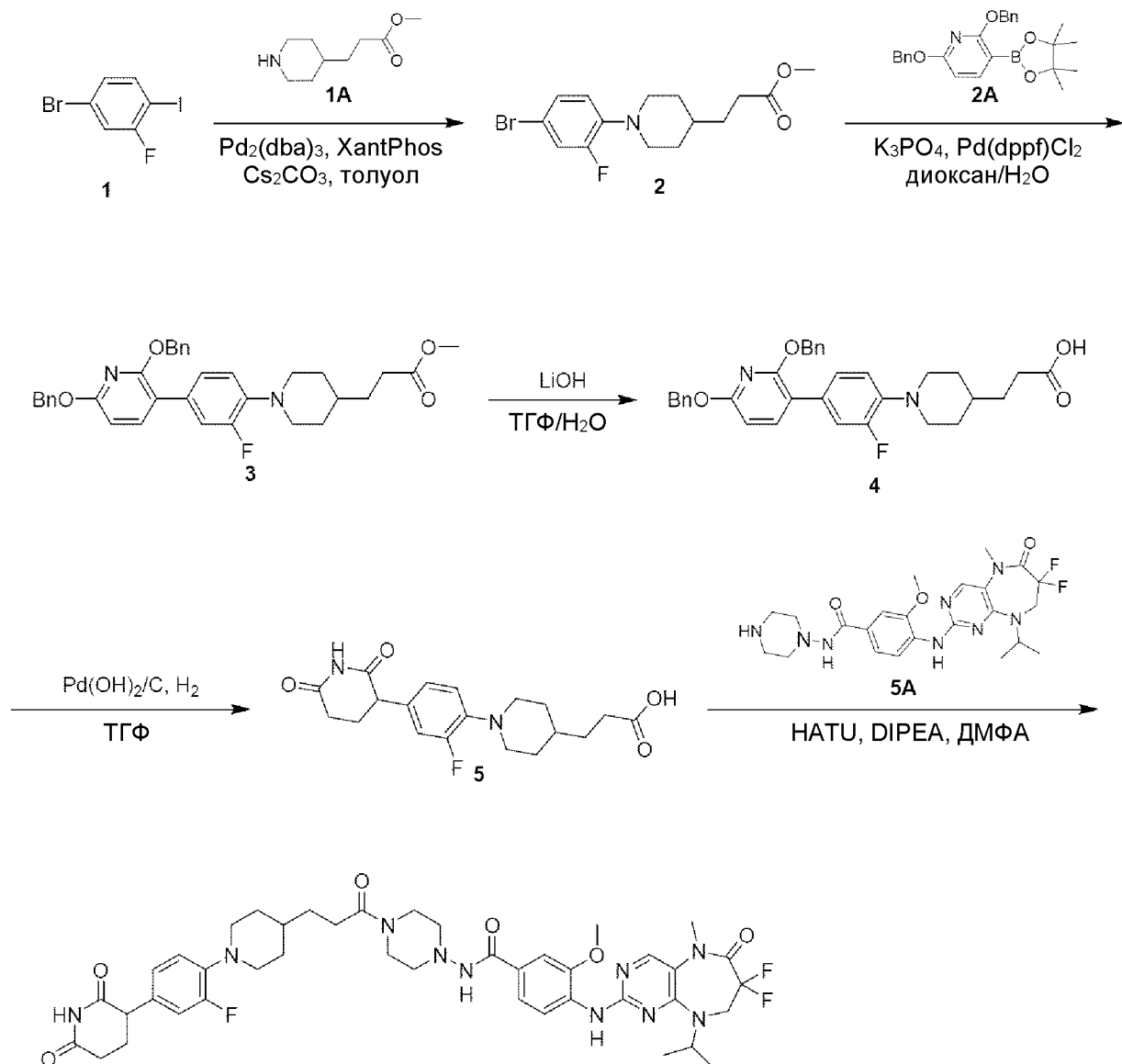
CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (50 мл) и фильтровали. Промывали осадок на фильтре ТГФ (30 мл), ДМФА (100 мл) и CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (50 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (830 мг, неочищенный, 3HCl) в виде  
5 желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=464,3

**Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-((2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этил)(метил)амино)-циклогексил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (соединение 10)**

10 В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (470 мг, 1,12 ммоль) и NATU (508,90 мг, 1,34 ммоль) в ДМФА (7 мл) добавляли DIPEA (348,74 мг, 2,70 ммоль, 470,00 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 15 минут. Затем добавляли раствор 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)этил)пиперазин-  
15 1-ил)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2,6-диона (780 мг, 1,36 ммоль, 3HCl) и DIPEA (697,46 мг, 5,40 ммоль, 939,98 мкл) в ДМФА (8 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал пик с целевой массой. Разбавляли смесь H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при  
20 пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 20~30% градиентом смесей MeOH/EtOAc, 50 мл/мин), затем повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 x 50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; В%: 40% - 70%, 10 мин) и лиофилизировали элюат с получением  
25 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-((2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этил)(метил)амино)циклогексил)-3-метоксибензамида (346,7 мг, 383,91 мкмоль, выход 34,42%, чистота 96%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=867,5

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,85 (s, 1H), 8,30 (dd,  $J$  = 2,9, 8,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (ушир.d,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (dd,  $J$  = 4,7, 12,4 Гц, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,13 - 3,06 (m, 4H), 2,66 - 2,53 (m, 8H), 2,44 - 2,36 (m, 2H), 2,29 - 2,16 (m, 5H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 1,42 - 1,31 (m, 4H), 1,24 (d,  $J$  = 6,6 Гц, 6H).

**Пример 11. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(3-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропаноил)пиперазин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 11)**



**Соединение 11**

**Стадия 1. Синтез метил-3-(1-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропаноата (2)**

В раствор 4-бром-2-фтор-1-йодбензола (750 мг, 2,49 ммоль), метил-3-(пиперидин-4-ил)пропаноата (491,81 мг, 2,37 ммоль, HCl) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,44 г, 7,48 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (114,12 мг, 124,63 мкмоль) и Xantphos (144,23 мг, 249,26 мкмоль) при 25°C. Перемешивали смесь в атмосфере N<sub>2</sub> при 90°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (45%) с целевой массой. Разбавляли смесь EtOAc (30 мл) и промывали солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~30% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением метил-3-(1-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропаноата (250 мг, 5 неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M+H)<sup>+</sup>=344,0

### **Стадия 2. Синтез метил-3-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропаноата (3)**

В смесь 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (333,39 мг, 798,91 мкмоль), метил-3-(1-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропаноата (250 мг, 726,28 мкмоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (462,50 мг, 2,18 ммоль) в диоксане (5 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (53,14 мг, 72,63 мкмоль) при 25°C. Трижды продували полученную смесь и дегазировали N<sub>2</sub>, нагревали до 90°C и перемешивали в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (34%) с целевой массой. Разбавляли смесь EtOAc (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~15% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением метил-3-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропаноата (150 мг, 15 262,33 мкмоль, выход 36,12%, чистота 97%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M+H)<sup>+</sup>=555,6 20

### **Стадия 3. Синтез 3-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропановой кислоты (4)**

Перемешивали смесь метил-3-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропаноата (150 мг, 270,44 мкмоль) и LiOH·H<sub>2</sub>O (34,05 мг, 811,32 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) при 50°C в течение 5 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой. Доводили смесь до pH = 3 при помощи 1 н. HCl, а затем разбавляли смесь H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), промывали объединенные органические слои H<sub>2</sub>O (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном 25 30



давлении с получением 3-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперидин-4-ил)пропановой кислоты (150 мг, 260,81 мкмоль, выход 96,44%, чистота 94%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (М+Н)<sup>+</sup>=541,3

5           **Стадия 4. Синтез 3-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропановой кислоты (5)**

В раствор 3-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропановой кислоты (146 мг, 270,06 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (50 мг, чистота 20%). Перемешивали смесь при 30°C в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)) в течение 10 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (54%) с целевой массой. Фильтровали реакцию смесь через слой целита и концентрировали фильтрат с получением 3-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропановой кислоты (97 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС 15 (М+Н)<sup>+</sup>=363,1

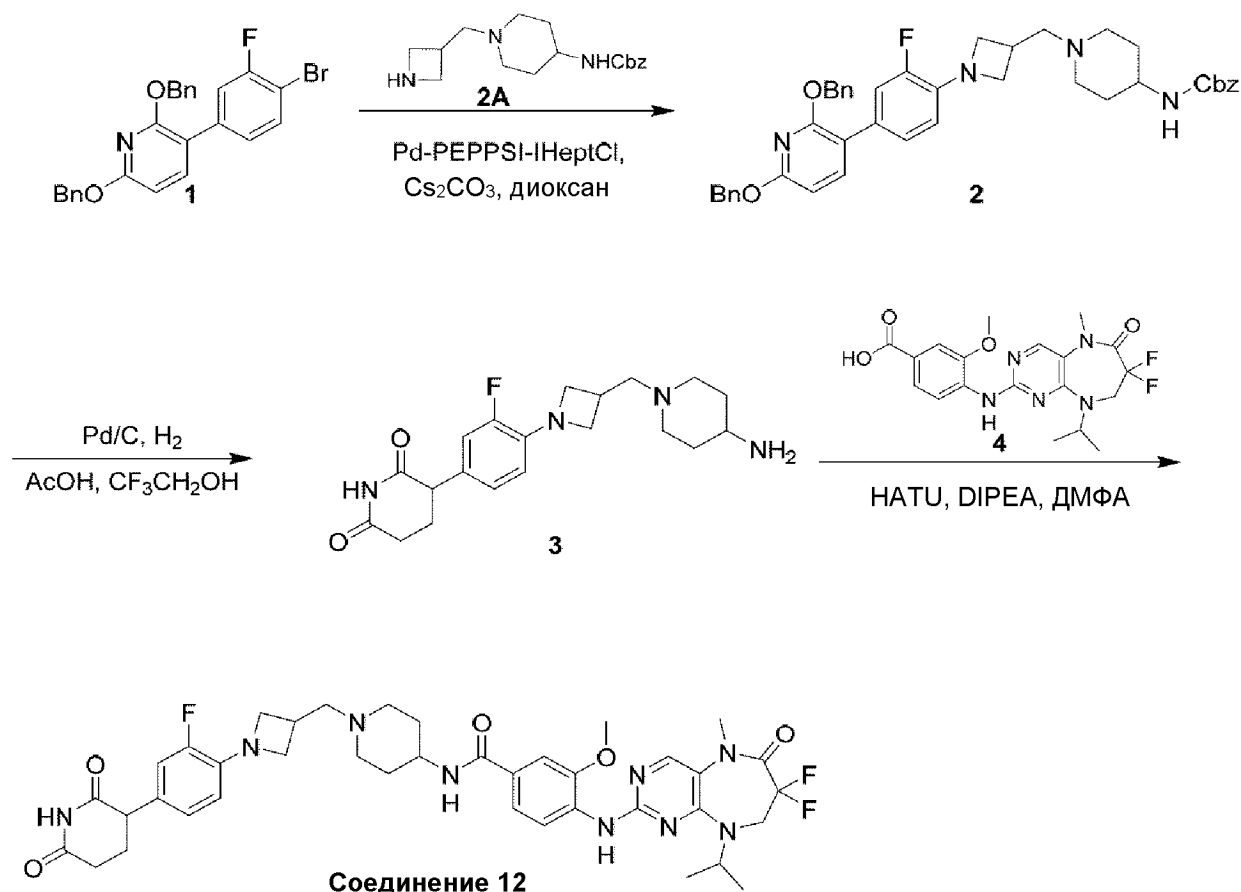
**Стадия 5. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(3-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропаноил)пиперазин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 11)**

20           В раствор 3-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропановой кислоты (60 мг, 165,57 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (94,43 мг, 248,36 мкмоль) и DIPEA (64,19 мг, 496,71 мкмоль, 86,51 мкл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 10 минут. В смесь добавляли 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]diazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N- 25 (пиперазин-1-ил)бензамид (84,90 мг, 156,93 мкмоль, HCl). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]diazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(пиперазин-1-ил)бензамида и основной пик с целевой массой. Разбавляли смесь EtOAc (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Очищали остаток 30 путем флэш-хроматографии на силикагеле (4 г колонка для флэш-хроматографии с

диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 50 мл/мин; элюент с 0~50% градиентом смесей метанол/EtOAc, 50 мл/мин) с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 36%-66%, 8 мин) и лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(1-(3-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)пропаноил)пиперазин-1-ил)-3-метоксибензамида (57 мг, 65,13 мкмоль, выход 39,34%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=849,1

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,80 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,05 - 6,90 (m, 3H), 4,95 - 4,80 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (dd, *J* = 4,9, 11,8 Гц, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,32 - 3,30 (m, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 4H), 2,69 - 2,57 (m, 4H), 2,39 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,27 - 2,12 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,78 (d, *J* = 11,9 Гц, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,45 - 1,26 (m, 4H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H)

**Пример 12. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(1-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (соединение 12)**



### Стадия 1. Синтез бензил-(1-((1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (2)

В раствор 2,6-дibenзилокси-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (600 мг, 1,29 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли бензил-N-[1-(азетидин-3-илметил)-4-пиперидил]карбамат (2,43 г, 5,81 ммоль, соль ТФУК), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,53 г, 7,75 ммоль) и Pd-PEPPSI-HeptCl (62,85 мг, 64,61 мкмоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (50%) с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением бензил-(1-((1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)азетидин-3-ил)метил)-пиперидин-4-ил)карбамата (1,3 г, неочищенный) в виде оранжевого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=687,2

**Стадия 2. Синтез 3-(4-(3-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (3)**

В раствор бензил-(1-((1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (0,7 г, 1,02 ммоль) в  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (10 мл) и  
5  $\text{AcOH}$  (1 мл) добавляли  $\text{Pd/C}$  (0,3 г, чистота 10%) в атмосфере  $\text{N}_2$ . 3 раза дегазировали суспензию и продували  $\text{H}_2$ . Перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 16 часов в атмосфере  $\text{H}_2$  (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь  $\text{EtOAc}:\text{TГФ} = 1:1$  (30 мл) и фильтровали, концентрировали фильтрат в вакууме с получением 3-(4-(3-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (648 мг,  
10 неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.  $\text{MS (M+H)}^+ = 375,4$

**Стадия 3. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (соединение 12)**

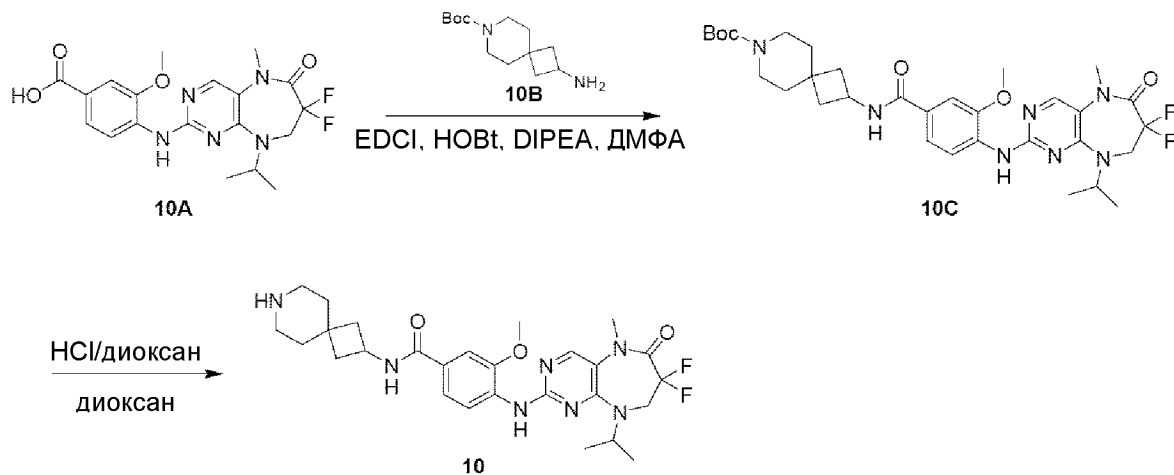
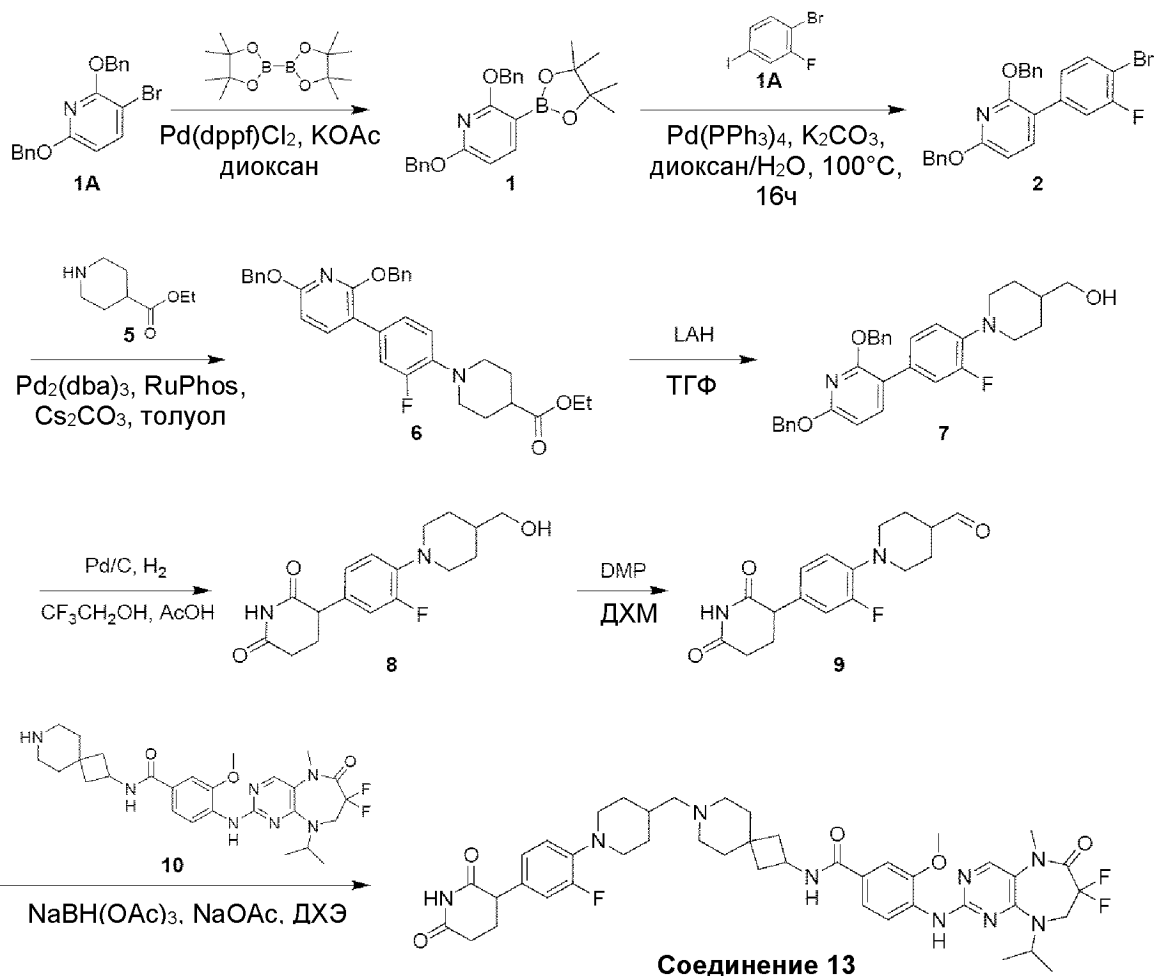
15

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (100 мг, 237,31 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли  $\text{NATU}$  (99,25 мг, 261,04 мкмоль) и  $\text{DIPEA}$  (61,34 мг, 474,61 мкмоль, 82,67 мкл). Перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 10 минут и  
20 добавляли раствор 3-(4-(3-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (266,58 мг, 711,92 мкмоль) с  $\text{DIPEA}$  (122,68 мг, 949,22 мкмоль, 165,34 мкл) в ДМФА (3 мл), и перемешивали полученную смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (56%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл  
25 x 3). Промывали органический слой солевым раствором (15 мл x 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ТСХ ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{ДХМ}:\text{MeOH} = 20:1$ ), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )- $\text{ACN}$ ];  $\text{V}^\circ$ : 33% - 68%, 9 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-  
30 тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-((1-(4-(2,6-

диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (23 мг, 28,68 мкмоль, выход 12,09%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=778,2

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,78 (s, 1H), 8,30 (ушир.d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (ушир.d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 6,96 - 6,82 (m, 2H), 6,49 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,94 - 4,82 (m, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,83 - 3,69 (m, 2H), 3,54 (ушир.t, *J* = 6,1 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,96 - 2,80 (m, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 3H), 2,45 (ушир.s, 1H), 2,16 (dq, *J* = 3,4, 12,1 Гц, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 3H), 1,77 (ушир.d, *J* = 11,0 Гц, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

10           **Пример 13. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 13)**



**Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (10C)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (3 г, 7,12 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли EDCI (2,10 г, 10,95 ммоль), HOBT (900,00 мг, 6,66 ммоль), DIPEA (4,45 г, 34,45 ммоль, 6,00 мл) и трет-бутил-2-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,90 г, 7,91 ммоль) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик (85%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (60 мл x 3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 40 ~ 100% градиентом смесей EtOAc:петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,6 г, 5,59 ммоль, выход 78,56%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=644,2.

**Стадия 2. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (10)**

В раствор трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,6 г, 5,59 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 60 мл), перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (3,2 г, неочищенный, соль HCl) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=544,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 9,98 (s, 1H), 9,30 - 9,12 (m, 2H), 8,96 - 8,81 (m, *J* = 7,0 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 5,00 - 4,86

(m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,01 - 2,87 (m, 4H), 2,28 - 2,20 (m, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 4H), 1,33 - 1,21 (m, 6H).

**Стадия 3. Синтез 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1)**

5 3 раза дегазировали и продували N<sub>2</sub> смесь 2,6-бис(бензилокси)-3-бромпиридина (20 г, 54,02 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (20,58 г, 81,03 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4,41 г, 5,40 ммоль) и KOAc (7,58 г, 108,04 ммоль) в диоксане (500 мл), а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик (32%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь водой  
10 (500 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (300 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (320 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~10% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением 2,6-  
15 бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (26 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=418,2.

**Стадия 4. Синтез 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (2)**

3 раза дегазировали и продували N<sub>2</sub> смесь 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (8 г, 19,17 ммоль), 1-бром-2-фтор-4-  
20 йодбензола (4,8 г, 15,95 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,6 г, 1,38 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,0 г, 57,88 ммоль) в диоксане (80 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл), затем перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик (41%) с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь. Разбавляли фильтрат H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (120 мл x 2). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (60 мл x 3), сушили  
25 над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 120 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0 ~ 10% градиентом смесей EtOAc:петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением двух партий продукта.



Партия 1: получали 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридин (2,4 г, 5,17 ммоль, выход 26,96%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

Партия 2: получали 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридин (4,2 г, 9,05 ммоль, выход 47,18%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=465,1.

### **Стадия 5. Синтез этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперидин-4-карбоксилата (6)**

3 раза дегазировали и продували N<sub>2</sub> смесь 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (4,2 г, 9,05 ммоль), этил-пиперидин-4-карбоксилата (3,82 г, 24,31 ммоль, 3,75 мл), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,60 г, 1,75 ммоль), RuPhos (800 мг, 1,71 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9 г, 27,62 ммоль) в толуоле (150 мл), а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик (25%) с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 120 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 2 ~ 20% градиентом смесей EtOAc:петролейный эфир, 80 мл/мин). Получали соединение этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилат (2,7 г, 4,99 ммоль, выход 55,21%) получали в виде светло-желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=541,1

### **Стадия 6. Синтез (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперидин-4-ил)метанола (7)**

В смесь ЛАН (360 мг, 9,49 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилат (3,50 г, 6,47 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0°C, а затем перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Гасили реакцию H<sub>2</sub>O (4 мл) и раствором NaOH (15%, 6 мл) при 0°C, затем добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 г), после этого фильтровали суспензию и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Получали соединение (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метанол (3,0 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=499,2.

**Стадия 7. Синтез 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (8)**

В раствор (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (3 г, 6,02 ммоль) в  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (150 мл) добавляли  $\text{HOAc}$  (315,00 мг, 5,25 ммоль, 5 300 мкл) и  $\text{Pd/C}$  (800 мг, 6,02 ммоль, чистота 10%) в атмосфере  $\text{N}_2$ , несколько раз дегазировали смесь и продували  $\text{H}_2$ , затем перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 16 часов в атмосфере  $\text{H}_2$  (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Получали соединение 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)- 10 пиперидин-2,6-дион (1,9 г, неочищенный) в виде светло-желтого маслянистого вещества.  $\text{MS (M+H)}^+=321,1$ .

**Стадия 8. Синтез 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (9)**

В раствор 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6- 15 диона (1,90 г, 5,93 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли  $\text{DMP}$  (3,80 г, 8,96 ммоль, 2,77 мл). Перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Получали соединение 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид (1,80 г, неочищенный) 20 получали в виде желтого маслянистого вещества.  $\text{MS (M+H)}^+=319,1$

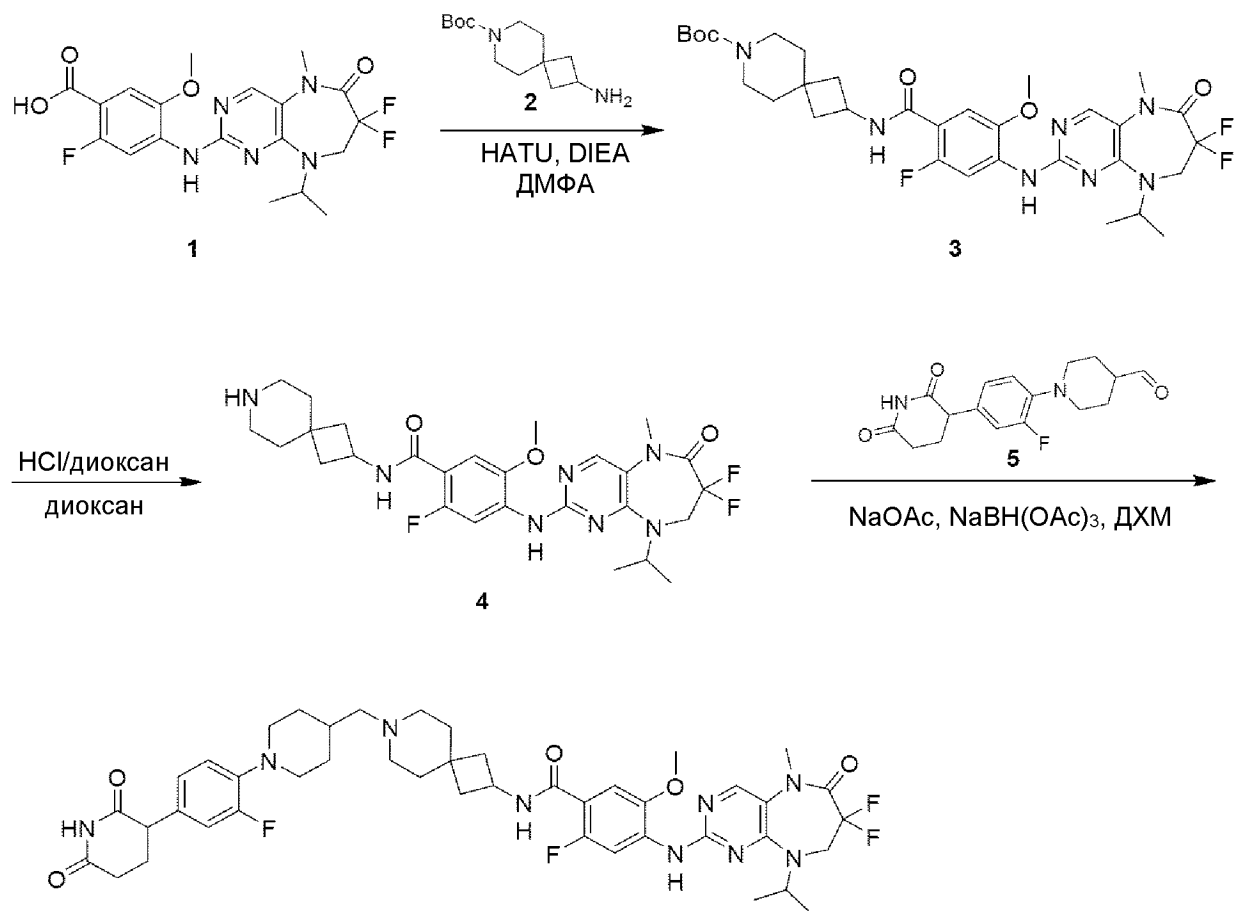
**Стадия 9. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 13)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (2,6 г, 4,48 ммоль, соль  $\text{HCl}$ ) в ДХЭ (100 мл) добавляли 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид (1,80 г, 5,65 ммоль) и  $\text{NaOAc}$  (500 мг, 6,10 ммоль). Перемешивали смесь при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Затем в смесь

добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (5,0 г, 23,59 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$ , перемешивали смесь при  $25^\circ\text{C}$  в течение 15 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (41%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и доводили до  $\text{pH} \sim 9$  при помощи  $\text{NaHCO}_3$  (нас. водн.) при  $0^\circ\text{C}$ , затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (80 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 2 ~ 20% градиентом смесей метанол:дихлорметан, 50 мл/мин). 4 раза растирали продукт с МТБЭ и  $\text{CH}_3\text{CN}$  при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, затем лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (501,9 мг, 578,47 мкмоль, выход 12,91%, чистота 97,5%) в виде белого твердого вещества. Концентрировали маточный раствор при пониженном давлении, очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 \* 50 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )- $\text{ACN}$ ]; В%: 42% - 72%, 10 мин; температура колонки:  $30^\circ\text{C}$ ) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (694 мг, 812,18 мкмоль, выход 18,12%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества.  $\text{MS (M+H)}^+ = 846,4$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,82 (s, 1H), 8,49 - 8,39 (m, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,03 - 6,90 (m, 3H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 1H), 4,04 (t,  $J = 13,5$  Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83 - 3,73 (m, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 5H), 2,69 - 2,57 (m, 3H), 2,47 - 2,43 (m, 1H), 2,35 - 2,10 (m, 9H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 4H), 1,65 - 1,49 (m, 5H), 1,28 - 1,18 (m, 8H).

**Пример 14. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-фтор-5-метоксибензамида (соединение 14)**



**Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метоксибензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3)**

- 5 В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метоксибензойной кислоты (1 г, 2,28 ммоль) и трет-бутил-2-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (546,99 мг, 2,28 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли HATU (1,04 г, 2,73 ммоль) и DIPEA (882,43 мг, 6,83 ммоль, 1,19 мл) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов.
- 10 Анализ ЖХМС показывал пик (79%) с целевой массой, выливали смесь в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флэш-

хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метоксибензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,5 г, 2,24 ммоль, выход 98,61%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=662,6

**Стадия 2. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (4)**

10 В раствор трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метоксибензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,5 г, 2,27 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 10 мл) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (100%) с целевой массой, концентрировали смесь при  
15 пониженном давлении с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (1,3 г, 2,17 ммоль, выход 95,89%, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=562,2

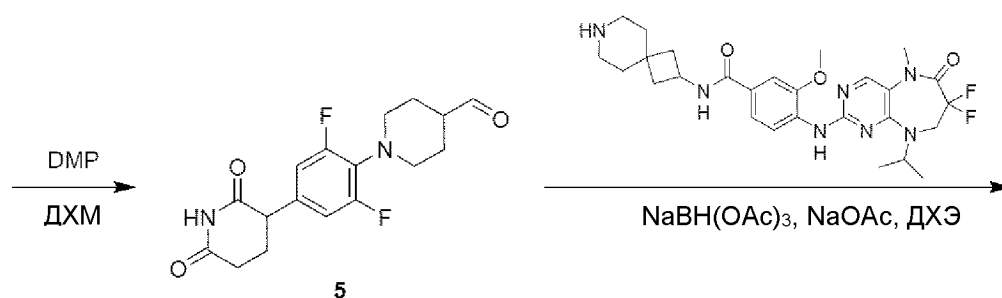
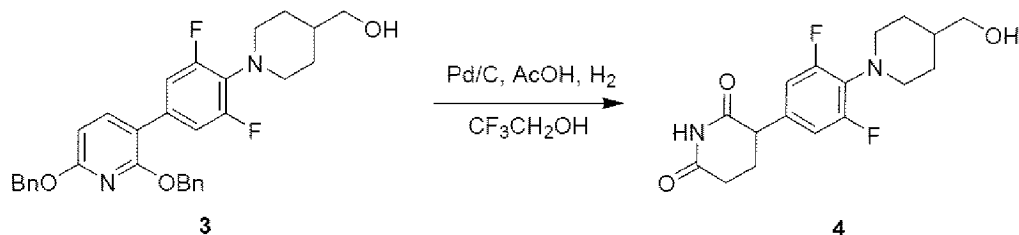
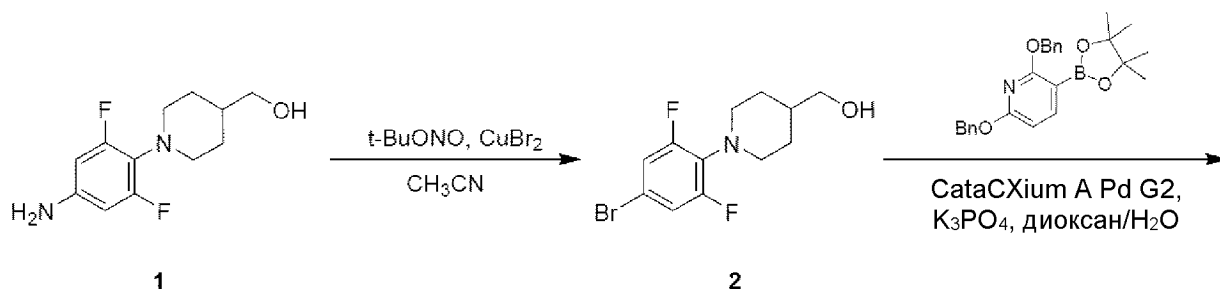
**Стадия 3. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-фтор-5-метоксибензамида (соединение 14)**

25 В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (1,3 г, 2,17 ммоль, соль HCl) в ДХМ (20 мл) добавляли 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид (691,98 мг, 2,17 ммоль) и NaOAc (267,48 мг, 3,26 ммоль), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем в смесь добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,30 мг, 10,87 ммоль) при 20°C, перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 15 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (29%) с целевой массой,  
30 выливали смесь в воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Промывали

объединенные органические слои соевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~30% градиентом смесей  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$ , 80 мл/мин) с получением 0,75 г неочищенного  
5 продукта. Растирали неочищенный продукт с ДМФА (5 мл) и  $\text{MeOH}$  (2 мл) с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-  
пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-фтор-5-метоксибензамида (203 мг,  
225,57 мкмоль, выход 10,38%, чистота 96%) в виде белого твердого вещества. Повторно  
10 очищали маточный раствор путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150  
\* 50 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) -  $\text{ACN}$ ]; В%: 45%-75%, 10 мин) и  
лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-  
тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-  
диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-  
15 2-фтор-5-метоксибензамида (271,3 мг, 301,47 мкмоль, выход 13,87%, чистота 96%) в виде  
белого твердого вещества.  $\text{MS (M+H)}^+ = 864,5$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta = 10,80$  (s, 1H), 8,31 - 8,24 (m, 2H), 8,21 (dd,  $J = 3,3$ ,  
7,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,19 (d,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 3H), 4,97 - 4,83 (m, 1H), 4,44  
- 4,31 (m, 1H), 4,06 (t,  $J = 13,4$  Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (dd,  $J = 4,8$ , 11,8 Гц, 1H), 3,33 (s, 2H),  
20 3,29 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,32 - 2,09 (m, 9H), 2,03 - 1,96 (m, 1H),  
1,82 - 1,74 (m, 4H), 1,62 - 1,49 (m, 5H), 1,28 - 1,19 (m, 8H).

**Пример 15. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-  
тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-  
диоксопиперидин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-  
25 азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 15)**



### Стадия 1. Синтез (1-(4-бром-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (2)

В смесь (1-(4-амино-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (3,4 г, 14,03 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 мл) добавляли трет-бутил-нитрит (2,25 г, 21,86 ммоль, 2,6 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , а затем перемешивали смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 часа, после чего добавляли  $\text{CuBr}_2$  (2,7 г, 12,09 ммоль, 566,04 мкл) при  $0^\circ\text{C}$ , перемешивали смесь при  $25^\circ\text{C}$  в течение 3,5 часа в атмосфере  $\text{N}_2$ . Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Разбавляли остаток  $\text{EtOAc}$  (80 мл), а затем добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , после этого

добавляли насыщенный  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) к водным слоям, доводя до  $\text{pH} = 9$  при  $0^\circ\text{C}$ , экстрагировали объединенные водные слои 120 мл  $\text{EtOAc}$  (40 мл x 3), затем сушили объединенные органические слои над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 10 ~ 50% градиентом смесей  $\text{EtOAc}$ :петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением (1-(4-бром-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (900 мг, 2,94 ммоль, выход 20,95%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.  $\text{MS (M+H)}^+ = 306$

### 10 Стадия 2. Синтез (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторфенил)-пиперидин-4-ил)метанола (3)

3 раза дегазировали и продували  $\text{N}_2$  смесь 1-(4-бром-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (800 мг, 2,61 ммоль), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,31 г, 3,14 ммоль), CataCXium A Pd G<sub>2</sub> (300 мг, 448,68 мкмоль) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,66 г, 7,84 ммоль) в диоксане (25 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл), а затем перемешивали смесь при  $50^\circ\text{C}$  в течение 16 часов в атмосфере  $\text{N}_2$ . Анализ ЖХМС показывал 40% пик с целевой массой. Фильтровали реакцию смесь и к фильтрату добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), экстрагировали смесь  $\text{EtOAc}$  (40 мл x 2), промывали объединенные органические слои 90 мл солевого раствора (30 мл x 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 10 ~ 50% градиентом смесей  $\text{EtOAc}$ :петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторфенил)-пиперидин-4-ил)метанола (1,1 г, 2,13 ммоль, выход 81,49%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.  $\text{MS (M+H)}^+ = 517,2$

### 25 Стадия 3. Синтез 3-(3,5-дифтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (4)

В раствор (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (1,1 г, 2,13 ммоль) в  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (50 мл) добавляли  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (100 мг, 1,67 ммоль, 95,24 мкл) и  $\text{Pd/C}$  (400 мг, 2,13 ммоль, чистота 10%) в атмосфере  $\text{N}_2$ , затем перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 16 часов в атмосфере  $\text{H}_2$  (15 psi (103 кПа)). Анализ



ЖХМС показывал основной пик с целевой массой, пик оставшегося исходного вещества отсутствовал. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 3-(3,5-дифтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (560 мг, неочищенный) в виде светло-желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=339,1

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 11,28 - 10,15 (m, 1H), 6,99 - 6,83 (m, 2H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 3H).

#### 10 Стадия 4. Синтез 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (5)

В раствор 3-(3,5-дифтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (200 мг, 591,11 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (380 мг, 895,93 мкмоль, 277,37 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал 15 основной пик с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (180 мг, неочищенный) в виде светло-желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=337,1

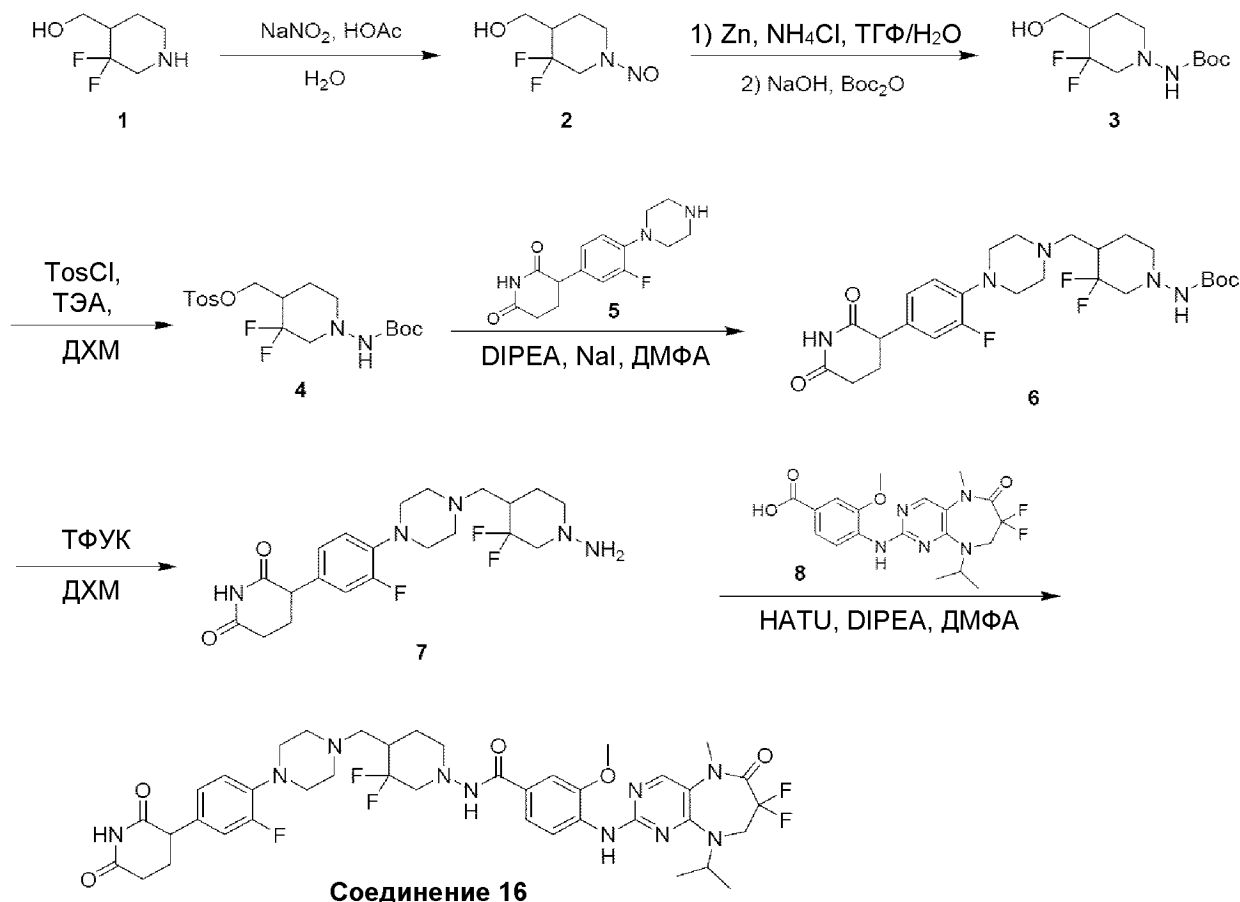
#### 20 Стадия 5. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 15)

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (220 мг, 379,27 мкмоль, HCl) в ДХЭ (10 мл) добавляли 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-карбальдегид (160 мг, 475,72 мкмоль) и NaOAc (60 мг, 731,44 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Затем в смесь добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (460 мг, 2,17 ммоль) при 25°C, перемешивали смесь при 25°C в течение 15 часов. Анализ ЖХМС показывал 40% пик с целевой массой.

Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (10 мл) при 0°C, затем добавляли насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (водн., 15 мл), к водным слоям, доводя до pH = 9 при 0°C, экстрагировали объединенные водные слои 60 мл EtOAc (20 мл x 3), после этого промывали объединенные органические слои 60 мл солевого раствора (30 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 x 25 мм x 4 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК)-ACN]; В%: 33% - 53%, 7 мин; температура колонки: 30°C), затем лиофилизировали с получением неочищенного продукта. Разбавляли неочищенный продукт ДМФА (2 мл) и доводили до pH = 7-8 при помощи DIPEA (0,15 мл). Затем фильтровали смесь и повторно очищали фильтрат путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 47%-77%, 9 мин; температура колонки: 30°C), затем лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,6-дифторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (37,4 мг, 40,69 мкмоль, выход 10,73%, чистота 94%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=864,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,85 (s, 1H), 8,47 - 8,36 (m, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,01 - 6,84 (m, 2H), 4,96 - 4,81 (m, 1H), 4,49 - 4,31 (m, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 2,71 - 2,54 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 4H), 2,21 - 2,07 (m, 5H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 5H), 1,29 - 1,23 (m, 6H), 1,22 - 1,11 (m, 2H).

**Пример 16. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 16)**



### Стадия 1. Синтез (3,3-дифтор-1-нитрозопиперидин-4-ил)метанола (2)

В раствор (3,3-дифтор-4-пиперидил)метанола (4 г, 21,32 ммоль, соль HCl) и NaNO<sub>2</sub> (2,94 г, 42,64 ммоль) в H<sub>2</sub>O (50 мл) по каплям добавляли AcOH (3,20 г, 53,30 ммоль) при 0°C. Перемешивали полученный раствор при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой. Нейтрализовали реакционный раствор твердым NaHCO<sub>3</sub>. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (40 мл x 5). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением (3,3-дифтор-1-нитрозопиперидин-4-ил)метанола (3,8 г, 20,67 ммоль, выход 96,96%, чистота 98%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=181,2

### Стадия 2. Синтез трет-бутил-(3,3-дифтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)карбамата (3)

В смесь (3,3-дифтор-1-нитрозопиперидин-4-ил)метанола (3,8 г, 21,09 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (11,28 г, 210,93 ммоль) в ТГФ (40 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл) по частям добавляли  $\text{Zn}$  (6,21 г, 95,00 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Перемешивали полученную смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой 5 массой. Фильтровали реакцию смесь через слой целита. К фильтрату добавляли  $\text{NaOH}$  (4,22 г, 105,47 ммоль) и  $\text{Voc}_2\text{O}$  (11,51 г, 52,73 ммоль). Перемешивали полученную смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал следовые количества оставшегося исходного вещества и пик с целевой массой. Фильтровали реакцию смесь. Экстрагировали фильтрат  $\text{EtOAc}$  (300 мл x 3). Сушили объединенные органические слои 10 над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме. Растирали неочищенный продукт с петролейным эфиром (20 мл) с получением 6 г продукта в виде белого твердого вещества. Дополнительно очищали 1 г неочищенного продукта путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка с силикагелем,  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир = 10-50%, 100 мл/мин) с получением трет-бутил-(3,3-дифтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)карбамата 15 (500 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Оставляли еще 5 г неочищенного продукта.  $\text{MS (M-56+H)}^+=211,4$

### **Стадия 3. Синтез (1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (4)**

В раствор трет-бутил-(3,3-дифтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)карбамата 20 (2 г, 7,51 ммоль) и  $\text{TosCl}$  (2,15 г, 11,27 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТЭА (2,28 г, 22,53 ммоль) и  $\text{DMAP}$  (91,76 мг, 751,08 мкмоль) при  $20^\circ\text{C}$ . Перемешивали полученную смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Разбавляли реакционный раствор ДХМ (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл), сушили органический слой над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 25 фильтровали. Концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка с силикагелем,  $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир = 10-30%, 60 мл/мин) с получением (1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (700 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.  $\text{MS (M+Na)}^+=443,1$

**Стадия 4. Синтез трет-бутил-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)карбамата (6)**

В раствор 3-(3-фтор-4-пиперазин-1-илфенил)пиперидин-2,6-диона (350 мг, 1,07 ммоль, соль HCl) и (1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (400,83 мг, 953,29 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (691,43 мг, 5,35 ммоль) и NaI (32,08 мг, 214,00 мкмоль) при 20°C. Перемешивали полученную смесь при 70°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал наличие оставшегося исходного вещества и пик с целевой массой. Перемешивали реакционный раствор при 70°C еще 13 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Выливали реакционную смесь в воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 4). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ТСХ (чистый этилацетат, R<sub>f</sub> = 0,4) с получением трет-бутил-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)карбамата (70 мг, 125,84 мкмоль, выход 11,76%, чистота 97%). МС (M+H)<sup>+</sup>=540,3

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,99 (s, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 3H), 6,12 (ушир.s, 1H), 3,72 (dd, J = 5,2, 9,8 Гц, 1H), 3,38 - 3,20 (m, 2H), 3,18 - 3,01 (m, 6H), 2,78 - 2,62 (m, 5H), 2,59 - 2,47 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,71 - 1,57 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

**Стадия 5. Синтез 3-(4-(4-((1-амино-3,3-дифторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (7)**

В раствор трет-бутил-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)карбамата (50 мг, 92,66 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (10,57 мг, 92,66 мкмоль) при 20°C. Перемешивали полученный раствор при 20°C в течение 20 минут. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Концентрировали реакционный раствор с получением 3-(4-(4-((1-амино-3,3-дифторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (60 мг, неочищенный, соль 2ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=440,3

**Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 16)**

5 В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (37,88 мг, 89,89 мкмоль), DIPEA (69,70 мг, 539,31 мкмоль) и NATU (37,59 мг, 98,87 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 3-(4-(4-((1-амино-3,3-дифторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-дион (60 мг, 89,89 мкмоль, соль 2ТФУК) при 20°C.

10 Перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 30 минут. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Выливали реакционный раствор в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 4). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат. Дополнительно очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка:

15 Phenomenex C18 75 x 30 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК) - ACN]; В%: 12% - 42%, 7 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (12,8 мг, 14,73 мкмоль, выход 16,39%, чистота 97%) в виде белого

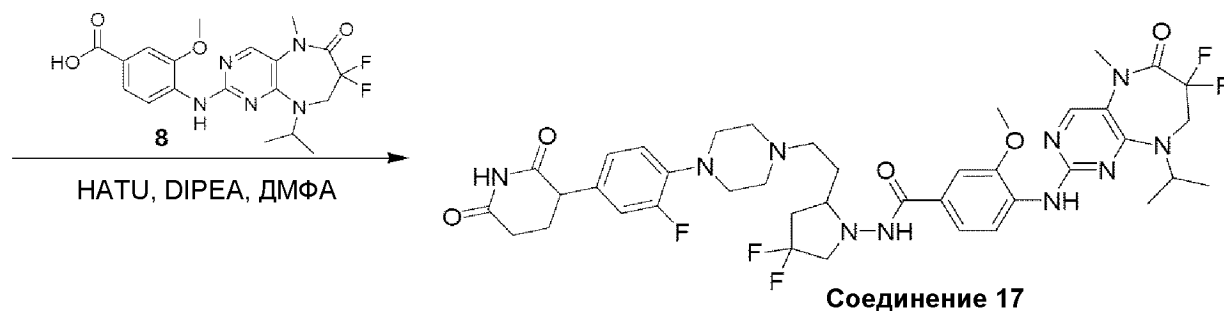
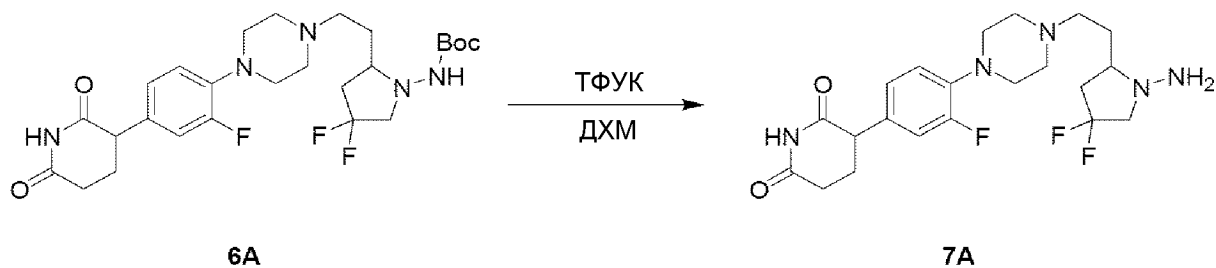
20 твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=843,2

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (ушир. s, 1H), 7,38 (ушир. s, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 3H), 4,98 (td, *J* = 6,4, 13,0 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (t, *J* = 13,0 Гц, 2H), 3,72 (dd, *J* = 5,2, 9,8 Гц, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 1H), 3,51 - 3,35 (m, 5H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 4H), 2,83 - 2,72 (m, 4H),

25 2,72 - 2,66 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 1,75 - 1,70 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

**Пример 17. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 17)**

30



**Стадия 1. Синтез 3-(4-(4-(2-(1-амино-4,4-дифторпирролидин-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (7A)**

В раствор трет-бутил-(2-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперазин-1-ил)этил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)карбамата (110 мг, 203,86 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (0,678 г, 5,943 ммоль) при 20°C. Перемешивали полученный раствор при 20°C в течение 20 минут. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Концентрировали реакционный раствор с получением 3-(4-(4-(2-(1-амино-4,4-дифторпирролидин-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (130 мг, неочищенный, соль 2ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+N)<sup>+</sup>=440,3

**Стадия 2. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 17)**

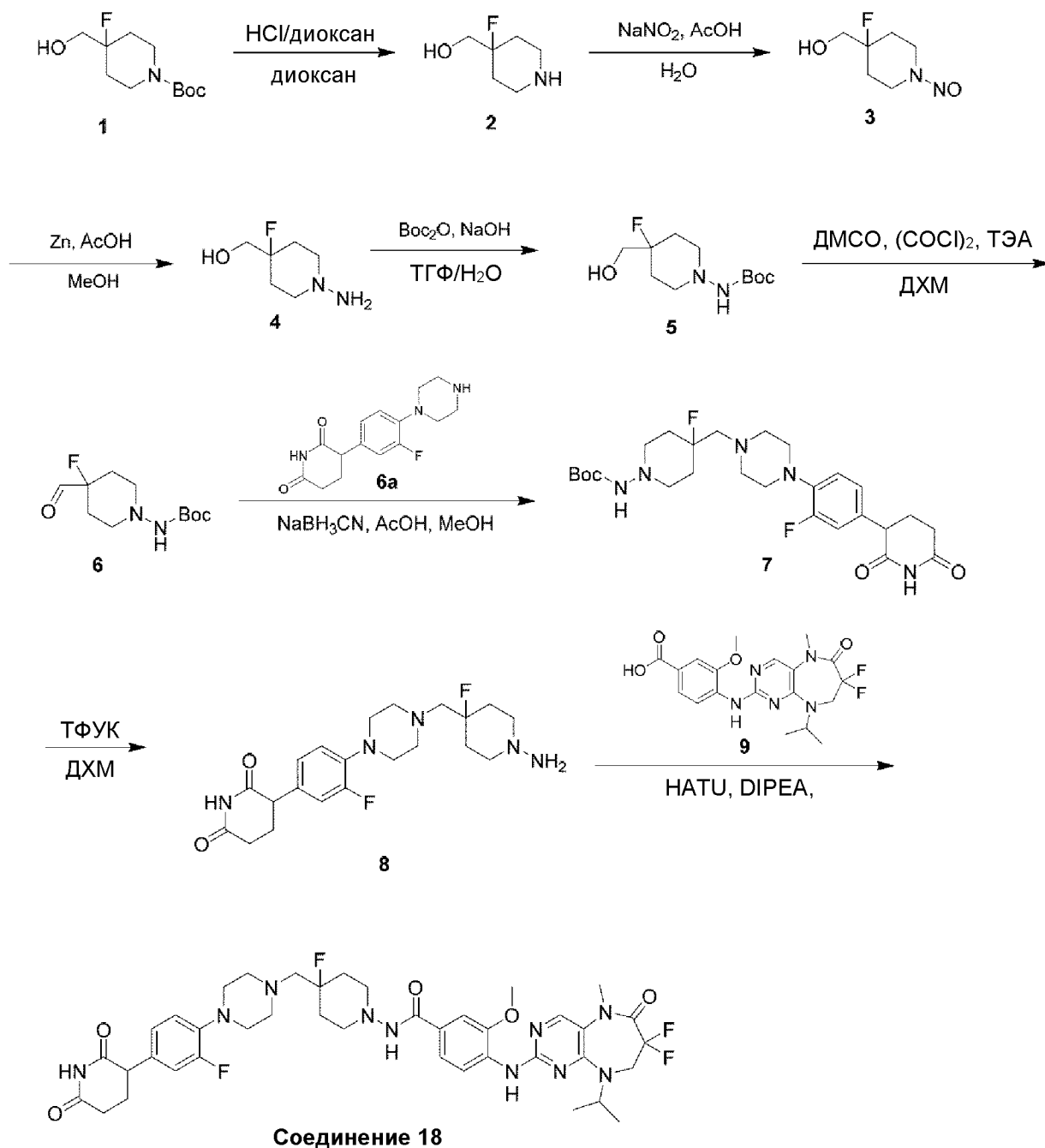
В раствор 4-[(7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-8H-пиримидо[4,5-b][1,4]diazепин-2-ил)амино]-3-метоксибензойной кислоты (37,88 мг, 89,89 мкмоль), DIPEA (139,40 мг, 1,08 ммоль) и HATU (54,68 мг, 143,82 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 3-(4-(4-(2-(1-амино-4,4-дифторпирролидин-2-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)-

пиперидин-2,6-дион (120 мг, 179,77 мкмоль, соль 2ТФУК) при 20°C. Перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 30 минут. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Выливали реакционный раствор в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 4). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме. Дополнительно очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex C18 75 x 30 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК) - ACN]; В%: 15% - 45%, 7 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(2-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-4,4-дифторпирролидин-1-ил)-3-метоксибензамида (12,5 мг, 14,43 мкмоль, выход 8,03%, чистота 97,3%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=843,2

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,49 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,21 - 7,24 (m, 2H), 6,96 - 6,89 (m, 3H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (ушир. t, J = 13,0 Гц, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 5,4, 9,9 Гц, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,20 - 3,08 (m, 5H), 2,81 - 2,65 (m, 7H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

**Пример 18. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 18)**





### Стадия 1. Синтез (4-фторпиперидин-4-ил)метанола (2)

В раствор трет-бутил-4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (3 г, 12,86 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 30,00 мл) при 25°C. 5. Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (30%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением (4-фторпиперидин-4-

ил)метанола (2,1 г, 12,38 ммоль, выход 96,27%, чистота 100%, соль HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС  $(M+H)^+=134,2$

### **Стадия 2. Синтез (4-фтор-1-нитрозопиперидин-4-ил)метанола (3)**

5 В раствор (4-фторпиперидин-4-ил)метанола (2,1 г, 12,38 ммоль, соль HCl) в H<sub>2</sub>O (20 мл) по частям добавляли NaNO<sub>2</sub> (1,28 г, 18,57 ммоль) при 0°C, затем по каплям добавляли AcOH (1,49 г, 24,76 ммоль, 1,42 мл) при 0°C. Оставляли полученную смесь медленно нагреваться до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой.

10 Доводили реакционную смесь до pH 8 твердым NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали смесью EtOAc/метанол (10:1, 150 мл x 5). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (4-фтор-1-нитрозопиперидин-4-ил)метанола (2 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС  $(M+H)^+=163,3$

### **Стадия 3. Синтез (1-амино-4-фторпиперидин-4-ил)метанола (4)**

В раствор (4-фтор-1-нитрозопиперидин-4-ил)метанола (2 г, 12,33 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Zn (3,23 г, 49,33 ммоль), затем AcOH (2,96 г, 49,33 ммоль, 2,82 мл) при 0°C. Оставляли полученную смесь медленно нагреваться и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (66%) с целевой массой.

20 Фильтровали реакционную смесь через слой целита и промывали осадок на фильтре ТГФ (100 мл). Концентрировали объединенные фильтраты с получением (1-амино-4-фторпиперидин-4-ил)метанола (5,6 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС  $(M+H)^+=149,2$

### **Стадия 4. Синтез трет-бутил-(4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)карбамата (5)**

Перемешивали смесь (1-амино-4-фторпиперидин-4-ил)метанола (5,6 г, 37,79 ммоль), Boc<sub>2</sub>O (16,50 г, 75,58 ммоль, 17,36 мл) и NaOH (6,05 г, 151,17 ммоль) в H<sub>2</sub>O (50 мл) и ТГФ (50 мл) при 25°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное

израсходование исходного вещества и пик (29%) с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и экстрагировали фильтрат EtOAc (30 мл x 6). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Растирали неочищенный продукт со смесью петролейный эфир:EtOAc = 10:1 (50 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа. Затем фильтровали смесь. Собирали осадок на фильтре и сушили в вакууме с получением трет-бутил-(4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)карбамата (1,2 г, 4,83 ммоль, выход 12,79%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M-56+H)<sup>+</sup>=193,1

#### 10 Стадия 5. Синтез трет-бутил-(4-фтор-4-формилпиперидин-1-ил)карбамата (6)

В раствор ДМСО (125,87 мг, 1,61 ммоль, 125,87 мкл) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли раствор хлорангидрида щавелевой кислоты (132,91 мг, 1,05 ммоль, 91,66 мкл) в ДХМ (5 мл) при -65°C. Перемешивали смесь при -65°C в течение 10 минут. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил-(4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)карбамата (0,2 г, 805,50 мкмоль) в ДХМ (5 мл) при -65°C. Перемешивали смесь при -65°C в течение 20 минут и по каплям добавляли ТЭА (407,54 мг, 4,03 ммоль, 560,57 мкл) при -65°C, и медленно нагревали полученную смесь до 20°C, и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества. Разбавляли смесь ДХМ (50 мл) и промывали солевым раствором (10 мл x 3), сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением трет-бутил-(4-фтор-4-формилпиперидин-1-ил)карбамата (180 мг, неочищенный) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M+H)<sup>+</sup>=247,3

#### 25 Стадия 6. Синтез трет-бутил-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)карбамата (7)

В раствор трет-бутил-(4-фтор-4-формилпиперидин-1-ил)карбамата (169,08 мг, 686,53 мкмоль), 3-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 343,27 мкмоль) в MeOH (10 мл) добавляли HOAc (10,31 мг, 171,63 мкмоль, 9,82 мкл) и перемешивали смесь при 25°C в течение 30 минут. Затем добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (43,14 мг, 686,53 мкмоль) и перемешивали смесь при 25°C еще 12 часов. Анализ ЖХМС показывал

полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь. Растворяли неочищенный продукт в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Отделяли органический слой и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали  
5 остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (4 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением трет-бутил-4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)карбамата (110 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на  
10 следующей стадии. MS (M+H)<sup>+</sup>=522,2

**Стадия 7. Синтез 3-(4-(4-((1-амино-4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (8)**

В раствор трет-бутил-4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)карбамата (110 мг, 210,89 мкмоль) в ДХМ  
15 (5 мл) добавляли ТФУК (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением 3-(4-(4-((1-амино-4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (112 мг, неочищенный, соль ТФУК) в  
20 виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS (M+H)<sup>+</sup> = 422,2.

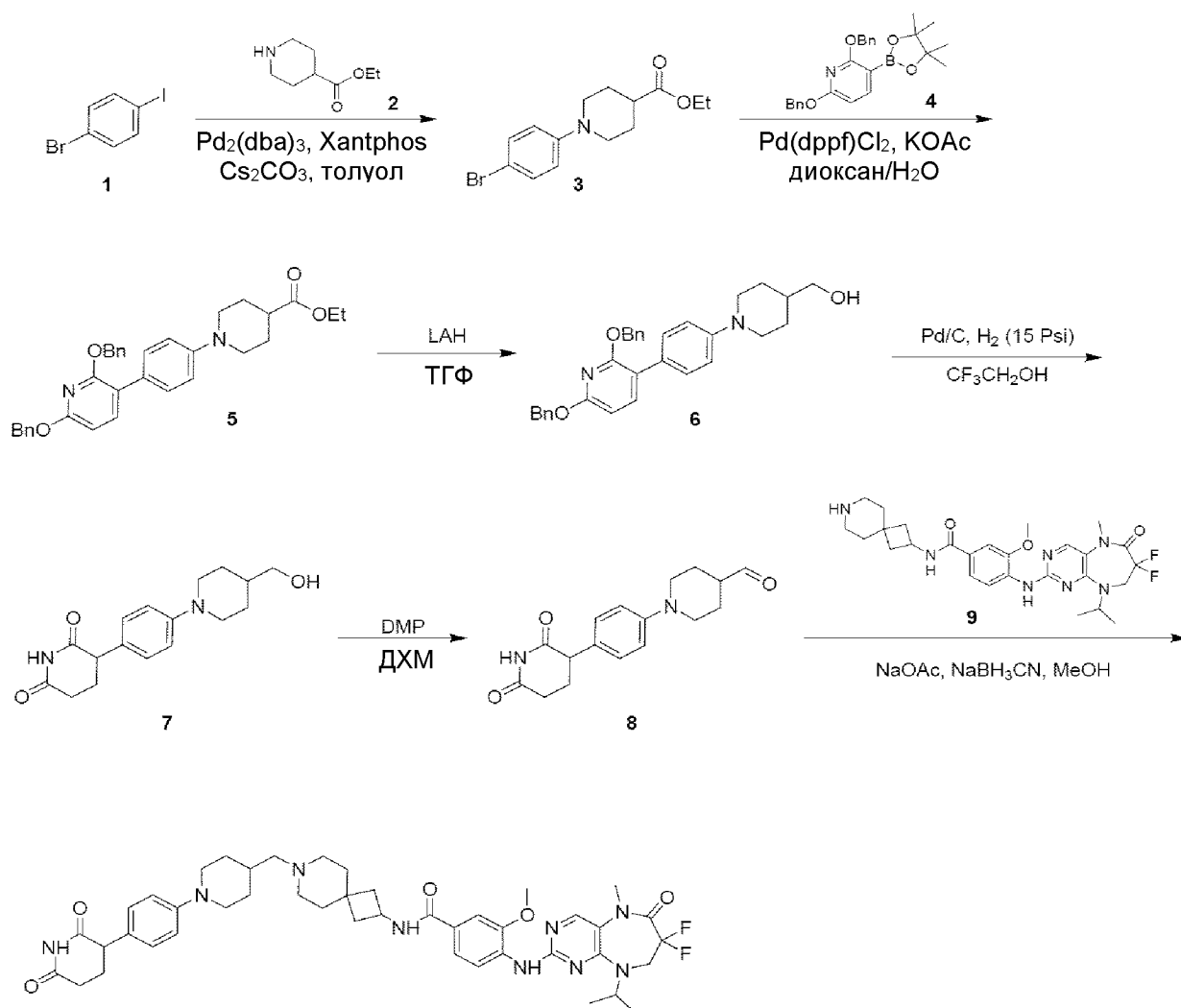
**Стадия 8. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 18)**  
25

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (95 мг, 225,44 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NATU (102,86 мг, 270,53 мкмоль) и DIPEA (87,41 мг, 676,32 мкмоль, 117,80 мкл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 10 минут.  
30 Затем добавляли 3-(4-(4-((1-амино-4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-

фторфенил)пиперидин-2,6-дион (108,65 мг, 202,90 мкмоль, соль ТФУК) и перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 3-(4-(4-((1-амино-4-фторпиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона и пик (~63%) с целевой массой. Концентрировали реакцию при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (4 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 60 мл/мин; элюент с 0~50% градиентом смесей метанол/EtOAc, 60 мл/мин), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>НСО<sub>3</sub>)-АСN]; В%: 39% - 69%, 9 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (23,9 мг, 28,39 мкмоль, выход 12,60%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=825,5

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,81 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 3,0, 8,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,07 - 6,93 (m, 3H), 4,94 - 4,82 (m, 1H), 4,04 (ушир. t, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (dd, *J* = 4,8, 11,8 Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,05 - 2,86 (m, 8H), 2,85 - 2,50 (m, 8H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 2,05 - 1,71 (m, 5H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

**Пример 19. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]diazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 19)**



Соединение 19

### Стадия 1. Синтез этил-1-(4-бромфенил)пиперидин-4-карбоксилата (3)

В раствор 1-бром-4-йодбензола (5 г, 17,67 ммоль) и этил-пиперидин-4-карбоксилата (2,50 г, 15,91 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (809,21 мг, 883,69 мкмоль),  
 5 Xantphos (613,58 мг, 1,06 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (17,28 г, 53,02 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Перемешивали смесь при  $90^\circ\text{C}$  в течение 2 часов в атмосфере  $\text{N}_2$ . Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~30% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением этил-1-(4-бромфенил)-  
 10

пиперидин-4-карбоксилата (1,7 г, 3,27 ммоль, выход 18,49%, чистота 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>= 312,3

**Стадия 2. Синтез этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)-пиперидин-4-карбоксилата (5)**

5 В раствор этил-1-(4-бромфенил)пиперидин-4-карбоксилата (1 г, 3,20 ммоль) и 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,20 г, 2,88 ммоль) в диоксане (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли KOAc (943,07 мг, 9,61 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (234,37 мг, 320,31 мкмоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал целевую массу.

10 Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении. Разбавляли остаток EtOAc (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~30% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением этил-1-(4-(2,6-

15 бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбоксилата (280 мг, 482,17 мкмоль, выход 15,05%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>= 523,5

**Стадия 3. Синтез (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метанола (6)**

20 В суспензию LiAlH<sub>4</sub> (14,52 мг, 382,68 мкмоль) в ТГФ (3 мл) по каплям добавляли раствор этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбоксилата (0,1 г, 191,34 мкмоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали реакцию смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Объединяли реакцию смесь с другой партией (в масштабе 0,18 г) для дальнейшей обработки. Гасили реакцию в объединенных смесях, добавляя H<sub>2</sub>O (0,4 мл), 15% водн. NaOH (0,4 мл)

25 и H<sub>2</sub>O (1,2 мл), разбавляли суспензию ТГФ (50 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метанола (250 мг, 520,19 мкмоль, выход 93,96%, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>= 481,5

**Стадия 4. Синтез 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (7)**

В раствор (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метанола (250 мг, 520,19 мкмоль) в  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (5 мл) добавляли Pd/C (55,36 мг, 52,02 мкмоль, чистота 10%) в атмосфере  $\text{N}_2$ . 3 раза дегазировали и продували  $\text{H}_2$  реакцию смесь, затем перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 16 часов в атмосфере  $\text{H}_2$  (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Фильтровали реакцию смесь. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (150 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.  $\text{MS (M+N)}^+ = 303,2$

**Стадия 5. Синтез 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (8)**

В раствор 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 330,72 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DMP (210,41 мг, 496,09 мкмоль). Перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Фильтровали реакцию смесь. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (100 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.

**Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 19)**

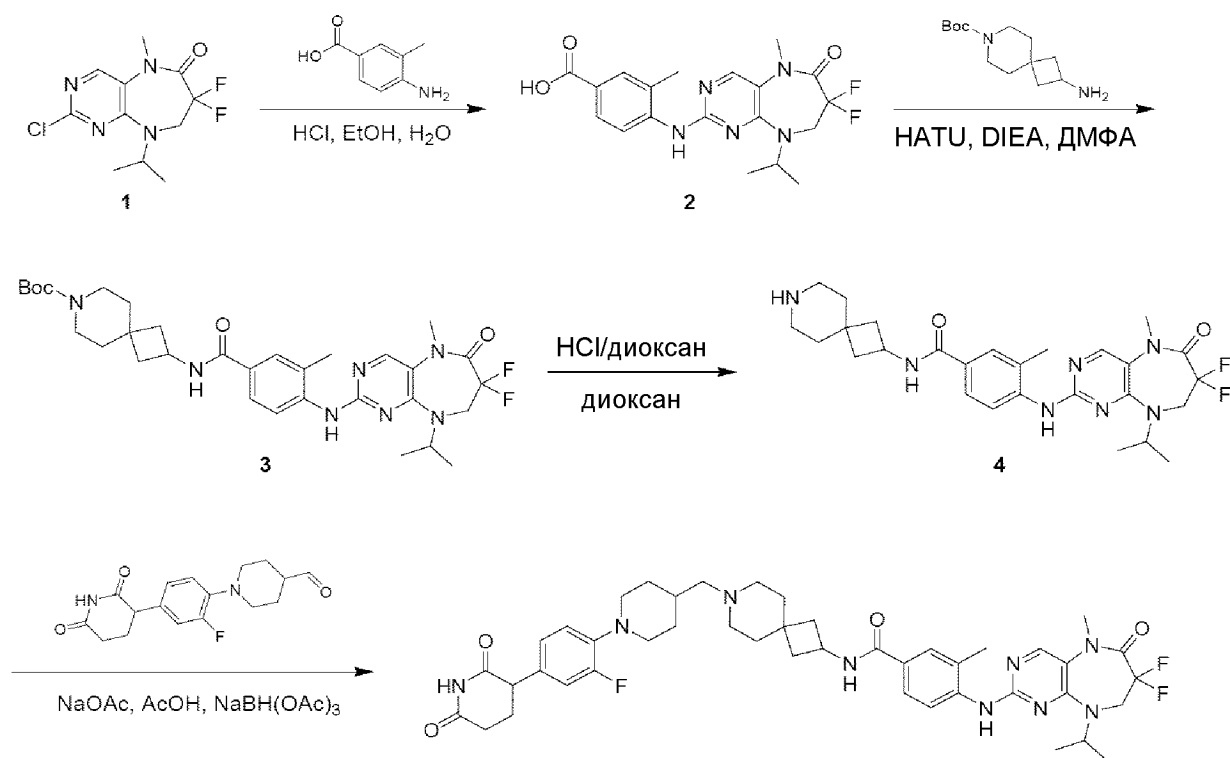
В раствор 1-[4-(2,6-диоксо-3-пиперидил)фенил]пиперидин-4-карбальдегида (50 мг, 166,47 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамид (77,25 мг, 133,18 мкмоль, соль HCl) и NaOAc (20,48 мг, 249,71 мкмоль). Перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Затем добавляли  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (52,31 мг, 832,36 мкмоль) при  $20^\circ\text{C}$  и перемешивали полученную смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Объединяли реакцию смесь с



другой партией (в масштабе 50 мг) для дальнейшей обработки. Концентрировали объединенные реакционные смеси при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир, до 0~100% смесей MeOH/EtOAc, 80 мл/мин), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; В%: 47% - 77%, 8 мин) с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (17,8 мг, 20,21 мкмоль, выход 12,14%, чистота 94%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 828,8

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,76 (ушир. d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 8,42 (ушир. d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,88 (td, *J* = 6,9, 13,4 Гц, 1H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 4,04 (ушир. t, *J* = 13,5 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (dd, *J* = 5,0, 10,8 Гц, 1H), 3,64 (ушир. d, *J* = 12,1 Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 3H), 2,45 - 2,41 (m, 1H), 2,31 - 2,06 (m, 9H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 4H), 1,68 - 1,49 (m, 5H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,21 - 1,11 (m, 2H).

**Пример 20. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метилбензамида (соединение 20)**



### Соединение 20

**Стадия 1. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метилбензойной кислоты (2)**

5 В смесь 2-хлор-7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-5,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-6-она (1 г, 3,44 ммоль) в EtOH (8 мл) и H<sub>2</sub>O (32 мл) добавляли HCl (12 М, 602,00 мкл) и 4-амино-3-метилбензойную кислоту (520,00 мг, 3,44 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь в вакууме для удаления EtOH, а затем  
10 фильтровали. Концентрировали осадок на фильтре в вакууме с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метилбензойной кислоты (620 мг, неочищенная) в виде желтого порошка. МС (M+H)<sup>+</sup>=406,3.

**Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метилбензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метилбензойной кислоты (200 мг, 493,34 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (281,38 мг, 740,01 мкмоль) и DIPEA (191,28 мг, 1,48 ммоль, 257,79 мкл), затем добавляли трет-бутил-2-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (130,43 мг, 542,68 мкмоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Разбавляли смесь водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage, 4 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 15~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 20 мл/мин) с получением трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метилбензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (230 мг, 359,08 мкмоль, выход 72,78%, чистота 98%) в виде оранжевого порошка. МС (M+H)<sup>+</sup> = 628,7

**Стадия 3. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метил-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (4)**

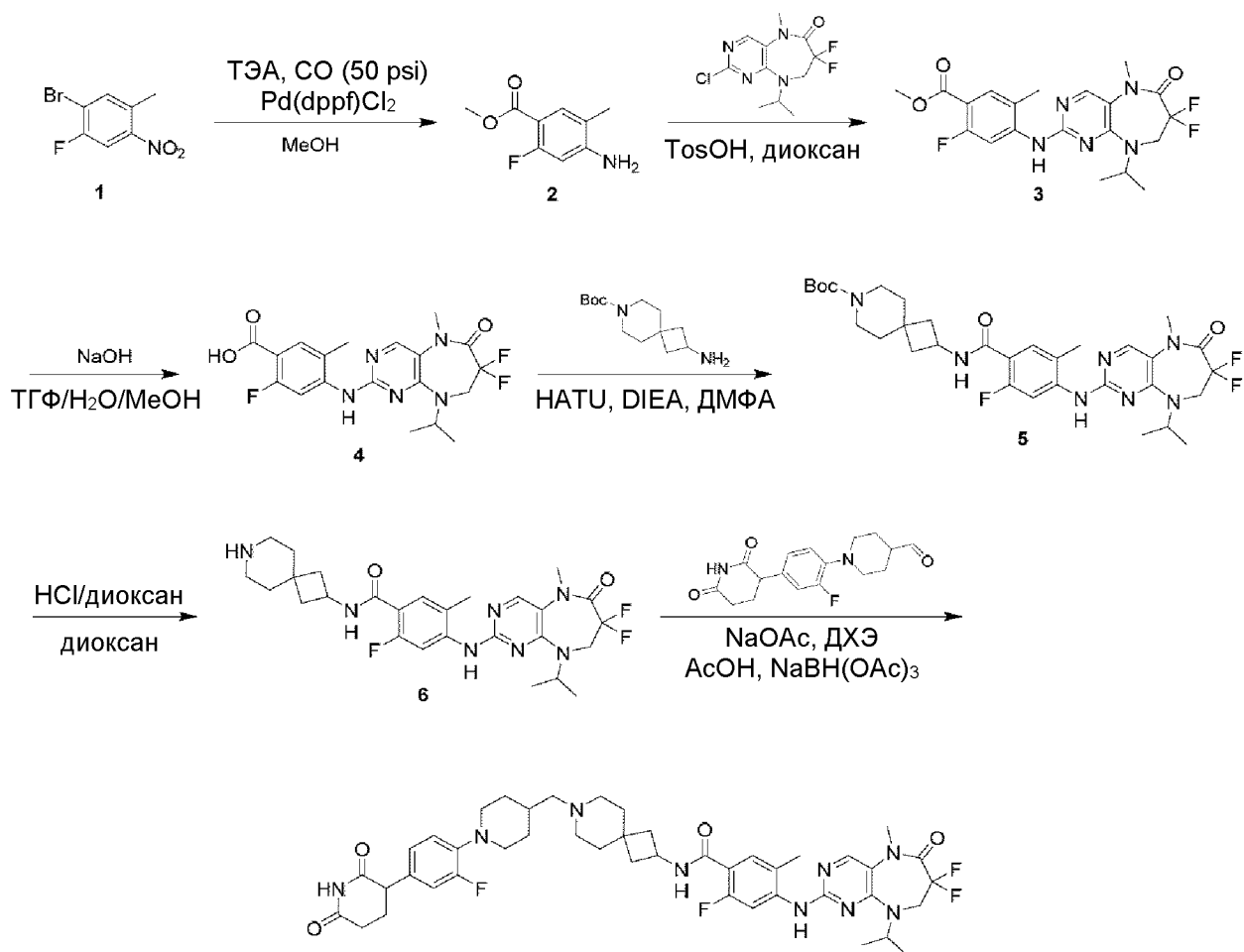
В раствор трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метилбензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (100 мг, 159,31 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 2 мл), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь в вакууме с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метил-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (110 мг, неочищенный, HCl) в виде белого порошка. МС (M+H)<sup>+</sup> = 528,3

**Стадия 4. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метилбензамида (соединение 20)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метил-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (100 мг, 177,28 мкмоль, HCl) в ДХЭ (2 мл) добавляли AcONa (14,54 мг, 177,28 мкмоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли 1-(4-  
5 (2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид (67,72 мг, 212,74 мкмоль) и AcOH (10,65 мг, 177,28 мкмоль, 10,14 мкл) и перемешивали в течение 0,5 часа. Затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (56,36 мг, 265,92 мкмоль). Перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 17 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Разбавляли смесь водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Сушили органический  
10 слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage, 4 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 4~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 20 мл/мин) с получением продукта, который дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм;  
15 подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 40%-70%, 9 мин) и лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метилбензамида (5,2 мг, 6,16 мкмоль, выход 3,47%, чистота 98,3%) в виде белого порошка. MS (M+H)<sup>+</sup>=830,4

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = ppm 10,82 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,58 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 0,86 Гц, 1H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,31 Гц, 1H), 6,91 - 7,06 (m, 3H), 4,68 - 4,83 (m, 1H), 4,34 - 4,47 (m, 1H), 3,99 (t, *J* = 13,57 Гц, 2H), 3,80 (dd, *J* = 11,92, 4,58 Гц, 1H), 3,33 - 3,31 (m, 5H), 2,59 - 2,70 (m, 4H), 2,32 - 2,34 (m, 1H), 2,33 - 2,31 (m, 4H), 2,20 - 2,26 (m, 2H), 2,10 - 2,19 (m, 5H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,74 - 1,84 (m, 4H), 1,50 - 1,65  
25 (m, 5H), 1,21 - 1,30 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,72 Гц, 6H).

**Пример 21. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-фтор-5-метилбензамида (соединение 21)**



Соединение 21

### Стадия 1. Синтез метил-4-амино-2-фтор-5-метилбензоата (2)

В раствор 1-бром-2-фтор-5-метил-4-нитробензола (1,5 г, 6,41 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (469,00 мг, 640,96 мкмоль) и ТЭА (1,95 г, 19,23 ммоль, 2,68 мл). 3 раза дегазировали смесь N<sub>2</sub>, затем через смесь барботировали CO. Перемешивали реакционную смесь в атмосфере CO (50 psi (345 кПа)) при 80°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Разбавляли смесь водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage, 4 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 4~50% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 15 мл/мин) с получением метил-4-амино-2-фтор-5-метилбензоата (300 мг, 1,56 ммоль, выход 24,27%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 184,1.

**Стадия 2. Синтез метил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензоата (3)**

В раствор метил-4-амино-2-фтор-5-метилбензоата (300 мг, 1,64 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 2-хлор-7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-5,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-6-он (476,09 мг, 1,64 ммоль) и TsOH.H<sub>2</sub>O (934,58 мг, 4,91 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Разбавляли смесь водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage, 4 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 20~98% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 20 мл/мин) с получением метил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензоата (190 мг, 395,28 мкмоль, выход 24,14%, чистота 91%) в виде желтого порошка. МС (M+H)<sup>+</sup> = 438,4

**Стадия 3. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензойной кислоты (4)**

В раствор метил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензоата (190 мг, 434,37 мкмоль) в H<sub>2</sub>O (3 мл), ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли NaOH (2 М, 1,52 мл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества. Концентрировали реакцию смесь в вакууме для удаления органических растворителей, затем доводили pH до 1~2 при помощи 1 н. HCl. Фильтровали полученную смесь. Концентрировали фильтрат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензойной кислоты (150 мг, неочищенная, Li) в виде желтого порошка. МС (M+H)<sup>+</sup> = 424,4

**Стадия 4. Синтез трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (5)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензойной кислоты (150 мг, 348,57 мкмоль, Li) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (198,81 мг, 522,86 мкмоль) и DIPEA (135,15 мг, 1,05 ммоль, 182,14 мкл), затем добавляли трет-бутил-2-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (92,15 мг, 383,43 мкмоль). Перемешивали смесь при 15°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Разбавляли смесь водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage, 4 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 4~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 25 мл/мин) с получением трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (240 мг, 334,51 мкмоль, выход 95,97%, чистота 90%) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 646,7

**Стадия 5. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метил-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (6)**

В раствор трет-бутил-2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (240 мг, 371,68 мкмоль) в диоксане (4 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь в вакууме с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метил-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (220 мг, неочищенный, HCl) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=546,3

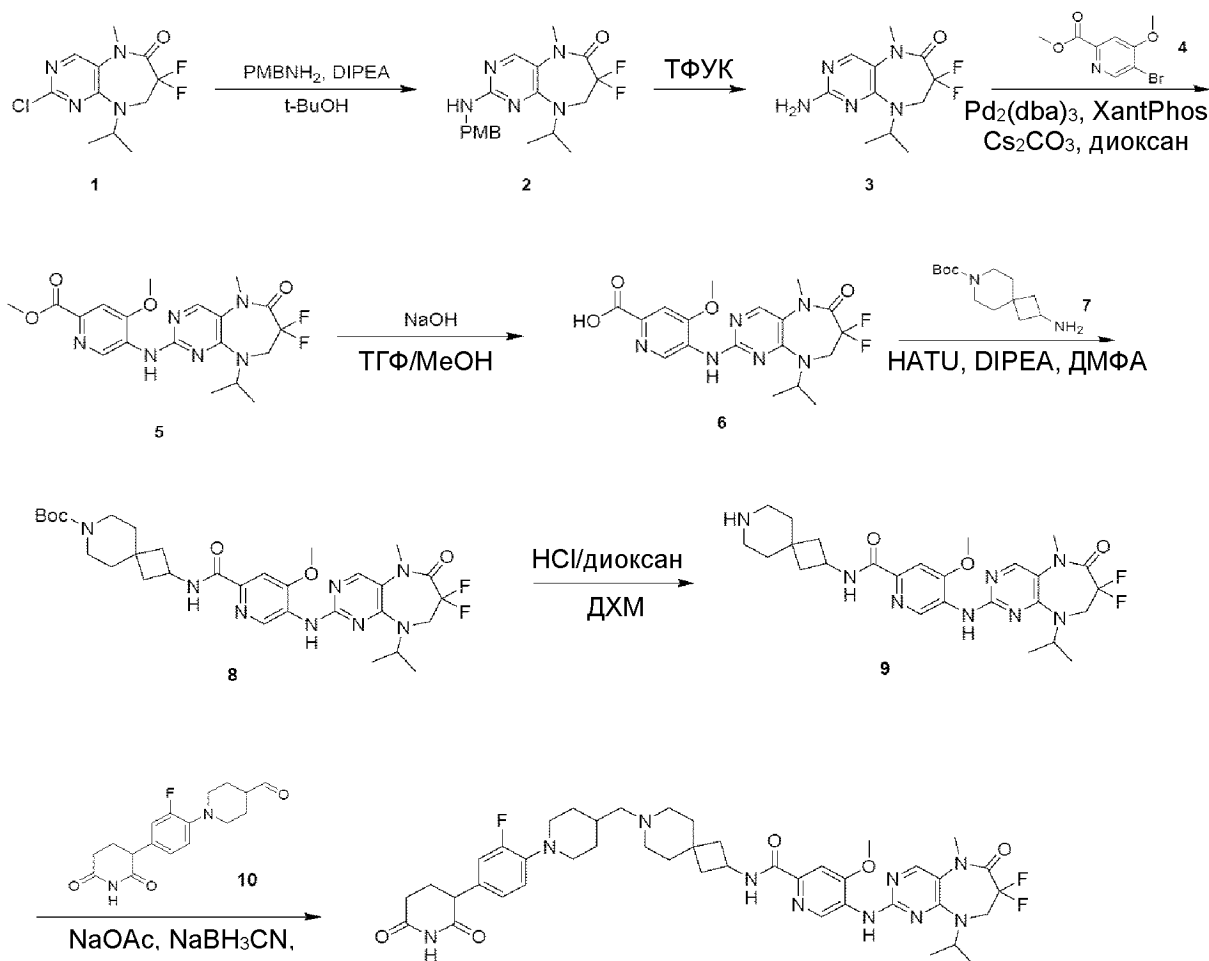
**Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-фтор-5-метилбензамида (соединение 21)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метил-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (220 мг, 377,97 мкмоль, HCl) в ДХЭ (2 мл) добавляли NaOAc (37,21 мг, 453,56 мкмоль) и перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид (144,39 мг, 453,56 мкмоль), AcOH (11,35 мг, 188,98 мкмоль, 10,81 мкл) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (120,16 мг, 566,95 мкмоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 15,5 часа. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Разбавляли смесь водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage, 4 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 4~98% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 20 мл/мин) с получением целевого продукта, который дополнительно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 40%-70%, 9 мин) и лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-фтор-5-метилбензамида (24,3 мг, 27,00 мкмоль, выход 7,14%, чистота 94,2%) в виде белого порошка. МС (M+H)<sup>+</sup>=848,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,34, 2,57 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 - 7,89 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,31 Гц, 1H), 6,92 - 7,04 (m, 3H), 4,85 (dt, *J* = 13,24, 6,65 Гц, 1H), 4,31 - 4,41 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 13,57 Гц, 2H), 3,80 (dd, *J* = 11,80, 4,71 Гц, 1H), 3,30 - 3,33 (m, 5H), 2,54 - 2,71 (m, 4H), 2,32 - 2,35 (m, 1H), 2,26-2,29 (m, 4H), 2,21 - 2,25 (m, 2H), 2,10 - 2,18 (m, 5H), 1,95 - 2,02 (m, 1H), 1,73 - 1,81 (m, 4H), 1,49 - 1,64 (m, 5H), 1,23 - 1,30 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,72 Гц, 6H).

**Пример 22. Синтез 5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-4-метоксипиколинамида (соединение 22)**





Соединение 22

**Стадия 1. Синтез 7,7-дифтор-9-изопропил-2-((4-метоксибензил)амино)-5-метил-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-6-она (2)**

В раствор 2-хлор-7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[4,5-b][1,4] diaзепин-6-она (2 г, 6,88 ммоль) в t-BuOH (20 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (943,79 мг, 6,88 ммоль, 890,37 мкл), DIPEA (1,78 г, 13,76 ммоль, 2,40 мл), перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Растирали остаток со смесью МТБЭ : EtOAc = 1:1 (10 мл) при 15°C в течение 10 минут с получением 7,7-дифтор-9-изопропил-2-((4-метоксибензил)амино)-5-метил-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[4,5-b][1,4]diazепин-6-она (1,9 г, 4,85 ммоль, выход 70,55%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=392,0

**Стадия 2. Синтез 2-амино-7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-6-она (3)**

Перемешивали смесь 7,7-дифтор-9-изопропил-2-((4-метоксибензил)амино)-5-метил-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-6-она (1,9 г, 4,85 ммоль) в 5 ТФУК (10 мл) при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь в вакууме для удаления основной части растворителя. Разбавляли остаток EtOAc (30 мл), промывали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл X 2), сушили органическую фазу над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 50~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 40 мл/мин) с получением 2-амино-7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-6-она (1 г, 3,65 ммоль, выход 75,56%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=272,0

15 **Стадия 3. Синтез метил-5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метоксипиридината (5)**

В раствор 2-амино-7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-6-она (500 мг, 1,84 ммоль) и метил-5-бром-4-метоксипиридината (453,54 мг, 1,84 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 20 (168,79 мг, 184,32 мкмоль), Xantphos (106,65 мг, 184,32 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,80 г, 5,53 ммоль) и 3 раза дегазировали и продували N<sub>2</sub> полученную смесь, а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 25 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 50~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением метил-5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метоксипиридината (630 мг, 1,37 ммоль, выход 74,40%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=437,1

**Стадия 4. Синтез 5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метоксипиколиновой кислоты (6)**

В раствор метил-5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метоксипиколината (200 мг, 458,28 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли NaOH (2 М, 2 мл), перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой содержащего воду продукта. Доводили смесь до pH = 2 при помощи HCl (12 М) и концентрировали в вакууме при 70°C с получением 5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метоксипиколиновой кислоты (190 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=423,2

**Стадия 5. Синтез трет-бутил-2-(5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метоксипиколинамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (8)**

В раствор 5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метоксипиколиновой кислоты (190 мг, 449,83 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (256,56 мг, 674,74 мкмоль), DIPEA (290,68 мг, 2,25 ммоль, 391,76 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли трет-бутил-2-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (108,11 мг, 449,83 мкмоль), перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь водой (15 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл X 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 20~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 40 мл/мин) с получением трет-бутил-2-(5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метоксипиколинамидо)-7-

азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (280 мг, 356,13 мкмоль, выход 79,17%, чистота 82%) в виде желтого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=645,4

**Стадия 6. Синтез 5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиколинамида (9)**

В раствор трет-бутил-2-(5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метоксипиколинамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (150 мг, 232,66 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 2 мл), перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь в вакууме с получением 5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиколинамида (130 мг, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=545,3

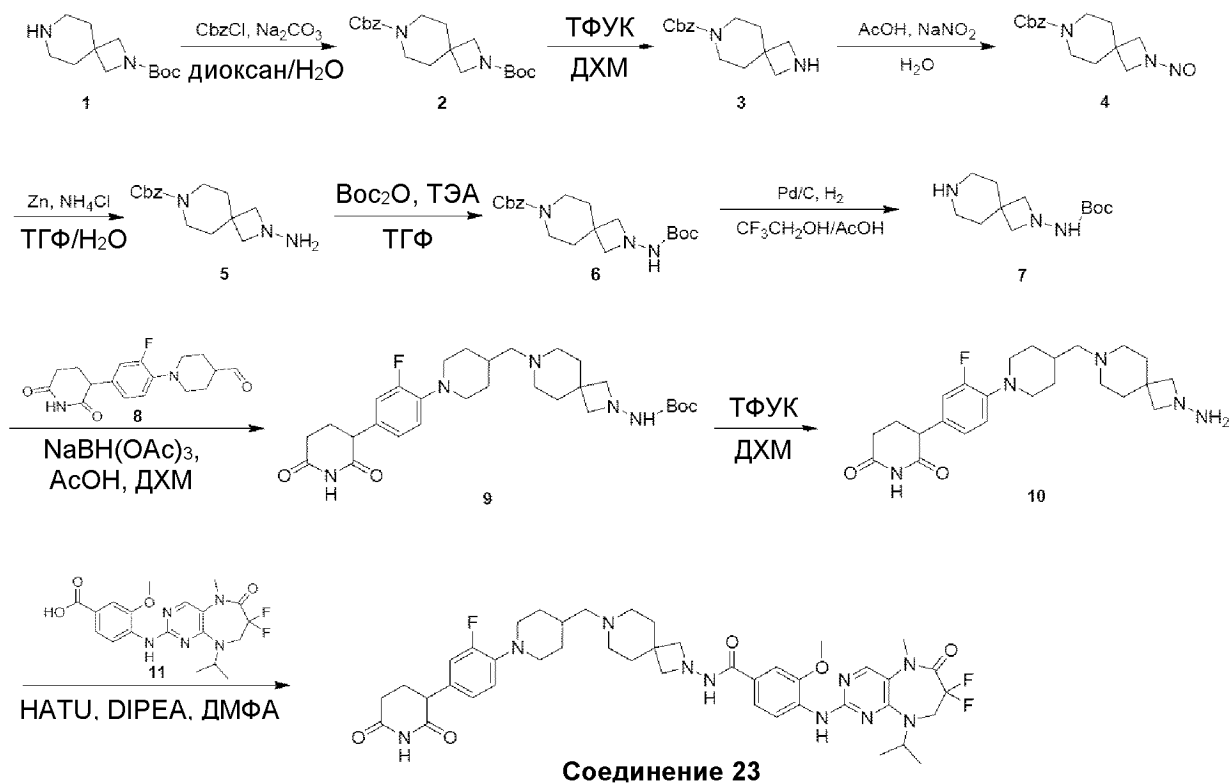
**Стадия 7. Синтез 5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-4-метоксипиколинамида (соединение 22)**

В раствор 5-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-4-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиколинамида (130 мг, неочищенный, HCl) в ДХЭ (2 мл) добавляли 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид (85,47 мг, 268,48 мкмоль) и NaOAc (27,53 мг, 335,60 мкмоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Затем в смесь добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (237,32 мг, 1,12 ммоль) при 25°C, перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 15 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Гасили реакцию, добавляя NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл X 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, ДХМ:MeOH = 9:1) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза:

[вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-АСN]; В%: 43%-78%, 8 мин). Лиофилизировали элюат с получением 5-  
 ((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
 б][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-  
 пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-4-метоксипиколинамида (43,4 мг,  
 5 50,22 мкмоль, выход 22,45%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. МС  
 (M+H)<sup>+</sup>=847,5

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ = 10,81 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,3 Гц, 1H),  
 8,23 - 8,17 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 3H), 4,88 - 4,74 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H),  
 4,09 - 3,93 (m, 5H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 3H),  
 10 2,49 - 2,41 (m, 2H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 2,24 - 2,17 (m, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m,  
 1H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,68 - 1,51 (m, 5H), 1,30 - 1,14 (m, 8H).

**Пример 23. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-  
 тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-б][1,4]diazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-  
 диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,7-  
 15 diaзаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 23)**



**Стадия 1. Синтез 7-бензил-2-(трет-бутил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилата (2)**

В раствор трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (10 г, 44,19 ммоль) в диоксане (100 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,05 г, 132,56 ммоль) и CbzCl (9,05 г, 53,02 ммоль, 7,54 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (40%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~20% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением 7-бензил-2-(трет-бутил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилата (17,1 г, 40,33 ммоль, выход 91,26%, чистота 85%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=361,4

**Стадия 2. Синтез бензил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3)**

В раствор 7-бензил-2-(трет-бутил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилата (10 г, 23,58 ммоль, чистота 85%) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУК (13,44 г, 117,91 ммоль, 8,73 мл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 13 часов. Анализ ЖХМС показывал следовые количества оставшегося исходного вещества и пик (71%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением бензил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (8,9 г, неочищенный, соль ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=261,1

**Стадия 3. Синтез бензил-2-нитрозо-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4)**

В раствор бензил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (8,9 г, 34,19 ммоль) в H<sub>2</sub>O (100 мл) добавляли NaNO<sub>2</sub> (7,08 г, 102,56 ммоль) при 0°C, затем по каплям добавляли AcOH (8,21 г, 136,75 ммоль, 7,82 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 4 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (75%) с целевой массой. В полученную реакционную смесь добавляли насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (80 мл) при 0°C, доводя до pH = 8, и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Сушили

объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бензил-2-нитрозо-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (9,4 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+N)<sup>+</sup>=290,4

#### Стадия 4. Синтез бензил-2-амино-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (5)

5 В раствор бензил-2-нитрозо-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (9,4 г, 32,49 ммоль) в ТГФ (200 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли NH<sub>4</sub>Cl (6,95 г, 129,96 ммоль) при 0°C, затем медленно добавляли Zn (8,50 г, 129,96 ммоль) при 0°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:EtOAc = 1:1) показывал полное израсходование исходного вещества, образовывалось одно крупное  
10 новое пятно. Разбавляли реакцию смесь ТГФ (400 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением бензил-2-амино-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (9 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+N)<sup>+</sup>=276,4

#### 15 Стадия 5. Синтез бензил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (6)

В раствор бензил-2-амино-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (8,9 г, 32,32 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли ТЭА (9,81 г, 96,97 ммоль, 13,50 мл) и (Вос)<sub>2</sub>О (10,58 г, 48,48 ммоль, 11,14 мл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал наличие 8% оставшегося исходного вещества  
20 и пик (47%) с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~33% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением бензил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (6,4 г, 17,05 ммоль, выход 52,74%) в виде желтого  
25 маслянистого вещества. МС (M+N)<sup>+</sup>=376,4

#### Стадия 6. Синтез трет-бутил-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (7)

В раствор бензил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,4 г, 9,06 ммоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (50 мл) и AcOH (5 мл) добавляли Pd/C (1 г, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>.

Перемешивали смесь при 20°C в течение 12 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (150 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением трет-бутил-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (2,8 г, неочищенный, соль HOAC) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=242,2

**Стадия 7. Синтез трет-бутил-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (9)**

В раствор 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (600 мг, 1,88 ммоль) и трет-бутил-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (1,14 г, 3,77 ммоль, соль HOAC) в ДХМ (10 мл) добавляли AcOH (113,18 мг, 1,88 ммоль, 107,79 мкл), затем медленно добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,20 г, 5,65 ммоль) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (55%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Промывали объединенные органические слои насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (20 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением трет-бутил-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (622 г, 1,14 ммоль, выход 60,70%) в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=544,4

**Стадия 8. Синтез 3-(4-(4-((2-амино-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (10)**

В раствор трет-бутил-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (622 мг, 1,14 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУК (652,25 мг, 5,72 ммоль, 423,54 мкл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением 3-(4-(4-((2-амино-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-



ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (638 мг, неочищенный, соль ТФУК) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=444,4

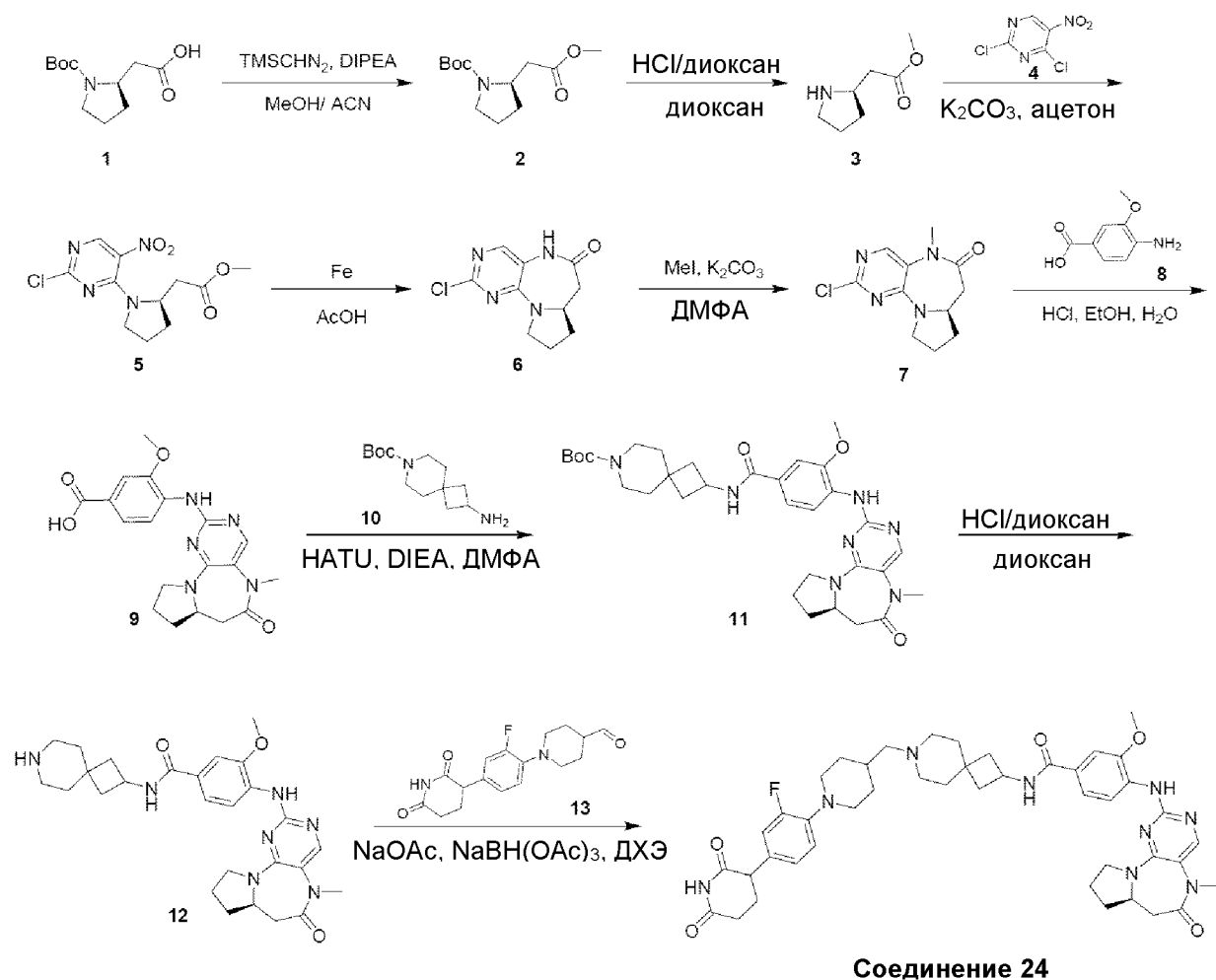
**Стадия 9. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 23)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (450 мг, 1,07 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли НАТУ (446,64 мг, 1,17 ммоль) и DIPEA (276,03 мг, 2,14 ммоль, 372,01 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут и добавляли раствор 3-(4-(4-((2-амино-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (625,20 мг, 1,12 ммоль, соль ТФУК) в ДМФА (4 мл) с DIPEA (414,05 мг, 3,20 ммоль, 558,01 мкл), и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (44%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (25 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением продукта А (426 мг) и продукта В (207 мг). Растирали продукт А со смешанным раствором (10 мл, EtOAc : метанол = 10:1) при 20°C в течение 12 часов и фильтровали. Сушили осадок на фильтре в вакууме с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (291,1 мг, 332,37 мкмоль, выход 31,12%, чистота 96,7%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=847,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,81 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,30 (ушир. d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,03 - 6,91 (m, 3H), 4,87 (td, J = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 4,03 (ушир. t, J = 13,5 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (dd, J = 4,7, 11,6 Гц, 1H), 3,61 - 3,45 (m, 4H), 3,33 - 3,25 (m, 5H), 2,65 - 2,56 (m, 3H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 3H), 2,19

(ушир.dd,  $J = 3,6, 12,6$  Гц, 1H), 2,13 (ушир.d,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 1,99 (td = 4,3, 8,7 Гц, 1H), 1,86 - 1,53 (m, 8H), 1,24 (d,  $J = 6,6$  Гц, 8H).

**Пример 24. Синтез N-(7-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метокси-4-(((R)-5-метил-6-оксо-6,7,7а,8,9,10-гексагидро-5H-пиримидо[5,4-b]пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-2-ил)амино)бензамида (соединение 24)**



**Стадия 1. Синтез трет-бутил-(R)-2-(2-метокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (2)**

10 В раствор (R)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (3 г, 13,08 ммоль) и DIPEA (1,86 г, 14,39 ммоль, 2,51 мл) в MeOH (50 мл) и MeCN (50 мл) добавляли TMSCHN<sub>2</sub> (2 М, 13,08 мл) при 0°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Концентрировали реакционную смесь

при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~30% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением трет-бутил-(R)-2-(2-метокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (2 г, 7,81 ммоль, выход 59,68%, чистота 95%) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M-100+H)<sup>+</sup> = 144,3

### **Стадия 2. Синтез метил-(R)-2-(пирролидин-2-ил)ацетата (3)**

В раствор трет-бутил-(R)-2-(2-метокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (2 г, 8,22 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 10 мл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением метил-(R)-2-(пирролидин-2-ил)ацетата (1,5 г, неочищенный, соль HCl) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 144,1

### **Стадия 3. Синтез метил-(R)-2-(1-(2-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)ацетата (5)**

В раствор 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (1,78 г, 9,18 ммоль) и метил-(R)-2-(пирролидин-2-ил)ацетата (1,5 г, 8,35 ммоль, соль HCl) в ацетоне (30 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,92 г, 50,10 ммоль) при 0°C, перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (50 мл) и доводили до pH = 8, добавляя HCl (1 М), затем экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~40% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением метил-(R)-2-(1-(2-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)ацетата (2,4 г, 7,98 ммоль, выход 95,59%, чистота 100%) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 301,0

### **Стадия 4. Синтез (R)-2-хлор-7а,8,9,10-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-в]пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-6(7H)-она (6)**

В раствор метил-(R)-2-(1-(2-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)пирролидин-2-ил)ацетата (2,4 г, 7,98 ммоль) в HOAc (20 мл) добавляли Fe (2,23 г, 39,91 ммоль),

перемешивали суспензию при 60°C в течение 4 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (100 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 50~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением (R)-2-хлор-7а,8,9,10-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-6(7Н)-она (1,3 г, 5,45 ммоль, выход 69,09%, чистота 96%) в виде красного твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>= 239,1

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 9,76 (ушир. s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,99 (dt, *J* = 5,6, 9,9 Гц, 1H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 2,83 (dd, *J* = 10,1, 14,9 Гц, 1H), 2,60 (ушир. d, *J* = 14,9 Гц, 1H), 2,18 (td, *J* = 5,7, 11,6 Гц, 1H), 1,94 (td, *J* = 6,1, 12,1 Гц, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 1H).

**Стадия 5. Синтез (R)-2-хлор-5-метил-7а,8,9,10-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-6(7Н)-она (7)**

В раствор (R)-2-хлор-7а,8,9,10-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-6(7Н)-она (1,3 г, 5,45 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,51 г, 10,89 ммоль) и MeI (850,42 мг, 5,99 ммоль), перемешивали суспензию при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением (R)-2-хлор-5-метил-7а,8,9,10-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-6(7Н)-она (0,95 г, 3,61 ммоль, выход 66,26%, чистота 96%) в виде серого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>= 253,3

**Стадия 6. Синтез (R)-3-метокси-4-((5-метил-6-оксо-6,7,7а,8,9,10-гексагидро-5Н-пиримидо[5,4-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)бензойной кислоты (9)**

В раствор (R)-2-хлор-5-метил-7а,8,9,10-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-  
b]пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-6(7Н)-она (0,85 г, 3,36 ммоль) и 4-амино-3-  
метоксибензойной кислоты (787,19 мг, 4,71 ммоль) в EtOH (2 мл) и H<sub>2</sub>O (8 мл) добавляли  
HCl (12 М, 560,61 мкл), перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС  
5 показывал целевую массу. Концентрировали реакционную смесь при пониженном  
давлении. Растирали остаток со смешанным растворителем (EtOAc:ACN:EtOH:DMFA =  
30:15:15:5, 5 мл) в течение 10 минут, фильтровали суспензию и промывали осадок на  
фильтре смешанным растворителем (EtOAc:ACN:EtOH:DMFA = 30:15:15:5, 3 мл).  
Собирали и сушили осадок на фильтре с получением (R)-3-метокси-4-((5-метил-6-оксо-  
10 6,7,7а,8,9,10-гексагидро-5Н-пиримидо[5,4-b]пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-  
бензойной кислоты (1,3 г, 2,95 ммоль, выход 87,70%, чистота 87%) в виде светло-  
коричневого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=384,4

**Стадия 7. Синтез трет-бутил-(R)-2-(3-метокси-4-((5-метил-6-оксо-6,7,7а,8,9,10-  
гексагидро-5Н-пиримидо[5,4-b]пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-2-ил)амино)бензамидо)-  
15 7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (11)**

Перемешивали раствор (R)-3-метокси-4-((5-метил-6-оксо-6,7,7а,8,9,10-гексагидро-  
5Н-пиримидо[5,4-b]пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-2-ил)амино)бензойной кислоты (500 мг,  
1,30 ммоль), NATU (743,80 мг, 1,96 ммоль) и DIPEA (505,65 мг, 3,91 ммоль, 681,46 мкл в  
DMFA (10 мл) при 20°C в течение 20 минут, затем добавляли трет-бутил-2-амино-7-  
20 азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (344,78 мг, 1,43 ммоль) и перемешивали полученную  
смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Разбавляли  
реакционную смесь H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Промывали  
объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-  
25 хроматографии на силикагеле (ISCO; 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом  
кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир до  
0~100% смесей MeOH/EtOAc, 80 мл/мин) с получением трет-бутил-(R)-2-(3-метокси-4-((5-  
метил-6-оксо-6,7,7а,8,9,10-гексагидро-5Н-пиримидо[5,4-b]пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-2-  
ил)амино)бензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 878,28 мкмоль, выход  
30 67,35%, чистота 76%) в виде коричневого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=606,6.

**Стадия 8. Синтез (R)-3-метокси-4-((5-метил-6-оксо-6,7,7а,8,9,10-гексагидро-5Н-пиримидо[5,4-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (12)**

В раствор трет-бутил-(R)-2-(3-метокси-4-((5-метил-6-оксо-6,7,7а,8,9,10-гексагидро-5Н-пиримидо[5,4-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)бензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 1,16 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 2 мл), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением (R)-3-метокси-4-((5-метил-6-оксо-6,7,7а,8,9,10-гексагидро-5Н-пиримидо[5,4-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (600 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=506,5

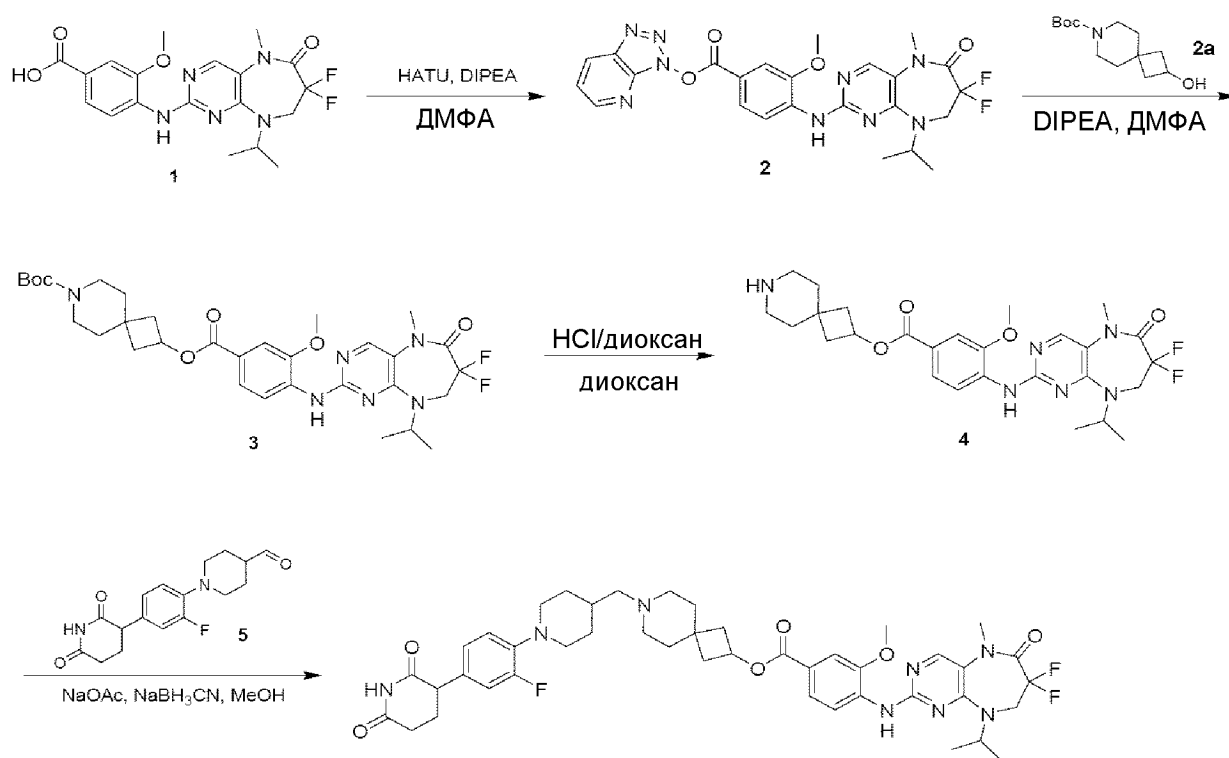
**Стадия 9. Синтез N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метокси-4-(((R)-5-метил-6-оксо-6,7,7а,8,9,10-гексагидро-5Н-пиримидо[5,4-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-бензамида (соединение 24)**

В раствор 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (50 мг, 157,06 мкмоль) в ДХЭ (2 мл) добавляли (R)-3-метокси-4-((5-метил-6-оксо-6,7,7а,8,9,10-гексагидро-5Н-пиримидо[5,4-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамид (85,14 мг, 157,06 мкмоль, соль HCl) и NaOAc (19,33 мг, 235,60 мкмоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (166,44 мг, 785,32 мкмоль) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир до 0~100% смесей MeOH/EtOAc, 80 мл/мин), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (МК) - ACN]; В%: 5% - 35%, 10 мин) с получением N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метокси-4-(((R)-5-метил-6-оксо-6,7,7а,8,9,10-гексагидро-5Н-пиримидо[5,4-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин-2-

ил)амино)бензамида (18,3 мг, 20,92 мкмоль, выход 13,32%, чистота 95%, 0,5 МК) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=808,6

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>Cl) δ = 8,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,01 (ушир.s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 (ушир.s, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 3H), 6,21 (ушир.d, J = 7,2 Гц, 1H), 5 4,60 - 4,51 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 5H), 3,74 - 3,67 (m, 2H), 3,45 (ушир.d, J = 12,1 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,80 - 2,57 (m, 11H), 2,56 - 2,40 (m, 5H), 2,30 - 2,20 (m, 3H), 2,10 (td, J = 6,3, 12,5 Гц, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 4H), 1,80 - 1,72 (m, 4H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 2H).

**Пример 25. Синтез 7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоата (соединение 25)**



**Соединение 25**

**Стадия 1. Синтез 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиримидин-3-ил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]diazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоата (2)**

15

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (0,5 г, 1,19 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (541,38 мг, 1,42 ммоль) и DIPEA (460,04 мг, 3,56 ммоль, 620,00 мкл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой. Выливали смесь в солевой раствор (80 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 5). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Обработывали неочищенный продукт МТБЭ (20 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа. Затем фильтровали смесь. Собирали и сушили осадок на фильтре с получением 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоата (0,6 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M+N)<sup>+</sup> = 540,2

**Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-((4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоил)-окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3)**

Перемешивали смесь 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоата (0,6 г, 1,11 ммоль), трет-бутил-2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (268,39 мг, 1,11 ммоль) и DIPEA (718,67 мг, 5,56 ммоль, 968,56 мкл) в ДМФА (10 мл) при 80°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (19%) с целевой массой. Выливали смесь в солевой раствор (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~50% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 60 мл/мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150x40 мм x 15 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 68%-98%, 10 мин), и лиофилизировали с получением трет-бутил-2-((4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-



оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоил)окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,15 г, 232,66 мкмоль, выход 20,92%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 645,5

**Стадия 3. Синтез 7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоата (4)**

В раствор трет-бутил-2-((4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоил)окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,15 г, 232,66 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 15,00 мл) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой. Концентрировали смешанный раствор при пониженном давлении с получением 7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоата (0,15 г, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M+H)<sup>+</sup> = 545,3

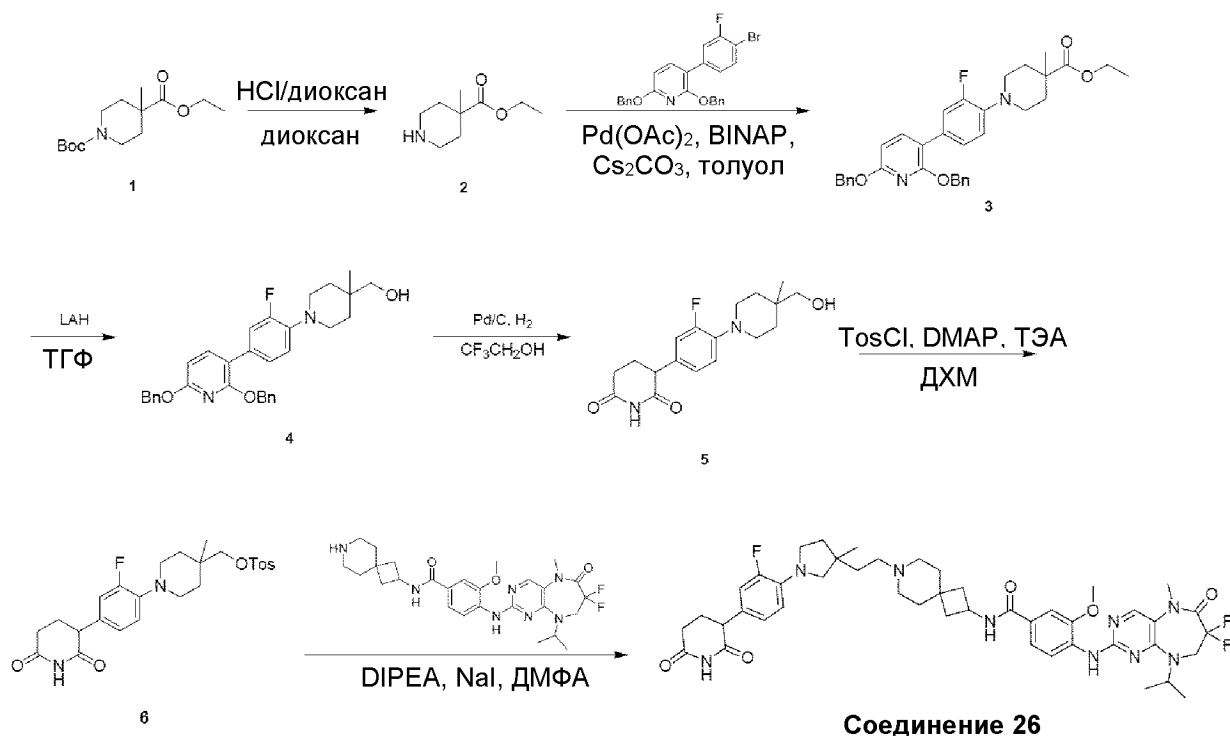
**Стадия 4. Синтез 7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоата (соединение 25)**

Перемешивали смесь 7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоата (145 мг, 249,55 мкмоль, HCl) и NaOAc (20,47 мг, 249,55 мкмоль) в MeOH (2 мл) при 25°C в течение 20 минут. В смесь добавляли 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид (111,22 мг, 349,37 мкмоль) и AcOH (14,99 мг, 249,55 мкмоль, 14,27 мкл) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 30 минут. В реакционную смесь добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (47,04 мг, 748,64 мкмоль) при 25°C, перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (~40%) с целевой массой. Концентрировали реакционный раствор для удаления органического растворителя. Растворяли неочищенный

продукт в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и HCl (20 мл, 0,2M), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 x 50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 57%-87%, 5 10 мин) и лиофилизировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 19%-49%, 10 мин) и лиофилизировали с получением 7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-10 5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензоата (92,1 мг, 106,96 мкмоль, выход 42,86%, чистота 99%, 0,12 МК) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=847,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,80 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 0,12H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 1,4, 8,6 Гц, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,05 - 6,87 (m, 3H), 5,13 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,89 (q, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,04 (t, *J* = 13,4 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 15 3,79 (dd, *J* = 5,0, 11,7 Гц, 1H), 3,32 - 3,23 (m, 5H), 2,70 - 2,57 (m, 3H), 2,40 - 2,07 (m, 10H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,88 (dd, *J* = 6,8, 12,5 Гц, 2H), 1,77 (d, *J* = 12,8 Гц, 2H), 1,68 - 1,55 (m, 5H), 1,29 - 1,15 (m, 8H).

**Пример 26. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-(2-(1-(4-(2,6-20 диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил)этил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 26)**



### Стадия 1. Синтез этил-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (2)

В раствор 1-(трет-бутил)-4-этил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (1 г, 3,69 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 921,31 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой, концентрировали смесь в вакууме с получением этил-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (2,2 г, неочищенный, соль HCl) в виде белого порошка. МС (M+H)<sup>+</sup>=172,1

### Стадия 2. Синтез этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (3)

В раствор этил-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (0,5 г, неочищенный, соль HCl) и 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиперидина (1,86 г, 2,41 ммоль, чистота 60%) в толуоле (20 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,35 г, 7,22 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (81,07 мг, 361,10 мкмоль) и BINAP (449,70 мг, 722,21 мкмоль), перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал целевую массу, разбавляли смесь водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage, 25 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния

SepaFlash, элюент с 4~25% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 20 мл/мин) с получением **этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата** (1,1 г, 1,71 ммоль, выход 70,85%, чистота 86%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=555,3

5           **Стадия 3. Синтез (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-метилпиперидин-4-ил)метанола (4)**

В раствор **этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата** (1,1 г, 1,98 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (105,38 мг, 2,78 ммоль) при 0°C, перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Гасили реакцию H<sub>2</sub>O (0,2 мл), NaOH (15%, 0,2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл), затем фильтровали и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением **(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-метилпиперидин-4-ил)метанола** (1 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>= 513,3

15           **Стадия 4. Синтез 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (5)**

В раствор **(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-метилпиперидин-4-ил)метанола** (1 г, 1,95 ммоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (4 мл) добавляли Pd/C (2,69 г, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>, 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>, затем перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 16 часов под давлением 15 psi (103 кПа) H<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат в вакууме с получением **3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона** (620 мг, неочищенный) в виде серого порошка. МС (M+H)<sup>+</sup>=335,1

25           **Стадия 5. Синтез (1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-метилпиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (6)**

В раствор **3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-ил)фенил)-пиперидин-2,6-диона** (200 мг, 598,11 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TosCl (171,04 мг, 897,17 мкмоль) и ТЭА (181,57 мг, 1,79 ммоль, 249,75 мкл), затем DMAP (14,61 мг,

119,62 мкмоль), перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой, разбавляли смесь водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage, 4 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 4~51% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 20 мл/мин) с получением (1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-метилпиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (60 мг, 110,53 мкмоль, выход 18,48%, чистота 90%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=489,2

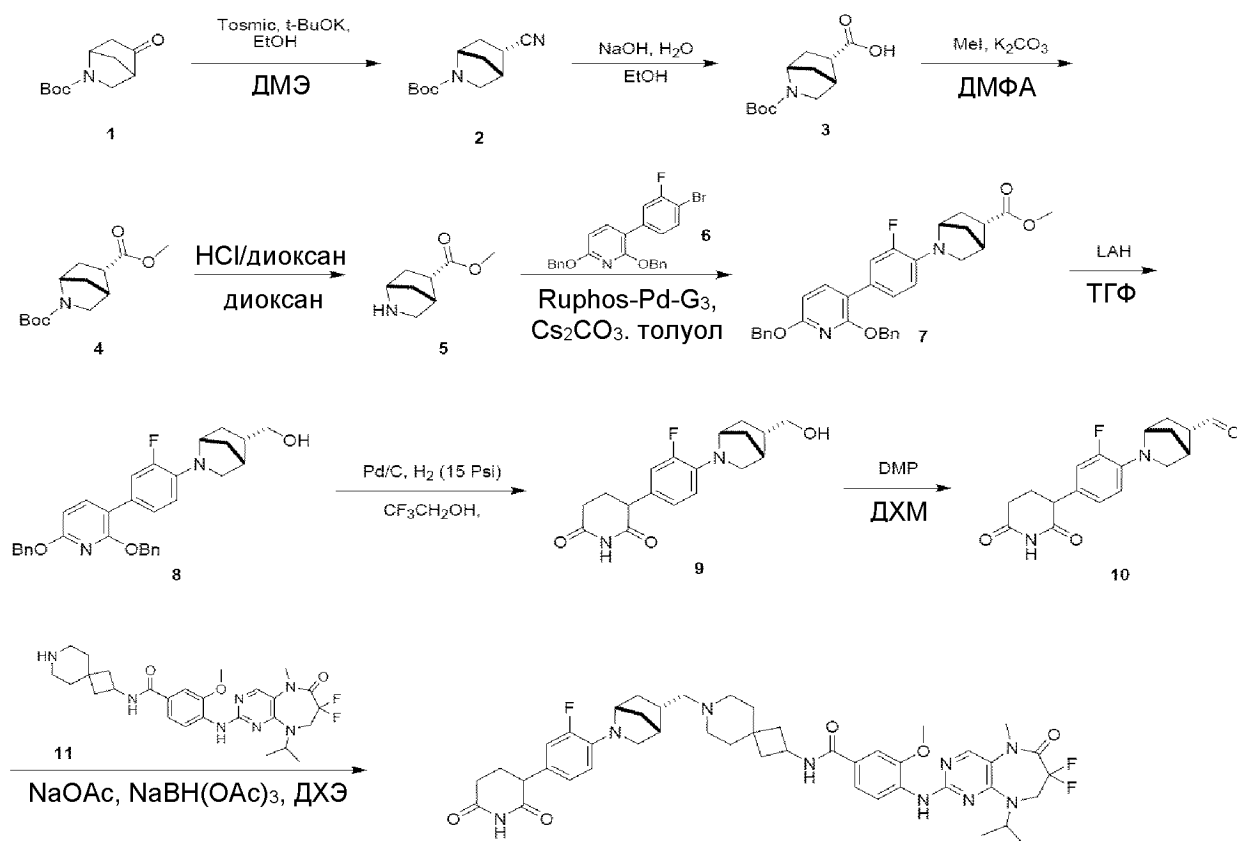
10                    **Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил)этил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 26)**

15                    В раствор (1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-метилпиперидин-4-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (60 мг, 122,81 мкмоль) в ДМФА (8 мл) добавляли 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамид (71,24 мг, 122,81 мкмоль, соль HCl), DIPEA (47,62 мг, 368,42 мкмоль, 64,17 мкл) и NaI (3,68 мг, 24,56 мкмоль), перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Разбавляли смесь водой (3 мл), экстрагировали EtOAc (5 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 \* 50 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; В%: 42% - 72%, 10 мин) с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил)этил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (23 мг, 24,10 мкмоль, выход 19,62%, чистота 90,1%) в виде белого порошка. МС (M+H)<sup>+</sup>=860,4

30                    <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,77 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,35 - 8,28 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 1,8, 15,3 Гц, 1H), 6,84 (dd,

5  $J = 1,6, 8,3$  Гц, 1H), 6,63 (t,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 4,89 (td,  $J = 6,5, 13,4$  Гц, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 4,05 (t,  $J = 13,6$  Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (dd,  $J = 4,9, 11,4$  Гц, 1H), 3,42 (t,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,22 - 3,17 (m, 1H), 3,07 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,38 - 2,10 (m, 10H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 3H), 1,62 - 1,50 (m, 6H), 1,25 (d,  $J = 6,8$  Гц, 6H), 1,05 (s, 3H).

**Пример 27. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-(((1R,4R,5S)-2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (соединение 27)**



**Соединение 27**

**Стадия 1. Синтез трет-бутил-(1S,4R,5S)-5-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (транс-изомер) (2)**

В раствор трет-бутил-5-оксо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,8 г, 8,52 ммоль) и 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (2,16 г, 11,08 ммоль) в ДМЭ

(50 мл) и EtOH (511 мг, 11,09 ммоль) добавляли *t*-BuOK (1 М, 21,30 мл) при -10°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 3 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc = 2:1) показывал полное израсходование исходного вещества и два новых пятна с более низкой полярностью. Гасили реакцию, добавляя водн. нас. NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) при 0°C, и экстрагировали EtOAc (50 мл X 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~18% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 50 мл/мин) с получением трет-бутил-(1S,4R,5R)-5-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (транс-изомер) (700 мг, 3,15 ммоль, выход 36,96%) в виде желтого маслянистого вещества и трет-бутил-(1S,4R,5S)-5-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (цис-изомер) (650 мг, 2,92 ммоль, выход 34,32%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=223,3

**Стадия 2. Синтез (1S,4R,5S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновой кислоты (транс-изомер) (3)**

В раствор трет-бутил-(1S,4R,5S)-5-циано-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (транс-изомер) (600 мг, 2,70 ммоль) в EtOH (20 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли NaOH (539,85 мг, 13,50 ммоль), перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc = 2:1) показывал полное израсходование исходного вещества. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления этанола. Разбавляли остаток 10 мл воды, подкисляли 1 н. HCl до pH = 6, экстрагировали EtOAc (30 мл X 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (60 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением (1S,4R,5S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновой кислоты (транс-изомер) (630 мг, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=242,1

**Стадия 3. Синтез 2-(трет-бутил)-5-метил-(1S,4R,5S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,5-дикарбоксилата (транс-изомер) (4)**

В раствор (1S,4R,5S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновой кислоты (транс-изомер) (630 мг, 2,61 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли MeI

(400 мг, 2,82 ммоль, 175,44 мкл) и  $K_2CO_3$  (541,29 мг, 3,92 ммоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc = 1:1) показывал полное израсходование исходного вещества и одно основное новое пятно с более низкой полярностью. Разбавляли реакционную смесь соевым раствором (30 мл) при 0°C, экстрагировали EtOAc (40 мл X 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (80 мл X 3), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~20% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением 2-(трет-бутил)-5-метил-(1S,4R,5S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,5-дикарбоксилата (транс-изомер) (550 мг, 2,15 ммоль, выход 82,51%) в виде желтого маслянистого вещества. МС  $(M+H)^+=256,1$

#### **Стадия 4. Синтез метил-(1S,4R,5S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата (транс-изомер) (5)**

В раствор 2-(трет-бутил)-5-метил-(1S,4R,5S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2,5-дикарбоксилата (транс-изомер) (550 мг, 2,15 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 5 мл), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества. Концентрировали смесь в вакууме с получением метил-(1S,4R,5S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата (транс-изомер) (400 мг, неочищенный, HCl) в виде белого твердого вещества. МС  $(M+H)^+=156,1$

#### **Стадия 5. Синтез метил-(1S,4R,5S)-2-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата (транс-изомер) (7)**

В раствор 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (896,41 мг, 1,93 ммоль) и метил-(1S,4R,5S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата (транс-изомер) (370 мг, неочищенный, HCl) в толуоле (18 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (1,89 г, 5,79 ммоль), RuPhos Pd G<sub>3</sub> (161,46 мг, 193,06 мкмоль), перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (45%) с целевой массой. Фильтровали смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~50% градиентом смесей EtOAc/петролейный



эфир, 40 мл/мин) с получением метил-(1S,4R,5S)-2-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата (410 мг, 761,22 мкмоль, выход 39,43%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=539,2

**Стадия 6. Синтез ((1S,4R,5S)-2-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метанола (транс-изомер) (8)**

В суспензию метил-(1S,4R,5S)-2-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксилата (транс-изомер) (360 мг, 668,39 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ЛАН (50 мг, 1,32 ммоль) при 0°C, перемешивали смесь при 15°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Гасили реакцию, добавляя H<sub>2</sub>O (0,2 мл), NaOH (15% водн., 0,2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл), сушили смесь над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 20~80% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 40 мл/мин) с получением ((1S,4R,5S)-2-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метанола (транс-изомер) (340 мг, 539,37 мкмоль, выход 80,70%, чистота 81%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=511,3

**Стадия 7. Синтез 3-(3-фтор-4-((1S,4R,5S)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомера) (9)**

3 раза дегазировали и продували H<sub>2</sub> смесь ((1S,4R,5S)-2-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метанола (транс-изомер) (140 мг, 274,19 мкмоль) и Pd/C (14 мг, чистота 10%) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (5 мл), а затем перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал пик с целевой массой. Фильтровали смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением 3-(3-фтор-4-((1S,4R,5S)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (90 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=333,1

**Стадия 8. Синтез (1S,4R,5S)-2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбальдегида (транс-изомер) (10)**

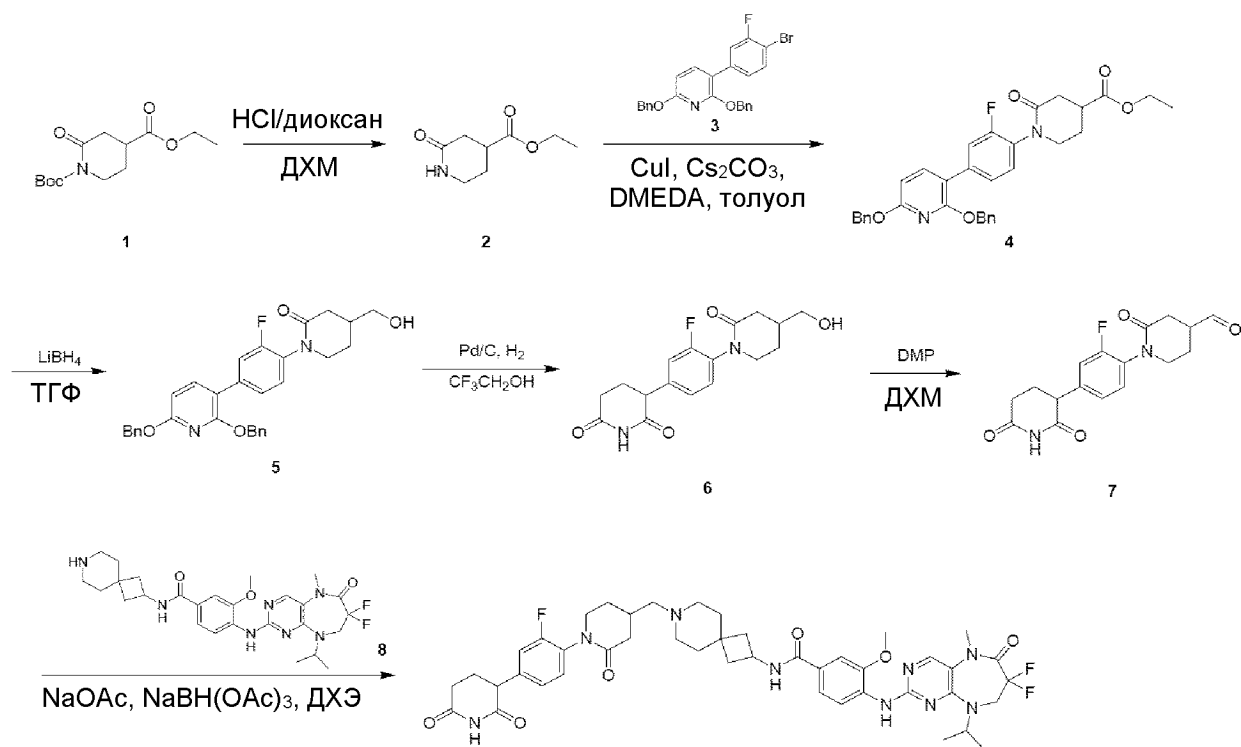
В раствор 3-(3-фтор-4-((1S,4R,5S)-5-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (90 мг, неочищенный) в ДХМ (2 мл) добавляли DMP (137,82 мг, 324,94 мкмоль, 100,60 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества, обнаруживали новые пятна с более низкой полярностью. Фильтровали смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением (1S,4R,5S)-2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1] гептан-5-карбальдегида (транс-изомер) (90 мг, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=331,1

10           **Стадия 9. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-(((1R,4R,5S)-2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (соединение 27)**

В раствор (1S,4R,5S)-2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабцикло[2.2.1] гептан-5-карбальдегида (транс-изомер) (90 мг, 272,44 мкмоль) и 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (148,10 мг, 255,31 мкмоль, HCl) в ДХЭ (2 мл) добавляли NaOAc (22,35 мг, 272,44 мкмоль), перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа, добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (173,22 мг, 817,31 мкмоль), перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал пик (34%) с целевой массой. Гасили реакцию NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл X 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, ДХМ:MeOH = 9:1) и повторно очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 47%-77%, 8 мин). Лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-(((1R,4R,5S)-2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (57,3 мг, 62,78 мкмоль, выход 23,04%, чистота 94%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=858,6

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 10,77 (s, 1H), 8,40 (d,  $J$  = 7,2 Гц, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 6,81 (d,  $J$  = 8,1 Гц, 1H), 6,65 - 6,59 (t,  $J$  = 9,1 Гц, 1H), 4,94 - 4,82 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,84 - 2,77 (m, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 2,27 - 2,22 (m, 2H), 2,17 - 2,11 (m, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 4H), 1,61 - 1,50 (m, 6H), 1,31 - 1,17 (m, 8H).

**Пример 28. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-оксопиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 28)**



**Соединение 28**

### Стадия 1. Синтез этил-2-оксопиперидин-4-карбоксилата (2)

В раствор 1-(трет-бутил)-4-этил-2-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилата (2 г, 7,37 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 3 мл), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc = 3:1) показывал полное израсходование исходного вещества и одно основное новое пятно с более высокой

полярностью. Концентрировали смесь в вакууме с получением этил-2-оксопиперидин-4-карбоксилата (1,26 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=172,1.

**Стадия 2. Синтез этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-оксопиперидин-4-карбоксилата (4)**

5 В раствор 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (1,68 г, 3,61 ммоль), этил-2-оксопиперидин-4-карбоксилата (500 мг, неочищенный) и CuI (458,57 мг, 2,41 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли DMEDA (212,26 мг, 2,41 ммоль, 259,16 мкл) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,57 г, 4,82 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>, перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с градиентом от 20~100% смесей EtOAc/петролейный эфир до 10% смеси метанол/EtOAc, 40 мл/мин) с получением этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-оксопиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 901,54 мкмоль, выход 37,44%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=555,2.

**Стадия 3. Синтез 1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-2-она (5)**

20 В суспензию этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-оксопиперидин-4-карбоксилата (400 мг, 721,23 мкмоль) в ТГФ (8 мл) по каплям добавляли LiBH<sub>4</sub> (2 M, 734,50 мкл) при 0°C, перемешивали смесь при 20°C в течение 6 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (17%) с целевой массой и 76% оставшегося исходного вещества. Перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Гасили реакцию, добавляя NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) при 0°C, экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл X 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 20~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением 1-(4-(2,6-бис(бензилокси)-

пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-2-она (300 мг, 561,87 мкмоль, выход 77,90%, чистота 96%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=513,3.

**Стадия 4. Синтез 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)-2-оксопиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (6)**

5 3 раза дегазировали и продували H<sub>2</sub> смесь 1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-2-она (200 мг, 390,19 мкмоль) и Pd/C (20 мг, чистота 10%) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (10 мл), затем перемешивали смесь при 20°C в течение 12 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в вакууме с  
10 получением 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)-2-оксопиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (130 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=335,1.

**Стадия 5. Синтез 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-оксопиперидин-4-карбальдегида (7)**

15 В раствор 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)-2-оксопиперидин-1-ил)фенил)-пиперидин-2,6-диона (130 мг, неочищенный) в ДХМ (2 мл) добавляли DMP (197,90 мг, 466,59 мкмоль, 144,45 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества, обнаруживали новое пятно. Фильтровали смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением  
20 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-оксопиперидин-4-карбальдегида (130 мг, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M+H)<sup>+</sup>=333,3.

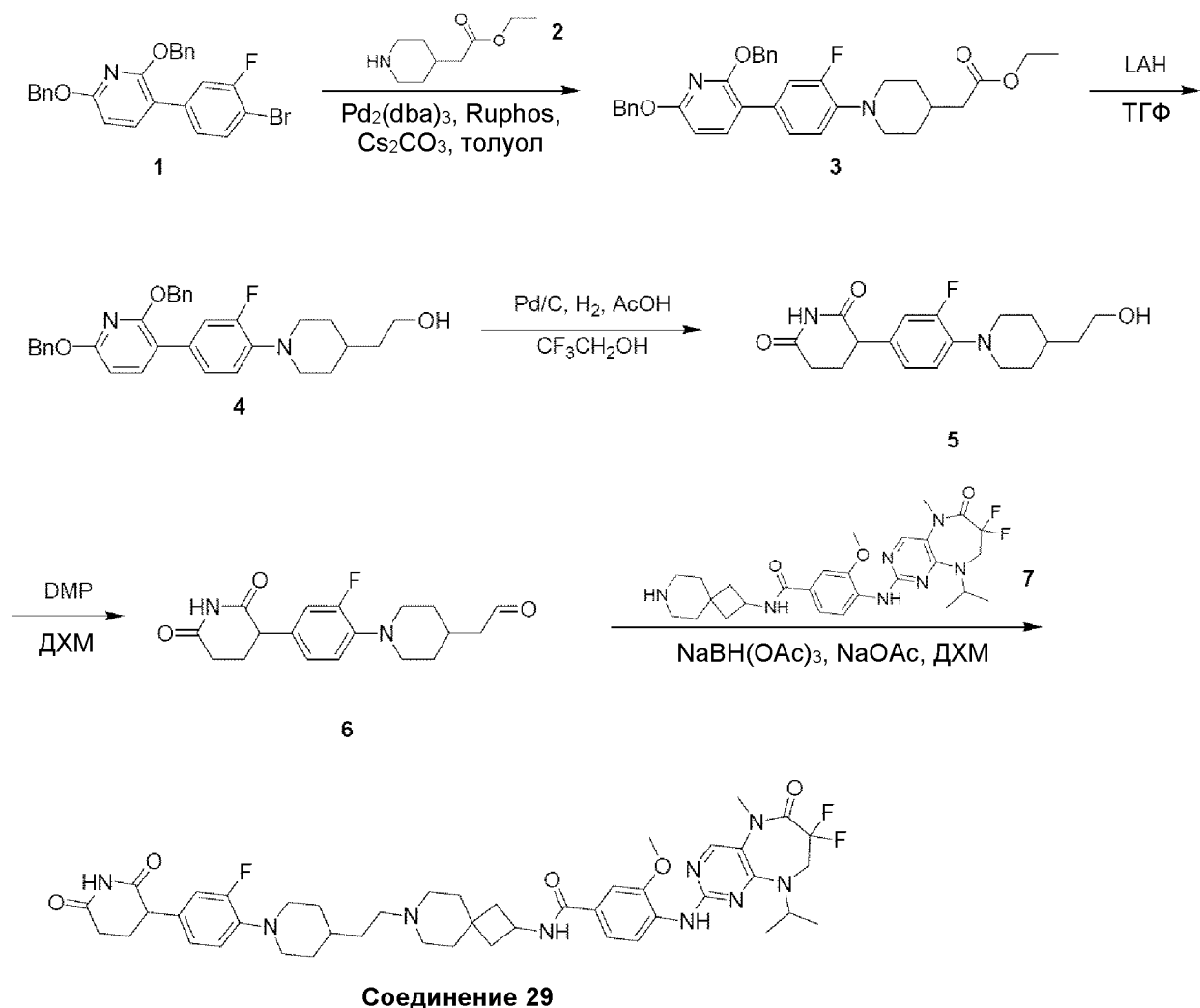
**Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-оксопиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 28)**

25 В раствор 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-оксопиперидин-4-карбальдегида (130 мг, неочищенный) и 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]diazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (212,65 мг, 366,59 мкмоль, HCl) в ДХЭ (2 мл) добавляли

NaOAc (32,09 мг, 391,18 мкмоль), перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа, добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (248,72 мг, 1,17 ммоль), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Гасили реакцию, добавляя NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл X 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, ДХМ:MeOH = 9:1) и повторно очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150\*25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 38%-68%, 8 мин). Лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-оксопиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (50,8 мг, 58,48 мкмоль, выход 14,95%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=860,6.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,87 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 4,94 - 4,82 (m, 1H), 4,47 - 4,33 (m, 1H), 4,04 (t, *J* = 13,4 Гц, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 4H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,57 - 2,54 (m, 2H), 2,35 - 2,32 (m, 1H), 2,29 - 2,13 (m, 8H), 2,10 - 1,97 (m, 3H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 5H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H).

**Пример 29. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)этил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 29)**



### Стадия 1. Синтез этил-2-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)ацетата (3)

В раствор 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (2 г, 4,31 ммоль) и этил-2-(пиперидин-4-ил)ацетата (737,57 мг, 4,31 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли 5 RuPhos (401,99 мг, 861,46 мкмоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (394,43 мг, 430,73 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,21 г, 12,92 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик (45%) с целевой массой, фильтровали смесь и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~20% 10 градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением этил-2-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)ацетата (0,7 г, 1,10 ммоль, выход 25,49%, чистота 87%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=555,3

**Стадия 2. Синтез 2-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)этанола (4)**

В суспензию ЛАН (100 мг, 2,64 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли этил-2-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)ацетат (700 мг, 1,26 ммоль) в  
5 ТГФ (5 мл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (79%) с целевой массой. Гасили реакцию H<sub>2</sub>O (0,1 мл), раствором NaOH (15%, 0,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) при 0°C, затем фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением 2-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)этанола (0,6 г, 1,17 ммоль, выход 92,74%) в виде желтого маслянистого  
10 вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=513,2

**Стадия 3. Синтез 3-(3-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (5)**

В раствор 2-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)этанола (0,6 г, 1,17 ммоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (20 мл) добавляли AcOH (70,29 мг, 1,17 ммоль,  
15 66,94 мкл) и Pd/C (100 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>, затем перемешивали смесь при 20-25°C в течение 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал израсходование реагента 1, фильтровали смесь и концентрировали с получением неочищенного продукта (0,5 г, неочищенный) в виде черного твердого вещества. Очищали  
20 400 мг неочищенного продукта путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~60% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением 3-(3-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)-пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (60 мг, 179,43 мкмоль, выход 15,33%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=335,2

**Стадия 4. Синтез 2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)ацетальдегида (6)**

В раствор 3-(3-фтор-4-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (60 мг, 179,43 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли DMP (114,16 мг, 269,15 мкмоль, 83,33 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ТСХ (EtOAc : петролейный эфир = 2:1) показывал полное израсходование 3-(3-фтор-4-(4-(2-



гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона, образовалось новое пятно, фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)ацетальдегида (60 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=333,4

5           **Стадия 5. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)этил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 29)**

В раствор 2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)ацетальдегида (59 мг, 177,51 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамид (92,67 мг, 159,76 мкмоль, HCl) и NaOAc (21,84 мг, 266,27 мкмоль) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем в смесь добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (188,11 мг, 887,57 мкмоль) при 20°C, перемешивали смесь при 20°C в течение 15 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (24%) с целевой массой. Выливали смесь в воду (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 \* 25 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (МК) - ACN]; В%: 18%-48%, 10 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-(2-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)этил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (13,6 мг, 14,71 мкмоль, выход 8,29%, чистота 93%) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=860,4.

25           <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,81 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,06 - 6,91 (m, 3H), 4,96 - 4,82 (m, 1H), 4,48 - 4,33 (m, 1H), 4,05 (t, J = 13,6 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (dd, J = 4,8, 11,6 Гц, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 5H), 2,70 - 2,57 (m, 3H), 2,48 - 2,45 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 5H), 2,26 - 2,10 (m, 5H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 4H), 1,64 - 1,53 (m, 4H), 1,45 - 1,39 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,6 Гц, 6H).



**Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-((4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (600 мг, 1,42 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли НАТУ (595,52 мг, 1,57 ммоль) и DIPEA (552,06 мг, 4,27 ммоль, 744,02 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут и добавляли раствор трет-бутил-2-(аминометил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (507,05 мг, 1,99 ммоль) в ДМФА (4 мл), и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа.

Анализ ЖХМС показывал полное израсходование всего исходного вещества и пик (69%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Промывали органический слой солевым раствором (15 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~80% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением трет-бутил-2-((4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (916 мг, 1,39 ммоль, выход 97,81%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=658,3

**Стадия 3. Синтез N-((7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамида (5)**

В раствор трет-бутил-2-((4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (916 мг, 1,39 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 12 мл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (76%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением N-((7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-

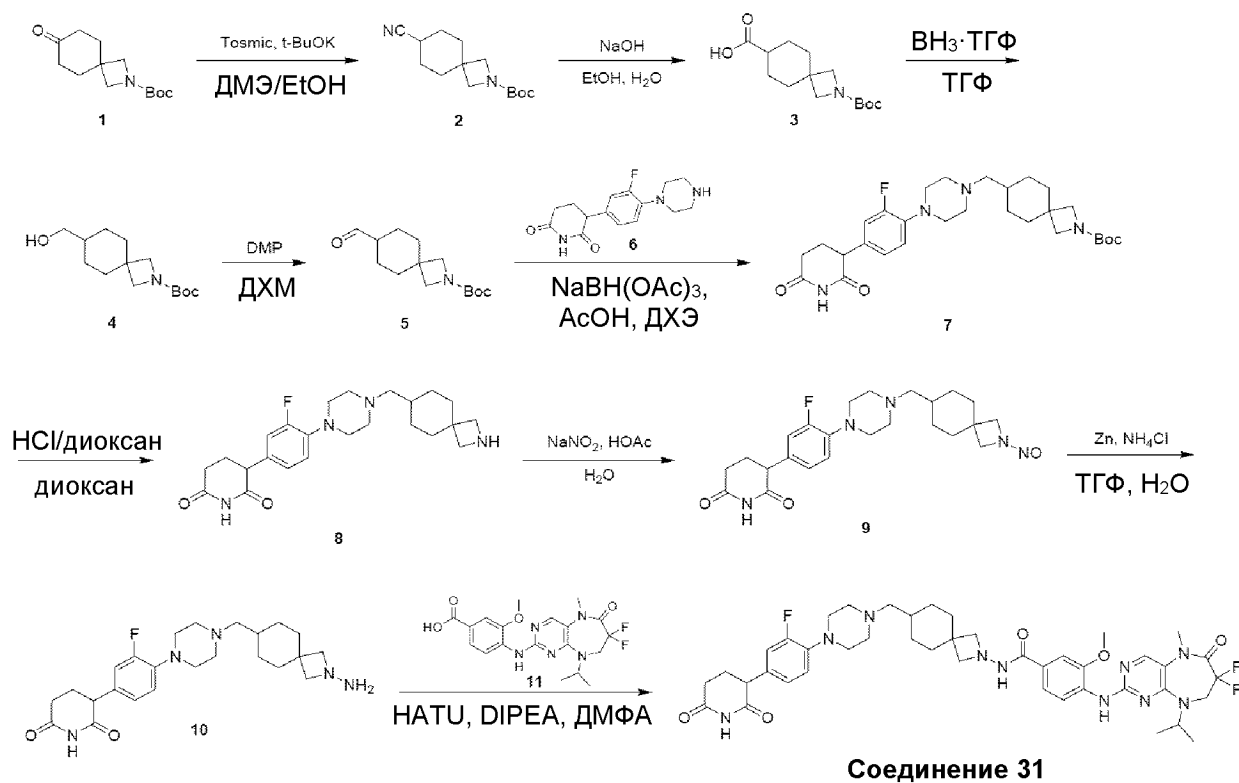
тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамида (830 мг, неочищенный, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=558,4

**Стадия 4. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-3-метоксибензамида (соединение 30)**

В раствор N-((7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамида (223,95 мг, 376,95 мкмоль, соль HCl) в ДХЭ (8 мл) добавляли ТЭА (476,79 мг, 4,71 ммоль, 655,84 мкл) и 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперидин-4-карбальдегид (150 мг, 471,19 мкмоль), 4А мол. сита (100 мг) при 20°C. Затем медленно добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (299,59 мг, 1,41 ммоль) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида и пик (32%) с целевой массой. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 \* 25 мм \* 4 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК) - ACN]; В%: 33% - 53%, 7 мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК) - ACN]; В%: 15% - 45%, 7 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-3-метоксибензамида (56,9 мг, 62,86 мкмоль, выход 13,34%, чистота 95%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=860,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,80 (s, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 2H), 8,22 - 8,17 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,06 - 6,88 (m, 3H), 4,94 - 4,82 (m, 1H), 4,03 (ушир. t, J = 13,5 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 4,8, 11,8 Гц, 1H), 3,32 (s, 4H), 3,31 - 3,26 (m, 4H), 2,66 - 2,56 (m, 3H), 2,48 - 2,44 (m, 1H), 2,41 - 2,11 (m, 7H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 4H), 1,68 - 1,59 (m, 1H), 1,55 (ушир. s, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 4H), 1,24 (d, J = 6,7 Гц, 8H).

**Пример 31. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 31)**



**Стадия 1. Синтез трет-бутил-7-циано-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (2)**

В раствор трет-бутил-7-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,35 г, 5,64 ммоль) и 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метилбензола (1,43 г, 7,33 ммоль) в ДМЭ (20 мл) и EtOH (337,85 мг, 7,33 ммоль) добавляли t-BuOK (1 М, 14,10 мл) при -10°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 3 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=2:1, Rf=0,66) показывал полное израсходование исходного вещества, образовалось одно новое пятно. Гасили реакцию, добавляя водн. нас. NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) при 0°C, затем экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~25% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 50 мл/мин) с получением трет-бутил-7-

10

15

циано-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,4 г, 5,59 ммоль, выход 99,14%) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=251,3

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 3,60 (d, J = 14,5 Гц, 4H), 2,63 (ушир.s, 1H), 1,97 - 1,64 (m, 9H), 1,45 (s, 9H)

## 5 Стадия 2. Синтез 2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоновой кислоты (3)

В раствор трет-бутил-7-циано-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (1,4 г, 5,59 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли раствор NaOH (939,47 мг, 23,49 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1,5 мл). Перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=1:1) показывал полное израсходование исходного вещества, образовалось  
10 одно основное пятно. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении для удаления этанола. Разбавляли остаток водой (15 мл), подкисляли 1 н. HCl до pH=6. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (50 мл x 3), промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и  
15 концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоновой кислоты (1,15 г, 4,27 ммоль, выход 76,35%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=270,3

## Стадия 3. Синтез трет-бутил-7-(гидроксиметил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (4)

В раствор 2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоновой кислоты (950 мг, 3,53 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NH<sub>3</sub>.ТГФ (1 М, 7,05 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 20°C в течение 3 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=1:1, Rf=0,32) показывал полное израсходование исходного вещества, и образовывались два новых пятна. Гасили реакцию, добавляя водн. нас. NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) при  
25 0°C, затем экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~40% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 50 мл/мин) с получением трет-бутил-7-

(гидроксиметил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (600 мг, 2,35 ммоль, выход 66,62%) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=256,4

**Стадия 4. Синтез трет-бутил-7-формил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (5)**

5 В раствор трет-бутил-7-(гидроксиметил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (600 мг, 2,35 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (1,20 г, 2,82 ммоль, 872,94 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=2:1, Rf=0,61) показывал полное израсходование исходного вещества, образовалось одно основное новое пятно с более низкой полярностью. Фильтровали  
10 реакционную смесь и концентрировали фильтрат с получением трет-бутил-7-формил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (600 мг, неочищенный) в виде красного твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=254,3

**Стадия 5. Синтез трет-бутил-7-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (7)**

15 В раствор трет-бутил-7-формил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (600 мг, 2,37 ммоль) и 3-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (689,96 мг, 2,37 ммоль) в ДХЭ (15 мл) добавляли HOAc (142,23 мг, 2,37 ммоль, 135,45 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2,51 г, 11,84 ммоль) и перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал  
20 целевую массу. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (5 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 70~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный  
25 эфир, 50 мл/мин) с получением трет-бутил-7-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (430 мг, 813,38 мкмоль, выход 28,67%) в виде желтого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=529,6

**Стадия 6. Синтез 3-(4-(4-((2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (8)**

В раствор трет-бутил-7-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперазин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (380 мг, 718,80 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 5 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал пик (43%) с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением 3-(4-(4-((2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (0,38 г, неочищенный, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=429,5

**Стадия 7. Синтез 3-(3-фтор-4-(4-((2-нитрозо-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диола (9)**

В раствор 3-(4-(4-((2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (0,38 г, 817,20 мкмоль, соль HCl) в H<sub>2</sub>O (8 мл) добавляли NaNO<sub>2</sub> (226 мг, 3,28 ммоль), затем AcOH (245,37 мг, 4,09 ммоль, 233,91 мкл) при 0°C и перемешивали смесь при 20°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал 27% пик с целевой массой и 19% оставшегося исходного вещества. Добавляли NaNO<sub>2</sub> (169,15 мг, 2,45 ммоль) при 20°C, затем добавляли AcOH (294,00 мг, 4,90 ммоль, 280 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал 52% пик с целевой массой и 8% оставшегося исходного вещества. Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Гасили реакцию NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Концентрировали объединенные органические слои при пониженном давлении. Разбавляли неочищенный продукт МТБЭ (5 мл) и EtOAc (5 мл), затем фильтровали. Промывали осадок на фильтре EtOAc (3 мл), и собирали осадок на фильтре и сушили при пониженном давлении с получением 3-(3-фтор-4-(4-((2-нитрозо-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диола (150 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=458,5

**Стадия 8. Синтез 3-(4-(4-((2-амино-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (10)**

В раствор 3-(3-фтор-4-(4-((2-нитрозо-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диола (0,11 г, 240,42 мкмоль) в ТГФ (3 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли NH<sub>4</sub>Cl (128 мг, 2,39 ммоль), затем медленно добавляли Zn (150 мг, 2,29 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при 20°C в течение 2,5 часа. Анализ ЖХМС показывал



израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре ТГФ (20 мл) и MeOH (10 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Разбавляли неочищенный продукт ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл), затем фильтровали. Промывали осадок на фильтре MeOH (5 мл). Концентрировали объединенные фильтраты при пониженном давлении с получением 3-(4-(4-((2-амино-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (150 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=444,2

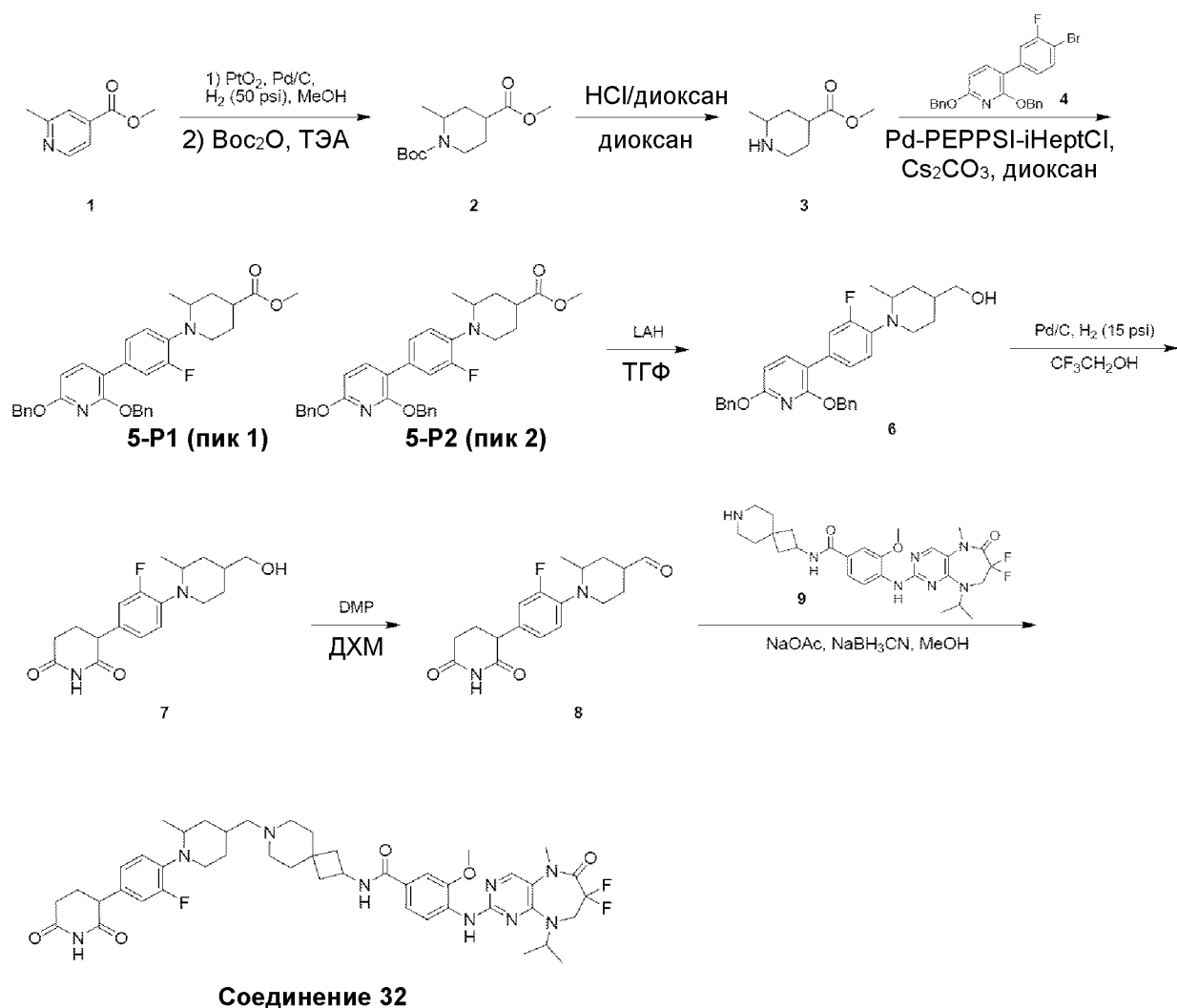
**Стадия 9. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 31)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (150 мг, 355,96 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NATU (162,42 мг, 427,15 мкмоль) и DIPEA (230,03 мг, 1,78 ммоль, 310,01 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 30 минут. Затем добавляли раствор 3-(4-(4-((2-амино-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (150 мг, 338,18 мкмоль) в ДМФА (2 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Разбавляли смесь водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент 30% смесь MeOH/EtOAc, 50 мл/мин), затем повторно очищали путем препаративной ТСХ (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (10 мг, 10,27 мкмоль, выход 2,89%, чистота 87%) в виде белого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=847,1

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,84 - 10,80 (m, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 2H), 4,92

- 4,83 (m, 1H), 4,04 (ушир.t,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,31 - 3,29 (m, 4H), 3,02 - 2,97 (m, 4H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,47 - 2,43 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 3H), 2,03 - 1,92 (m, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,52 - 1,35 (m, 3H), 1,24 (d,  $J = 6,6$  Гц, 6H), 0,94 - 0,79 (m, 2H).

5      **Пример 32. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 32)**



10      **Стадия 1. Синтез 1-(трет-бутил)-4-метил-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (2)**

В раствор метил-2-метилизоникотината (4 г, 26,46 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли PtO<sub>2</sub> (600,88 мг, 2,65 ммоль) и Pd/C (1 г, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub> при 15°C. Несколько раз дегазировали суспензию в вакууме и продували H<sub>2</sub>. Перемешивали смесь в атмосфере H<sub>2</sub> (50 psi (345 кПа)) при 50°C в течение 32 часов. Затем добавляли WO<sub>3</sub>O (8,66 г, 39,69 ммоль, 9,12 мл) и ТЭА (5,36 г, 52,92 ммоль, 7,37 мл) и перемешивали полученную смесь при 15°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (50%) с целевой массой. Фильтровали суспензию и промывали осадок на фильтре EtOAc (200 мл), концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 4~10% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением 1-(трет-бутил)-4-метил-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (4,25 г, 16,52 ммоль, выход 62,42%) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M-56+H)<sup>+</sup>=202,0

### Стадия 2. Синтез метил-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (3)

В раствор 1-(трет-бутил)-4-метил-2-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (3,5 г, 13,60 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 20 мл) и перемешивали смесь при 15°C в течение 2 часов. Анализ ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:EtOAc = 5:1) показывал полное израсходование исходного вещества, образовывалось новое пятно. Концентрировали реакцию смесь в вакууме с получением метил-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (3,2 г, соль HCl) в виде белого твердого вещества. МС (M-56+H)<sup>+</sup>=158,1

### Стадия 3. Синтез метил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (5-P1 и 5-P2)

Перемешивали смесь метил-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (3,1 г, 16,01 ммоль, соль HCl), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (4,46 г, 9,60 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,65 г, 48,02 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl (202,42 мг, 208,09 мкмоль) в диоксане (100 мл) при 100°C в течение 24 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик (33%) с целевой массой. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc (400 мл), концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния, элюент с 4~7%

градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 200 мл/мин), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 \* 40 мм \* 15 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК) - ACN]; В%: 48% - 78%, 10 мин) с получением двух партий элюата (пик 1 и пик 2). Лيوфилизировали две партии элюата, соответственно, с получением метил-1-(4-(2,6-  
5 бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (пик 1) (329 мг, 608,56 мкмоль, выход 3,80%) в виде желтого маслянистого вещества и метил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (пик 2) (175 мг, 323,70 мкмоль, выход 2,02%) в виде коричневого маслянистого вещества. Использовали пик 1 на следующей стадии. МС (М+Н)<sup>+</sup>=541,4.

10           **Стадия 4. Синтез (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-ил)метанола (6)**

В раствор ЛАН (105,31 мг, 2,77 ммоль) в ТГФ (8 мл) по каплям добавляли раствор метил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-  
15 карбоксилата (500 мг, 924,86 мкмоль) в ТГФ (8 мл) при 0°C, перемешивали смесь при 15°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик (94%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь ТГФ (20 мл) при 20°C. Гасили реакцию H<sub>2</sub>O (0,1 мл), NaOH (15% водн., 0,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл), сушили суспензию над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (1-(4-(2,6-  
20 бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-ил)метанола (375 мг) в виде серого маслянистого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=513,4.

**Стадия 5. Синтез 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (7)**

В раствор (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-ил)метанола (375 мг, 731,55 мкмоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (15 мл) и ТГФ (6 мл)  
25 добавляли Pd/C (150 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. Несколько раз дегазировали суспензию в вакууме и продували H<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 15°C в течение 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Фильтровали суспензию и промывали осадок на фильтре CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (100 мл) и ТГФ (100 мл), концентрировали фильтрат в вакууме с

получением 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (420 мг) в виде фиолетовой смолы. МС (М+Н)<sup>+</sup>=335,3

**Стадия 6. Синтез 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-карбальдегида (8)**

5 В раствор 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-пиперидин-2,6-диона (420 мг, 1,26 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DMP (799,11 мг, 1,88 ммоль, 583,29 мкл) при 0°C, перемешивали смесь при 15°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества. Фильтровали реакцию смесь и промывали осадок на фильтре ДХМ (10 мл), концентрировали фильтрат в вакууме  
10 при 30°C с получением 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-карбальдегида (410 мг) в виде коричневого маслянистого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=333,1

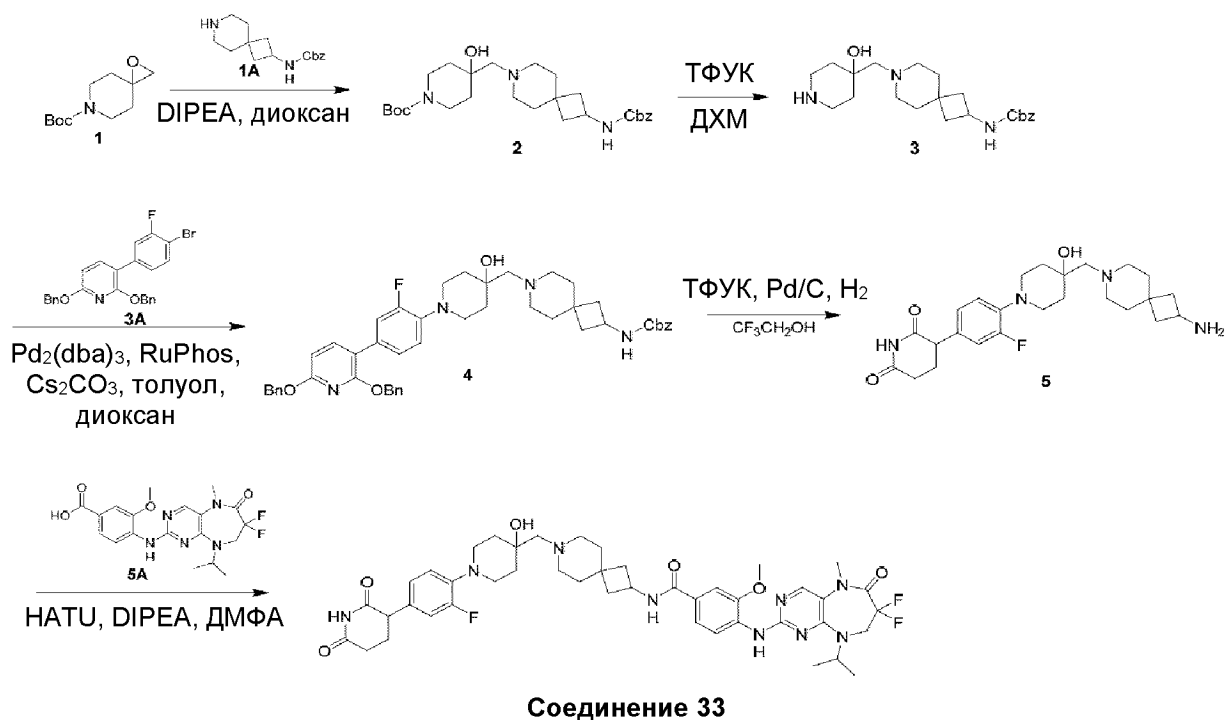
**Стадия 7. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 32)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (429,33 мг, 740,14 мкмоль, соль HCl) в MeOH (10 мл) добавляли NaOAc (404,78 мг, 4,93 ммоль), затем добавляли 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метилпиперидин-4-карбальдегид (410 мг, 1,23 ммоль) и перемешивали смесь при 15°C в течение 30 минут. Добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (232,56 мг, 3,70 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 15°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 1~50% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин), затем путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 30~100% градиентом смесей MeOH/EtOAc, 80 мл/мин) с получением продукта А (0,2 г, чистота 20%) и продукта В (0,2 г, неочищенный). Очищали неочищенный продукт А (0,2 г, чистота 20%) путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex C18 75\*30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода  
25  
30

(МК) - АСН]; В%: 10% - 40%, 7 мин) и лиофилизировали элюат с получением продукта С (26 мг, чистота 84%, МК). Очищали неочищенный продукт В (0,2 г, неочищенный) путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100\*25 мм\*4 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК)-АСН]; В%: 24% - 44%, 7 мин) и лиофилизировали элюат с  
5 получением продукта D (28 мг, чистота 82%, ТФУК). Объединяли продукты С (26 мг, чистота 84%, МК) и D (28 мг, чистота 82%, ТФУК) и разбавляли водой (10 мл), доводили до рН=7 при помощи водн. нас. NaHCO<sub>3</sub>, затем экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали  
10 неочищенный остаток путем препаративной ТСХ (дихлорметан:метанол=8/1) с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-  
метилпиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (18,8 мг,  
21,21 мкмоль, выход 33,77%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. МС  
15 (M+H)<sup>+</sup>=860,6.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,83 (s, 1H), 8,44 - 8,39 (m, 1H), 8,32 - 8,28 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,03 (ушир.t, J = 13,5 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 2H), 2,27 - 1,96 (m, 9H), 1,87 - 1,49 (m, 10H), 1,27 - 1,20 (m, 7H), 0,99 - 0,88 (m, 1H), 0,85 (ушир.d, J = 5,3 Гц, 3H).

**Пример 33. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 33)**  
25



### Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-((2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2)

В раствор трет-бутил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (2,33 г, 10,93 ммоль) в диоксане (25 мл) добавляли DIPEA (2,36 г, 18,22 ммоль, 3,17 мл) и бензил-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамат (1 г, 3,64 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь 50 мл воды и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3), промывали объединенные органические слои (25 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 0~90% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением трет-бутил-4-((2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,33 ммоль, выход 36,46%, чистота 81%) в виде коричневого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=488,3.

### Стадия 2. Синтез бензил-(7-((4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (3)

В раствор трет-бутил-4-((2-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,44 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУК (3,08 г, 27,01 ммоль, 2,00 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал пик с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь с получением бензил-(7-((4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (1 г, неочищенный, ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+N)<sup>+</sup>= 387,3.

**Стадия 3. Синтез бензил-(7-((1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (4)**

3 раза дегазировали и продували N<sub>2</sub> смесь бензил-(7-((4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (800 мг, неочищенный, ТФУК), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (958,57 мг, 2,06 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (189,04 мг, 206,44 мкмоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,02 г, 6,19 ммоль) и RuPhos (192,67 мг, 412,89 мкмоль) в толуоле (3 мл) и диоксане (0,5 мл) и перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 50~70% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 40 мл/мин) с получением бензил-(7-((1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (200 мг, 259,43 ммоль, выход 12,57%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+N)<sup>+</sup>=771,5

**Стадия 4. Синтез 3-(4-(4-((2-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-4-гидроксиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (5)**

В раствор бензил-(7-((1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-4-гидроксиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамата (140 мг, 181,60 мкмоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (5 мл) добавляли ТФУК (41,41 мг, 363,20 мкмоль, 26,89 мкл) и Pd/C (14 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>. Перемешивали смесь в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)) при 20 - 25°C в течение 12 часов.



Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали суспензию через слой целита и промывали осадок на фильтре  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (20 мл). Концентрировали объединенные фильтраты досуха с получением 3-(4-(4-((2-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 174,64 мкмоль, выход 96,17%, ТФУК) в виде желтого твердого вещества. МС  $(\text{M}+\text{H})^+=459,3$ .

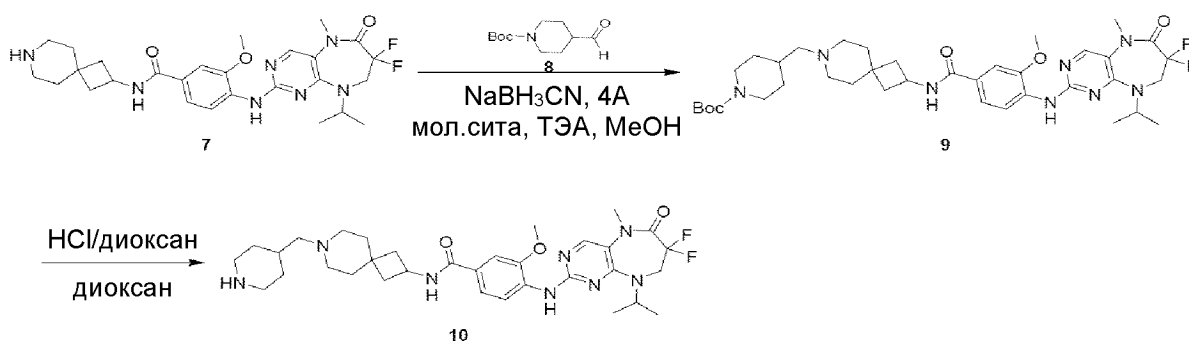
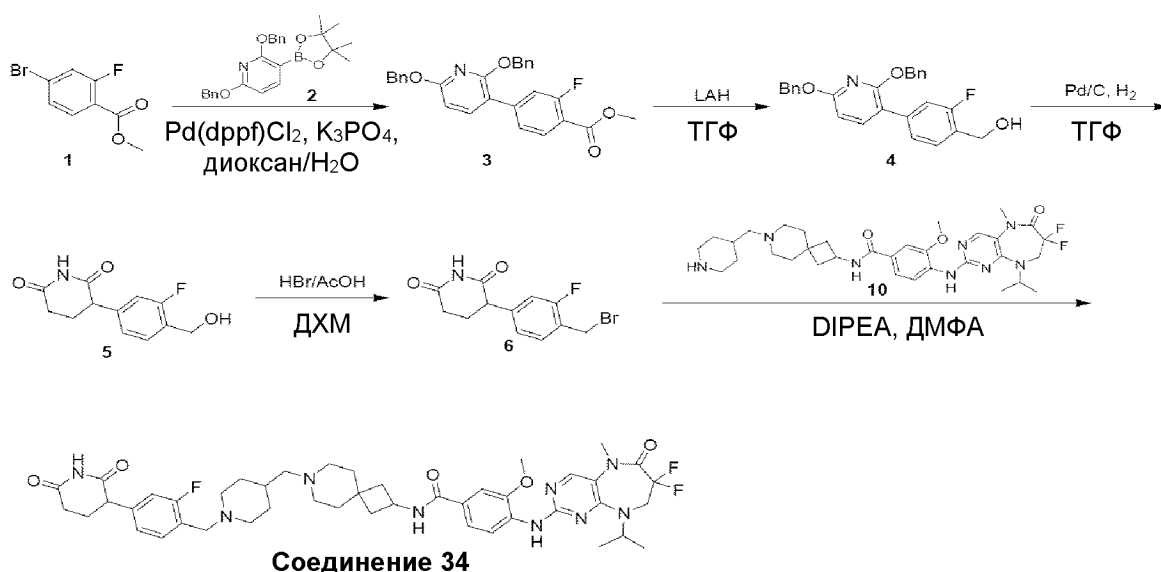
**Стадия 5. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 33)**

В раствор 3-(4-(4-((2-амино-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (70 мг, 122,25 мкмоль, ТФУК) и 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (51,52 мг, 122,25 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли  $\text{NATU}$  (55,78 мг, 146,70 мкмоль) и  $\text{DIPEA}$  (47,40 мг, 366,75 мкмоль, 63,88 мкл) и перемешивали полученную смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал пик (35%) с целевой массой. Выливали смесь в воду (100 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18  $\mu\text{Ltra}$  150 \* 50 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК) -  $\text{ACN}$ ]; В%: 14%-44%, 7 мин) и лиофилизировали элюат с получением неочищенного продукта. Повторно очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 \* 50 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )- $\text{ACN}$ ]; В%: 40%-70%, 10 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (19 мг, 21,60 мкмоль, выход 17,67%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. МС  $(\text{M}+\text{H})^+=862,4$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 10,82 (s, 1H), 8,42 (d,  $J$  = 6,8 Гц, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,06 - 6,89 (m, 3H), 4,95 - 4,82 (m, 1H),

4,46 - 4,33 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (dd,  $J = 3,0, 10,7$  Гц, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 5H), 3,13 - 2,89 (m, 4H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 3H), 2,27 - 2,12 (m, 5H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,67 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 6H), 1,25 (d,  $J = 5,7$  Гц, 6H).

5 **Пример 34. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензоата (соединение 34)**



10 **Стадия 1. Синтез метил-4-(2,6-бис(бензилокси)пиперидин-3-ил)-2-фторбензоата (3)**

В раствор метил-4-бром-2-фторбензоата (3 г, 12,87 ммоль) и 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (5,37 г, 12,87 ммоль) в диоксане (100 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (941,98 мг, 1,29 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8,20 г, 38,62 ммоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (45%) с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~5% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением метил-4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторбензоата (2,5 г, 5,47 ммоль, выход 42,48%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=444,2

#### **Стадия 2. Синтез (4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-метанола (4)**

В суспензию ЛАН (427,93 мг, 11,27 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор метил-4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторбензоата (2,5 г, 5,64 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (92%) с целевой массой. Гасили реакцию H<sub>2</sub>O (0,45 мл), водн. NaOH (15%, 0,45 мл) и H<sub>2</sub>O (1,35 мл). Сушили реакцию смесь над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением (4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-метанола (2,3 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=416,3

#### **Стадия 3. Синтез 3-(3-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-2,6-диона (5)**

В раствор (4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)метанола (2,3 г, 5,54 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли Pd/C (1 г, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 20°C в течение 12 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Разбавляли реакцию смесь ТГФ (100 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением 3-(3-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-2,6-диона (1,8 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=238,1

#### Стадия 4. Синтез 3-(4-(бромметил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (6)

В раствор 3-(3-фтор-4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-2,6-диона (0,6 г, 2,53 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли раствор НВг/АсОН (2 мл, чистота 33%) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением 3-(4-(бромметил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (760 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=300,2

Стадия 5. Синтез трет-бутил-4-((2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (9)

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (300 мг, 517,18 мкмоль, соль НСl) в MeOH (10 мл) добавляли ТЭА (523,33 мг, 5,17 ммоль, 719,85 мкл) и 4А мол.сита (200 мг), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (165,45 мг, 775,77 мкмоль) при 20°C. Затем добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (97,50 мг, 1,55 ммоль) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование всего исходного вещества и пик (71%) с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир до 0~15% смесей дихлорметан/метанол, 100 мл/мин) с получением трет-бутил-4-((2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (352 мг, 475,11 мкмоль, выход 91,87%) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=741,3

Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (10)

В раствор трет-бутил-4-((2-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (352 мг, 475,11 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 9,71 мл) при 20°C и перемешивали  
5 полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (87%) с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь в вакууме с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (322 мг, неочищенный, соль HCl) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=641,3  
10

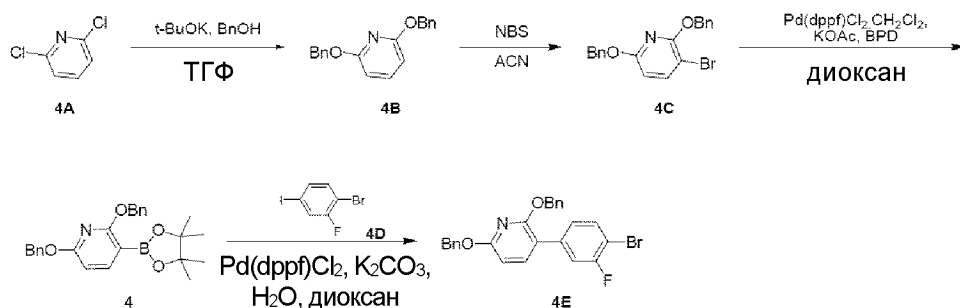
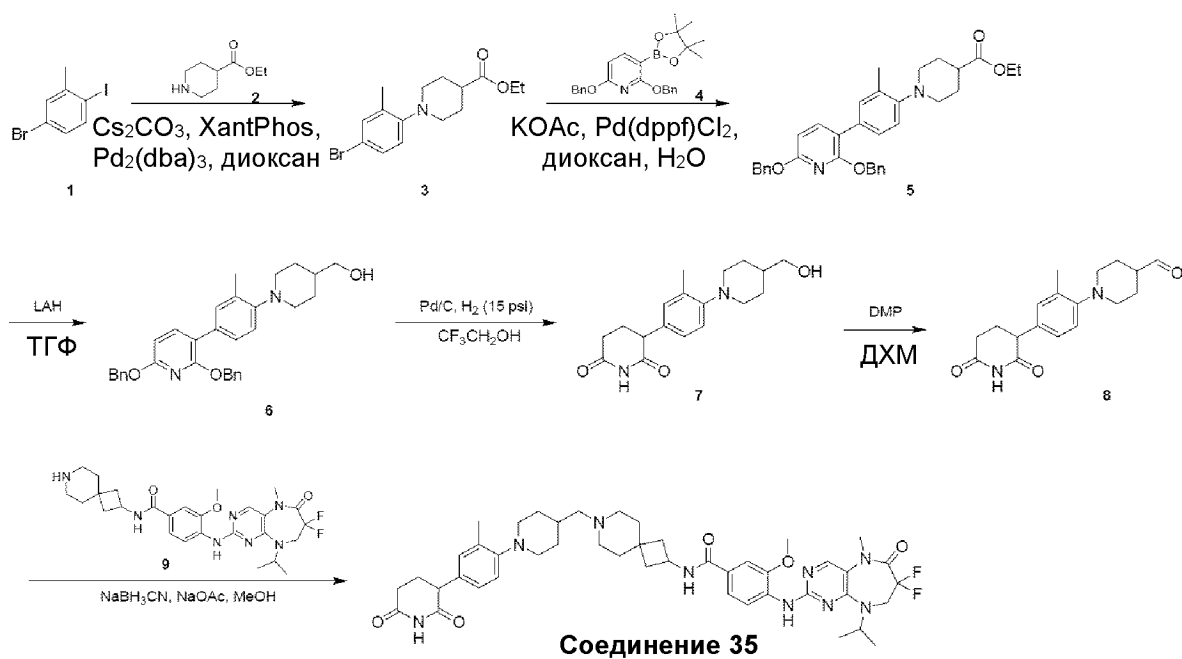
**Стадия 7. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 34)**

В раствор 3-(4-(бромметил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (500 мг, 1,67 ммоль) и 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-(пиперидин-4-илметил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (322 мг, 475,47 мкмоль, соль HCl) в ДМФА (6 мл) добавляли DIPEA (645,95 мг, 5,00 ммоль, 870,55 мкл) при 20°C и перемешивали  
15 полученную смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование всего исходного вещества и пик (32%) с целевой массой. Разбавляли реакцию смесь H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Промывали органический слой солевым раствором (20 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от  
20 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир до 0~50% смесей дихлорметан/EtOH, 100 мл/мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 \* 25 мм \* 4 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК) - ACN]; В%: 22% - 42%, 7 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-  
25  
30

ил)-3-метоксибензамида (146,5 мг, 129,26 мкмоль, выход 7,76%, чистота 96%, 2ТФУК) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=860,4

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,91 (s, 1H), 10,02 - 9,84 (m, 1H), 9,41 - 9,26 (m, 1H), 8,52 (ушир.d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,94 - 4,83 (m, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,34 (ушир.s, 2H), 4,07 (ушир.t, *J* = 13,3 Гц, 2H), 3,99 (ушир.dd, *J* = 4,8, 12,1 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,52 - 3,35 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 3,10 - 2,75 (m, 6H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,05 (td, *J* = 4,1, 8,2 Гц, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 4H), 1,90 - 1,75 (m, 4H), 1,43 (q, *J* = 11,1 Гц, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H).

**Пример 35. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 35)**



### Стадия 1. Синтез этил-1-(4-бром-2-метилфенил)пиперидин-4-карбоксилата (3)

Перемешивали смесь 4-бром-1-йод-2-метилбензола (25,8 г, 86,89 ммоль), этил-пиперидин-4-карбоксилата (13,66 г, 86,89 ммоль, 13,39 мл), Xantphos (1,76 г, 3,04 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,39 г, 2,61 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42,47 г, 130,33 ммоль) в диоксане (300 мл) при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:EtOAc = 20:1) показывал наличие оставшегося 4-бром-1-йод-2-метилбензола, и обнаруживали одно крупное новое пятно с более высокой полярностью. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc (500 мл), концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (330 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~3% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин), концентрировали элюат в вакууме с получением этил-1-(4-бром-2-

метилфенил)пиперидин-4-карбоксилата (2,2 г, 6,74 ммоль, выход 7,76%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=326,0.

### **Стадия 2. Синтез 2,6-бис(бензилокси)пиридина (4B)**

В раствор *t*-BuOK (576,26 г, 5,14 моль) в ТГФ (2 л) по каплям добавляли  
5 фенилметанол (222,14 г, 2,05 моль, 213,59 мл) при 0°C, перемешивали смесь при 0°C в течение 0,5 часа, затем добавляли 2,6-дихлорпиридин (152 г, 1,03 моль) при 0°C в течение 0,5 часа. Перемешивали полученную смесь при 75°C в течение 65 часов. Анализ ЖХМС показывал наличие 20% 2-(бензилокси)-6-хлорпиридина и пик (68%) с целевой массой. Выливали смесь в H<sub>2</sub>O (1 л) и экстрагировали EtOAc (1 л x 3). Концентрировали  
10 объединенные органические слои в вакууме для удаления большей части ТГФ, разбавляли суспензию EtOAc (1,5 л) и промывали смесь H<sub>2</sub>O (1 л x 2). Концентрировали органический слой в вакууме. Растирали остаток с петролейным эфиром (300 мл) при 15°C в течение 10 минут, фильтровали суспензию и собирали и сушили осадок на фильтре с получением  
15 вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=292,1.

### **Стадия 3. Синтез 2,6-бис(бензилокси)-3-бромпиридина (4C)**

В раствор 2,6-бис(бензилокси)пиридина (234,3 г, 804,21 ммоль) в ACN (1,5 л) добавляли NBS (143,14 г, 804,21 ммоль), перемешивали смесь при 80°C в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал следовые количества оставшегося исходного вещества и пик  
20 (83%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме для удаления основной части растворителя. Разбавляли остаток EtOAc (1,5 л) и промывали H<sub>2</sub>O (1,2 л x 2). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растирали остаток с петролейным эфиром (300 мл) при 15°C в течение 10 минут, фильтровали суспензию и собирали и сушили осадок на фильтре с получением  
25 бис(бензилокси)-3-бромпиридина (295,3 г, 797,59 ммоль, выход 99,18%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=370,0, 372,0.

### **Стадия 4. Синтез 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (4)**



В раствор 2,6-бис(бензилокси)-3-бромпиридина (100 г, 270,10 ммоль) в диоксане (1,5 л) добавляли BPD (102,88 г, 405,14 ммоль), KOAc (53,02 г, 540,19 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,41 г, 5,40 ммоль), перемешивали смесь при 100°C в течение 36 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 2,6-бис(бензилокси)-3-  
5 бромпиридина и пик (38%) с целевой массой. Фильтровали реакцию смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc (700 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/EtOAc = от 50/1 до 10/1) с получением 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (80,2 г, 192,19 ммоль, выход 71,15%) в виде светло-  
10 зеленого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=418,0.

#### Стадия 5. Синтез 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (4E)

В раствор 1-бром-2-фтор-4-йодбензола (7 г, 23,26 ммоль) и 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (10 г, 23,96 ммоль) в диоксане (80 мл) и H<sub>2</sub>O (15 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,43 г, 46,53 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,70 г, 2,33 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>, перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 1-бром-2-фтор-4-йодбензола и пик (43%) с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь в вакууме для удаления основной части диоксана. Разбавляли остаток H<sub>2</sub>O (250 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 4). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и  
20 концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (330 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~4% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (6,14 г, 13,22 ммоль, выход 56,84%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=464,0.

#### 25 Стадия 6. Синтез этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метилфенил)-пиперидин-4-карбоксилата (5)

В раствор этил-1-(4-бром-2-метилфенил)пиперидин-4-карбоксилата (2,2 г, 6,74 ммоль), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (3,94 г, 9,44 ммоль) и KOAc (1,99 г, 20,23 ммоль) в диоксане (60 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (246,72 мг, 337,19 мкмоль), перемешивали смесь при 100°C в  
30

течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование этил-1-(4-бром-2-метилфенил)пиперидин-4-карбоксилата и пик (40%) с целевой массой. Объединяли смесь с другой партией (в масштабе 460 мг) и концентрировали в вакууме для удаления основной части растворителя. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~4% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метилфенил)пиперидин-4-карбоксилата (1,95 г, 3,63 ммоль, выход 53,88%) в виде светло-коричневого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=537,3.

10           **Стадия 7. Синтез (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метилфенил)-пиперидин-4-ил)метанола (6)**

В суспензию ЛАН (141,45 мг, 3,73 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метилфенил)пиперидин-4-карбоксилата (1 г, 1,86 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C, перемешивали смесь при 15°C в течение 4 часов. Анализ ЖХМС показывал следовые количества оставшегося исходного вещества и пик (87%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь ТГФ (20 мл) при 20°C и гасили реакцию в полученной смеси H<sub>2</sub>O (0,2 мл), раствором NaOH (15% водн., 0,2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл), сушили суспензию над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метилфенил)пиперидин-4-ил)метанола (890 мг) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=495,2.

20           **Стадия 8. Синтез 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метилфенил)-пиперидин-2,6-диола (7)**

В раствор (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метилфенил)пиперидин-4-ил)метанола (890 мг, 1,80 ммоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>, несколько раз дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>, перемешивали смесь при 15°C в течение 32 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества. Фильтровали реакционную смесь, промывали осадок на фильтре CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (60 мл). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме с получением 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-

метилфенил)пиперидин-2,6-диона (625 мг) в виде зеленого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=317,2.

**Стадия 9. Синтез 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метилфенил)пиперидин-4-карбальдегида (8)**

5 В раствор 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метилфенил)пиперидин-2,6-диона (420 мг, 1,33 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (731,94 мг, 1,73 ммоль, 534,26 мкл) при 0°C, перемешивали смесь при 15°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал следовые количества оставшегося исходного вещества и пик с целевой массой. Фильтровали реакцию смесь. Промывали осадок на фильтре ДХМ (20 мл).  
10 Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме при 20°C с получением 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метилфенил)пиперидин-4-карбальдегида (410 мг) в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно. МС (M+H)<sup>+</sup>=315,2.

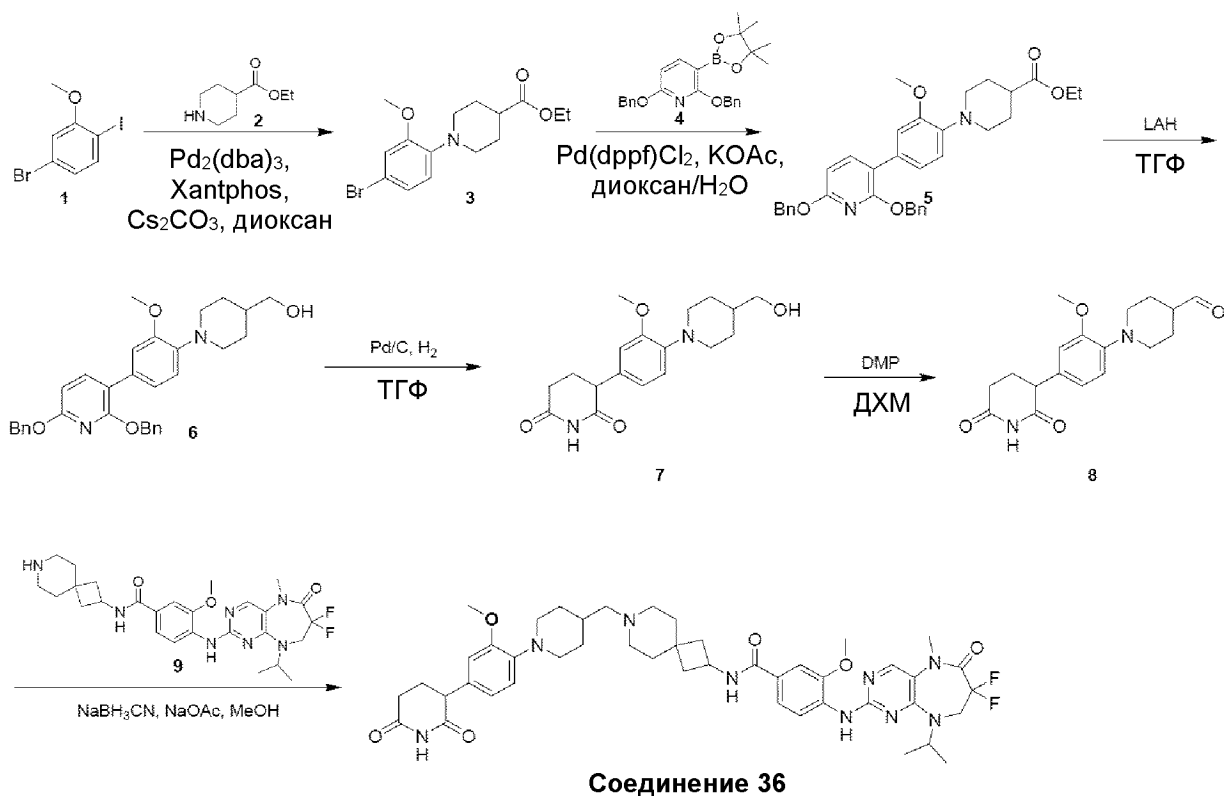
**Стадия 10. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 35)**

В смесь 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (302,60 мг, 521,67 мкмоль, соль HCl) и NaOAc (320,96 мг, 3,91 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метилфенил)пиперидин-4-карбальдегид (410 мг, 1,30 ммоль), перемешивали смесь при 15°C в течение 30 минут, затем добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (245,87 мг, 3,91 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 15°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метилфенил)пиперидин-4-карбальдегида и пик (52%) с целевой массой. Объединяли реакцию смесь с другой партией (в масштабе 200 мг) и разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл), затем экстрагировали EtOAc (50 мл x 4). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 13%-43%, 10 мин), лиофилизировали две партии элюатов с  
30

получением двух партий неочищенного продукта. Партия 1: Анализ ЖХМС указывал на неочищенный продукт 1, очищали неочищенный продукт 1 путем препаративной ВЭЖХ (колодка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 52%-82%, 8 мин) с получением элюата 1. Партия 2: Анализ ЖХМС указывал на неочищенный продукт 2, очищали неочищенный продукт 2 путем препаративной ВЭЖХ (колодка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 46%-76%, 8 мин) с получением элюата 2, объединяли две партии элюата и лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]диазепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метилфенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (50,8 мг, 57,92 мкмоль, выход 4,44%) в виде беловатого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=842,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,47 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,25 (ушир.d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 3H), 6,18 (ушир.d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,05 - 4,91 (m, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 - 3,83 (m, 2H), 3,72 (dd, J = 5,3, 9,1 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,11 (ушир.d, J = 12,0 Гц, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 3H), 2,48 - 2,31 (m, 5H), 2,30 - 2,25 (m, 5H), 2,25 - 2,16 (m, 3H), 1,83 (ушир.d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,71 (ушир.d, J = 7,7 Гц, 4H), 1,67 (ушир.s, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 8H).

**Пример 36. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]диазепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 36)**



### Стадия 1. Синтез этил-1-(4-бром-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилата

(3)

В раствор 4-бром-1-йод-2-метоксибензола (10 г, 31,96 ммоль) и этил-пиперидин-4-карбоксилата (5,02 г, 31,96 ммоль, 4,93 мл) в диоксане (100 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (877,88 мг, 958,68 мкмоль), Xantphos (647,16 мг, 1,12 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (15,62 г, 47,93 ммоль) при 20°C в атмосфере  $\text{N}_2$  и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (18%) с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~5% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением этил-1-(4-бром-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилата (3,1 г, 9,06 ммоль, выход 28,35%) в виде желтого маслянистого вещества. МС  $(\text{M}+\text{H})^+=342,1, 344,1$

### Стадия 2. Синтез этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилата (5)

15

В раствор этил-1-(4-бром-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилата (3,1 г, 9,06 ммоль) и 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (5,29 г, 12,68 ммоль) в диоксане (60 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли KOAc (2,67 г, 27,17 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (331,40 мг, 452,92 мкмоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование всего исходного вещества и пик (45%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (60 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 0~33% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилата (1,9 г, 3,44 ммоль, выход 37,98%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=553,3

### Стадия 3. Синтез (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метанола (6)

В суспензию ЛАН (260,97 мг, 6,88 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли раствор этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилата (1,9 г, 3,44 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ТСХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир:EtOAc = 2:1) показывал полное израсходование исходного вещества и образование одного нового пятна. Разбавляли реакционную смесь ТГФ (50 мл). Затем гасили реакцию H<sub>2</sub>O (0,3 мл), NaOH (15% водн., 0,3 мл) и H<sub>2</sub>O (0,9 мл) и фильтровали. Сушили фильтрат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метанола (1,7 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=511,6

### Стадия 4. Синтез 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-2,6-диона (7)

В раствор (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метанола (1,7 г, 3,33 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (0,8 г, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при

20°C в течение 12 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь ТГФ (60 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-2,6-диона (1,2 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=333,3

**Стадия 5. Синтез 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбальдегида (8)**

В раствор 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-2,6-диона (300 мг, 902,55 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (574,21 мг, 1,35 ммоль, 419,13 мкл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (77%) с массой гидрата. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбальдегида (300 мг, неочищенный) в виде фиолетового маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=349,2

**Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 36)**

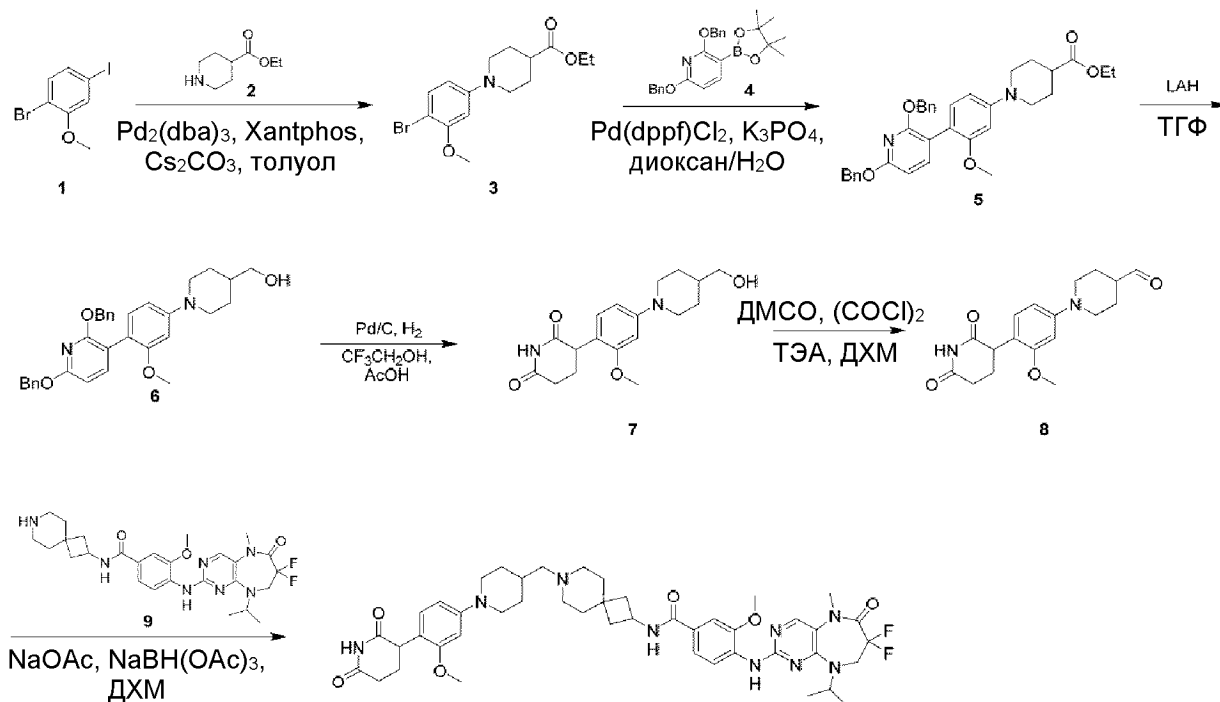
В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (379,25 мг, 653,80 мкмоль, соль HCl) в MeOH (10 мл) добавляли NaOAc (201,13 мг, 2,45 ммоль). Затем добавляли 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбальдегид (270 мг, 817,25 мкмоль), после него NaBH<sub>3</sub>CN (154,07 мг, 2,45 ммоль) при 20°C и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-карбальдегида и пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир до 0~20%

смесей дихлорметан/метанол, 100 мл/мин), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка: 3\_Phenomenex Luna C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК) - АСН]; В%: 16% - 36%, 9 мин) и лиофилизировали элюат с получением чистого продукта В и содержащего примеси продукта С. Повторно очищали неочищенный продукт С путем  
5 препаративной ВЭЖХ (колонка: 3\_Phenomenex Luna C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК) - АСН]; В%: 15% - 35%, 9 мин) и лиофилизировали элюат с получением продукта D. Объединяли продукт В и продукт D и лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-4-  
10 ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (24,1 мг, 23,31 мкмоль, выход 2,85%, чистота 94%, ТФУК) в виде беловатого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=858,4

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,82 (s, 1H), 9,04 - 8,91 (m, 1H), 8,51 (ушир.d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,29 - 8,14 (m, 2H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,10 - 6,97 (m, 1H), 6,91 (ушир.s, 1H), 6,79 (ушир.d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,89 (td, *J* = 6,7, 13,4 Гц, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,30 - 3,95 (m, 2H),  
15 3,94 (s, 3H), 3,83 - 3,79 (m, 4H), 3,43 (ушир.d, *J* = 7,6 Гц, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,06 (ушир.s, 2H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 2H), 2,65 - 2,61 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,31 - 2,11 (m, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 4H), 1,91 - 1,75 (m, 6H), 1,56 - 1,40 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

**Пример 37. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-  
20 диоксопиперидин-3-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 37)**





Соединение 37

### Стадия 1. Синтез этил-1-(4-бром-3-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилата (3)

В раствор 1-бром-4-йод-2-метоксибензола (3 г, 9,59 ммоль) и этил-пиперидин-4-карбоксилата (1,51 г, 9,59 ммоль, 1,48 мл) в толуоле (50 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,37 г, 28,76 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (175,58 мг, 191,74 мкмоль) и Xantphos (166,41 мг, 287,60 мкмоль) и перемешивали смесь при 100°C в течение 14 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик (93%) с целевой массой. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SeraFlash, элюент с 0~30% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением этил-1-(4-бром-3-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилата (1,4 г, 4,09 ммоль, выход 42,67%) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=342,2

### Стадия 2. Синтез этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиперидин-3-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилата (5)

В раствор этил-1-(4-бром-3-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилата (1,4 г, 4,09 ммоль) и 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)пиридина (2,22 г, 5,32 ммоль) в диоксане (50 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,61 г, 12,27 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (299,33 мг, 409,08 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (65%) с целевой массой, концентрировали смесь. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~10% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилата (1,5 г, 2,71 ммоль, выход 66,35%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=553,3

10           **Стадия 3. Синтез (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-3-метоксифенил)-пиперидин-4-ил)метанола (6)**

В суспензию ЛАН (0,2 г, 5,27 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли этил-1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксилат (1,5 г, 2,71 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (91%) с целевой массой. Гасили реакцию H<sub>2</sub>O (0,2 мл), раствором NaOH (15%, 0,2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл) при 0°C, затем фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метанола (1,3 г, 2,55 ммоль, выход 93,80%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=511,3

20           **Стадия 4. Синтез 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)-пиперидин-2,6-диола (7)**

В раствор (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метанола (500 мг, 979,20 мкмоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (10 мл) добавляли AcOH (58,80 мг, 979,20 мкмоль, 56,00 мкл) и Pd/C (50 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали смесь при 20-25°C в течение 12 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал пик с целевой массой. Фильтровали суспензию через слой целита и промывали осадок на фильтре CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (20 мл), концентрировали объединенные фильтраты с получением 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-2,6-диола (0,4 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=333,2.

**Стадия 5. Синтез 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метоксифенил)-пиперидин-4-карбальдегида (8)**

В раствор ДМСО (47,01 мг, 601,70 мкмоль, 47,01 мкл) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли раствор (COCl)<sub>2</sub> (57,28 мг, 451,27 мкмоль, 39,50 мкл) в ДХМ (1 мл) при -70°C. 5 Перемешивали смесь при 70°C в течение 10 минут. Затем по каплям добавляли раствор 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 300,85 мкмоль) в ДХМ (2 мл) при -70°C. Перемешивали смесь при -70°C в течение 20 минут. Затем по каплям добавляли ТЭА (152,21 мг, 1,50 ммоль, 209,37 мкл) при -70°C. Перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 10 минут. Анализ ТСХ (петролейный 10 эфир/EtOAc = 1/1) показывал полное израсходование 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-метоксифенил)пиперидин-2,6-диона и образование нового пятна, фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-4-карбальдегида (100 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.

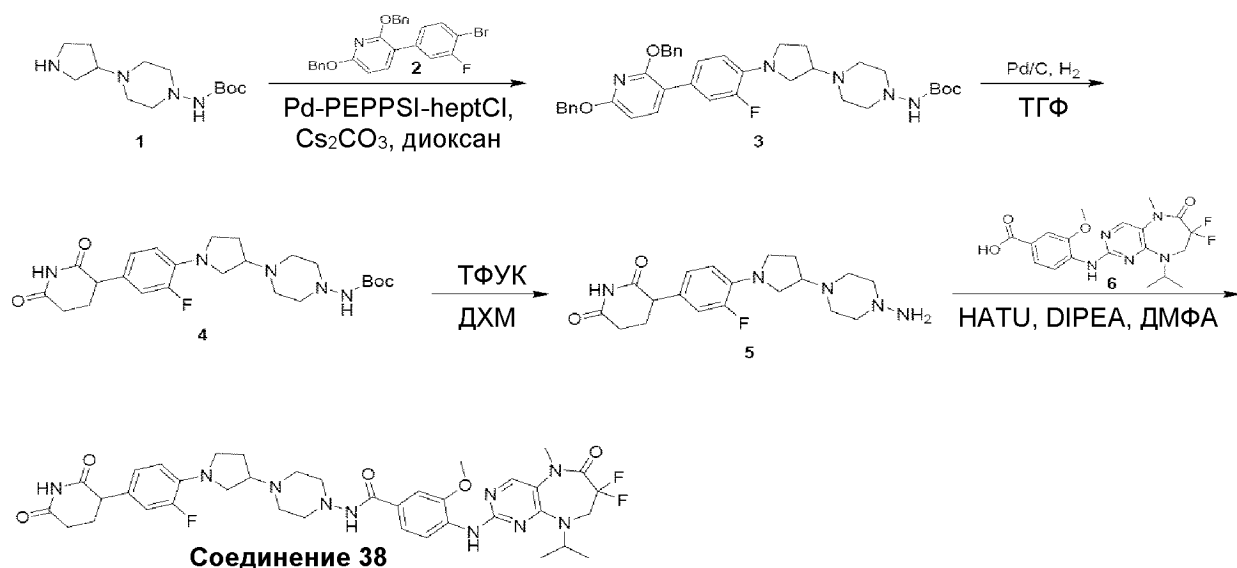
15 **Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 37)**

В раствор 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-4-карбальдегида (100 мг, 302,68 мкмоль) и 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (105,35 мг, 181,61 мкмоль, HCl) в ДХМ (3 мл) добавляли NaOAc (37,25 мг, 454,03 мкмоль) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (192,45 мг, 908,05 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал 25 пик (53%) с целевой массой, выливали смесь в воду (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 \* 50 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК) - ACN]; В%: 13%-43%, 7 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-30 5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-

(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (25,8 мг, 28,27 мкмоль, выход 9,34%, чистота 92%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=858,5.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,68 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,48 - 6,42 (m, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 4,05 (t, *J* = 13,5 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 - 3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 - 3,66 (m, 2H), 3,33 - 3,31 (m, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 3H), 2,45 - 2,39 (m, 2H), 2,32 - 2,22 (m, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 5H), 1,87 - 1,76 (m, 5H), 1,63 - 1,54 (m, 5H), 1,26 - 1,18 (m, 8H).

10 **Пример 38. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 38)**



15 **Стадия 1. Синтез трет-бутил-(4-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)карбамата (3)**

В раствор 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (250 мг, 538,42 мкмоль) и трет-бутил-(4-(пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)карбамата (174,69 мг, 646,10 мкмоль) в диоксане (5 мл) добавляли Pd-PEPPSI-heptCl (26,19 мг, 26,92 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (526,28 мг, 1,62 ммоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивали полученную смесь

при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (32%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~100% 5 градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением трет-бутил-(4-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)карбамата (175 мг, 262,32 мкмоль, выход 48,72%, чистота 98%) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=654,3

#### 10 Стадия 2. Синтез трет-бутил-(4-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)карбамата (4)

В раствор трет-бутил-(4-(1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)карбамата (175 мг, 267,67 мкмоль) в ТГФ (8 мл) добавляли Pd/C (50 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 20°C в течение 12 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi 15 (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (62%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь ТГФ (10 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением трет-бутил-(4-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)карбамата (56 мг, 117,76 мкмоль, выход 43,99%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=476,2

#### 20 Стадия 3. Синтез 3-(4-(3-(4-аминопиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (5)

В раствор трет-бутил-(4-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)карбамата (56 мг, 117,76 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (67,14 мг, 588,79 мкмоль, 43,59 мкл) при 20°C и перемешивали 25 полученную смесь при 20°C в течение 20 минут. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (75%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением 3-(4-(3-(4-аминопиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (60 мг, неочищенный, ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=376,2

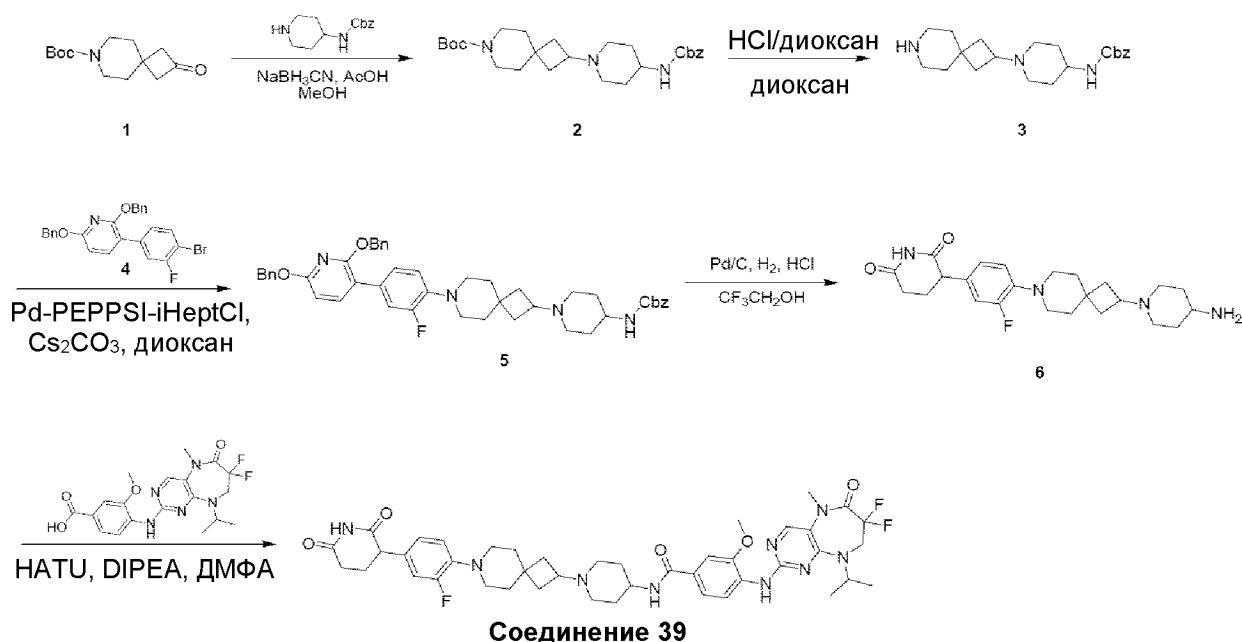
**Стадия 4. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 38)**

5 В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (50 мг, 118,65 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли НАТУ (49,63 мг, 130,52 мкмоль) и DIPEA (30,67 мг, 237,31 мкмоль, 41,33 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут и добавляли раствор 3-(4-(3-(4-аминопиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-3-фторфенил)-  
10 пиперидин-2,6-диола (58,08 мг, 118,65 мкмоль, соль ТФУК) в ДМФА (1 мл) с DIPEA (46,01 мг, 355,96 мкмоль, 62,00 мкл), и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (80%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (12 мл) и экстрагировали EtOAc (12 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали.  
15 Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 \* 25 мм \* 4 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК)-ACN]; В%: 27%-47%, 7 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)-3-  
20 метоксибензамида (56,3 мг, 52,00 мкмоль, выход 43,83%, чистота 93%, 2ТФУК) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=779,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ = 9,58 (ушир.s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,27 (ушир.s, 1H), 8,07 (ушир.d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 1H), 4,96 (td, J = 6,7, 13,3 Гц, 1H), 4,00 (ушир.t, J = 12,3 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,91-3,85 (m, 1H),  
25 3,79 (ушир.d, J = 10,1 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 5,5, 11,1 Гц, 1H), 3,66-3,59 (m, 2H), 3,54 (ушир.s, 2H), 3,42-3,15 (m, 10H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,46-2,27 (m, 2H), 2,24-2,09 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

**Пример 39. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(7-(4-(2,6-**

**диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (соединение 39)**



**Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2)**

В раствор трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (600 мг, 2,51 ммоль) и бензил-пиперидин-4-илкарбамата (587,42 мг, 2,51 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли AcOH (150,56 мг, 2,51 ммоль, 143,39 мкл) при 0°C. Затем медленно добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (472,67 мг, 7,52 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (80%) с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (25 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0 ~ 100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 x 40 мм x 15 мкм; подвижная фаза: [вода (HCl)-ACN]; В%: 22% - 52%, 10 мин) и лиофилизировали элюат с получением трет-бутил-2-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)-пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (560 мг, 1,13 ммоль, выход 45,21%, чистота 100%, соль HCl) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 458,3

**Стадия 2. Синтез бензил-(1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (3)**

В раствор трет-бутил-2-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (160 мг, 349,65 мкмоль) в диоксане (6 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 4,00 мл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением бензил-(1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (137 мг, неочищенный, соль HCl) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=358,2

10 **Стадия 3. Синтез бензил-(1-(7-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (5)**

3 раза дегазировали и продували N<sub>2</sub> смесь 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (180 мг, 387,66 мкмоль), бензил-(1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (137 мг, 383,23 мкмоль, соль HCl), Pd-PEPPSI-IPentCl (22,50 мг, 23,13 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (675,00 мг, 2,07 ммоль) в диоксане (8 мл), затем перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик (27%) с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0 ~ 25% смесей метанол:дихлорметан, 60 мл/мин) с получением бензил-(1-(7-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (200 мг, 269,94 мкмоль, выход 69,63%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 741,3

25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,81 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 17H), 7,29 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,67 - 3,63 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 4H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 6H), 1,67 - 1,62 (m, 2H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,42 (s, 4H).

**Стадия 4. Синтез 3-(4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (6)**



В раствор бензил-(1-(7-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (70 мг, 94,48 мкмоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (5 мл) добавляли HCl (1 М, 105,00 мкл) и Pd/C (30 мг, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>, 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>. Затем перемешивали смесь при 20°C в течение 5 16 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал полное израсходование реагента и один основной пик с целевой массой. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 3-(4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (43 мг, неочищенный, соль HCl) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup> 10 = 429,2

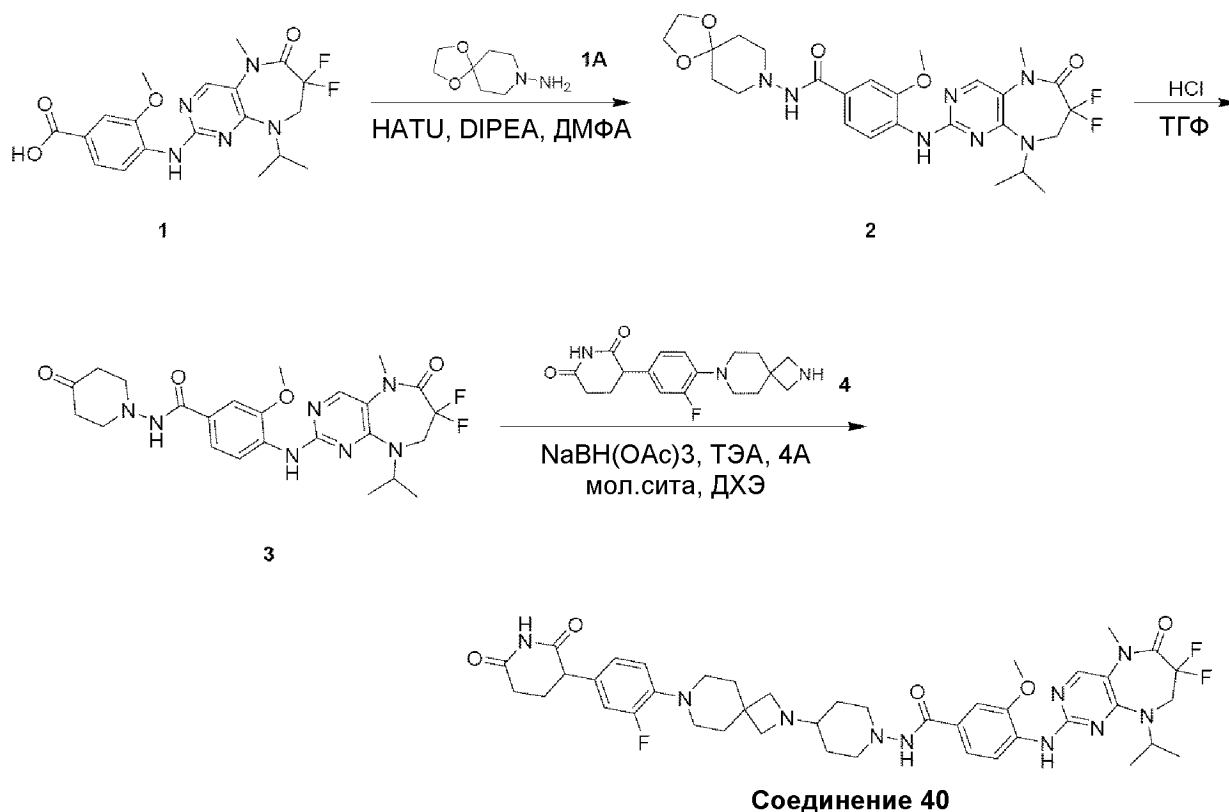
**Стадия 5. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(7-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (соединение 39)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (40 мг, 94,92 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (65 мг, 170,95 мкмоль), DIPEA (74,20 мг, 574,11 мкмоль, 100 мкл) и 3-(4-(2-(4-аминопиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-дион (43 мг, 92,47 мкмоль, соль HCl) при 20°C. Перемешивали 15 смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (69%) с целевой массой. Разбавляли реакцию смесь H<sub>2</sub>O (10 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Объединяли 20 остаток с другой партией (в масштабе 45 мг) для очистки. Очищали объединенные остатки путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0 ~ 25 % градиентом смесей метанол:дихлорметан, 60 мл/мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ 25 (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 12% - 42%, 7 мин; температура колонки: 30°C), лиофилизировали элюат с получением 30 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(7-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-7-

азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (52,0 мг, 59,03 мкмоль, выход 62,18%, чистота 96%, 0,3МК) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 832,1

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,81 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 - 7,38 (m, 2H), 7,08 - 6,81 (m, 3H), 4,96 - 4,79 (m, 1H), 4,04 (t, *J* = 13,5 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 4H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,54 - 2,52 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 4H), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 1,65 - 1,42 (m, 6H), 1,25 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H).

**Пример 40. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-(7-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 40)**



**Стадия 1. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)бензамида (2)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (5,33 г, 12,64 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли НАТУ (5,29 г, 13,91 ммоль) и DIPEA (4,90 г, 37,93 ммоль, 6,61 мл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут и добавляли раствор 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-амин (2 г, 12,64 ммоль) в ДМФА (15 мл) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и 72% пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Промывали органический слой солевым раствором (100 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метокси-N-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)бензамида (3,6 г, 6,28 ммоль, выход 49,69%, чистота 98%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=562,3

## **Стадия 2. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метокси-N-(4-оксопиперидин-1-ил)бензамида (3)**

Две партии: в раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метокси-N-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)бензамида (200 мг, 356,14 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли HCl (2 М, 890,35 мкл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 16 часов. Партия 1, анализ ЖХМС показывал наличие 31% оставшегося исходного вещества и 61% пик с целевой массой. Партия 2, анализ ЖХМС показывал наличие 16% оставшегося исходного вещества и 80% пик с целевой массой. Объединяли две партии и разбавляли полученную реакционную смесь насыщенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 мл) при 20°C, доводя до pH = 8, и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метокси-N-(4-

оксопиперидин-1-ил)бензамида (348 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=518,3

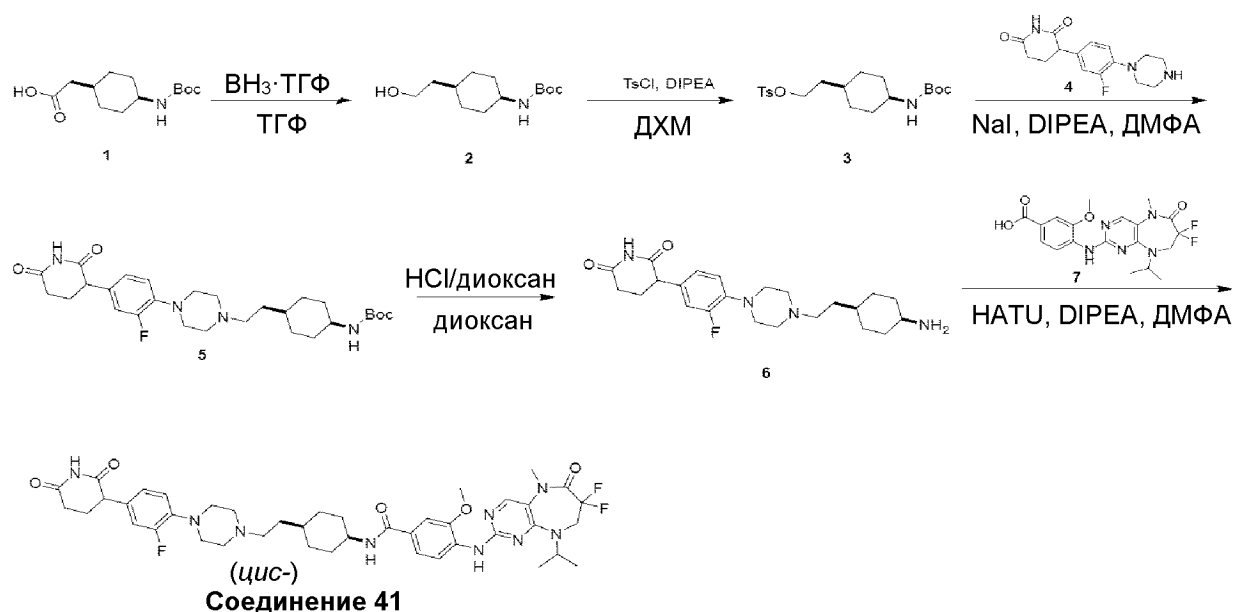
**Стадия 3. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-(7-(4-(2,6-  
5 диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 40)**

В раствор 3-(3-фтор-4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (321,55 мг, 874,16 мкмоль, HCl) в ДХЭ (10 мл) добавляли 4А мол.сита (700 мг), ТЭА (680,42 мг, 6,72 ммоль, 935,93 мкл) и 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-  
10 тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(4-оксопиперидин-1-ил)бензамид (348 мг, 672,43 мкмоль). Затем медленно добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (427,55 мг, 2,02 ммоль) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование всего исходного  
15 фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 \* 25 мм \* 4 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК)-ACN]; В%: 27%-47%, 7 мин), затем лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-(7-(4-(2,6-  
20 диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (276,8 мг, 245,24 мкмоль, выход 36,47%, чистота 94%, 2ТФУК) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=833,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,81 (s, 1H), 10,13 - 10,01 (m, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,08 - 6,91 (m, 3H), 4,91 - 4,88 (m, 1H), 4,10 (t, *J* = 13,3 Гц, 2H), 4,06 - 3,95 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,36 - 3,23 (m, 4H), 3,10 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,93 - 2,80 (m, 4H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 4H), 1,91 (s, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H)

**Пример 41. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1*s*,4*s*)-4-(2-(4-(4-(2,6-**

**диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)-3-метоксибензамида (цис-изомер) (соединение 41)**



**Стадия 1. Синтез трет-бутил-((1s,4s)-4-(2-гидроксиэтил)циклогексил)-карбамата (цис-изомер) (2)**

В раствор 2-((1s,4s)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)уксусной кислоты (цис-изомер) (0,5 г, 1,94 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли  $\text{NH}_3 \cdot \text{TGF}$  (1 М, 5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=1:1) показывал израсходование исходного вещества, образовалось одно новое пятно. Гасили реакцию водой (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Промывали объединенные органические слои водой (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением трет-бутил-((1s,4s)-4-(2-гидроксиэтил)циклогексил)карбамата (цис-изомер) (480 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества.  $\text{MS (M+H)}^+ = 244,4$

**Стадия 2. Синтез 2-((1s,4s)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-этил-4-метилбензолсульфоната (цис-изомер) (3)**

В раствор трет-бутил-((1s,4s)-4-(2-гидроксиэтил)циклогексил)карбамата (цис-изомер) (480 мг, 1,97 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (764,81 мг, 5,92 ммоль, 1,03 мл) и TosCl (451,27 мг, 2,37 ммоль) и перемешивали смесь при  $20^\circ\text{C}$  в течение 14 часов.

Анализ ЖХМС показывал пик (48%) с целевой массой. Разбавляли смесь водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Промывали органический слой водой (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (5 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 7~22% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 50 мл/мин) с получением 2-((1s,4s)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-этил-4-метилбензолсульфоната (цис-изомер) (480 мг, 1,17 ммоль, выход 59,38%, чистота 97%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M-100+H)<sup>+</sup>=298,1

**Стадия 3. Синтез трет-бутил-((1s,4s)-4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)карбамата (цис-изомер) (5)**

В раствор 2-((1s,4s)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)этил-4-метилбензолсульфоната (цис-изомер) (480 мг, 1,21 ммоль) и 3-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (0,3 г, 1,03 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли DIPEA (400,68 мг, 3,10 ммоль, 540 мкл) и NaI (15,44 мг, 103,00 мкмоль) и перемешивали смесь при 60°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (53%) с целевой массой. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (5 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 70~90% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 50 мл/мин) с получением трет-бутил-((1s,4s)-4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)карбамата (цис-изомер) (0,2 г, 329,05 мкмоль, выход 31,95%, чистота 85%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=517,5

**Стадия 4. Синтез 3-(4-(4-(2-((1s,4s)-4-аминоциклогексил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (цис-изомер) (6)**

В раствор трет-бутил-((1s,4s)-4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)карбамата (цис-изомер) (0,15 г, 246,78 мкмоль, чистота 85%) в диоксане (2 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 5 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Концентрировали смесь при

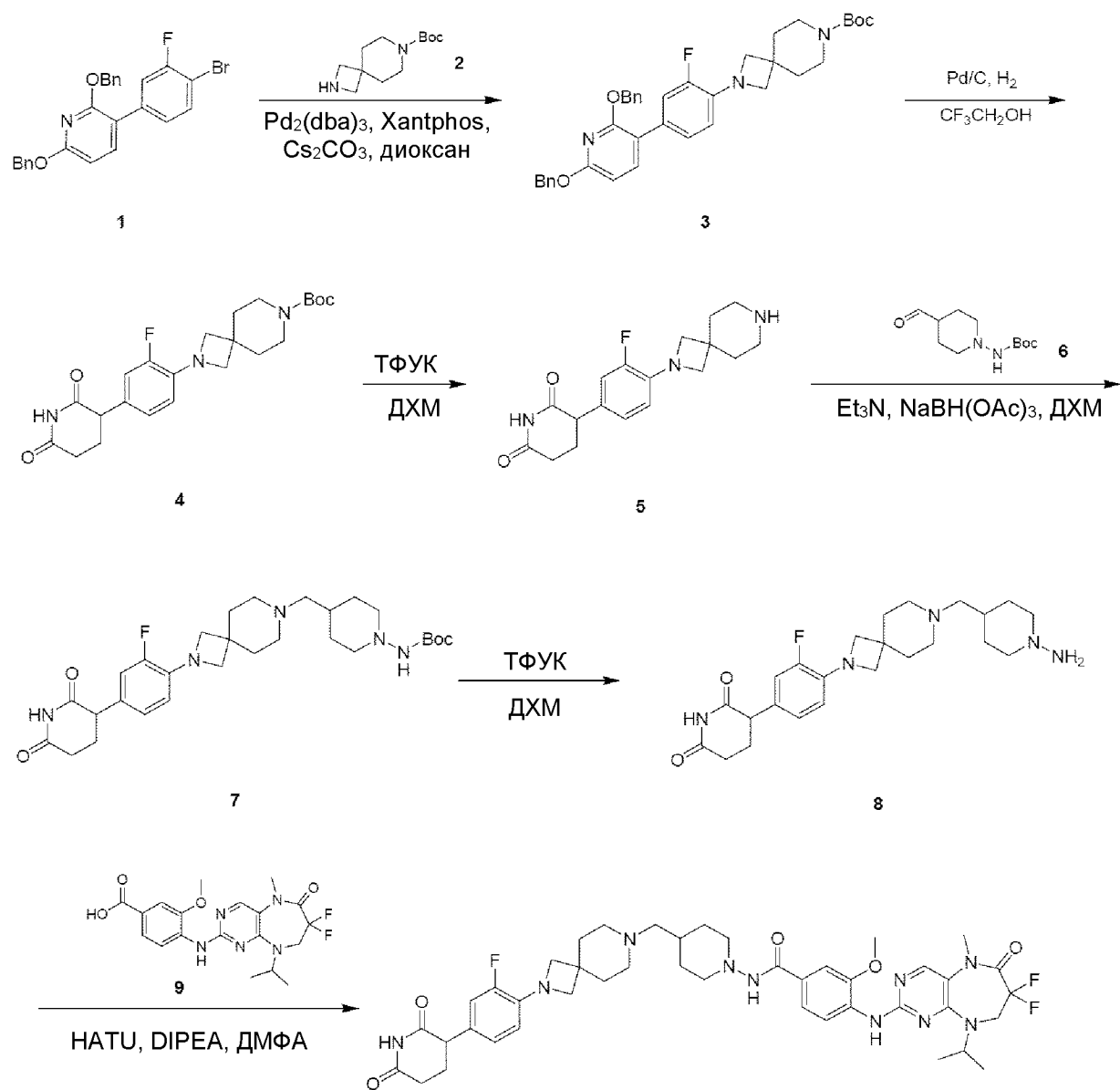
пониженном давлении с получением 3-(4-(4-(2-((1s,4s)-4-аминоциклогексил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (цис-изомер) (110 мг, неочищенный, соль HCl) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=417,5

**Стадия 5. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1s,4s)-4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)-3-метоксибензамида (цис-изомер) (соединение 41)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (90 мг, 213,58 мкмоль) и NHTU (97,45 мг, 256,29 мкмоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли DIPEA (44,52 мг, 344,47 мкмоль, 60 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 15 минут. Затем добавляли раствор 3-(4-(4-(2-((1s,4s)-4-аминоциклогексил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (цис-изомер) (110 мг, 242,83 мкмоль, соль HCl) и DIPEA (89,04 мг, 688,93 мкмоль, 120 мкл) в ДМФА (1,5 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (64%) с целевой массой. Разбавляли смесь водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 \* 25 мм \* 4 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК) - ACN]; В%: 32% - 52%, 7 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1s,4s)-4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)-3-метоксибензамида (цис-изомер) (54,8 мг, 48,11 мкмоль, выход 22,53%, чистота 92%, соль 2ТФУК) в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=820,1

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,83 (s, 1H), 9,47 - 9,45 (m, 1H), 8,27 - 8,14 (m, 3H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,13 - 7,00 (m, 3H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,86 - 3,82 (m, 1H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,27 - 3,15 (m, 4H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,76 - 1,47 (m, 11H), 1,24 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

**Пример 42. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 42)**



5

**Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3)**



В раствор 2,6-бис(бензилокси)-3-(4-бром-3-фторфенил)пиридина (1,5 г, 3,23 ммоль) и гидрохлорида трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (848,89 мг, 3,23 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (295,82 мг, 323,05 мкмоль), Xantphos (373,84 мг, 646,10 мкмоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,16 г, 9,69 ммоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>.  
5 Перемешивали смесь при 100°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (28%) с целевой массой. Выливали смесь в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~20% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением трет-  
10 бутил-2-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,7 г, 1,15 ммоль, выход 35,54%, чистота 100%) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=610,4

**Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-  
15 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4)**

В раствор трет-бутил-2-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-  
дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,7 г, 1,15 ммоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (20 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 1,15 ммоль, чистота 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>, 3 раза дегазировали суспензию и продували H<sub>2</sub>, перемешивали смесь в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)) при 20 - 25°C в течение  
20 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик с целевой массой. Фильтровали суспензию через слой целита и промывали осадок на фильтре CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (50 мл), концентрировали объединенные фильтраты досуха с получением трет-бутил-2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (450 мг, 1,01 ммоль, выход 88,11%, чистота 97%) в виде желтого твердого вещества. MS (M-Вос+H)<sup>+</sup>=332,2

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,83 (s, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 6,36 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 4H), 3,62 - 3,56 (m, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 4H), 2,71 - 2,54 (m, 2H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 1,72 - 1,67 (m, 4H), 1,39 (s, 9H)

**Стадия 3. Синтез 3-(3-фтор-4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-  
пиперидин-2,6-диона (5)**

В раствор трет-бутил-2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-7-карбоксилата (250 мг, 579,38 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал 87% пик с целевой массой. Концентрировали смесь досуха с получением 3-(3-фтор-4-(2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (250 мг, неочищенный, ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=332,2

#### **Стадия 4. Синтез трет-бутил-(4-((2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (7)**

В раствор 3-(3-фтор-4-(2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (200 мг, неочищенный, ТФУК) в ДХМ (10 мл) добавляли трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамат (200 мг, 876,09 мкмоль) и Et<sub>3</sub>N (90,87 мг, 898,06 мкмоль, 125,00 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа, затем в смесь добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (285,50 мг, 1,35 ммоль) при 20°C, перемешивали смесь при 20°C в течение 15 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (52%) с целевой массой. Выливали смесь в воду (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~10% градиентом смесей MeOH/EtOAc, 80 мл/мин) с получением трет-бутил-(4-((2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (0,1 г, 183,93 мкмоль, выход 40,96%, чистота Н/Д) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=544,1.

#### **Стадия 5. Синтез 3-(4-(7-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (8)**

В раствор трет-бутил-(4-((2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (0,1 г, 183,93 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (770,00 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (62%) с целевой массой, концентрировали смесь с получением 3-(4-(7-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (0,1 г, неочищенный, ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=444,3.

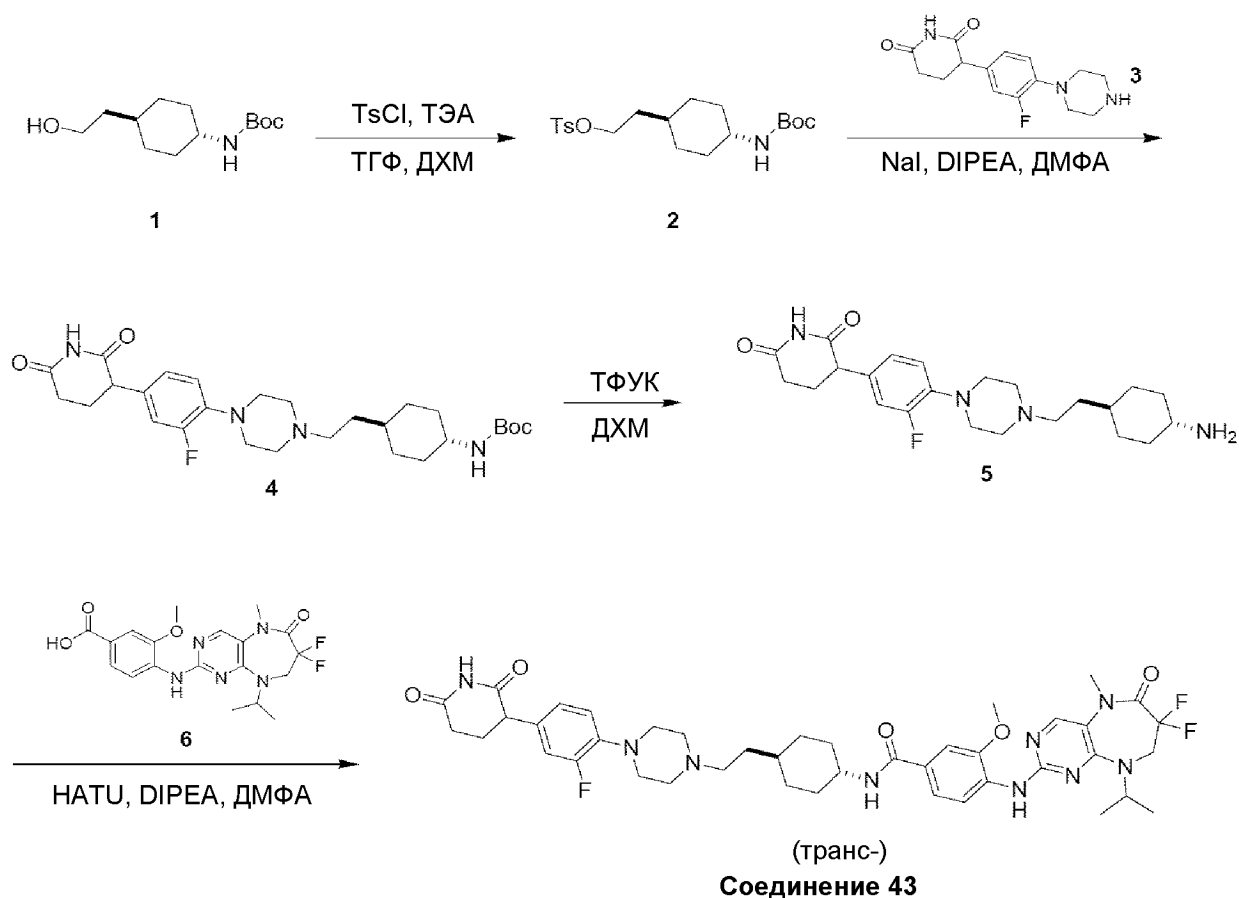
**Стадия 6. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 42)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (75,58 мг, 179,35 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (75,01 мг, 197,28 мкмоль) и DIPEA (92,72 мг, 717,39 мкмоль, 124,96 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа, добавляли 3-(4-(7-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-дион (0,1 г, неочищенный, ТФУК) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой, выливали смесь в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge C18 150 \* 50 мм \* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; В%: 38% - 68%, 10 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((2-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)-пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (19 мг, 20,64 мкмоль, выход 11,51%, чистота 92%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=847,4.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,78 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 6,93 (dd, *J* = 1,6, 13,9 Гц, 1H), 6,86 (dd, *J* = 1,7, 8,1 Гц, 1H), 6,55 - 6,45 (m, 1H), 4,94 - 4,83 (m, 1H), 4,04 (t, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 3,65 - 3,60 (m, 4H), 3,31 - 3,30 (m, 7H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,47 - 2,44 (m, 2H), 2,36 - 2,31 (m, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 4H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

**Пример 43. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(2,6-**

**диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (соединение 43)**



**Стадия 1. Синтез 2-((1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-этил-4-метилбензолсульфоната (транс-изомер) (2)**

В раствор трет-бутил-((1r,4r)-4-(2-гидроксиэтил)циклогексил)карбамата (200 мг, 821,89 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляли ТЭА (249,50 мг, 2,47 ммоль, 343,19 мкл) и раствор TosCl (235,04 мг, 1,23 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc=2:1, Rf=0,72) показывал наличие 15% оставшегося трет-бутил-((1r,4r)-4-(2-гидроксиэтил)циклогексил)карбамата и одно крупное новое пятно с более низкой полярностью. Гасили реакцию водой (20 мл) при 0°C, а затем экстрагировали EtOAc (30 мл X 2). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~30%

градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 50 мл/мин) с получением 2-((1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)этил-4-метилбензолсульфоната (280 мг, 704,35 мкмоль, выход 85,70%) в виде бесцветного маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>= 358,5

5           **Стадия 2. Синтез трет-бутил-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)карбамата (транс-изомер) (4)**

В раствор 2-((1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)этил-4-метилбензолсульфоната (170 мг, 427,64 мкмоль) и 3-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (124,58 мг, 427,64 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 10 DIPEA (110,54 мг, 855,29 мкмоль, 148,98 мкл) и NaI (32,05 мг, 213,82 мкмоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 16 часов. Анализ ЖХ-МС показывал наличие 32% оставшегося 3-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона, на спектре ЖХ-МС наблюдали несколько новых пиков, и был обнаружен 34% пик целевого соединения. Гасили реакцию водой (20 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc (50 мл X 2). Промывали 15 объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 50 мл/мин) с получением трет-бутил-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)карбамата (60 мг, 20 91,75 мкмоль, выход 21,45%, чистота 79%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>= 517,3

**Стадия 3. Синтез 3-(4-(4-(2-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (5)**

25           В раствор трет-бутил-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)карбамата (60 мг, 91,75 мкмоль, чистота 79%) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (364,98 мг, 3,20 ммоль, 237,00 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХ-МС показывал полное израсходование трет-бутил-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)- 30 карбамата и один пик (70%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь при

пониженном давлении для удаления растворителя с получением 3-(4-(4-(2-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (48 мг, 90,47 мкмоль, выход 98,61%, ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества, использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (M+H)<sup>+</sup> = 417,1

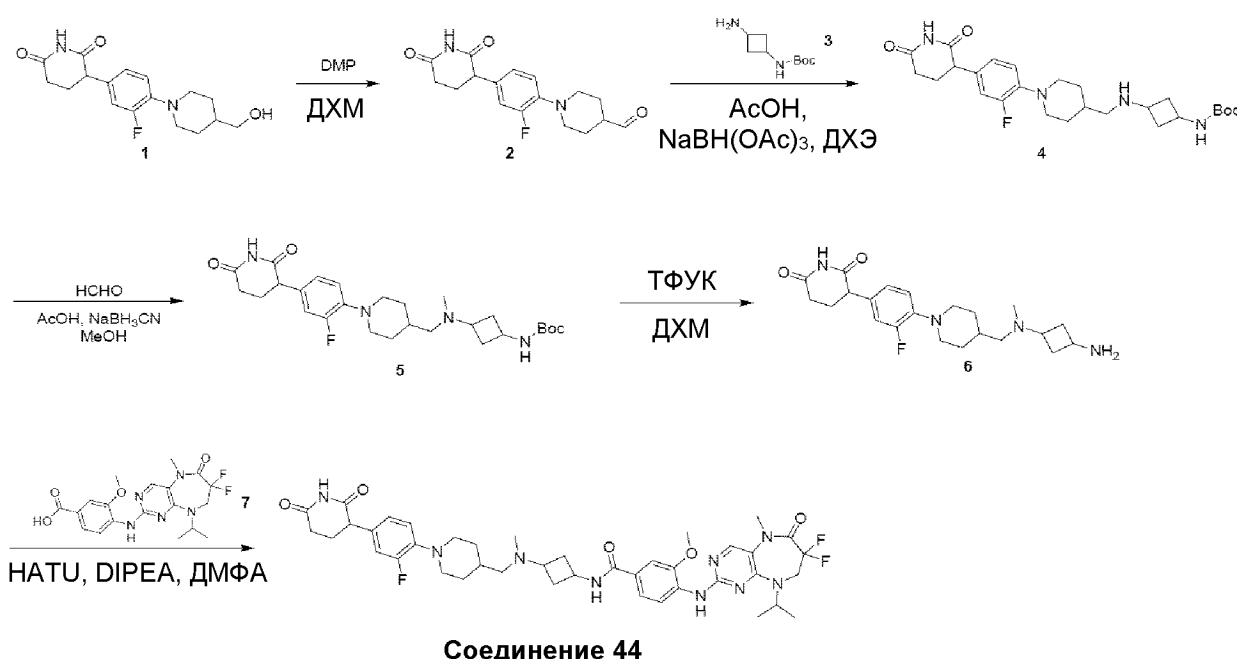
5           **Стадия 4. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (соединение 43)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (34,31 мг, 81,42 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли НАТУ (51,60 мг, 135,71 мкмоль) и DIPEA (35,08 мг, 271,41 мкмоль, 47,28 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа, затем добавляли 3-(4-(4-(2-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-дион (48 мг, 90,47 мкмоль, ТФУК), перемешивали смесь при 15 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХ-МС показывал полное израсходование 3-(4-(4-(2-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона и один пик (34%) с целевой массой. Гасили реакцию водой (20 мл) при 25°C и экстрагировали EtOAc (50 мл X 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с 20 получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 \* 25 мм \* 4 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК)-ACN]; В%: 30%-50%, 10 мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 45%-75%, 8 мин), затем лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)циклогексил)-3-метоксибензамида (20 мг, 23,90 мкмоль, выход 26,42%, чистота 98%) в виде белого 25 твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 820,3

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ = 10,80 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 30 8,04 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,07 - 6,91 (m, 3H), 4,90 - 4,84 (m,

1H), 4,03 (t,  $J = 13,6$  Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,07 - 2,93 (m, 4H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,47 - 2,46 (m, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 3H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 4H), 1,43 - 1,29 (m, 4H), 1,24 (d,  $J = 6,7$  Гц, 6H), 1,11 - 0,98 (m, 2H).

5            **Пример 44. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(3-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)-циклобутил)-3-метоксибензамида (соединение 44)**



10            **Стадия 1. Синтез 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (2)**

В раствор 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (210 мг, 655,52 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DMP (361,44 мг, 852,17 мкмоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 3 часов. Анализ ЖХ-МС показывал полное израсходование 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона и пик с целевой массой. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат с получением 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (208 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (M+H)<sup>+</sup>=319,0

**Стадия 2. Синтез трет-бутил-(3-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)амино)циклобутил)карбамата (4)**

В раствор 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (208 мг, 653,39 мкмоль) и трет-бутил-(3-аминоциклобутил)карбамата (121,69 мг, 653,39 мкмоль) в ДХЭ (4 мл) добавляли НОАс (39,24 мг, 653,39 мкмоль, 37,37 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (692,40 мг, 3,27 ммоль) при 0°C, перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХ-МС показывал полное израсходование 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида и один пик (36%) с целевой массой. Гасили реакцию водой (30 мл) при 0°C, а затем экстрагировали EtOAc (40 мл X 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир до смеси EtOAc/MeOH=10:1, 50 мл/мин) с получением трет-бутил-(3-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)амино)циклобутил)карбамата (200 мг, 409,34 мкмоль, выход 62,65%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+N)<sup>+</sup>=489,1

**Стадия 3. Синтез трет-бутил-(3-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклобутил)карбамата (5)**

В раствор трет-бутил-(3-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)амино)циклобутил)карбамата (150 мг, 307,00 мкмоль) и НСНО (124,57 мг, 1,54 ммоль, 114,28 мкл, чистота 37%) в MeOH (2 мл) добавляли НОАс (18,44 мг, 307,00 мкмоль, 17,56 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа, затем добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (57,88 мг, 921,01 мкмоль). Перемешивали смесь при 20°C еще 16 часов. Анализ ЖХ-МС показывал полное израсходование трет-бутил-(3-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)амино)циклобутил)карбамата и один пик (47%) с целевой массой. Гасили реакцию, добавляя водный насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) при 0°C, а затем экстрагировали EtOAc (40 мл X 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при



пониженном давлении с получением трет-бутил-(3-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклобутил)карбамата (150 мг, 220,84 мкмоль, выход 71,93%, чистота 74%) в виде желтого твердого вещества, использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (M+H)<sup>+</sup>=503,5

5           **Стадия 4. Синтез 3-(4-(4-(((3-аминоциклобутил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (6)**

В раствор трет-бутил-(3-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклобутил)карбамата (150 мг, 220,84 мкмоль, чистота 74%) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (1,07 г, 9,37 ммоль, 693,75 мкл).  
10   Перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХ-МС показывал полное израсходование трет-бутил-(3-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклобутил)карбамата и один пик (94%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления растворителя с получением 3-(4-(4-(((3-аминоциклобутил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-пиперидин-2,6-  
15   диона (100 мг, 193,60 мкмоль, выход 87,66%, ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 403,2

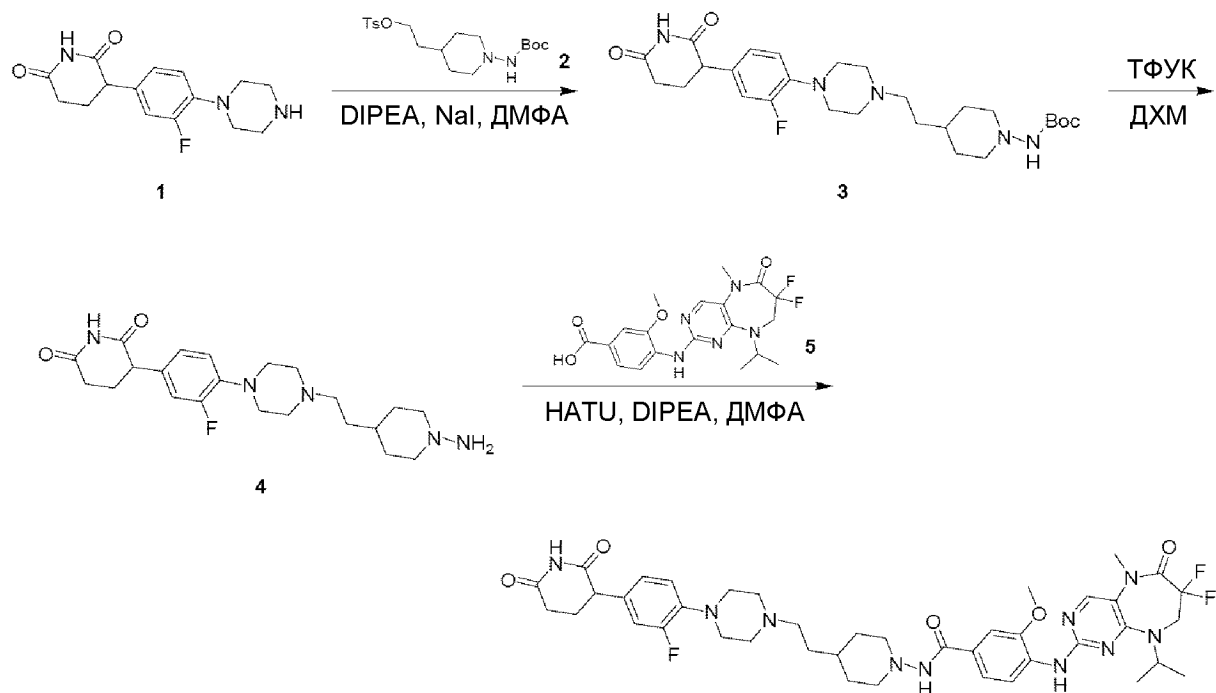
20           **Стадия 5. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(3-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)-циклобутил)-3-метоксибензамида (соединение 44)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (73,42 мг, 174,24 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли НАТУ (110,42 мг, 290,40 мкмоль) и DIPEA  
25   (125,11 мг, 968,00 мкмоль, 168,61 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем добавляли 3-(4-(4-(((3-аминоциклобутил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-дион (100 мг, 193,60 мкмоль, ТФУК), перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХ-МС показывал полное израсходование 3-(4-(4-(((3-аминоциклобутил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-  
30   диона и один пик (32%) с целевой массой. Гасили реакцию водным насыщенным NaHCO<sub>3</sub>

(20 мл) при 0°C, а затем экстрагировали EtOAc (40 мл X 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: 3\_Phenomenex Luna C18 75 \* 30 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК)-ACN]; В%: 19%-39%, 9 мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 41%-71%, 8 мин), затем лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(3-(((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)циклобутил)-3-метоксибензамида (35 мг, 42,13 мкмоль, выход 21,76%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 806,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,80 (s, 1H), 8,55 - 8,41 (m, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 2H), 7,05 - 6,91 (m, 3H), 4,95 - 4,81 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 4,13 - 3,97 (m, 2H), 3,96 - 3,89 (m, 3H), 3,81 - 3,77 (m, 1H), 3,33 - 3,32 (m, 2H), 3,29 - 3,28 (m, 6H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,41 - 2,39 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 4H), 2,10 - 2,07 (m, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,33 - 1,19 (m, 8H).

**Пример 45. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]diazепин-2-ил)амино)-N-(4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 45)**



**Соединение 45**

### Стадия 1. Синтез трет-бутил-(4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)карбамата (3)

В раствор 3-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 343,27 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-4-ил)этил-4-метилбензолсульфонат (136,80 мг, 343,27 мкмоль), DIPEA (133,09 мг, 1,03 ммоль, 179,37 мкл) и NaI (5,15 мг, 34,33 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 34 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (49%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (8 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл X 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 20 ~ 100% смесей EtOAc/петролейный эфир до 10% смеси метанол/EtOAc, 80 мл/мин) с получением трет-бутил-(4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)карбамата (150 мг, 289,78 мкмоль, выход 84,42%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>= 518,4.

**Стадия 2. Синтез 3-(4-(4-(2-(1-аминопиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (4)**

В раствор трет-бутил-(4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)карбамата (150 мг, 289,78 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (770,00 мг, 6,75 ммоль, 500,00 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь в вакууме с получением 3-(4-(4-(2-(1-аминопиперидин-4-ил)этил)-пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (120 мг, неочищенный, ТФУК) в виде коричневого маслянистого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=418,2.

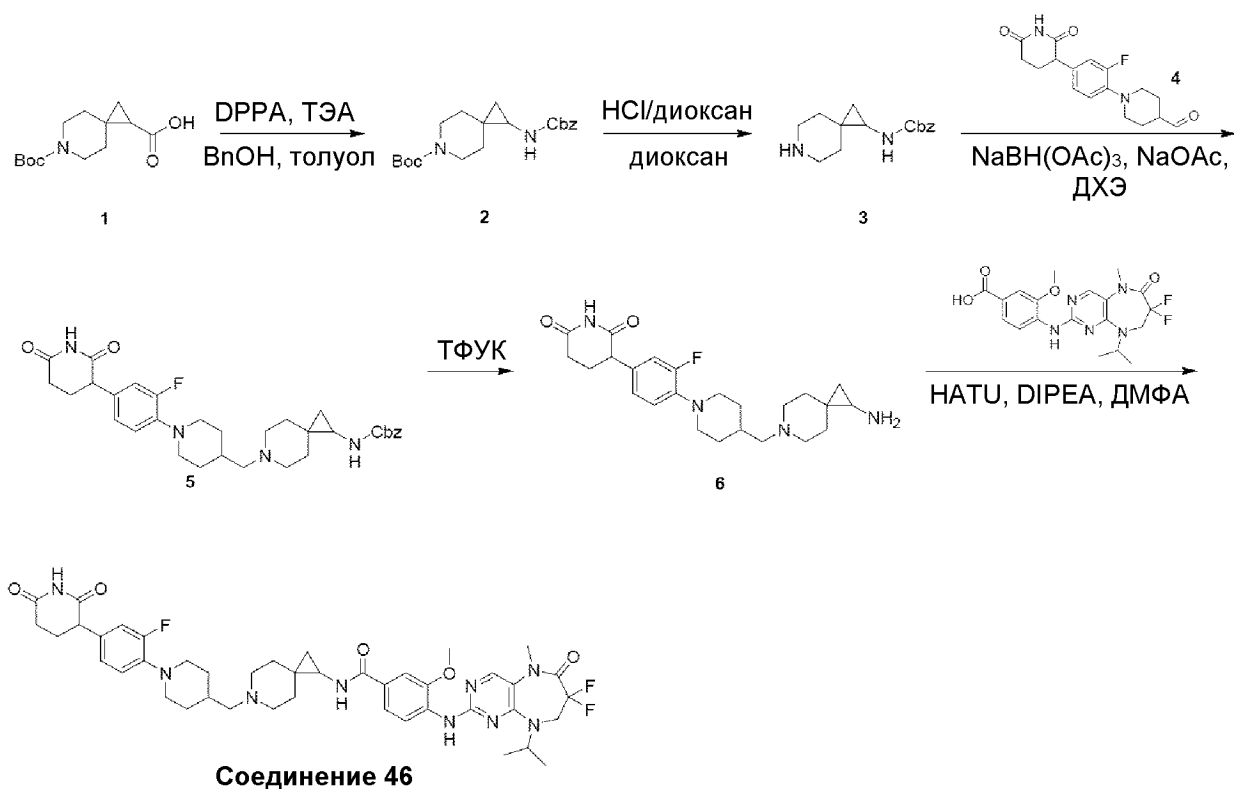
**Стадия 3. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 45)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (95,13 мг, 225,76 мкмоль) и НАТУ (128,76 мг, 338,64 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли DIPEA (87,53 мг, 677,27 мкмоль, 117,97 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Добавляли 3-(4-(4-(2-(1-аминопиперидин-4-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)-пиперидин-2,6-диол (120 мг, 225,76 мкмоль, ТФУК), перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (33%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл X 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, ДХМ:MeOH = 10:1) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 35%-65%, 8 мин). Лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-(2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (56,8 мг,

67,81 мкмоль, выход 30,04%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>= 821,4.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,81 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,06 - 6,93 (m, 3H), 4,96 - 4,79 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,82 - 3,77 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,03 - 2,96 (m, 6H), 2,75 - 2,65 (m, 7H), 2,36 - 2,33 (m, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,46 - 1,40 (m, 2H), 1,34 - 1,28 (m, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

**Пример 46. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(6-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 46)**



**Стадия 1. Синтез трет-бутил-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (2)**

В смесь 6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (1 г, 3,92 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли ТЭА (799,70 мг, 7,90 ммоль, 1,1 мл) и DPPA (1,65 г,

6,00 ммоль, 1,3 мл) при 0°C, а затем перемешивали смесь при 110°C в течение 1 часа в атмосфере N<sub>2</sub>, после этого в смесь добавляли BnOH (832,00 мг, 7,69 ммоль, 800 мкл) при 25°C, перемешивали полученную смесь при 110°C в течение 15 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование кислоты и один пик с массой [M-55].

5 Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 10 ~ 33% градиентом смесей EtOAc:петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением трет-бутил-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (1,4 г, 3,88 ммоль, выход 99,16%) в виде светло-желтого

10 маслянистого вещества. MS (M+1)<sup>+</sup> = 361,0

### **Стадия 2. Синтез бензил-(6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)карбамата (3)**

В раствор трет-бутил-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (600 мг, 1,66 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 10 мл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС

15 показывал основной пик с целевой массой, пик реагента 1 не обнаруживали. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением бензил-(6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)карбамата (300 мг, неочищенный, HCl) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup> = 261,1

### **Стадия 3. Синтез бензил-(6-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)карбамата (5)**

В раствор 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегида (150 мг, 471,19 мкмоль) в ДХЭ (5 мл) добавляли бензил-(6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)карбамат (140 мг, неочищенный, HCl) и NaOAc (121,21 мг, 1,48 ммоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем в смесь добавляли

25 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (499,32 мг, 2,36 ммоль) при 0°C, перемешивали смесь при 20°C в течение 15 часов. Анализ ЖХМС показывал 13% пик с целевой массой, пик исходного вещества отсутствовал. В реакционную смесь добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) при 0°C, затем к водным слоям добавляли NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн., 15 мл) при 0°C до pH = 9, экстрагировали объединенные водные слои 120 мл EtOAc (40 мл x 3), затем промывали объединенные органические слои

30 120 мл солевого раствора (60 мл x 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0 ~ 20% смесей метанол:дихлорметан, 60 мл/мин) с получением бензил-(6-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)-пиперидин-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)карбамата (260 мг, 462,08 мкмоль, выход 98,07%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 563,1

**Стадия 4. Синтез 3-(4-(4-((1-амино-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метил)-пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (6)**

Перемешивали раствор бензил-(6-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)карбамата (120 мг, 213,27 мкмоль) в ТФУК (2 мл) при 60°C в течение 5 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование бензил-(6-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)карбамата и 32% пик с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением 3-(4-(4-((1-амино-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диола (115 мг, неочищенный, ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 429,4

**Стадия 5. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(6-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 46)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (80 мг, 189,84 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (108,28 мг, 284,77 мкмоль), DIPEA (148,40 мг, 1,15 ммоль, 200,00 мкл) и 3-(4-(4-((1-амино-6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)метил)-пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-дион (115 мг, неочищенный, ТФУК) при 20°C. Перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал 28% пик с целевой массой. В реакцию смесь добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали смесь 50 мл EtOAc (25 мл x 2), промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали

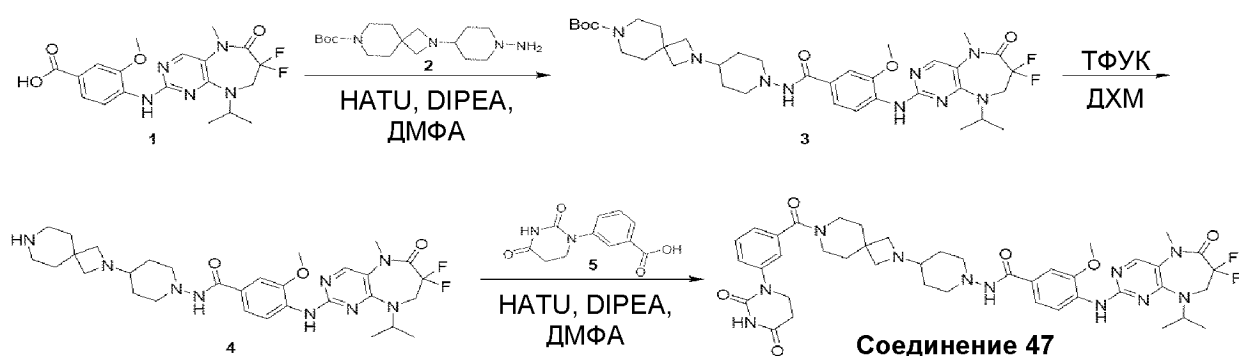
5  
 10

фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0 ~ 25% градиентом смесей метанол:дихлорметан, 60 мл/мин). Повторно очищали продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 12% - 42%, 7 мин; температура колонка: 30°C), затем лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-*N*-(6-((1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)-3-метоксибензамида (50,3 мг, 56,21 мкмоль, выход 29,61%, чистота 94%, 0,2МК) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup> = 832,2

15

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,82 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 2H), 8,18 - 8,17 (m, 0,2H), 7,88 (s, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,05 - 6,89 (m, 3H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,96 - 3,91 (m, 3H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 6H), 2,73 - 2,56 (m, 6H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 2,25 - 2,11 (m, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,54 - 1,32 (m, 4H), 1,30 - 1,19 (m, 8H), 0,76 - 0,62 (m, 2H).

**Пример 47. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-*N*-(4-(7-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 47)**



**Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-(1-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)пиперидин-4-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3)**



В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (500 мг, 1,19 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (496,27 мг, 1,31 ммоль) и DIPEA (306,70 мг, 2,37 ммоль, 413,34 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут и добавляли раствор трет-бутил-2-(1-аминопиперидин-4-ил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-7-карбоксилата (577,47 мг, 1,78 ммоль) и DIPEA (613,40 мг, 4,75 ммоль, 826,69 мкл) в ДМФА (3 мл), и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и 35% пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Промывали органический слой солевым раствором (15 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением продукта А (368 мг) с чистотой 82% согласно ЖХМС. Растворяли продукт А в ДМФА (4 мл) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 46%-76%, 8 мин) и лиофилизировали элюат с получением трет-бутил-2-(1-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)-пиперидин-4-ил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-7-карбоксилата (32 мг, 41,33 мкмоль, выход 3,48%, чистота 94%) в виде белого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=728,3

**Стадия 2. Синтез N-(4-(2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-1-ил)-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метоксибензамида (4)**

В раствор трет-бутил-2-(1-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)-пиперидин-4-ил)-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-7-карбоксилата (31 мг, 42,59 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (14,57 мг, 127,77 мкмоль, 9,46 мкл) при 20°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и 93% пик с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением N-(4-(2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-1-ил)-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-

пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамида (76 мг, неочищенный, ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=628,3

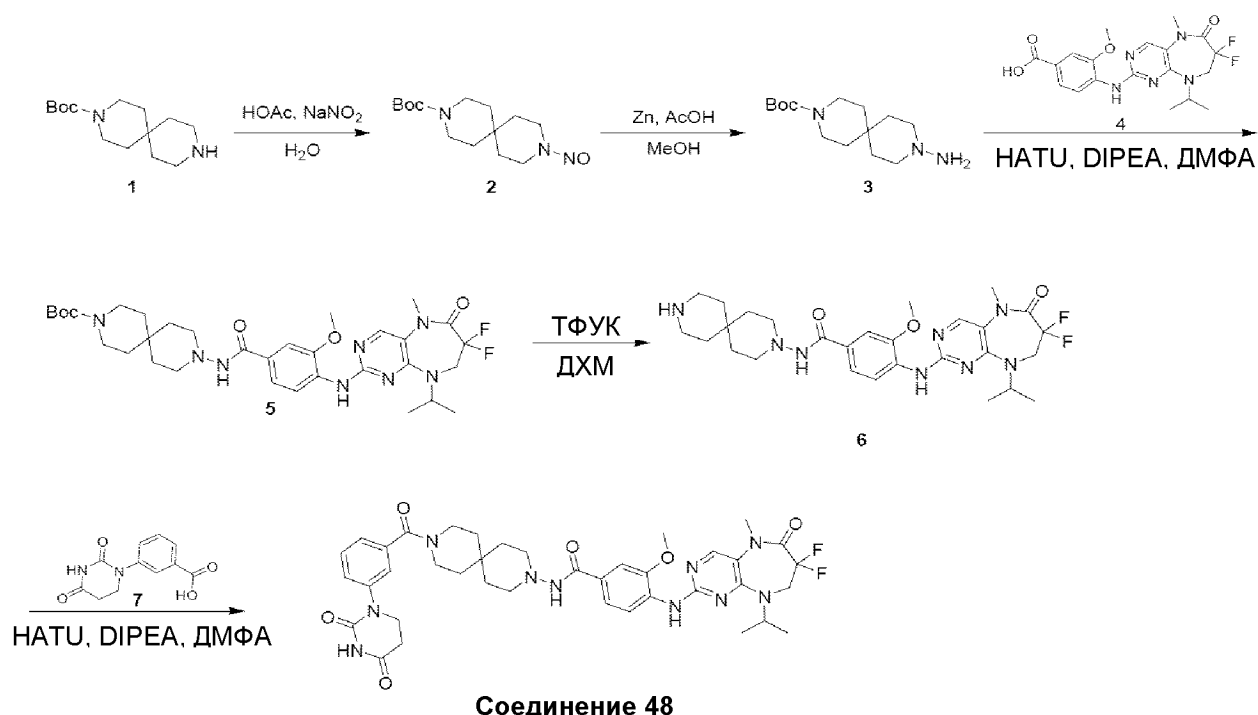
**Стадия 3. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-(7-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 47)**

В раствор 3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)бензойной кислоты (20 мг, 85,39 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (35,72 мг, 93,93 мкмоль) и DIPEA (22,07 мг, 170,79 мкмоль, 29,75 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут и добавляли раствор N-(4-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-1-ил)-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамида (76 мг, неочищенный, ТФУК) и DIPEA (55,18 мг, 426,97 мкмоль, 74,37 мкл) в ДМФА (2 мл), и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (48%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (12 мл) и экстрагировали EtOAc (12 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением продукта А, который очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 \* 50 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 5%-35%, 7 мин) и лиофилизировали с получением продукта С. Концентрировали водную фазу в вакууме, очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 \* 50 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 6%-36%, 7 мин) и лиофилизировали с получением продукта D. Объединяли продукт С и продукт D и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 28%-58%, 9 мин) с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-(7-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (3 мг, 3,45 мкмоль, выход 4,04%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=844,3

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ = 8,47 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10-8,00 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,33 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 5,04-4,90 (m, 1H),

3,97 (s, 3H), 3,95-3,89 (m, 2H), 3,87-3,75 (m, 6H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,39-3,26 (m, 5H), 3,18 (d,  $J = 11,5$  Гц, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,81 (t,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 2,74 (t,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 1,91-1,72 (m, 8H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H)

**Пример 48. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метоксибензамида (соединение 48)**



**Стадия 1. Синтез трет-бутил-9-нитрозо-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (2)**

В раствор трет-бутил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (2 г, 7,86 ммоль) в  $H_2O$  (20 мл) добавляли  $NaNO_2$  (1,08 г, 15,73 ммоль) при  $0^\circ C$ , затем по каплям добавляли  $AcOH$  (1,42 г, 23,59 ммоль, 1,35 мл) при  $0^\circ C$  и перемешивали полученную смесь при  $20^\circ C$  в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и 90% пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь  $H_2O$  (100 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (100 мл x 3). Промывали органический слой солевым раствором (100 мл x 3), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-9-нитрозо-3,9-

диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (1,8 г, 6,16 ммоль, выход 78,37%, чистота 97%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M-56+H)<sup>+</sup>=228,4

**Стадия 2. Синтез трет-бутил-9-амино-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (3)**

5 В раствор трет-бутил-9-нитрозо-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (1,8 г, 6,35 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли Zn (2,16 г, 33,03 ммоль) при 0°C, затем по каплям добавляли AcOH (5,72 г, 95,28 ммоль, 5,45 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал наличие 60% оставшегося исходного вещества и 26% пик с целевой массой, и перемешивали смесь при 20°C в течение 12 часов.

10 Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и 65% пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь MeOH (60 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением трет-бутил-9-амино-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (7,5 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=270,3

15 **Стадия 3. Синтез трет-бутил-9-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (5)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (400 мг, 949,22 мкмоль) в ДМФА (4 мл) добавляли HATU (397,02 мг, 1,04 ммоль) и DIPEA (245,36 мг, 1,90 ммоль, 330,68 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут и добавляли раствор трет-бутил-9-амино-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (1,25 г, неочищенный) и DIPEA (613,40 мг, 4,75 ммоль, 826,69 мкл) в ДМФА (4 мл), и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал

25 полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Промывали органический слой солевым раствором (20 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от

30 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир до 0~12% смесей дихлорметан/метанол, 100

мл/мин) с получением продукта А (262 мг, чистота 66%) и продукта В (351 мг, чистота 19%). Повторно очищали две партии продукта путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 \* 50 мм \* 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 40%-70%, 7 мин), что в сочетании с лиофилизацией приводило к получению трет-бутил-9-(4-  
5 ((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-  
b][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)-3,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-3-  
карбоксилата (62 мг, 91,24 мкмоль, выход 9,61%, чистота 99%) в виде белого твердого  
вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=673,2

**Стадия 4. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-  
10 тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метокси-N-(3,9-  
диаза Spiro[5.5]ундекан-3-ил)бензамида (6)**

В раствор трет-бутил-9-(4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-  
тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метоксибензамидо)-3,9-  
15 диаза Spiro[5.5]ундекан-3-карбоксилата (62 мг, 92,16 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли  
ТФУК (31,52 мг, 276,47 мкмоль, 20,47 мкл) при 20°C и перемешивали полученную смесь  
при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного  
вещества и 96% пик с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с  
получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-  
пиримидо[4,5-b][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метокси-N-(3,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-3-  
20 ил)бензамида (78 мг, неочищенный, ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС  
(М+Н)<sup>+</sup>=573,3

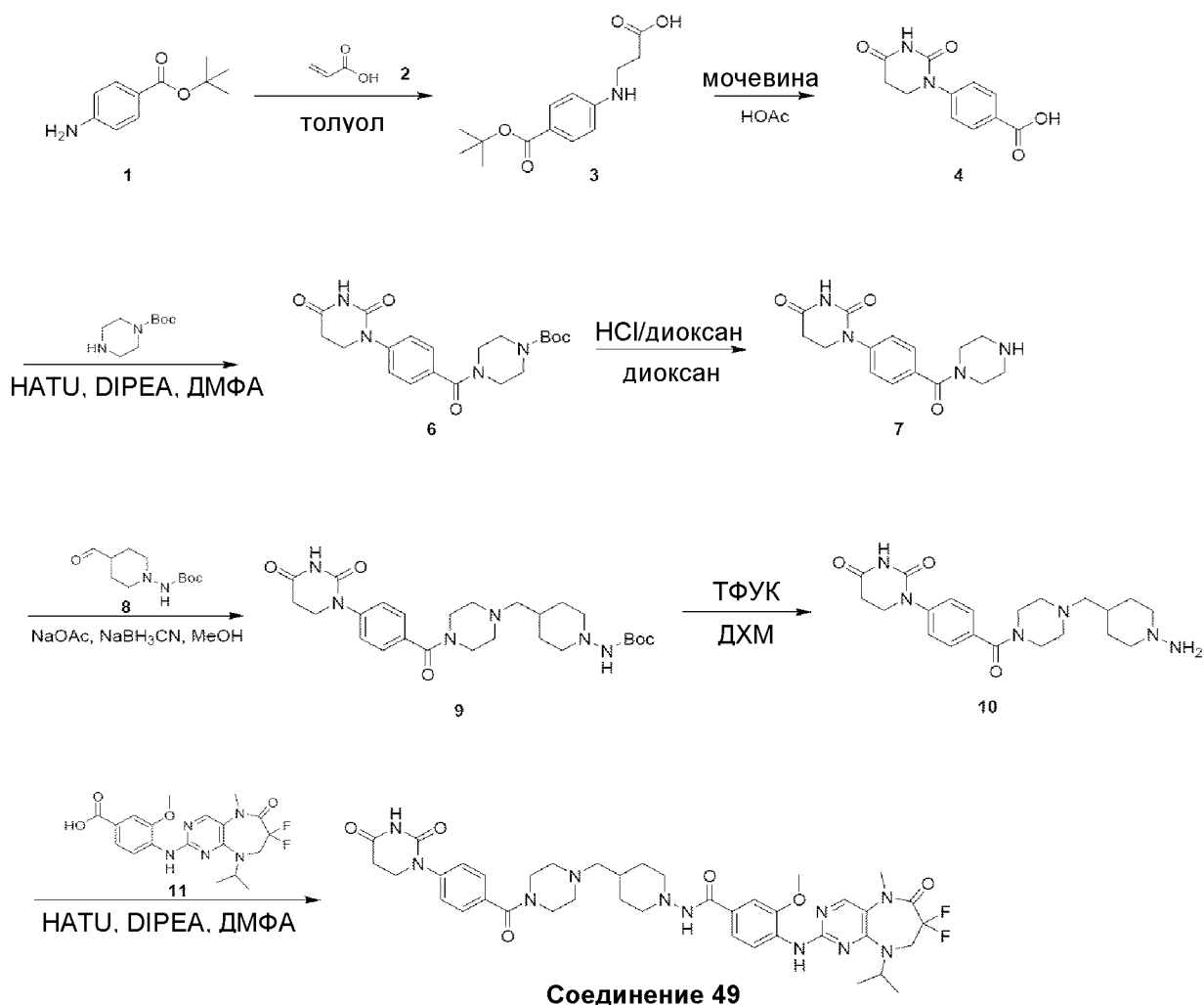
**Стадия 5. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-  
тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepin-2-ил)амино)-N-(9-(3-(2,4-  
25 диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-3-ил)-3-  
метоксибензамида (соединение 48)**

В раствор 3-(2,4-диоксогексагидропиримидин-1-ил)бензойной кислоты (23 мг,  
98,20 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли НАТУ (41,07 мг, 108,02 мкмоль) и DIPEA  
(25,38 мг, 196,41 мкмоль, 34,21 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут и  
добавляли раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-  
30 пиримидо[4,5-b][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метокси-N-(3,9-диаза Spiro[5.5]ундекан-3-

ил)бензамида (74,18 мг, неочищенный, ТФУК) и DIPEA (50,77 мг, 392,81 мкмоль, 68,42 мкл) в ДМФА (1 мл), и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и 54% пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150\*50 мм\*3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 24%-54%, 7 мин) и лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepin-2-ил)амино)-N-(9-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-3,9-диазапиро[5.5]ундекан-3-ил)-3-метоксибензамида (19,7 мг, 23,47 мкмоль, выход 23,90%, чистота 94%) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=789,4

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,42 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 5H), 7,24 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,94-4,79 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 13,5 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,69-3,54 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 5H), 2,95-2,82 (m, 4H), 2,72 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,70-1,56 (m, 4H), 1,56-1,41 (m, 4H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H)

**Пример 49. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepin-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 49)**



### Стадия 1. Синтез 3-((4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (3)

5 Перемешивали смесь трет-бутил-4-аминобензоата (1 г, 5,17 ммоль) и акриловой кислоты (410,21 мг, 5,69 ммоль, 390,67 мкл) в толуоле (10 мл) при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Растирали остаток с н-гексаном (10 мл) при 20°C в течение 10 минут с получением 3-((4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (1 г, 3,77 ммоль, выход 72,84%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества. МС (M-56+N)<sup>+</sup>=266,1.

### Стадия 2. Синтез 4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойной кислоты (4)

Перемешивали смесь 3-((4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (1 г, 3,77 ммоль) и мочевины (2,26 г, 37,69 ммоль, 2,02 мл) в AcOH (10 мл) при 120°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Растирали неочищенный продукт со смесью ТГФ:МТБЭ ~ 1:1 (10 мл) при 20°C в течение 10 минут с получением 4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензойной кислоты (700 мг, 2,63 ммоль, выход 69,78%, чистота 88%) в виде желтого твердого вещества. МС (М-56+Н)<sup>+</sup>=235,0.

### **Стадия 3. Синтез трет-бутил-4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)пиперазин-1-карбоксилата (6)**

В раствор 4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензойной кислоты (300 мг, 1,28 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли HATU (730,56 мг, 1,92 ммоль) и DIPEA (496,65 мг, 3,84 ммоль, 669,34 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Затем добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (285,27 мг, 1,28 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл X 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл X 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент 20~100% смеси EtOAc/петролейный эфир, 40 мл/мин), затем растирали с ЭА (10 мл) при 20°C в течение 20 минут с получением трет-бутил-4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)пиперазин-1-карбоксилата (145 мг, 342,28 мкмоль, выход 26,72%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества. МС (М-56+Н)<sup>+</sup>=347,1.

### **Стадия 4. Синтез 1-(4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона (7)**

В раствор трет-бутил-4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)-пиперазин-1-карбоксилата (145 мг, 360,30 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 2 мл), перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смесь в вакууме с получением 1-(4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона (120 мг,



неочищенный, соль HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS (M+H)<sup>+</sup>=303,2.

**Стадия 5. Синтез трет-бутил-(4-((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (9)**

5 В раствор 1-(4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-  
диола (120 мг, 354,20 мкмоль, соль HCl) в MeOH (2 мл) добавляли трет-бутил-(4-  
формилпиперидин-1-ил)карбамат (161,72 мг, 708,41 мкмоль) и NaOAc (58,11 мг,  
708,41 мкмоль) и перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа, затем добавляли  
NaBH<sub>3</sub>CN (66,78 мг, 1,06 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение  
10 2 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Разбавляли  
реакционную смесь H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Промывали  
объединенные органические слои солевым раствором (20 мл X 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток  
путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии  
15 с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 20~100% смесей  
EtOAc/петролейный эфир до 10% смеси метанол/EtOAc, 40 мл/мин), затем путем  
препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, ДХМ:MeOH = 10:1) с получением трет-бутил-(4-((4-(4-(2,4-  
диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-  
ил)карбамата (162 мг, 280,17 мкмоль, выход 79,10%, чистота 89%) в виде белого твердого  
20 вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=515,1

**Стадия 6. Синтез 1-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диола (10)**

В раствор трет-бутил-(4-((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (160 мг, 310,91 мкмоль) в  
25 ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл), перемешивали смесь при 20°C в  
течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой.  
Концентрировали смесь в вакууме с получением 1-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)-  
пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диола (160 мг,  
неочищенный, соль ТФУК) в виде коричневого маслянистого вещества, которое  
30 использовали непосредственно на следующей стадии. MS (M+H)<sup>+</sup>=415,0.

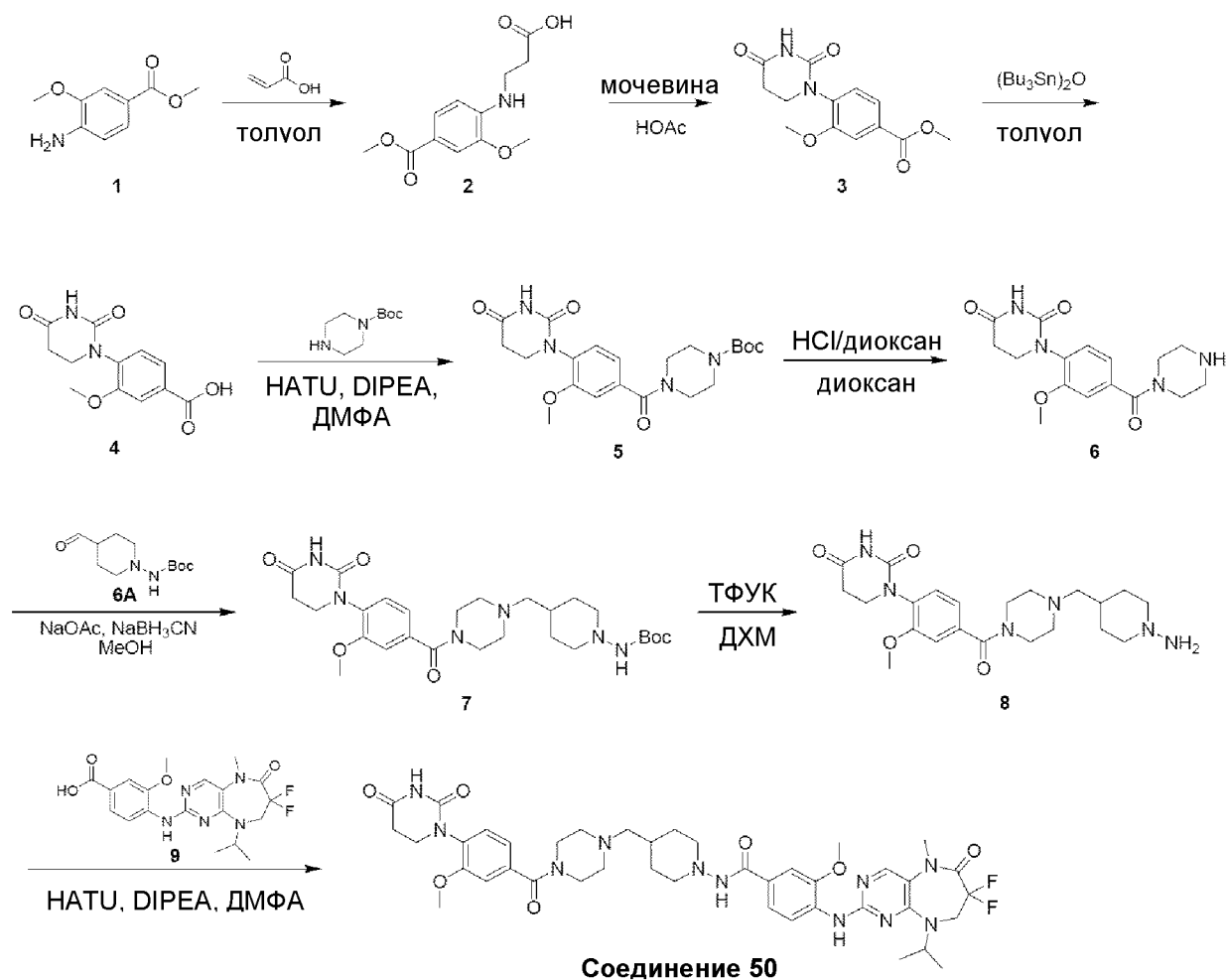
**Стадия 7. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 49)**

5 В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (63,78 мг, 151,37 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (86,33 мг, 227,05 мкмоль) и DIPEA (58,69 мг, 454,10 мкмоль, 79,10 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа, добавляли 1-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)фенил)-  
10 дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион (80 мг, 151,37 мкмоль, соль ТФУК) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь солевым раствором (10 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл X 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл X 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат при  
15 пониженном давлении. Очищали остаток путем препаративной ТСХ (SiO<sub>2</sub>, ДХМ:MeOH = 10:1) и повторно очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; В%: 28% - 58%, 9 мин). Лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,4-  
20 диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (7,0 мг, 8,30 мкмоль, выход 5,48%, чистота 97%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=818,4.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,45 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 6H), 4,93 - 4,80 (m, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 3,70 - 3,53 (m, 2H), 3,32 - 3,31 (m, 5H), 3,04 - 2,98 (m, 2H), 2,79 - 2,70 (m, 4H), 2,42 - 2,33 (m, 4H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 8H).

**Пример 50. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,4-**

**диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 50)**



**Стадия 1. Синтез 3-((2-метокси-4-(метоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (2)**

5 **кислоты (2)**

Перемешивали смесь метил-4-амино-3-метоксибензоата (1,8 г, 9,93 ммоль) и акриловой кислоты (1,07 г, 14,90 ммоль, 1,02 мл) в толуоле (20 мл) при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (84%) с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Растирали неочищенный продукт с н-гексаном (10 мл) при 20°C

10 в течение 10 минут, собирали твердое вещество и сушили в вакууме с получением 3-((2-метокси-4-(метоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (2,5 г, 9,77 ммоль, выход 98,37%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=254,0

**Стадия 2. Синтез метил-4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-3-метоксибензоата (3)**

В раствор 3-((2-метокси-4-(метоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (2,5 г, 9,87 ммоль) в AcOH (30 мл) добавляли мочевины (5,93 г, 98,72 ммоль, 5,29 мл),  
5 перемешивали смесь при 120°C в течение 18 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (64%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Растирали неочищенный продукт с МТБЭ (10 мл) при 20°C в течение 10 минут, собирали твердое вещество и сушили в вакууме с получением метил-4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-3-метоксибензоата (1 г, 3,56 ммоль, выход 36,04%,  
10 чистота 99%) в виде белого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup> = 279,0.

**Стадия 3. Синтез 4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-3-метоксибензойной кислоты (4)**

В раствор метил-4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-3-метоксибензоата (500 мг, 1,80 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub>O (3,3 г, 5,54 ммоль, 2,82 мл),  
15 перемешивали смесь при 110°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (45%) с целевой массой. Выливали смесь в KF (2,5M, 20 мл), перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа, затем промывали EtOAc (10 мл), отбрасывали слой в EtOAc. Доводили водный слой до pH=6 при помощи 1 н. HCl, экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл), сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при  
20 пониженном давлении с получением 4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-3-метоксибензойной кислоты (300 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup> = 265,0

**Стадия 4. Синтез трет-бутил-4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-3-метоксибензоил)пиперазин-1-карбоксилата (5)**

В раствор 4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)-3-метоксибензойной кислоты (200 мг, 756,91 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (431,70 мг, 1,14 ммоль) и DIPEA (293,47 мг, 2,27 ммоль, 395,52 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа, добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (140,97 мг, 756,91 мкмоль) и перемешивали смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (33%) с

целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (2 мл) и EtOAc (2 мл), фильтровали. Сушили осадок на фильтре в вакууме. Растирали твердое вещество с МТБЭ (5 мл) при 20°C в течение 10 минут, собирали твердое вещество и сушили в вакууме с получением трет-бутил-4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метоксибензоил)пиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 404,19 мкмоль, выход 53,40%, чистота 92%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=332,9.

**Стадия 5. Синтез 1-(2-метокси-4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (6)**

В раствор трет-бутил-4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метоксибензоил)пиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 439,34 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 109,83 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой, концентрировали смесь в вакууме с получением 1-(2-метокси-4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (180 мг, неочищенный) в виде серого порошка. МС (M+H)<sup>+</sup>=333,1.

**Стадия 6. Синтез трет-бутил-4-(((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (7)**

В раствор 1-(2-метокси-4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (140 мг, 379,59 мкмоль, HCl) в MeOH (7 мл) добавляли NaOAc (62,28 мг, 759,19 мкмоль) и трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамат (173,31 мг, 759,19 мкмоль), после чего перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа, затем добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (35,78 мг, 569,39 мкмоль) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу, разбавляли смесь водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (5 мл x 2). Доводили водный слой до pH 7~8 раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем экстрагировали EtOAc (5 мл x 3), сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-(((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (140 мг, неочищенный) в виде белого порошка. МС (M+H)<sup>+</sup>=545,4

**Стадия 7. Синтез 1-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (8)**

В раствор трет-бутил-(4-((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (80 мг, 146,89 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФУК (100,49 мг, 881,31 мкмоль, 65,25 мкл), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал целевую массу, концентрировали смесь в вакууме с получением 1-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (85 мг, неочищенный, ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=445,2.

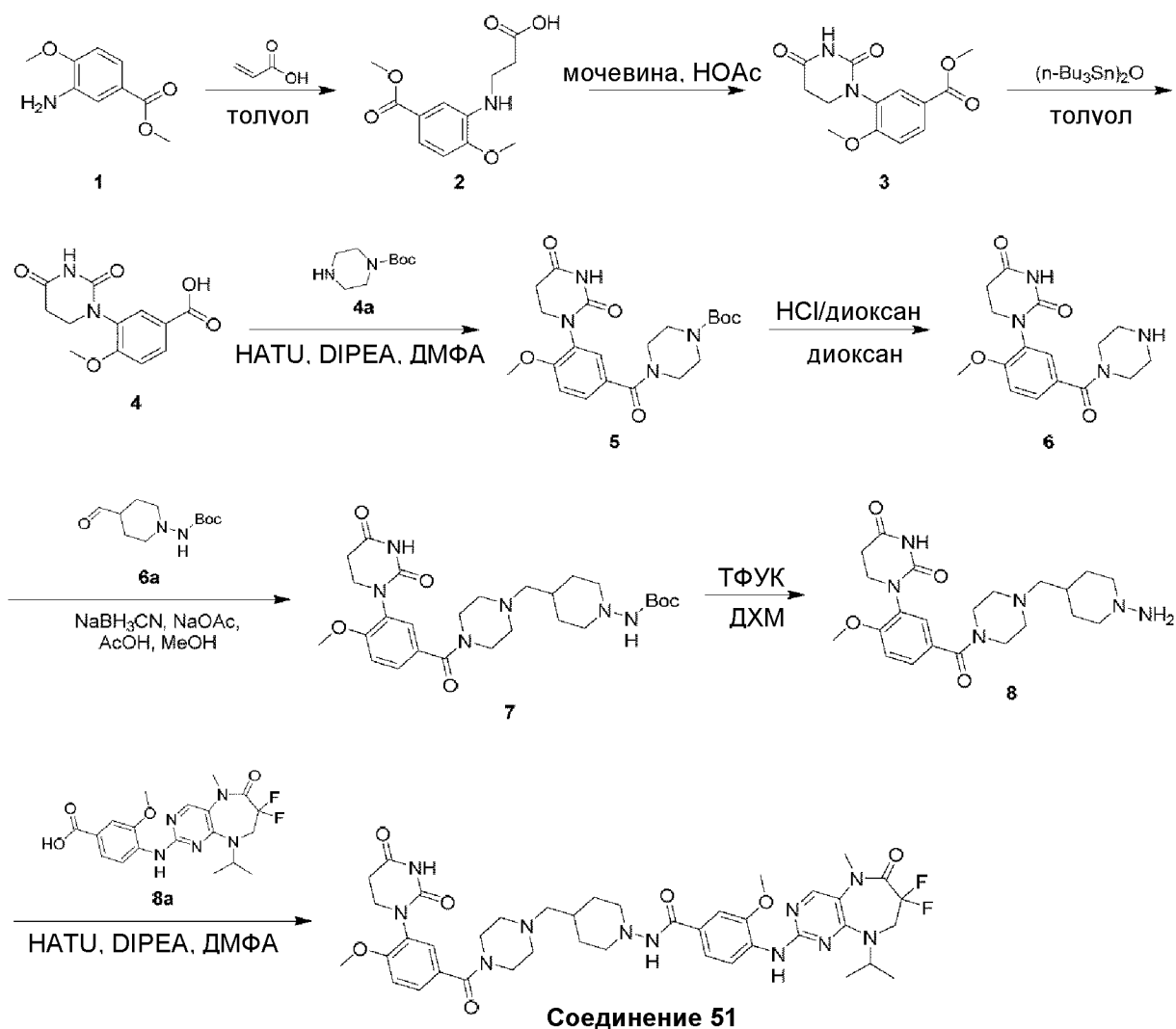
**Стадия 8. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 50)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (60 мг, 142,38 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли НАТУ (81,21 мг, 213,58 мкмоль) и DIPEA (92,01 мг, 711,92 мкмоль, 124,00 мкл), затем добавляли 1-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (79,53 мг, 142,38 мкмоль, соль ТФУК) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик с целевой массой. Разбавляли смесь водой (2 мл), экстрагировали EtOAc (2 мл x 3). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 \* 25 мм \* 4 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК)-ACN]; В%: 23%-43%, 7 мин) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 \* 25 мм \* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 29%-59%, 9 мин), лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-3-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (13,5 мг,

15,83 мкмоль, выход 11,12%, чистота 99,4%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=848,5.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,36 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,31 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,95 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,47 Гц, 1H),  
5 6,98 (dd, *J* = 7,89, 1,53 Гц, 1H), 4,88 (dt, *J* = 13,36, 6,59 Гц, 1H), 4,04 (t, *J* = 13,57 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (t, *J* = 6,60 Гц, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 3,01 (d, *J* = 10,27 Гц, 2H), 2,75 (t, *J* = 10,33 Гц, 2H), 2,69 (t, *J* = 6,54 Гц, 2H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,20 (d, *J* = 6,72 Гц, 2H), 1,76 (d, *J* = 11,62 Гц, 2H), 1,51 (d, *J* = 10,39 Гц, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,72 Гц, 8H).

**Пример 51. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 51)**



### Стадия 1. Синтез 3-((2-метокси-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (2)

5 Перемешивали смесь акриловой кислоты (1,79 г, 24,84 ммоль, 1,70 мл) и метил-3-амино-4-метоксибензоата (3 г, 16,56 ммоль) в толуоле (40 мл) при 100°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Концентрировали смешанный раствор при пониженном давлении. Растирали неочищенный продукт со смесью петролейный эфир:EtOAc = 8:1 (30 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа. Затем фильтровали суспензию. Собирали осадок на фильтре и сушили с получением 3-((2-метокси-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (3,6 г, 13,79 ммоль, выход 83,28%, чистота 97%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS (M+H)<sup>+</sup> = 254,0

10



**Стадия 2. Синтез метил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоата (3)**

В раствор 3-((2-метокси-5-(метоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (3,6 г, 14,22 ммоль) в AcOH (30 мл) добавляли мочевины (8,54 г, 142,15 ммоль, 7,62 мл),  
5 перемешивали смесь при 120°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой. Выливали смесь в воду (80 мл) и EtOAc (30 мл), затем экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Растирали неочищенный  
10 продукт со смесью петролейный эфир:EtOAc:метанол = 15:15:2 (32 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа. Затем фильтровали суспензию. Собирали осадок на фильтре и сушили в вакууме с получением метил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоата (2,8 г, 10,06 ммоль, выход 70,79%, чистота 100%) в виде коричневого  
15 твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS (M+H)<sup>+</sup> = 279,0

**Стадия 3. Синтез 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (4)**

Перемешивали смесь метил-3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоата (0,5 г, 1,80 ммоль) и трибутил(трибутилстаннилокси)станнана (6,51 г,  
20 10,78 ммоль, 5,56 мл) в толуоле (5 мл) при 110°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (44%) с целевой массой. Выливали смесь в KF (2,5M, 30 мл) и промывали EtOAc (20 мл x 2). Отбрасывали объединенные органические фазы. Доводили водную фазу до pH 5 при помощи 2M водного  
25 раствора HCl, затем экстрагировали EtOAc (30 мл x 4). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (0,25 г, 936,67 мкмоль, выход 52,13%, чистота 99%) в виде белого твердого вещества, которое  
использовали непосредственно на следующей стадии. MS (M+H)<sup>+</sup>=265,0

**Стадия 4. Синтез трет-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-карбоксилата (5)**

В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензойной кислоты (370 мг, 1,40 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли НАТУ (638,91 мг, 1,68 ммоль) и DIPEA (542,92 мг, 4,20 ммоль, 731,69 мкл), перемешивали смесь при 25°C в течение 10 минут, затем добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (311,86 мг, 1,40 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (57%) с целевой массой. Выливали смесь в воду (80 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (12 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин; элюент 0~50% смеси метанол/EtOAc, 80 мл/мин) с получением трет-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-карбоксилата (480 мг, 932,32 мкмоль, выход 66,58%, чистота 84%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M-56+H)<sup>+</sup>=377,1

#### **Стадия 5. Синтез 1-(2-метокси-5-(пиперазин-1-карбонил)фенил)-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (6)**

В раствор трет-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-карбоксилата (370 мг, 855,55 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 10 мл) при 25°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества. Концентрировали смешанный раствор при пониженном давлении с получением 1-(2-метокси-5-(пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (315 мг, неочищенный, соль HCl) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M+H)<sup>+</sup>=333,1

#### **Стадия 6. Синтез трет-бутил-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (7)**

Перемешивали смесь 1-(2-метокси-5-(пиперазин-1-карбонил)фенил)-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (315 мг, 854,09 мкмоль, HCl) и AcONa (140,12 мг, 1,71 ммоль) в MeOH (10 мл) при 25°C в течение 0,5 часа, затем добавляли трет-бутил-(4-

формилпиперидин-1-ил)карбамат (779,91 мг, 3,42 ммоль) и AcOH (51,29 мг, 854,09 мкмоль, 48,89 мкл) при 25°C. Перемешивали смесь при 25°C в течение 0,5 часа. После завершения добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (107,35 мг, 1,71 ммоль) при 25°C и перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного  
5 вещества и пик (3%) с целевой массой. Концентрировали реакционный раствор. Растворяли неочищенный продукт в EtOAc (50 мл), промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (4 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100%  
10 смесей EtOAc/петролейный эфир до 0~50% смесей метанол/EtOAc, 60 мл/мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150x50 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 1%-28%, 7 мин), лиофилизировали элюат с получением трет-бутил-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (80 мг, 145,42 мкмоль,  
15 выход 17,03%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS (M+H)<sup>+</sup>=545,2

**Стадия 7. Синтез 1-(5-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (8)**

В раствор трет-бутил-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (80 мг, 146,89 мкмоль)  
20 в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (0,4 мл) при 25°C и перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой. Концентрировали смешанный раствор при пониженном давлении с получением 1-(5-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (70 мг, неочищенный,  
25 соль ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS (M+H)<sup>+</sup> = 445,1

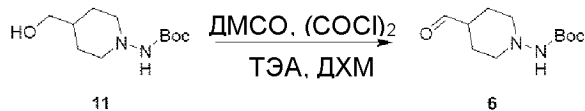
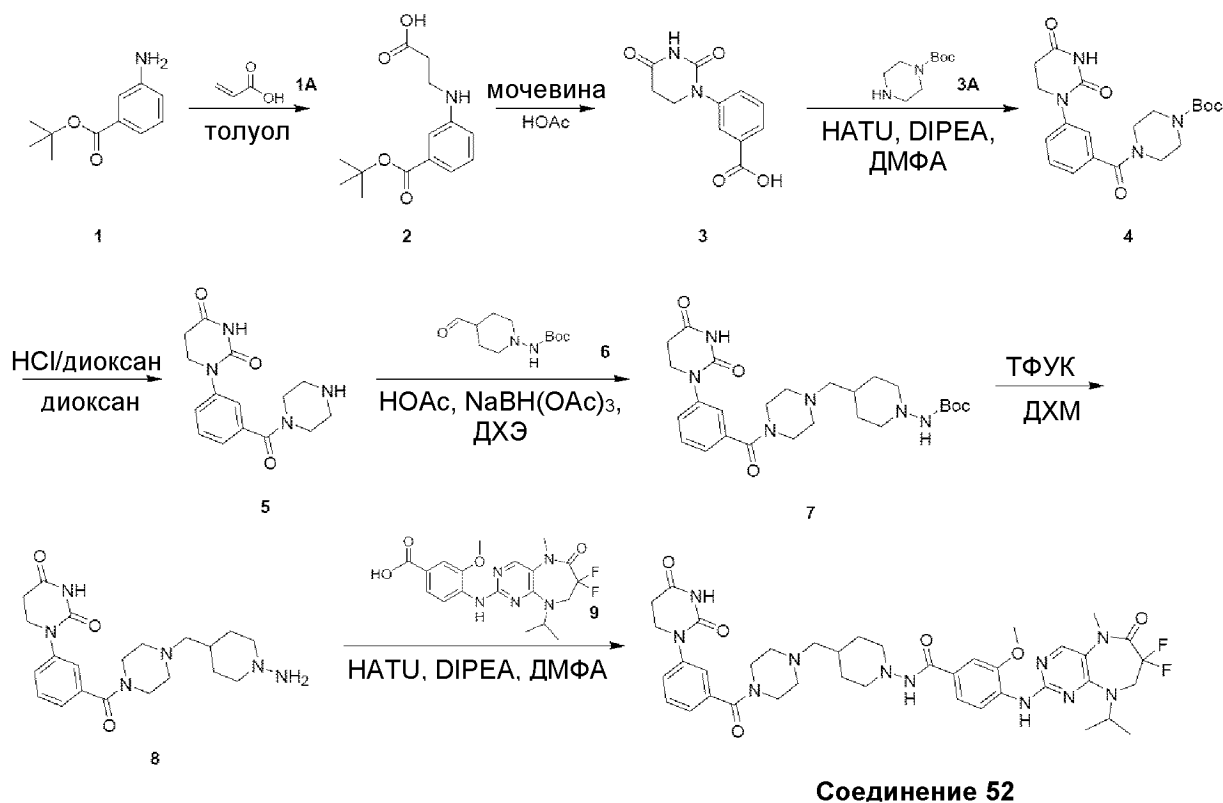
**Стадия 8. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(3-(2,4-**

**диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 51)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepin-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (60 мг, 142,38 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (64,97 мг, 170,86 мкмоль) и DIPEA (55,20 мг, 427,15 мкмоль, 74,40 мкл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 10 минут. Затем добавляли 1-(5-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-2-метоксифенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (67,60 мг, 121,03 мкмоль, соль ТФУК) и перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал пик (32%) с целевой массой. Перемешивали смесь при 25°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (~50%) с целевой массой. Концентрировали смешанный раствор при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир до 0~50% смесей метанол/EtOAc, 60 мл/мин) и повторно очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150x25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 29%-59%, 9 мин), лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepin-2-ил)амино)-N-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (36,9 мг, 42,65 мкмоль, выход 29,95%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup> = 848,2

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,34 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,35-8,26 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48-7,31 (m, 4H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,95-4,80 (m, 1H), 4,03 (ушир. t, *J* = 13,6 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,66-3,40 (m, 6H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,00 (ушир. d, *J* = 10,0 Гц, 2H), 2,77-2,66 (m, 4H), 2,33 (ушир. dd, *J* = 1,9, 3,6 Гц, 2H), 2,19 (ушир. d, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 1H), 1,24 (ушир. d, *J* = 6,6 Гц, 8H).

**Пример 52. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepin-2-ил)амино)-N-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 52)**



### Стадия 1. Синтез 3-((3-(трет-бутоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (2)

В раствор трет-бутил-3-аминобензоата (5 г, 25,87 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли акриловую кислоту (1,86 г, 25,87 ммоль, 1,78 мл). Перемешивали смесь при 100°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (~87%) с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением 3-((3-(трет-бутоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (7 г, неочищенная) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=266,1.

### 10 Стадия 2. Синтез 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойной кислоты (3)

В раствор 3-((3-(трет-бутоксикарбонил)фенил)амино)пропановой кислоты (7 г, 26,38 ммоль) в HOAc (150 мл) добавляли мочевины (15,85 г, 263,85 ммоль, 14,15 мл). Перемешивали смесь при 120°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (~79%) с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Растирали остаток со смесью петролейный эфир/EtOAc (500 мл, (об./об.)=10:1). Сушили осадок на фильтре при пониженном давлении с получением 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойной кислоты (5,6 г, 23,58 ммоль, выход 89,35%, чистота 98,6%) в виде белого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=235,1.

### Стадия 3. Синтез трет-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперазин-1-карбоксилата (4)

В раствор 3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензойной кислоты (2 г, 8,54 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли DIPEA (3,31 г, 25,62 ммоль, 4,46 мл) и HATU (4,87 г, 12,81 ммоль). Затем в смесь добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (1,59 г, 8,54 ммоль) через 0,5 часа. Перемешивали смесь при 25°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал ~46% пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~60% градиентом смесей петролейный эфир : EtOAc/этанол ((об./об.)=1/1), 80 мл/мин) с получением трет-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 2,06 ммоль, выход 24,15%, чистота 83%) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M-tBu+H)<sup>+</sup>=347,1.

### Стадия 4. Синтез 1-(3-(пиперазин-1-карбонил)-фенил)-дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (5)

В раствор трет-бутил-4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 2,48 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 M, 15 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1) показывал образование одного нового пятна. Фильтровали

смесь. Сушили осадок на фильтре при пониженном давлении с получением 1-(3-(пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (430 мг, неочищенный, HCl) в виде желтого твердого вещества. MS (M+N)<sup>+</sup>=303,1.

#### **Стадия 5. Синтез трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамата (6)**

5 В раствор ДМСО (678,53 мг, 8,68 ммоль, 678,53 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор хлорангирида щавелевой кислоты (716,46 мг, 5,64 ммоль, 494,11 мкл) в ДХМ (5 мл) при -70°C. Затем в смесь добавляли раствор трет-бутил-(4-(гидроксиметил)-пиперидин-1-ил)карбамата (1 г, 4,34 ммоль) в ДХМ (15 мл) через 10 минут при -70°C. Перемешивали смесь в течение 20 минут. Затем в смесь добавляли ТЭА (2,20 г, 21,71 ммоль, 10 3,02 мл) при -70°C. Затем нагревали смесь до 20°C и перемешивали в течение 30 минут. Анализ ТСХ (дихлорметан:метанол=20:1) показывал образование одного нового пятна. Гасили реакцию водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении 15 с получением трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамата (640 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. MS (M+N)<sup>+</sup>=229,1.

#### **Стадия 6. Синтез трет-бутил-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (7)**

В раствор 1-(3-(пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (427,41 мг, неочищенный, HCl) в ДХЭ (20 мл) добавляли трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамат (640 мг, 2,80 ммоль), HOAc (336,71 мг, 5,61 ммоль, 320,68 мкл) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,19 г, 5,61 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал ~ 46% пик с целевой массой. Гасили реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл), а затем экстрагировали EtOAc (50 мл 25 x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~60% градиентом смесей петролейный эфир : EtOAc/этанол ((об./об.)=1/1), 80 мл/мин) с 30 получением трет-бутил-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)-

пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (260 мг, 419,34 ммоль, выход 14,96%, чистота 83%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=515,4.

**Стадия 7. Синтез 1-(3-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона (8)**

5 В раствор трет-бутил-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (150 мг, 291,48 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (4,62 г, 40,52 ммоль, 3,00 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1) показывал образование одного нового пятна. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением 1-(3-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-10 2,4(1H,3H)-диона (0,2 г, неочищенный, ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=415,5

**Стадия 8. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(3-(2,4-15 диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 52)**

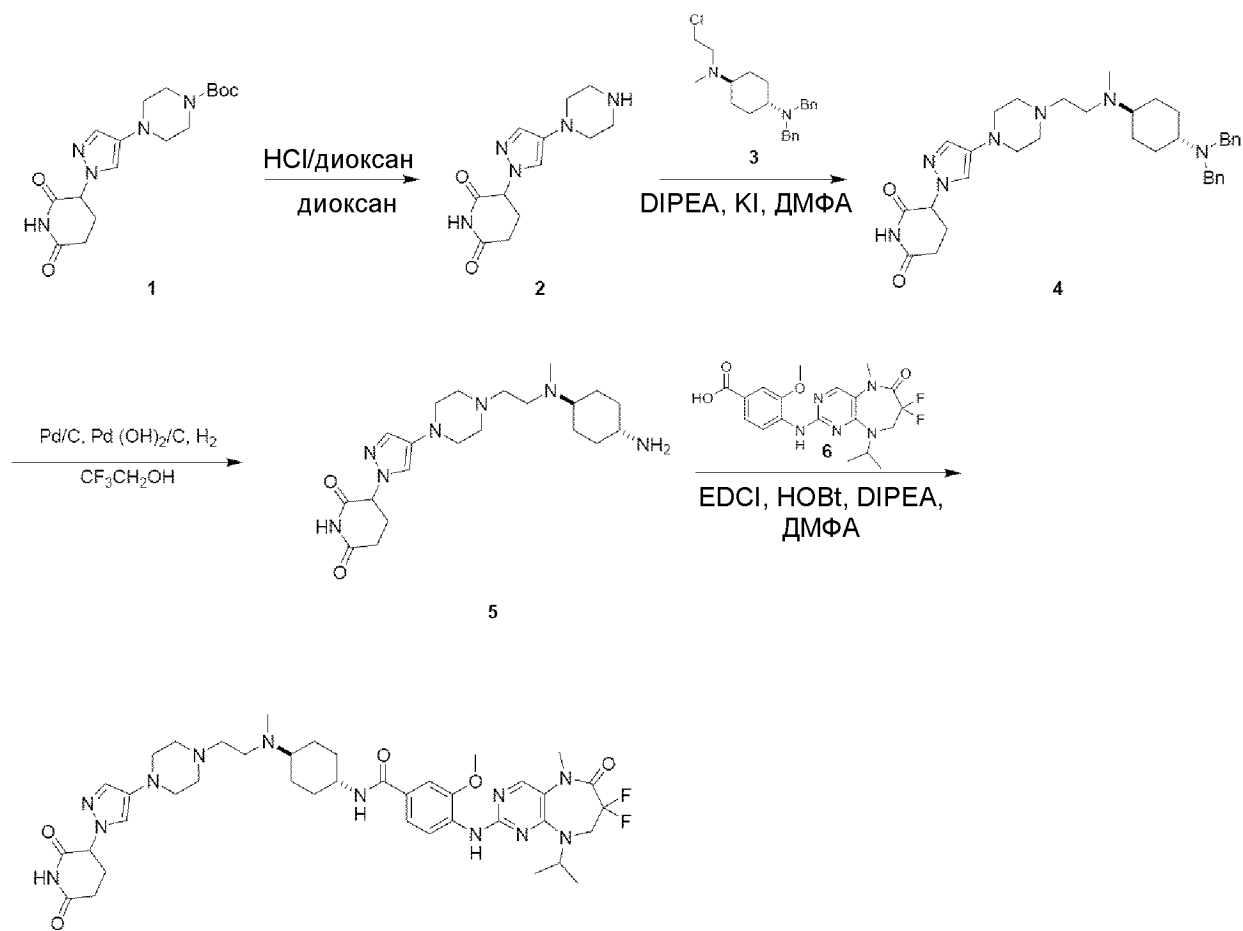
В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (159,46 мг, 378,41 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (172,66 мг, 454,10 мкмоль) и DIPEA 20 (195,63 мг, 1,51 ммоль, 263,65 мкл). Затем в смесь добавляли 1-(3-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-дион (0,2 г, неочищенный, ТФУК) через 0,5 часа. Перемешивали смесь при 25°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал ~ 50% пик с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь 25 водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~95% градиентом смесей петролейный эфир/EtOAc:этанол ((об./об.)=1/1), 80 мл/мин), а затем путем препаративной ВЭЖХ 30 (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];



В%: 25%-55%, 9 мин), после чего лиофилизировали с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2Н)-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (36,3 мг, 43,94 мкмоль, выход 11,61%,  
5 чистота 99%) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=818,3

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,42 (s, 1Н), 9,26 (s, 1Н), 8,29 (d, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 8,21 (s, 1Н), 7,87 (s, 1Н), 7,50-7,39 (m, 4Н), 7,37 (s, 1Н), 7,23 (d, *J* = 7,3 Гц, 1Н), 4,90-4,83 (m, 1Н), 4,03 (t, *J* = 13,6 Гц, 2Н), 3,93 (s, 3Н), 3,83 (t, *J* = 6,6 Гц, 2Н), 3,69-3,55 (m, 2Н), 3,47-3,33 (m, 4Н), 3,30 (s, 3Н), 3,00 (d, *J* = 10,3 Гц, 2Н), 2,77-2,69 (m, 4Н), 2,44-2,37 (m, 2Н), 2,19 (d, *J* = 7,0 Гц, 2Н), 1,75 (d, *J* = 11,0 Гц, 2Н), 1,58-1,46 (m, 1Н), 1,26-1,23 (m, 8Н).  
10

**Пример 53. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)(метил)амино)-циклогексил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (соединение 53)**



**Соединение 53**

**Стадия 1. Синтез 3-(4-(пиперазин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона**

**(2)**

В раствор трет-бутил-4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (145 мг, 399,00 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляли раствор HCl/диоксан (4 М, 10 мл), перемешивали смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой, пик оставшегося исходного вещества отсутствовал. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением 3-(4-(пиперазин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (119 мг, неочищенный, соль HCl) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 264,1

**Стадия 2. Синтез 3-(4-(4-(2-((1r,4r)-4-(добензиламино)циклогексил)(метил)-амино)этил)пиперазин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер)**

**(4)**

В раствор 3-(4-(пиперазин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (159 мг, 530,43 мкмоль, HCl) в ДМФА (4 мл) добавляли KI (19,08 мг, 114,94 мкмоль), (1r,4r)-N1,N1-добензил-N4-(2-хлорэтил)-N4-метилциклогексан-1,4-диамин (транс-изомер) (222,60 мг, 501,49 мкмоль, соль 2HCl) и DIPEA (471,91 мг, 3,65 ммоль, 635,99 мкл) при 25°C.

5 Перемешивали смесь при 50°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали смесь и очищали фильтрат путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 x 25 мм x 4 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК)-ACN]; В%: 14%-34%, 7 мин; температура колонки: 30°C) и лиофилизировали элюат с получением 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-(добензиламино)циклогексил)(метил)амино)этил)-пиперазин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (240 мг, 337,17 мкмоль, выход 63,56%, соль ТФУК) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup> = 598,3

### **Стадия 3. Синтез 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)этил)-пиперазин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (5)**

15 В раствор 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-(добензиламино)циклогексил)(метил)амино)этил)-пиперазин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (140 мг, 196,68 мкмоль, ТФУК) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (8 мл) добавляли Pd/C (30 мг, чистота 10%) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (30 мг, чистота 20%) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем перемешивали смесь при 20°C в течение 40 часов в атмосфере H<sub>2</sub> (15 psi (103 кПа)). Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 3-(4-(4-(2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (транс-изомер) (104 мг, неочищенный, ТФУК) в виде светло-желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup> = 418,2

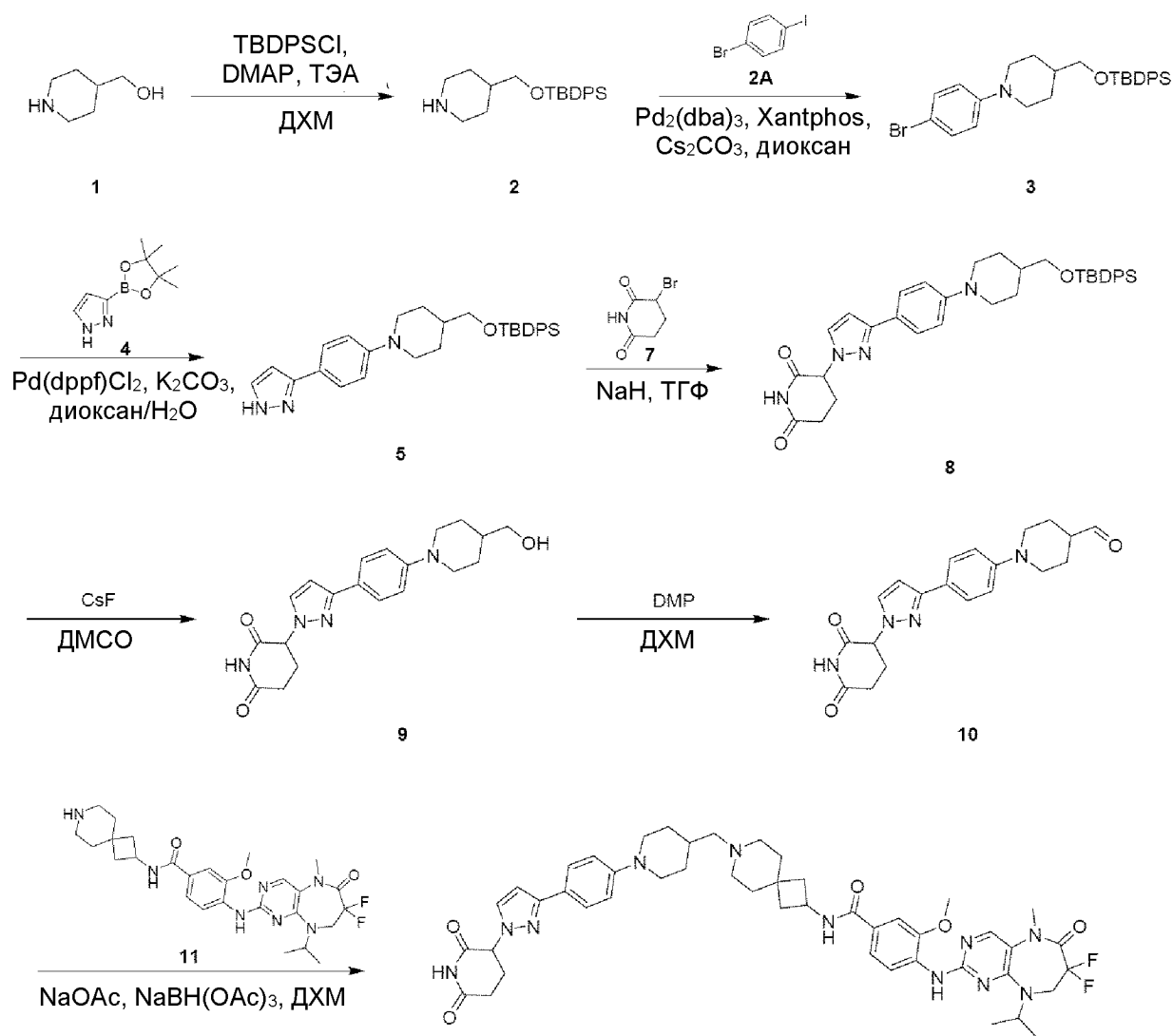
25 **Стадия 4. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-((1r,4r)-4-((2-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)(метил)амино)-циклогексил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (соединение 53)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (90 мг,

213,58 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли EDCI (70 мг, 365,15 мкмоль), HOBT (50 мг, 370,03 мкмоль), DIPEA (140,98 мг, 1,09 ммоль, 190 мкл) и 3-(4-(4-(2-(((1г,4г)-4-аминоциклогексил)(метил)амино)этил)пиперазин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (транс-изомер) (104 мг, 195,65 мкмоль, ТФУК) при 25°C. Перемешивали смесь при 5 25°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал основной пик с целевой массой. Фильтровали смесь и очищали фильтрат путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 x 25 мм x 4 мкм; подвижная фаза: [вода (ТФУК)-АСN]; В%: 19%-39%, 7 мин; температура колонки: 30°C), затем лиофилизировали с получением 10 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-((1г,4г)-4-((2-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиперазин-1-ил)этил)(метил)амино)циклогексил)-3-метоксибензамида (транс-изомер) (10,8 мг, 10,63 мкмоль, выход 4,98%, чистота 92%, соль ТФУК) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 821,4

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 11,04 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,25-8,17 (m, 3H), 15 7,61-7,39 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 5,26-5,19 (m, 1H), 4,91-4,85 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,74-2,89 (m, 16H), 2,85-2,74 (m, 4H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 4H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

**Пример 54. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 54)**



Соединение 54

### Стадия 1. Синтез 4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидина (2)

В раствор пиперидин-4-илметанола (5 г, 43,41 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли ТЭА (7,27 г, 71,85 ммоль, 10 мл) и DMAP (300 мг, 2,46 ммоль), затем добавляли TBDPSCl (18,19 г, 66,18 ммоль, 17,00 мл) при 0°C; перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование пиперидин-4-илметанола и пик (55%) с целевой массой. Гасили реакцию, добавляя воду (100 мл) при 0°C, затем экстрагировали ДХМ (80 мл x 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с

20 ~ 100% градиентом смесей EtOAc:петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением 4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидина (14,5 г, 41,01 ммоль, выход 94,47%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 354,2

**Стадия 2. Синтез 1-(4-бромфенил)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-пиперидина (3)**

3 раза дегазировали и продували N<sub>2</sub> смесь 4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидина (5 г, 14,14 ммоль), 1-бром-4-йодбензола (4,40 г, 15,56 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,25 г, 1,37 ммоль), Xantphos (800,00 мг, 1,38 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,00 г, 46,04 ммоль) в диоксане (80 мл), перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал пик (45%) с целевой массой. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0 ~ 10% градиентом смесей EtOAc : петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением 1-(4-бромфенил)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидина (4,5 г, 8,85 ммоль, выход 62,57%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 508,3, 510,3

**Стадия 3. Синтез 1-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенил)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидина (5)**

3 раза дегазировали и продували N<sub>2</sub> смесь 1-(4-бромфенил)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидина (2,4 г, 4,72 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,4 г, 7,22 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (360,00 мг, 492,00 мкмоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,16 г, 15,63 ммоль) в диоксане (30 мл) и H<sub>2</sub>O (6 мл), затем перемешивали смесь при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Анализ ЖХМС показывал наличие 27% оставшегося 1-(4-бромфенил)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидина и пик (60%) целевого соединения. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (15 мл), затем экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 10 ~ 50% градиентом смесей EtOAc : петролейный эфир, 60 мл/мин) с

получением 1-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенил)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидина (2,1 г, 4,24 ммоль, выход 89,77%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=496,4

**Стадия 4. Синтез 3-(3-(4-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (8)**

В раствор 1-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенил)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидина (1,2 г, 2,42 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaN (240 мг, 6,00 ммоль, чистота 60%) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 0,5 часа, затем добавляли раствор 3-бромпиперидин-2,6-диона (600,00 мг, 3,12 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 3 часов. Анализ ТСХ (петролейный эфир:EtOAc = 1:1) показывал полное израсходование 1-(4-(1H-пиразол-3-ил)фенил)-4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидина и образование одного нового пятна (R<sub>f</sub> = 0,22). Гасили реакцию NH<sub>4</sub>Cl (нас. водн., 20 мл) при 0°C, экстрагировали полученную смесь EtOAc (80 мл x 2). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 10 ~ 50% градиентом смесей EtOAc : петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением 3-(3-(4-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (1,2 г, 1,98 ммоль, выход 81,69%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=607,1

**Стадия 5. Синтез 3-(3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (9)**

В раствор 3-(3-(4-(4-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 823,96 мкмоль) в ДМСО (8 мл) добавляли CsF (200,00 мг, 1,32 ммоль, 48,54 мкл) при 20°C. Затем перемешивали смесь при 20°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (11%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (10 мл), затем экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (40 мл x 3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали

остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (Biotage; 10 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 40 ~ 100% градиентом смесей EtOAc:петролейный эфир, 60 мл/мин) с получением 3-(3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (200 мг, 542,85 ммоль, выход 65,88%)  
5 в виде светло-желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 369,0

**Стадия 6. Синтез 1-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (10)**

В раствор 3-(3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (150 мг, 407,13 мкмоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DMP (270,00 мг, 636,58 мкмоль, 197,08 мкл). Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (44%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением 1-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (148 мг, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup> = 367,0  
10

**Стадия 7. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (соединение 54)**  
15

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метокси-N-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамида (150 мг, 258,59 мкмоль, соль HCl) в ДХМ (8 мл) добавляли 1-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (147,00 мг, 401,19 мкмоль) и NaOAc (100 мг, 1,22 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (240,00 мг, 1,13 ммоль) и перемешивали полученную  
20 смесь при 25°C в течение 15 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (38%) с целевой массой. Разбавляли реакционную смесь H<sub>2</sub>O (4 мл) при 0°C, затем добавляли NaHCO<sub>3</sub> (нас. водн., 8 мл), доводя до pH = 9 при 0°C, экстрагировали полученную смесь EtOAc (20 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении.  
25 Очищали продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18 Ultra 150 x 50 мм  
30



х 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК) - АСN]; В%: 13% - 43%, 7 мин; температура колонки: 30°C), лиофилизировали элюаты с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-

5 азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метоксибензамида (120 мг, 97,86 мкмоль, выход 37,84%, чистота 91,5%, соль 2ТФУК) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup> = 894,2

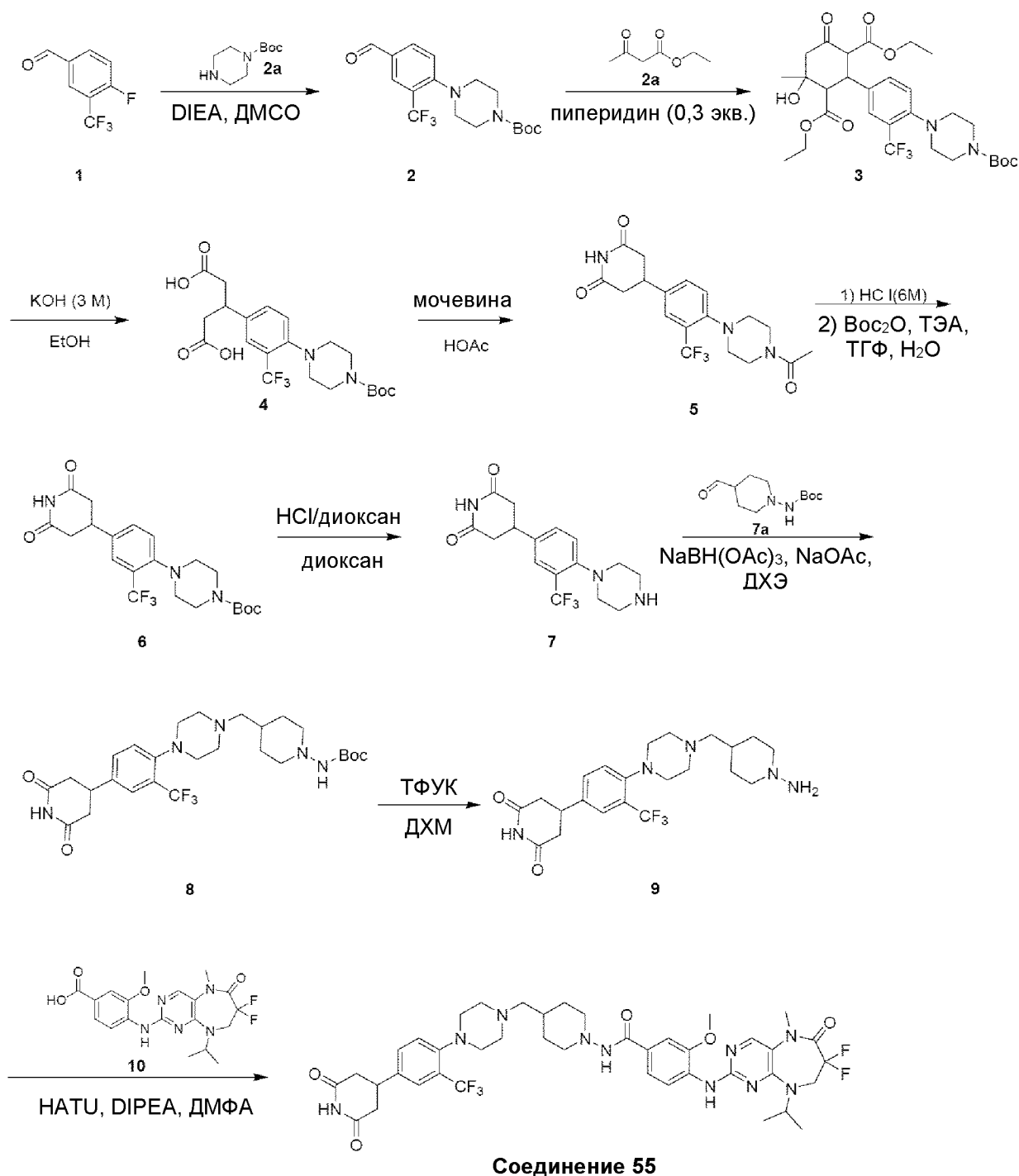
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8,15 - 8,10 (m, 2H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 6,72 - 6,67 (m, 1H), 5,41 - 5,31 (m, 1H), 5,16 - 5,10 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,16 (t, *J* = 12,0 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,64 - 10 3,50 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 3H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 2H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,15 - 1,93 (m, 8H), 1,74 - 1,61 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 6H).

Разбавляли примерно 80 мг продукта ДМФА (2 мл) и доводили до рН =7-8 при помощи DIPEA (0,1 мл). Затем повторно очищали смесь путем препаративной ВЭЖХ 15 (колонка: Waters Xbridge C18 150 x 50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - АСN]; В%: 38% - 68%, 10 мин, температура колонки: 30°C). Лيوфилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(7-((1-(4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3- 20 метоксибензамида (18,2 мг, 18,69 мкмоль, выход 20,88%, чистота 91,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup> = 894,2

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 11,06 (s, 1H), 8,46 - 8,39 (m, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 6,64 - 6,57 (m, 1H), 5,41 - 5,33 (m, 1H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 25 1H), 4,09 - 3,99 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 5H), 2,86 - 2,76 (m, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 4H), 2,28 - 2,21 (m, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 4H), 1,84 - 1,74 (m, 4H), 1,66 - 1,51 (m, 5H), 1,27 - 1,22 (m, 6H), 1,20 - 1,13 (m, 2H).

**Пример 55. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-**

**диоксопиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 55)**



5 **Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(4-формил-2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (2)**

Перемешивали смесь трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (6,03 г, 27,07 ммоль), 4-фтор-3-(трифторметил)бензальдегида (4 г, 20,82 ммоль, 2,84 мл) и DIPEA (6,73 г, 52,05 ммоль, 9,07 мл) в ДМСО (50 мл) при 100°C в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (25%) с целевой массой. Анализ ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 5:1; Rf = 0,7) показывал наличие большого количества исходного вещества. Перемешивали смесь при 120°C еще 16 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (40%) с целевой массой. Выливали смесь в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 5). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (30 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (45 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~15% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 70 мл/мин) с получением трет-бутил-4-(4-формил-2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (3,5 г, 9,38 ммоль, выход 45,03%, чистота 96%) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M-56+H)<sup>+</sup> = 303,1

15           **Стадия 2. Синтез диэтил-2-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (3)**

В раствор трет-бутил-4-(4-формил-2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (3,5 г, 9,77 ммоль) в этил-3-оксобутаноате (7,63 г, 58,60 ммоль, 7,40 мл) добавляли пиперидин (249,49 мг, 2,93 ммоль, 289,36 мкл) и перемешивали смесь при 25°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик (70%) с целевой массой. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~35% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением диэтил-2-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (6 мг, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M+H)<sup>+</sup> = 601,4

30           **Стадия 3. Синтез 3-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)пентандиовой кислоты (4)**

В раствор диэтил-2-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (4,2 г, 6,99 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли KOH (3 М, 11,65 мл) и перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (50%) с целевой массой. Разбавляли смесь H<sub>2</sub>O (100 мл) и концентрировали для удаления EtOH. Фильтровали полученную смесь через слой целита и отбрасывали осадок на фильтре. Промывали фильтрат EtOAc (20 мл x 3). Доводили водный слой до pH = 6 при помощи 1 н. HCl при 0°C и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Сушили объединенные органические слои над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)-пентандиовой кислоты (2,3 г, 4,80 ммоль, выход 68,58%, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS (M+H)<sup>+</sup>=461,1

**Стадия 4. Синтез 4-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)-пиперидин-2,6-диола (5)**

В раствор мочевины (1,80 г, 29,97 ммоль, 1,61 мл) в AcOH (20 мл) добавляли 3-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)пентандиовую кислоту (2,3 г, 5,00 ммоль), перемешивали смесь при 120°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой. Концентрировали смешанный раствор при пониженном давлении с получением 4-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-2,6-диола (2 г, неочищенный) в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS (M+H)<sup>+</sup>=384,0

**Стадия 5. Синтез трет-бутил-4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (6)**

Перемешивали раствор 4-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)-пиперидин-2,6-диола (1,9 г, 4,96 ммоль) в HCl (6 М, 16,52 мл) при 50°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Разбавляли остаток ТГФ (50 мл) и H<sub>2</sub>O (50 мл), затем добавляли ТЭА (12,54 г, 123,90 ммоль, 17,25 мл) и Вос<sub>2</sub>O (4,33 г, 19,82 ммоль,

4,55 мл) при 25°C, перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал пик (36%) с целевой массой. Экстрагировали смесь EtOAc (40 мл x 4). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток  
5 путем флэш-хроматографии на силикагеле (25 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~50% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 50 мл/мин) с получением трет-бутил-4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,7 г, 1,59 ммоль, выход 31,99%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.  
10 МС (M+N)<sup>+</sup>=442,2

**Стадия 6. Синтез 4-(4-(пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-2,6-диона (7)**

В раствор трет-бутил-4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 566,32 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор  
15 HCl/диоксан (4 М, 10 мл) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и основной пик с целевой массой. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением 4-(4-(пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-2,6-диона (220 мг, неочищенный, соль HCl) в виде белого твердого вещества, которое использовали  
20 непосредственно на следующей стадии. МС (M+N)<sup>+</sup>=342,2

**Стадия 7. Синтез трет-бутил-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (8)**

В раствор 4-(4-(пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-2,6-диона (220 мг, 582,34 мкмоль, соль HCl) и трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамата  
25 (265,88 мг, 1,16 ммоль) в ДХЭ (3 мл) добавляли NaOAc (143,31 мг, 1,75 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (370,26 мг, 1,75 ммоль) при 25°C и перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (10%) с целевой массой и пик (29%) исходного вещества. Растворяли неочищенный продукт в ДХМ (50 мл) и промывали  
30 насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Сушили органический слой над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с градиентом от 0~100% смесей EtOAc/петролейный эфир, 70 мл/мин; элюент 0~50% смеси метанол/EtOAc, 70 мл/мин) с получением трет-бутил-(4-((4-(4-(2,6-  
5 диоксопиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (140 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (M+N)<sup>+</sup>=554,1

**Стадия 8. Синтез 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-2,6-диона (9)**

10 В раствор трет-бутил-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)-фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (125 мг, 225,79 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (0,4 мл) при 25°C. Перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал пик (16%) с массой исходного вещества и пик (69%) с целевой массой. Перемешивали полученную смесь при 25°C еще 1 час. Анализ ТСХ  
15 (дихлорметан : метанол = 10:1) показывал полное израсходование исходного вещества и образование нового пятна. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-2,6-диона (128 мг, неочищенный, соль ТФУК) в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на  
20 следующей стадии. МС (M+N)<sup>+</sup>=454,3

**Стадия 9. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 55)**

25 В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (70 мг, 166,11 мкмоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (75,79 мг, 199,34 мкмоль) и DIPEA (64,41 мг, 498,34 мкмоль, 86,80 мкл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 10 минут. Затем добавляли 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-  
30 (трифторметил)фенил)пиперидин-2,6-дион (122,56 мг, 215,95 мкмоль, соль ТФУК) и

перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества и пик (31%) с целевой массой. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (4 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния  
5 SeraFlash, элюент с 0~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 60 мл/мин; элюент с 0~50% градиентом смесей метанол/EtOAc, 60 мл/мин), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; В%: 41% - 71%, 8 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-(трифторметил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (28,5 мг, 30,93 мкмоль, выход 18,62%, чистота 93%) в виде коричневого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=857,5

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 11,00 - 10,76 (m, 1H), 9,39 - 9,16 (m, 1H), 8,41 - 8,26 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 - 7,51 (m, 3H), 7,50 - 7,28 (m, 2H), 4,99 - 4,78 (m, 1H),  
15 4,14 - 3,99 (m, 2H), 3,99 - 3,82 (m, 3H), 3,57 - 3,35 (m, 3H), 3,29 (ушир.s, 3H), 3,02 (ушир.d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 6H), 2,74 (ушир.s, 2H), 2,65 (ушир.d, *J* = 17,0 Гц, 4H), 2,21 (ушир.d, *J* = 5,8 Гц, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 1H), 1,24 (ушир.d, *J* = 6,4 Гц, 8H).

**Пример 56. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]diazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-  
20 диоксопиперидин-4-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 56)**





**Стадия 2. Синтез диэтил-2-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (5)**

В раствор трет-бутил-4-(2-фтор-4-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (17,6 г, 57,08 ммоль) в этил-3-оксобутаноате (44,60 г, 342,70 ммоль, 43,3 мл) добавляли пиперидин (1,47 г, 17,21 ммоль, 1,7 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал наличие оставшегося трет-бутил-4-(2-фтор-4-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата и пик с целевой массой. Перемешивали смесь при 20°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал 83% пик с целевой массой. Разбавляли смесь МТБЭ (150 мл) и перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Затем фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре МТБЭ (100 мл). Собирали осадок на фильтре и сушили при пониженном давлении с получением диэтил-2-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (19,2 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=551,4.

**Стадия 3. Синтез 3-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пентандиовой кислоты (6)**

В раствор диэтил-2-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (9,2 г, 16,71 ммоль) в EtOH (90 мл) добавляли КОН (3 М, 27,85 мл) и перемешивали смесь при 80°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал 38% пик с целевой массой. Концентрировали смесь для удаления EtOH. Разбавляли неочищенный остаток H<sub>2</sub>O (100 мл) и промывали EtOAc (20 мл x 3). Промывали объединенные органические слои H<sub>2</sub>O (20 мл), доводили водный слой до pH = 6 при помощи 1 н. HCl, затем экстрагировали EtOAc (20 мл x 3), промывали объединенные органические слои H<sub>2</sub>O (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 70~100% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением 3-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пентандиовой кислоты (3,05 г, 7,13 ммоль, выход 42,70%, чистота 96%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=411,2.

**Стадия 4. Синтез 4-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (8)**

Перемешивали раствор 3-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пентандиовой кислоты (7,17 г, 17,47 ммоль) и мочевины (5,25 г, 87,35 ммоль, 4,68 мл) в AcOH (72 мл) при 120°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (85%) с массой 4-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона.

5 Концентрировали смесь при пониженном давлении. Добавляли HCl (6 M, 29,33 мл) и перемешивали полученную смесь при 50°C еще 14 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (69%) с массой 4-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (330 г колонка для флэш-хроматографии Welch Ultimate XB\_C<sub>18</sub>

10 20-40 мкм; 120 А; растворитель для образца; растворяли примерно 6,00 грамма образца в 100 мл смеси H<sub>2</sub>O/MeCN; расход 100 мл/мин; подвижная фаза MeCN/H<sub>2</sub>O; градиент В% 0-5%, 40 мин; 5-95%, 20 мин; прибор TELEDYNE ISCO CombiFlashRf<sub>150</sub>) и лиофилизировали элюат с получением двух партий 4-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона: партия 1: (2,3 г, 6,32 ммоль, выход 36,15%, чистота 90%,

15 соль HCl) в виде белого твердого вещества, и партия 2: 4-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-дион (920 мг, 2,25 ммоль, выход 12,85%, чистота 80%, соль HCl) в виде белого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=292,1

#### **Стадия 5. Синтез трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамата (9)**

В раствор трет-бутил-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)карбамата (3,6 г, 15,63 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли DMP (9,95 г, 23,45 ммоль, 7,26 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал пик (59%) с целевой массой и пик (20%) с массой исходного вещества. Разбавляли смесь МТБЭ (60 мл) и фильтровали. Промывали осадок на фильтре МТБЭ (50 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамата (5,8 г,

25 неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=229,3

#### **Стадия 6. Синтез трет-бутил-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (10)**

В раствор 4-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (1,5 г, 4,58 ммоль, соль HCl) в MeOH (10 мл) добавляли NaOAc (376 мг, 4,58 ммоль), затем

30 добавляли трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамат (4,70 г, 20,59 ммоль) в MeOH

(10 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 30 минут. Добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (863,31 мг, 13,74 ммоль) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал 28% пик с массой 4-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона и 26% пик с целевой массой. Добавляли раствор трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамата (6,27 г, 27,46 ммоль) в MeOH (10 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1,5 часа. Добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (862,74 мг, 13,73 ммоль) и перемешивали смесь при 20°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (20 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~50% градиентом смесей EtOH/EtOAc, 80 мл/мин), а затем очищали путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 x 40 мм x 15 мкм; подвижная фаза: [вода (МК) - ACN]; В%: 8% - 38%, 10 мин) и лиофилизировали элюат с получением трет-бутил-(4-((4-(4-((2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (0,1 г, 198,57 мкмоль, выход 4,34%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=504,3

15           **Стадия 7. Синтез 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (11)**

В раствор трет-бутил-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (170 мг, 337,56 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (0,4 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал 73% пик с целевой массой и 19% оставшегося исходного вещества. Добавляли дополнительную порцию ТФУК (0,1 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Анализ ЖХМС показывал израсходование исходного вещества и 74% пик с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (220 мг, неочищенный, 2ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=404,3

25           **Стадия 8. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 56)**

В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (170 мг, 403,42 мкмоль) и НАТУ (184,07 мг, 484,10 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (104,28 мг, 806,84 мкмоль, 140,54 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 30 минут.

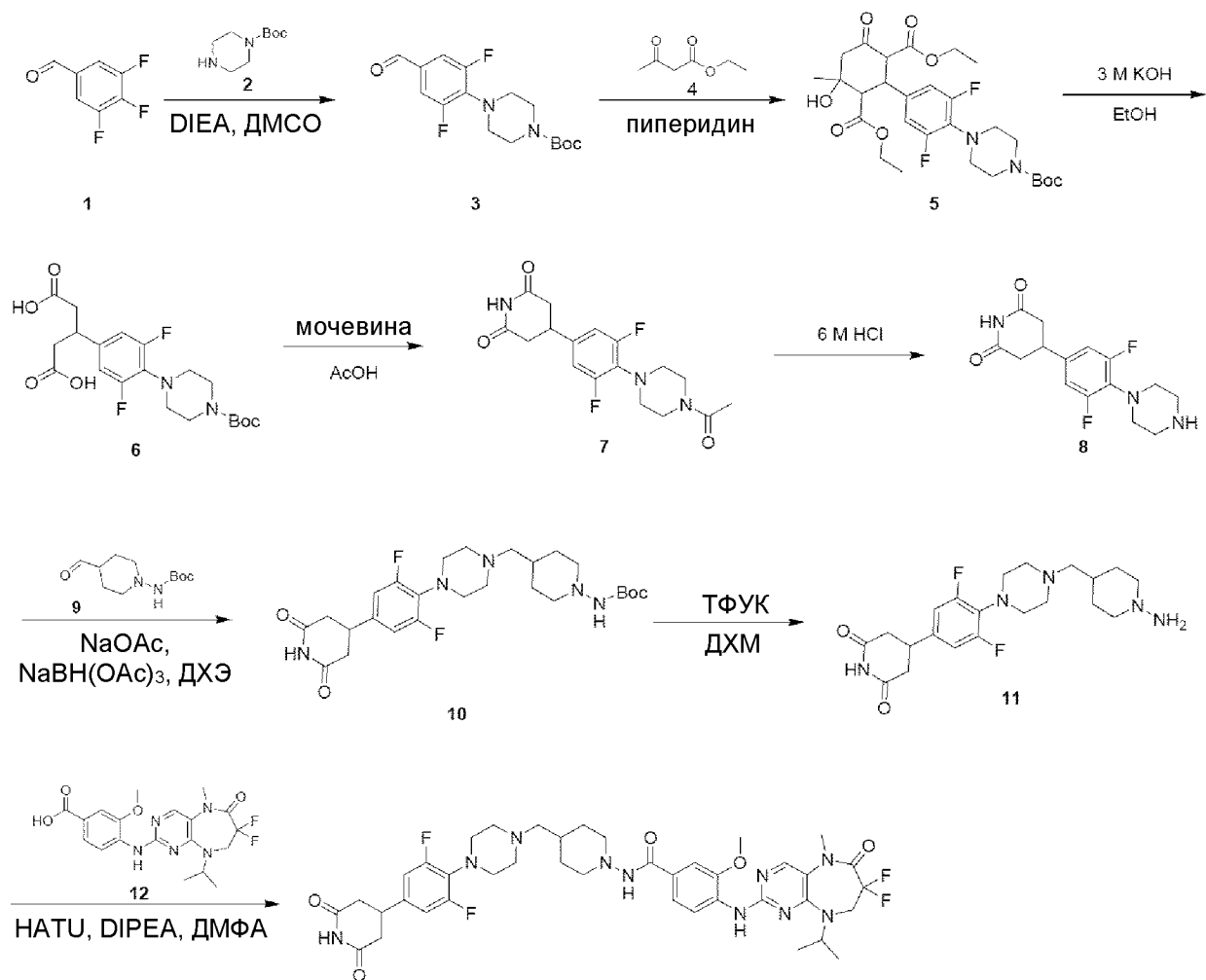
5 Затем добавляли раствор 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторфенил)пиперидин-2,6-диона (220 мг, 461,78 мкмоль, 2ТФУК) и DIPEA (521,39 мг, 4,03 ммоль, 702,68 мкл) в ДМФА (2 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал целевую массу. Разбавляли смесь H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором

10 (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Unisil 3-100 C18  $\mu$ Ltra 150 x 50 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [вода (МК)-ACN]; В%: 10% - 40%, 7 мин), затем путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 38%-68%, 8 мин) и лиофилизировали элюат

15 с получением 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2-фторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (52,6 мг, 64,41 мкмоль, выход 15,97%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=807,5

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 10,87 - 10,83 (m, 1H), 9,31 - 9,26 (m, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,12 (ушир. d, *J* = 13,4 Гц, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,31 - 3,29 (m, 6H), 3,04 - 2,96 (m, 4H), 2,81 - 2,71 (m, 4H), 2,65 - 2,56 (m, 6H), 2,23 - 2,20 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,26 - 1,22 (m, 8H).

25 **Пример 57. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 57)**



Соединение 57

### Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(2,6-дифтор-4-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (3)

В раствор 3,4,5-трифторбензальдегида (5 г, 31,23 ммоль) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (6,11 г, 32,79 ммоль) в ДМСО (50 мл) добавляли DIPEA (12,11 г, 93,70 ммоль, 16,32 мл) и перемешивали смесь при 100°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал 96% пик с целевой массой. Разбавляли смесь H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении.

10 Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 15~20% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением трет-бутил-4-(2,6-дифтор-4-

формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (9 г, 27,30 ммоль, выход 87,42%, чистота 99%) в виде желтого твердого вещества. МС (M-100+H)<sup>+</sup>=227,0

**Стадия 2. Синтез диэтил-2-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (5)**

5 В раствор трет-бутил-4-(2,6-дифтор-4-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (9 г, 27,58 ммоль) в этил-3-оксобутаноате (21,53 г, 165,41 ммоль, 20,9 мл) добавляли пиперидин (707,00 мг, 8,30 ммоль, 820 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 28 часов. Анализ ЖХМС показывал 82% пик с целевой массой. Разбавляли смесь МТБЭ (60 мл) и перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Затем фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре МТБЭ (50 мл). Собирали осадок на фильтре и сушили при пониженном давлении с получением диэтил-2-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (10,67 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=569,3

10

**Стадия 3. Синтез 3-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пентандиовой кислоты (6)**

15

В раствор диэтил-2-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (5 г, 8,79 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли КОН (3 М, 14,66 мл) и перемешивали смесь при 80°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал 76% пик с целевой массой. Концентрировали смесь для удаления EtOH. Разбавляли неочищенный остаток H<sub>2</sub>O (50 мл) и промывали EtOAc (20 мл x 3), экстрагировали объединенные органические слои H<sub>2</sub>O (20 мл), доводили водный слой до pH=6 при помощи 1 н. HCl. Затем экстрагировали водный слой EtOAc (20 мл x 3), промывали объединенные органические слои H<sub>2</sub>O (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 70~90% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 80 мл/мин) с получением 3-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пентандиовой кислоты (2,2 г, 5,14 ммоль, выход 58,40%, чистота 100%) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=429,2

20

25

**Стадия 4. Синтез 4-(3,5-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (8)**

Перемешивали раствор 3-(4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пентандиовой кислоты (2,2 г, 5,14 ммоль) и мочевины (1,54 г, 25,68 ммоль, 1,38 мл) в AcOH (22 мл) при 120°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (87%) с массой 4-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2,6-диона. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Добавляли HCl (6 M, 8,62 мл) и перемешивали смесь при 50°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (46%) с массой 4-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2,6-диона и пик (36%) с массой 4-(3,5-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона. Добавляли дополнительную порцию HCl (6 M, 8 мл) и перемешивали смесь при 50°C еще 6 часов. Анализ ЖХМС показывал пик (75%) с массой 4-(3,5-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (120 г колонка для флэш-хроматографии Welch Ultimate XB\_C<sub>18</sub> 20-40 мкм; 120 Å; растворитель для образца; растворяли примерно 2,00 грамма образца в 40 мл смеси H<sub>2</sub>O/MeCN; расход 85 мл/мин; подвижная фаза MeCN/H<sub>2</sub>O; градиент V% 0-30%, 30 мин; 30-100%, 20 мин; прибор TELEDYNE ISCO CombiFlashRf<sub>150</sub>) и лиофилизировали элюат с получением 4-(3,5-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (410 мг, 1,16 ммоль, выход 22,63%, чистота 98%, соль HCl) в виде белого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=310,1

**Стадия 5. Синтез трет-бутил-4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (10)**

В раствор 4-(3,5-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (120 мг, 347,05 мкмоль, соль HCl) в ДХЭ (4 мл) добавляли NaOAc (28,47 мг, 347,05 мкмоль), затем добавляли раствор трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамата (240,00 мг, 1,05 ммоль) в ДХЭ (4 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 30 минут. Добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (220,80 мг, 1,04 ммоль) и перемешивали смесь при 20°C еще 14 часов. Анализ ЖХМС показывал пик с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (5 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 5~15% градиентом смесей

EtOAc/петролейный эфир, 50 мл/мин) с получением трет-бутил-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (90 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=522,2

**Стадия 6. Синтез 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2,6-диола (11)**

В раствор трет-бутил-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (70 мг, 134,20 мкмоль) в ДХМ (0,7 мл) добавляли ТФУК (323,40 мг, 2,84 ммоль, 210 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал 60% пик с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2,6-диола (90 мг, неочищенный, соль 2ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества.

**Стадия 7. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(4-((4-(4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (соединение 57)**

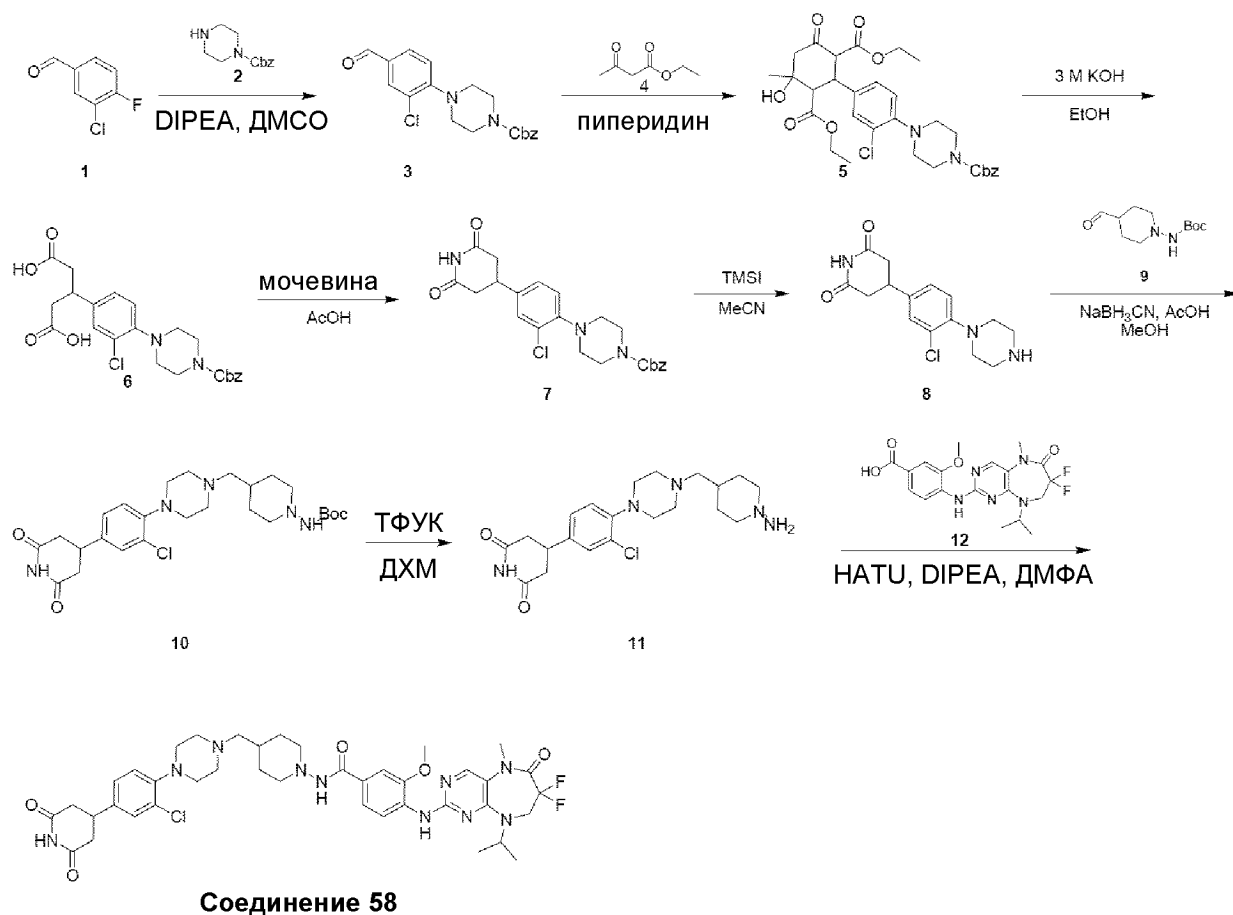
В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (45 мг, 106,79 мкмоль) и НАТУ (48,72 мг, 128,15 мкмоль) в ДМФА (0,9 мл) добавляли DIPEA (29,68 мг, 229,64 мкмоль, 40 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 30 минут. Затем добавляли раствор 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3,5-дифторфенил)пиперидин-2,6-диола (90,00 мг, 182,04 мкмоль, соль 2HCl) и DIPEA (138,02 мг, 1,07 ммоль, 186,00 мкл) в ДМФА (0,9 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал пик с целевой массой. Разбавляли смесь H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Дважды очищали неочищенный остаток путем препаративной ТСХ (дихлорметан:метанол=10:1), повторно очищали содержащий примеси продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; В%: 43% - 73%, 8 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-((7,7-



дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-*N*-(4-((4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)-2,6-дифторфенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксибензамида (8,0 мг, 9,21 мкмоль, выход 8,63%, чистота 95%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=825,4

5 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,95 - 10,86 (m, 1H), 9,36 - 9,25 (m, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 4,94 - 4,83 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,31 - 3,29 (m, 6H), 3,11 - 3,07 (m, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 4H), 2,65 - 2,61 (m, 6H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,32 - 1,18 (m, 8H).

10 **Пример 58. Синтез *N*-(4-((4-(2-хлор-4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]diazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамида (соединение 58)**



**Стадия 1. Синтез бензил-4-(2-хлор-4-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (3)**

В раствор 3-хлор-4-фторбензальдегида (5 г, 31,53 ммоль) и бензил-пиперазин-1-карбоксилата (7,29 г, 33,11 ммоль, 6,40 мл) в ДМСО (100 мл) добавляли DIPEA (12,22 г, 94,59 ммоль, 16,48 мл) и перемешивали смесь при 100°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал 69% пик с целевой массой. Разбавляли смесь H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (80 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 15~25% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением бензил-4-(2-хлор-4-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (8,79 г, 24,01 ммоль, выход 76,14%, чистота 98%) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=359,1

**Стадия 2. Синтез диэтил-2-(4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-3-хлорфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (5)**

В раствор бензил-4-(2-хлор-4-формилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (8,79 г, 24,50 ммоль) в этил-3-оксобутаноате (18,54 г, 142,46 ммоль, 18 мл) добавляли пиперидин (629,41 мг, 7,39 ммоль, 730 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 28 часов. Анализ ЖХМС показывал 69% пик с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (120 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 40~60% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением диэтил-2-(4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-3-хлорфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (15,1 г, неочищенный) в виде желтого маслянистого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=601,1

**Стадия 3. Синтез 3-(4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-3-хлорфенил)пентандиовой кислоты (6)**

В раствор диэтил-2-(4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-3-хлорфенил)-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилата (15,1 г, 25,12 ммоль) в EtOH

(150 мл) добавляли КОН (3 М, 42 мл) и перемешивали смесь при 80°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал 36% пик с целевой массой. Концентрировали смесь для удаления EtOH. Разбавляли неочищенный остаток H<sub>2</sub>O (100 мл) и промывали смесь EtOAc (30 мл x 3), экстрагировали объединенные органические слои H<sub>2</sub>O (20 мл), доводили водный слой до pH = 6 при помощи 1 н. HCl, затем экстрагировали EtOAc (30 мл x 3), промывали объединенные органические слои H<sub>2</sub>O (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (40 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 60~80% градиентом смесей EtOAc/петролейный эфир, 100 мл/мин) с получением 3-(4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-3-хлорфенил)пентандиовой кислоты (4 г, 7,55 ммоль, выход 30,06%, чистота 87%) в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=461,2.

#### **Стадия 4. Синтез бензил-4-(2-хлор-4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)фенил)-пиперазин-1-карбоксилата (7)**

Перемешивали раствор 3-(4-(4-((бензилокси)карбонил)пиперазин-1-ил)-3-хлорфенил)пентандиовой кислоты (1,5 г, 2,83 ммоль, чистота 87%) и мочевины (850 мг, 14,15 ммоль, 758,93 мкл) в AcOH (15 мл) при 125°C в течение 14 часов. Анализ ЖХМС показывал 93% пик с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Разбавляли неочищенный остаток H<sub>2</sub>O (30 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Затем фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре H<sub>2</sub>O (50 мл). Собирали осадок на фильтре и сушили при пониженном давлении с получением бензил-4-(2-хлор-4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, 2,47 ммоль, выход 87,28%, чистота 91%) в виде желтого твердого вещества. MS (M+H)<sup>+</sup>=441,9

#### **Стадия 5. Синтез 4-(3-хлор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (8)**

В раствор бензил-4-(2-хлор-4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,49 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли TMSI (1,99 г, 9,96 ммоль, 1,36 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал израсходование исходного вещества и 50% пик с целевой массой. Гасили реакцию ледяной водой (30 мл) и промывали МТБЭ (10 мл x 3), экстрагировали объединенные органические слои H<sub>2</sub>O (10 мл). Лиофилизировали водную фазу. Очищали неочищенный остаток путем

препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 x 40 мм x 15 мкм; подвижная фаза: [вода (МК) - АСN]; В%: 1% - 25%, 10 мин) и лиофилизировали элюат с получением 4-(3-хлор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (210 мг, 593,56 мкмоль, выход 23,85%, соль МК) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=308,1

5           **Стадия 6. Синтез трет-бутил-(4-((4-(2-хлор-4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (10)**

В раствор 4-(3-хлор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (190 мг, 537,03 мкмоль, соль МК) и трет-бутил-(4-формилпиперидин-1-ил)карбамата (360 мг, 1,58 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли AcOH (31,50 мг, 524,55 мкмоль, 30 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (101,33 мг, 1,61 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 20°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал пик с целевой массой. Гасили реакцию NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), промывали объединенные органические слои H<sub>2</sub>O (10 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле (5 г колонка для флэш-хроматографии с диоксидом кремния SepaFlash, элюент с 0~15% градиентом смесей MeOH/EtOAc, 50 мл/мин) с получением трет-бутил-(4-((4-(2-хлор-4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (200 мг, 353,80 мкмоль, выход 65,88%, чистота 92%) в виде белого твердого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=520,2.

20           **Стадия 7. Синтез 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-хлорфенил)пиперидин-2,6-диона (11)**

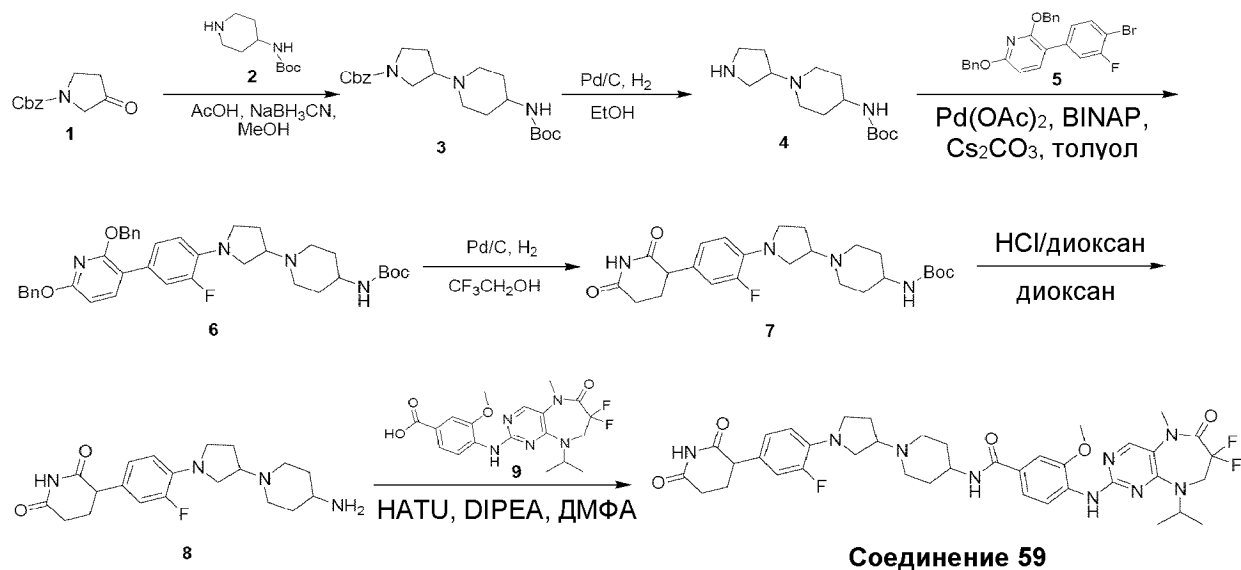
В раствор трет-бутил-(4-((4-(2-хлор-4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)карбамата (0,1 г, 192,28 мкмоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (323,40 мг, 2,84 ммоль, 210,00 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал 92% пик с целевой массой. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-хлорфенил)пиперидин-2,6-диона (120 мг, неочищенный, 2ТФУК) в виде желтого маслянистого вещества. МС (М+Н)<sup>+</sup>=420,2

**Стадия 8. Синтез N-(4-((4-(2-хлор-4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамида (соединение 58)**

5 В раствор 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензойной кислоты (60 мг, 142,38 мкмоль) и НАТУ (64,97 мг, 170,86 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли DIPEA (36,80 мг, 284,77 мкмоль, 49,60 мкл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 15 минут. Затем добавляли раствор 4-(4-(4-((1-аминопиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-хлорфенил)пиперидин-2,6-диола (120 мг, 185,19 мкмоль, соль 2ТФУК) и DIPEA (222,60 мг, 1,72 ммоль, 0,3 мл) в ДМФА (1 мл) и перемешивали смесь при 20°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал пик с целевой массой. Разбавляли смесь H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3), промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; В%: 42% - 72%, 8 мин) и лиофилизировали элюат с получением N-(4-((4-(2-хлор-4-(2,6-диоксопиперидин-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-метоксибензамида (41,2 мг, 48,04 мкмоль, выход 33,74%, чистота 96%) в виде белого твердого вещества. МС (M+H)<sup>+</sup>=823,5

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,87 - 10,81 (m, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 4,96 - 4,82 (m, 1H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,42 - 3,34 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,98 - 2,94 (m, 2H), 2,84 - 2,73 (m, 4H), 2,69 - 2,63 (m, 2H), 2,61 - 2,57 (m, 4H), 2,25 - 2,19 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,28 - 1,20 (m, 8H).

**Пример 59. Синтез 4-((7,7-дифтор-9-изопропил-5-метил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-N-(1-(1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-3-метоксибензамида (соединение 59)**



Синтезировали соединение 59 способом, описанным на схеме, аналогичным способом, описанному в предыдущих примерах.

5 MS (M+H)<sup>+</sup>=778,9, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,79 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (ушир. s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,01 - 6,84 (m, 2H), 6,79 - 6,67 (m, 1H), 4,95 - 4,83 (m, 1H), 4,05 (ушир. t, *J* = 13,3 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 3,54 - 3,37 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,27 - 3,12 (m, 2H), 3,10 - 2,86 (m, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,23 - 2,07 (m, 4H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 3H), 1,69 - 1,52 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H).

## 10 <Экспериментальные примеры>

### 1. Исследование PLK1 методом вестерн-блоттинга

#### (1) Культивация клеточной линии HeLa

Приобретали клеточную линию HeLa в Korea Cell Line Bank (KCLB), Seoul, Korea. Проводили пассаж клеточной культуры от P115 до P125.

15 Для подсчета клеток использовали счетчик клеток (Thermo Fisher Scientific Inc., кат.№ AMQAX1000) и 0,4% раствор трипанового синего.

Для культивации клеток использовали DMEM (Gibco, кат.№ 1195-65; № партии 2085318), ЭБС (Gibco, кат.№ 16000-044; № партии 2097593), пенициллин/стрептомицин

(PS) (Gibco, кат.№ 15140-122; № партии 2058855), 100 мм<sup>2</sup> чашку для клеточной культуры (SPL, кат.№ 20100), 150 мм<sup>2</sup> чашку для клеточной культуры (SPL, кат.№ 20150), 12-луночный культуральный планшет (SPL, кат.№ 30012), ФБР pH 7,4 (Gibco, кат.№ 10010-023; № партии 2085080), TrypLE™ Express (Gibco, кат.№ 12605-010; № партии 2070638),  
5 счетную камеру (гемоцитометр) (Hirschmann, кат.№ 8100204) и 0,4% раствор трипанового синего (DYNEBIO, кат.№ СВТ3710; № партии 20190723).

## **(2) Обработка соединениями согласно настоящему изобретению**

В каждую лунку 12-луночного планшета (SPL) высевали  $2 \times 10^5$  клеток и культивировали клетки в культуральной среде при общем объеме 2 мл.

10 Полностью растворяли соединения согласно примерам в ДМСО и использовали в эксперименте, полностью растворяли тимидин в ДВ и использовали в эксперименте. Для блокирования тимидином обрабатывали продукты 2 мМ тимидином (Sigma-Aldrich, кат.№ T9250-5G), а затем инкубировали в течение 24 часов.

15 Для высвобождения и химической обработки откачивали среду и 3 раза промывали 1X ФБР. Добавляли полную среду, после чего инкубировали в течение 4 часов в инкубаторе в атмосфере CO<sub>2</sub>. Разбавляли каждое соединение в три раза от самой высокой концентрации 3 мкМ до самой низкой концентрации, а затем снова инкубировали в течение 6 часов.

## **(3) Вестерн-блоттинг**

20 Для ДСН-ПААГ-электрофореза и вестерн-блоттинга использовали 1X буфер для лизиса RIPA (Rockland, кат.№ MB-030-0050; № партии 39751), 100X коктейль ингибиторов протеазы (Quartett, кат.№ PPI1015; № партии PCO50038424), набор с ВСА для исследования белков Pierce™ (ThermoScientific, кат.№ 23225; № партии UC276876), альбуминовый стандарт (ThermoScientific, кат.№ 23209; № партии UB269561), 4-15% гель без красителя Mini-PROTEAN TGX (Bio-rad, кат.№ 4568085; № партии L007041B), 10X буфер  
25 Tris/глицин/ДСН (Bio-rad, кат.№ 1610732; № партии 10000044375B); 10X TBS (Bio-rad, кат.№ 1706435; № партии 1000045140B), 10% Tween 20 (кат.№ 1610781; № партии L004152B), окрашенный белковый стандарт с широким диапазоном молекулярных масс (NEB, кат.№ P7719S; № партии 10040349), 4X буфер Лэммли для образцов (Bio-rad, кат.№ 1610747; № партии L004133B), β-меркаптоэтанол (Sigma-Aldrich, кат.№ M3148; № партии

60-24-2), блокирующий буфер SuperBlock™ T20 (TBS) (ThermoScientific, кат.№ 37536; № партии UC282578), 1 М раствор азиды натрия (Sigma-Aldrich, кат.№ 08591-1ml-F; № партии BCBV4989), α-кроличье pAb к IgG мыши (Abcam, кат.№ ab97046; № партии GR3252115-1), α-козье pAb к IgG кролика (CST, кат.№ 7074S; № партии 28), α-ГАДФН (Abcam, кат.№ ab8245; № партии GR3275542-2), α-PLK1 (CST, кат.№ 208G4), α-BRD4 (CST, кат.№ 13440S), реагенты для вестерн-блоттинга ECL™ Prime (GE Healthcare, кат.№ RPN2232; № партии 17001655), раствор Понсо S (Sigma-Aldrich, кат.№ P7170; № партии SLBV4112), обезжиренное молоко Difco™ (BD, кат.№ 232100; № партии 8346795) и пластины для переноса iBlot™ 2 NC Regular (Invitrogen, кат.№ IB23001; № партии 2NR110619-02).

10 Для сбора клеток сначала отделяли клетки от планшета при помощи трипсина, а затем промывали средой и ФБР. В частности, откачивали среду и промывали 1 мл ФБР и откачивали ФБР. Обработывали клетки 0,5 мл TrypLE™ Express при 37°C в течение 7 минут для разделения клеток, а затем добавляли 0,5 мл полной среды для сбора 1 мл раствора клеточной культуры. Затем центрифугировали 1 мл раствора с собранными клетками при  
15 8000 об./мин в течение 120 секунд и удаляли надосадочную жидкость. После промывки 0,2 мл ФБР удаляли ФБР.

Для лизиса клеток добавляли буфер для лизиса и удаляли клеточный дебрис с получением клеточного лизата. В частности, обрабатывали клетки 70 мкл 1X буфера RIPA, содержащего ингибитор протеазы, и инкубировали в течение 30 минут во льду. Затем  
20 центрифугировали клетки при 4°C и 15000 об./мин в течение 10 минут с получением клеточного лизата.

Затем строили стандартную кривую в исследовании ВСА и количественно определяли массу белка в лизате путем подстановки в уравнение кривой. Инкубировали смесь при 37°C в течение 30 минут с использованием 20 мкл раствора со стандартом или  
25 образцом и 200 мкл раствора ВСА или Брэдфорда и измеряли поглощение при 562 нм. Готовили образцы, добавляя 4X буфер для образцов таким образом, чтобы количество белка, добавляемого в каждую лунку, составляло 15 мкг.

Проводили электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (ДСН-ПААГ), задавая продолжительность цикла 100 минут при 120 В на 4-15% геле без  
30 красителя Mini-PROTEAN TGX (15 лунок). Проводили перенос образцов на пластинах



iBlot™ 2 NC Mini в режиме P0 в системе сухого блоттинга. После окрашивания раствором Понсо S проводили блокирование в течение 1 часа при помощи блокирующего буфера (Thermo). После промывки 1X TBS, содержащим 0,05% Tween 20, приводили продукт во взаимодействие с антителом к PLK1 (CST) (1:500), антителом к BRD4 (Cell Signaling) (1:1000) или антителом к ГАДФН (Abcam) (1:10000) в 1X TBS-T в качестве первичного антитела при 4°C в течение 16 часов. После трехкратной промывки в течение 10 минут 1X TBS, содержащим 0,05% Tween20, приводили продукт во взаимодействие с анти-мышинным антителом (Abcam) (1:10000) или анти-кроличьим антителом (CST) (1:5000) в 1X TBS-T в качестве вторичного антитела при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем, после трехкратной промывки в течение 10 минут 1X TBS, содержащим 0,05% Tween 20, детектировали продукт при помощи рабочего раствора ECL (1:1).

Для анализа результатов использовали анализатор изображений (GE) для получения окончательных данных блоттинга. В результате было подтверждено, что все соединения согласно настоящему изобретению в значительной степени разрушали белок PLK1.

## **2. Исследование люциферазы PLK1**

### **(1) Получение и культивация клеточной линии HeLa LgBit (Plk1-HiBit KI)**

Получали клеточную линию HeLa, в которой был трансфицирован и стабильно экспрессировался вектор LgBit. Затем, после конструирования гРНК и донора для экспрессии аминокислотной последовательности HiBit за С-концом гена Plk1, который изначально присутствовал в клетке, встраивали ее в клетку совместно с вектором, обеспечивающим экспрессию CRISPR/Cas9. Отбирали, субкультивировали и использовали только клетки, в которых встраивание было завершено и в которых происходил нокин.

Для культивации клеток использовали DMEM (Gibco, кат.№ 11995-065; № партии 2467189), ЭБС (Gibco, кат.№ 16000-044; № партии 2420173P), пенициллин/стрептомицин (PS) (Gibco, кат.№ 15140-122; № партии 2321114), 100 мм<sup>2</sup> чашку для клеточной культуры (SPL, кат.№ 20100), 150 мм<sup>2</sup> чашку для клеточной культуры (SPL, кат.№ 20150), 96-луночный культуральный планшет (SPL, кат.№ 30196), ФБР pH 7,4 (Gibco, кат.№ 10010-023; № партии 2085080), TrypLE™ Express (Gibco, кат.№ 12605-010; № партии 2323417),

счетную камеру (гемоцитометр) (Marienfeld Superior, кат.№ 0650010) и 0,4% раствор трипанового синего (DYNEBIO, кат.№ СВТ3710; № партии 20211201).

## **(2) Обработка соединениями согласно настоящему изобретению и способ исследования люциферазы**

5 Полностью растворяли соединения согласно примерам в ДМСО (Sigma-Aldrich, кат.№ D2438, № партии RNBj9566) и использовали в эксперименте.

В случае HeLa LgBit (Plk1-HiBit KI) обработку соединениями проводили после высвобождения после блокирования тимидином следующим образом. Полностью растворяли тимидин (Sigma-Aldrich кат.№ T9250-5G) в ДВ и использовали в эксперименте.  
10 Для блокирования тимидином обрабатывали продукты 2 мМ тимидином, а затем инкубировали в течение 24 часов. Для высвобождения и химической обработки откачивали среду и промывали 1X ФБР. Добавляли TgypLE™ и инкубировали в инкубаторе при 37°C в атмосфере CO<sub>2</sub> в течение 5 минут. Подсчитывали клетки, нейтрализованные после добавления полной среды, на счетчике. В каждую лунку 96-луночного культурального  
15 планшета (SPL) высевали  $3,3 \times 10^4$  клеток при общем объеме среды 150 мкл и инкубировали в инкубаторе в атмосфере CO<sub>2</sub>.

Инкубировали каждую клеточную линию в инкубаторе в атмосфере CO<sub>2</sub> в течение 18 часов и в каждую лунку добавляли эндуразин до 4% от общего объема. После завершения добавления соединения согласно настоящему изобретению в 96-луночный  
20 белый планшет (SPL) до 300 нМ концентрации устанавливали длину волны в анализаторе планшетов (BMG Labtech, CLARIOstar Plus) на 470-480 нм, а затем отслеживали люминесценцию в режиме реального времени. Через 9 часов получали значение люминесценции и отображали его при помощи столбчатой диаграммы в программе Excel.

Результаты показаны в таблице 2 ниже и на фиг. 1 и 2.

25 **【Таблица 2】**

<b>Предложенное соединение</b>	<b>Активность</b>
Соединение 1	+++
Соединение 2	++

Соединение 3	++
Соединение 4	++
Соединение 5	++
Соединение 6	++
Соединение 7	+++
Соединение 8	++
Соединение 9	++
Соединение 10	++
Соединение 11	++
Соединение 12	++
Соединение 13	++
Соединение 14	++
Соединение 15	++
Соединение 16	++
Соединение 17	++
Соединение 18	++
Соединение 19	++
Соединение 21	++
Соединение 22	++
Соединение 23	+++
Соединение 24	++
Соединение 25	++
Соединение 26	++
Соединение 27	++
Соединение 28	++
Соединение 29	++
Соединение 30	+++
Соединение 31	+++
Соединение 32	+++
Соединение 33	++
Соединение 34	++
Соединение 35	++
Соединение 36	++
Соединение 37	++

Соединение 38	+++
Соединение 39	++
Соединение 40	++
Соединение 41	++
Соединение 42	++
Соединение 43	+++
Соединение 44	+++
Соединение 45	+++
Соединение 46	+++
Соединение 51	+
Соединение 54	++
Соединение 59	++

В таблице 2 активность представляет собой отношение значения люминесценции в группе после обработки каждым из предложенных соединений к значению в группе после обработки ДМСО (+++ : < 0,3, ++ < 0,6, + < 0,7).

### 5 **3. Исследование жизнеспособности клеток в клеточной линии H526**

#### **(1) Культивация клеточной линии NCI-H526**

Приобретали клеточную линию NCI-H526 (далее H526) в Korea Cell Line Bank (KCLB, Seoul, Korea). Для культивации клеток использовали RPMI 1640 (Gibco, кат.№ 22400-089; № партии 2277021), ЭБС (Gibco, кат.№ 16000-044; № партии 2351176P), пенициллин/стрептомицин (PS) (Gibco, кат.№ 15140-122; № партии 2321114), колбу для клеточной культуры 75Т (SPL, кат. №71075), колбу для клеточной культуры 175Т (SPL, кат. №71175), 96-луночный планшет для клеточной культуры (SPL, кат. №30096), ФБР pH 7,4 (Gibco, кат.№ 10010-023; № партии 2085080), TrypLE™ Express (Gibco, кат.№ 12605-010; № партии 2323417), счетную камеру (гемоцитометр) (Marienfeld Superior, кат. №0650010) и 0,4% раствор трипанового синего (DYNEBIO, кат.№ СВТ3710; № партии 20211201).

#### **(2) Обработка соединениями согласно настоящему изобретению и способ исследования жизнеспособности клеток**

Полностью растворяли соединения согласно примерам в ДМСО (Sigma-Aldrich, кат.№ D2438, № партии RNBj9566) и использовали в эксперименте.

В каждую лунку 96-луночного планшета (SPL) высевали  $3 \times 10^4$  клеток и культивировали клетки при общем объеме 150 мкл.

5 Разбавляли каждое соединение в 3 раза от самой высокой концентрации 3000 нМ до самой низкой концентрации 0,46 нМ. После добавления соединения в каждую лунку, после чего общий объем составлял 200 мкл, культивировали его в инкубаторе в атмосфере CO<sub>2</sub> (Thermo Fisher Science, кат.№ 4111) в течение 5 дней.

10 Затем, после обработки каждой лунки 20 мкл EZ-Cytox (DOGEN, кат.№ EZ-3000, № партии DLS2109) культивировали в инкубаторе в атмосфере CO<sub>2</sub> в течение 4 часов. Измеряли поглощение в полностью культивированном образце, устанавливая длину волны в анализаторе планшетов (BMG Labtech, CLARIOstar Plus) на 450 нм, после встряхивания в течение 3 в анализаторе планшетов перед измерением. Упорядочивали конечные измеренные значения в программе Excel, отображали график при помощи программы 15 Prism-GraphPad и измеряли значение IC<sub>50</sub>.

Результаты показаны ниже в таблице 3.

### 【Таблица 3】

Исследование жизнеспособности клеток в клеточной линии H526

<b>Предложенное соединение</b>	<b>Активность</b>
Соединение 1	В
Соединение 2	А
Соединение 3	С
Соединение 4	А
Соединение 5	Д
Соединение 6	Е
Соединение 7	А
Соединение 9	В
Соединение 10	В

Соединение 11	В
Соединение 12	В
Соединение 13	А
Соединение 14	В
Соединение 15	А
Соединение 16	С
Соединение 17	В
Соединение 18	С
Соединение 19	А
Соединение 21	В
Соединение 22	В
Соединение 23	А
Соединение 24	С
Соединение 25	Д
Соединение 26	А
Соединение 27	А
Соединение 28	А
Соединение 29	А
Соединение 30	С
Соединение 31	А
Соединение 32	А
Соединение 33	А
Соединение 35	А
Соединение 36	А
Соединение 38	В
Соединение 39	В
Соединение 40	А
Соединение 42	А
Соединение 43	А
Соединение 44	А
Соединение 45	А
Соединение 46	С
Соединение 54	А

В таблице 3 активность представляет значение  $IC_{50}$  в группе после обработки каждым из предложенных соединений в отношении клеточной линии H526 (A: < 30 нМ, B: < 50 нМ, C: < 100 нМ, D: < 200 нМ, E: < 400 нМ).

#### **4. Исследование жизнеспособности клеток в клеточной линии MRC-5**

##### **(1) Культивация клеточной линии MRC-5**

Приобретали клеточную линию MRC-5 в Korea Cell Line Bank (KCLB), Seoul, Korea. Проводили пассаж культивированных клеток в пределах P15.

Для культивации клеток использовали MEM/EBSS (Hyclone, кат.№ SH30024.01; № партии AG29697698), ЭБС (Gibco, кат.№ 16000-044; № партии 2234018P), пенициллин/стрептомицин (PS) (Gibco, кат.№ 15140-122; № партии 2211099), колбу клеточной культуры 175Т (SPL, кат.№ 71175), 96-луночный планшет для клеточной культуры (SPL, кат.№ 30096), ФБР pH 7,4 (Gibco, кат.№ 10010-023; № партии 2085080), TrypLE™ Express (Gibco, кат.№ 12605-010; № партии 2070638), счетную камеру (гемоцитометр) (Hirschmann, кат.№ 8100204) и 0,4% раствор трипанового синего (DYNEBIO, кат.№ CBT3710; № партии 20190723).

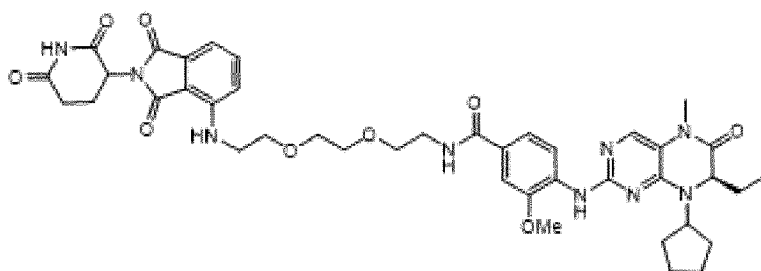
##### **(2) Обработка соединениями согласно настоящему изобретению**

Выделяли клеточную линию MRC-5, культивированную в колбе для клеточной культуры 175Т, с использованием TrypLE™ Express. В каждую лунку 96-луночного планшета (SPL) высевали  $6 \times 10^3$  клеток и культивировали клетки при общем объеме 150 мкл.

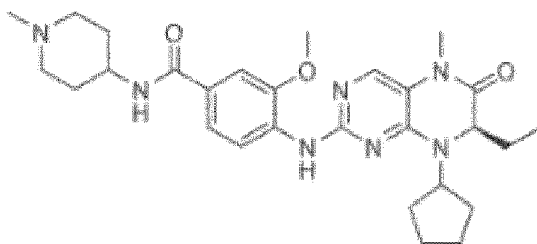
Полностью растворяли соединения согласно примерам в ДМСО (Sigma-Aldrich, кат.№ D2438-50ML, № партии RNBK6387) и использовали в эксперименте. Разбавляли каждое соединение в 3 раза от самой высокой концентрации 10000 нМ до самой низкой концентрации 1,52 нМ. Смешивали содержимое каждой лунки со средой и обрабатывали, и использовали объем 50 мкл, таким образом, общий объем в каждой лунке составлял 200 мкл. Затем культивировали планшет при 37°C в инкубаторе в атмосфере CO<sub>2</sub> (Thermo Fisher Science, кат.№ 4111, № партии 300512709) в течение 5 дней.

Следующие соединения использовали в качестве сравнительных примеров, и исследование жизнеспособности клеток проводили так же, как и для соединений согласно примерам.

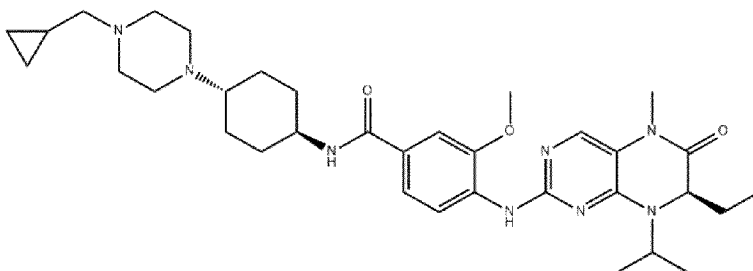
Сравнительный пример 1. Иллюстративное соединение, описанное в *Mu et al.*  
5 *BBRC*, 2020, 521(4): 833 (сравнительное соединение 1)



Сравнительный пример 2. VI2536 (сравнительное соединение 2)



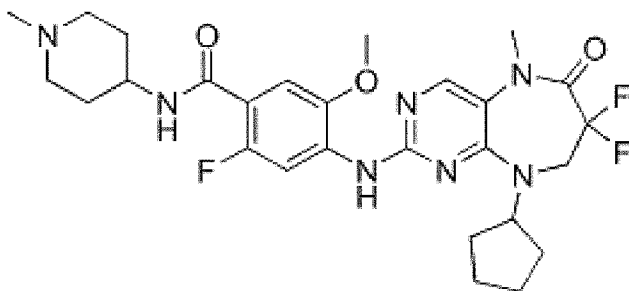
Сравнительный пример 3. Воласертиб (сравнительное соединение 3)



10

Сравнительный пример 4. ТАК960 (сравнительное соединение 4)





### (3) Эксперимент для определения цитотоксичности

После обработки каждой лунки в полностью культивированном планшете 20 мкл EZ-Cytox (DOGEN, кат. № EZ-3000, партия № DLS2112) культивировали его в инкубаторе при 37°C в атмосфере CO<sub>2</sub> в течение 4 часов. Помещали 96-луночный планшет в анализатор планшетов (BMG Labtech, Clariostar Plus), перемешивали в течение 2 минут и измеряли поглощение при длине волны 450 нМ. Преобразовывали данные в графики при помощи программы Prism (версия 9).

Результаты показаны в таблице 4 и таблице 5 ниже.

10

#### 【Таблица 4】

Исследование жизнеспособности клеток в клеточной линии MRC-5

Предложенное соединение	Активность
Соединение 1	Н.О.
Соединение 2	Н.О.
Соединение 3	Н.О.
Соединение 4	Н.О.
Соединение 5	Н.О.
Соединение 6	12316
Соединение 7	12980
Соединение 9	16622
Соединение 10	15563
Соединение 11	Н.О.
Соединение 12	24558
Соединение 13	Н.О.
Соединение 14	14673

Соединение 15	17734
Соединение 16	Н.О.
Соединение 17	Н.О.
Соединение 18	Н.О.
Соединение 19	13136
Соединение 21	12572
Соединение 22	Н.О.
Соединение 23	Н.О.
Соединение 25	Н.О.
Соединение 31	Н.О.
Соединение 32	Н.О.
Соединение 33	Н.О.
Соединение 35	Н.О.
Соединение 36	Н.О.
Соединение 38	Н.О.
Соединение 39	5804
Соединение 42	Н.О.
Соединение 43	Н.О.
Соединение 44	Н.О.
Соединение 45	Н.О.
Соединение 46	Н.О.
Соединение 54	Н.О.

В таблице 4 активность представляет значение  $IC_{50}$  (нМ) в группе после обработки каждым из предложенных соединений в отношении клеточной линии MRC-5. Н.О. (не определено) означает, что цитотоксичность не проявлялась до 10 мкМ. В результате было 5 подтверждено, что все соединения согласно настоящему изобретению обладали специфическим высоким уровнем цитотоксичности в раковых клеточных линиях по сравнению с обычными клеточными линиями.

### 【Таблица 5】

Исследование жизнеспособности клеток в клеточной линии MRC-5

<b>Сравнительное соединение</b>	<b>Активность</b>
Сравнительное соединение 1	106,6
Сравнительное соединение 2	3085,4
Сравнительное соединение 3	2939,3
Сравнительное соединение 4	9152,5

В таблице 5 активность представляет значение  $IC_{50}$  (нМ) в группе после обработки каждым из сравнительных соединений в отношении клеточной линии MRC-5. В частности, было обнаружено, что сравнительное соединение 1, известное соединение PROTAC, обладало высоким уровнем цитотоксичности в отношении нормальной клеточной линии в отличие от предложенных соединений согласно настоящему изобретению.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное следующей формулой I, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль:

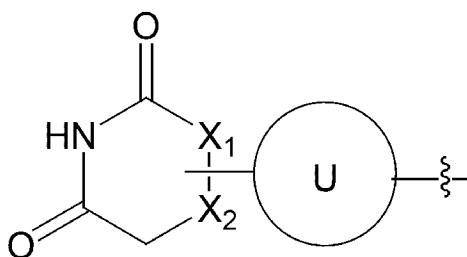
[Формула I]

### 5 ULM—линкер—PTM

в приведенной выше формуле I

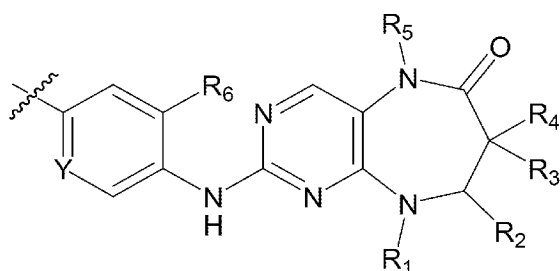
ULM представляет собой фрагмент, представленный следующей формулой 1:

[Формула 1]



10 PTM представляет собой фрагмент, представленный следующей формулой 2:

[Формула 2]



линкер представляет собой группу, которая химически соединяет ULM и PTM;

каждый X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> независимо представляет собой CH<sub>2</sub>, CH или N;

кольцо U представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, связанный с X<sub>1</sub> или X<sub>2</sub> {при этом по меньшей мере один Н в фенильном или 5-6-членном гетероарильном кольце может быть замещен на R<sub>U</sub>};

5 R<sub>U</sub> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> гидроксильный алкил, -C<sub>1-4</sub> аминоалкил, -C<sub>1-4</sub> галогеналкил, -C<sub>1-4</sub> алкокси или -галоген;

Y представляет собой CR<sub>7</sub> или N;

R<sub>1</sub> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой -H или -C<sub>1-4</sub> алкил или связан с R<sub>1</sub> с образованием 5-6-членного кольца совместно с атомом N;

10 каждый R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> независимо представляет собой -H, -C<sub>1-4</sub> алкил или -галоген, или R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> связаны друг с другом с образованием 3-6-членного кольца;

R<sub>5</sub> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил;

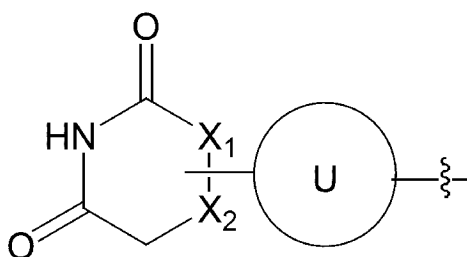
R<sub>6</sub> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> гидроксильный алкил, -C<sub>1-4</sub> аминоалкил, -C<sub>1-4</sub> галогеналкил, -C<sub>1-4</sub> алкокси или -галоген; и

15 R<sub>7</sub> представляет собой -H или -галоген.

2. Соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что

ULM представляет собой фрагмент, представленный следующей формулой 1:

[Формула 1]

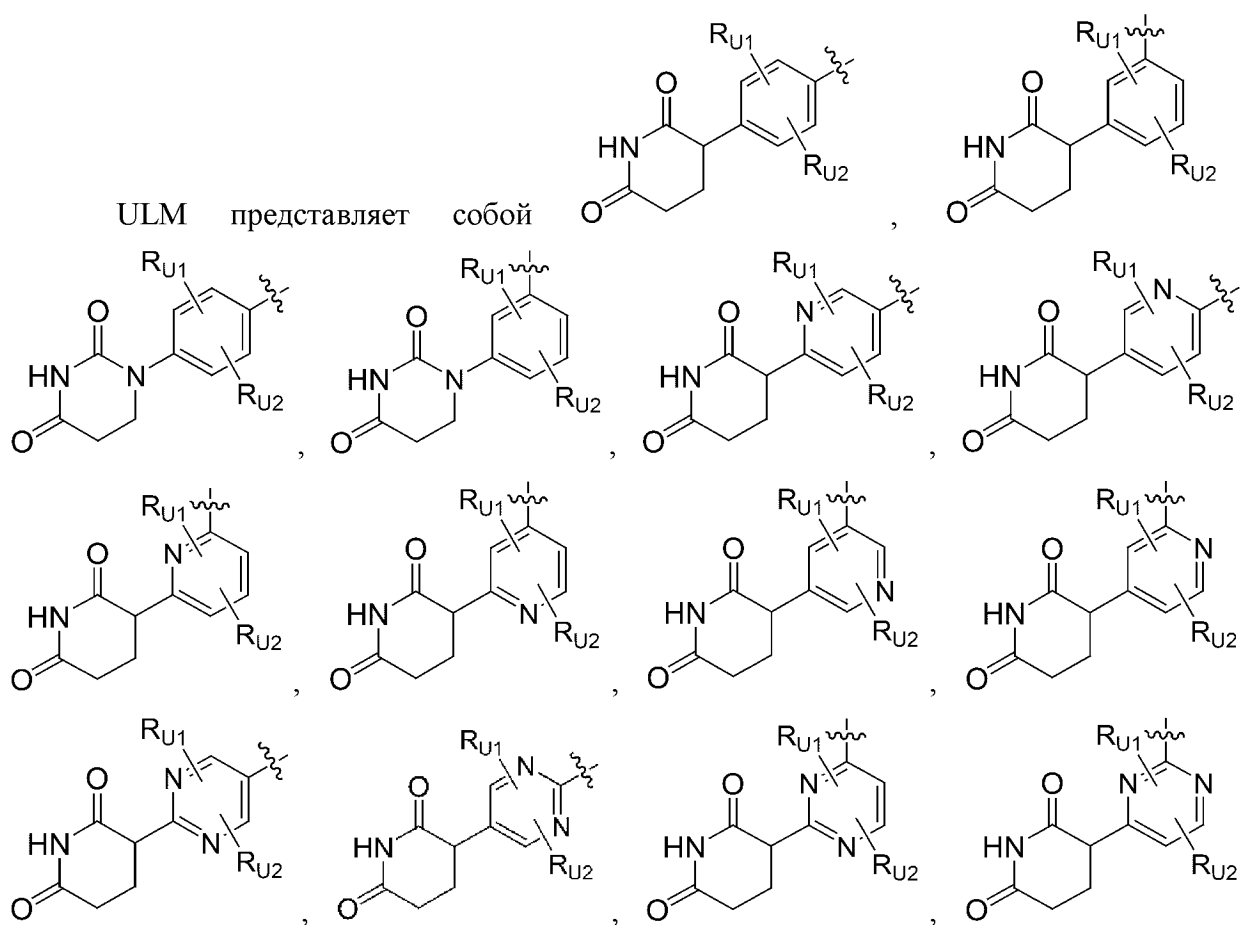


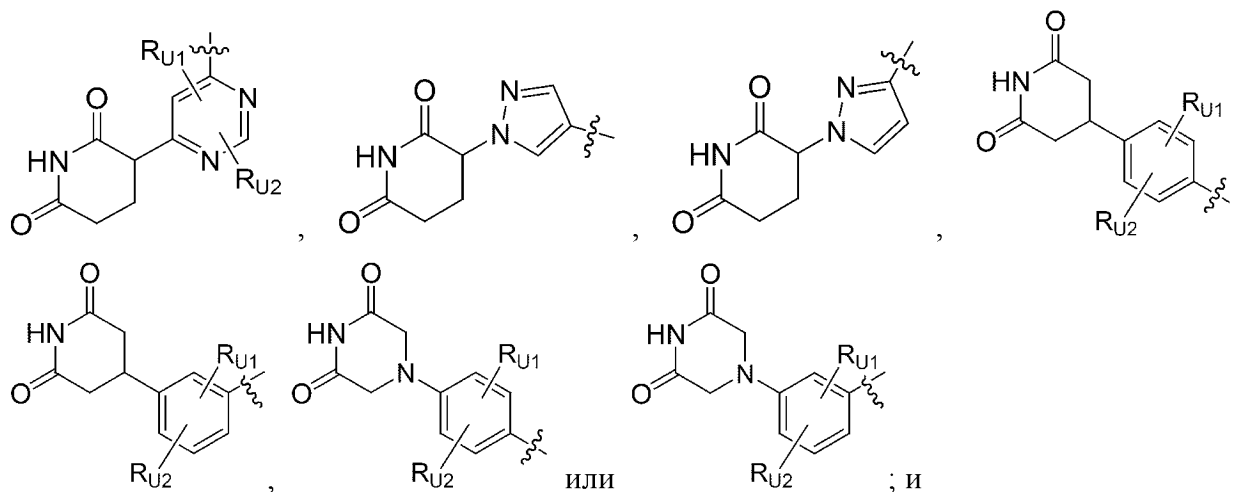
каждый X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> независимо представляет собой CH<sub>2</sub>, CH или N;

кольцо U представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил или пиразолил, связанный с X<sub>1</sub> или X<sub>2</sub> {при этом по меньшей мере один H в фенильном, пиридинильном, пиримидинильном или пиразолильном кольце может быть замещен на R<sub>U</sub>}; и

R<sub>U</sub> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> галогеналкил, -C<sub>1-4</sub> алкокси или -галоген.

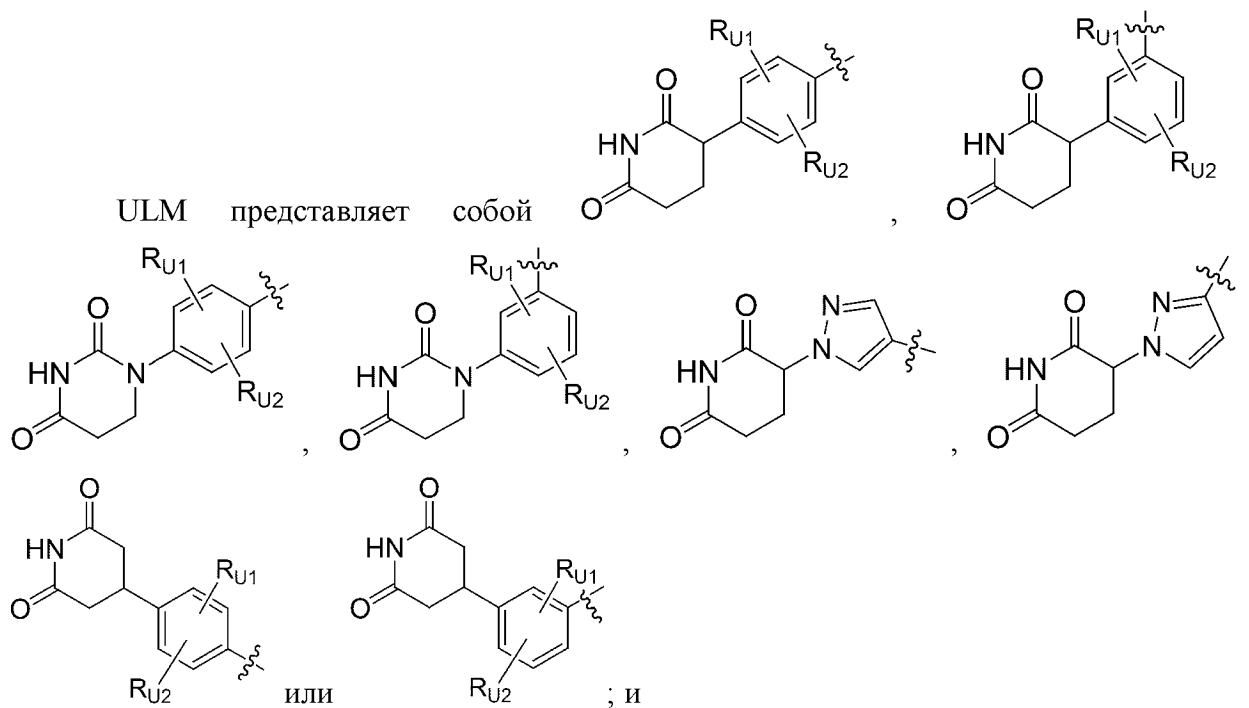
- 5 3. Соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что





каждый  $R_{U1}$  и  $R_{U2}$  независимо представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  галогеналкил,  $-C_{1-4}$  алкокси или -галоген.

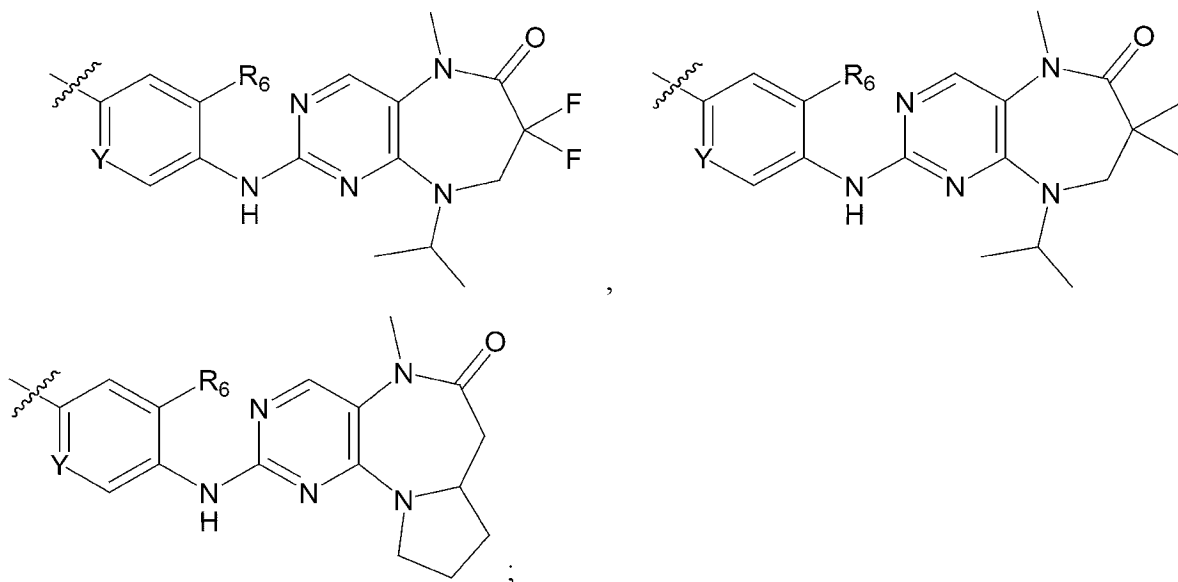
- 5 4. Соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 3, отличающееся тем, что



- 10 каждый  $R_{U1}$  и  $R_{U2}$  независимо представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  галогеналкил,  $-C_{1-4}$  алкокси или -галоген.

5. Соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что

PTM представляет собой



Y представляет собой CH, CF или N; и

R<sub>6</sub> представляет собой -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> алкокси или -галоген.

6. Соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что

10 линкер представляет собой -L<sub>U</sub>-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-L<sub>P</sub>-;

L<sub>U</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-O-, -C(=O)-, фенил или отсутствует (пропущен) {при этом L<sub>U</sub> связан с ULM [если L<sub>U</sub> отсутствует (пропущен), то L<sub>1</sub> непосредственно связан с ULM], и x равен 0, 1, 2, 3 или 4};

15 L<sub>1</sub> представляет собой гетероциклоалкил или отсутствует (пропущен) {при этом, если L<sub>1</sub> отсутствует (пропущен), то L<sub>U</sub> и L<sub>2</sub> связаны непосредственно, гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и по меньшей мере один H в гетероциклоалкильном кольце может быть замещен на -C<sub>1-4</sub> алкил, -C<sub>1-4</sub> галогеналкил, -C<sub>1-4</sub> алкокси, -ОН, -галоген или =O};



$L_2$  представляет собой  $-(CH_2)_{y_1}-$ ,  $-(CD_2)_{y_1}-$ ,  $-(CH_2)_{y_2}-C(=O)-(CH_2)_{y_3}-$ ,  $-(CH_2)_{y_2}-NH-(CH_2)_{y_3}-$  или  $-(CH_2)_{y_2}-N(C_{1-4} \text{ алкил})-(CH_2)_{y_3}-$  {при этом каждый из  $y_1$ - $y_3$  независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6};

5  $L_3$  представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил или отсутствует (пропущен) {при этом, если  $L_3$  отсутствует (пропущен), то  $L_2$  и  $L_p$  связаны непосредственно, гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и по меньшей мере один H в циклоалкильном или гетероциклоалкильном кольце может быть замещен на  $-C_{1-4}$  алкил,  $-C_{1-4}$  галогеналкил или -галоген}; и

$L_p$  представляет собой  $-(CH_2)_p-NH-C(=O)-$  или  $-(CH_2)_p-O-C(=O)-$  {при этом  $-(C=O)-$  в  $L_p$  связан с РТМ, и  $p$  равен 0, 1 или 2}.

7. Соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 6, отличающееся тем, что

15  $L_U$  представляет собой  $-(CH_2)_x-$ ,  $-(CH_2)_x-O-$ ,  $-C(=O)-$ , фенил или отсутствует (пропущен) {при этом  $L_U$  связан с ULM [если  $L_U$  отсутствует (пропущен), то  $L_1$  непосредственно связан с ULM], и  $x$  равен 0 или 1};

20  $L_1$  представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил или отсутствует (пропущен) {при этом, если  $L_1$  отсутствует (пропущен), то  $L_U$  и  $L_2$  связаны непосредственно, 4-12-членный гетероциклоалкил представляет собой отдельное кольцо, мостиковое бициклическое кольцо или спироциклическое кольцо, 4-12-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один атом N в кольце, атом N непосредственно связан с  $L_U$  или ULM, и по меньшей мере один H в 4-12-членном гетероциклоалкильном кольце может быть замещен на  $-C_{1-4}$  алкил,  $-OH$ , -галоген или  $=O$ };

25  $L_2$  представляет собой  $-(CH_2)_{y_1}-$ ,  $-(CH_2)_{y_2}-C(=O)-(CH_2)_{y_3}-$ ,  $-(CH_2)_{y_2}-NH-(CH_2)_{y_3}-$  или  $-(CH_2)_{y_2}-N(C_{1-4} \text{ алкил})-(CH_2)_{y_3}-$  {при этом каждый из  $y_1$ - $y_3$  независимо равен 0, 1, 2 или 3};

$L_3$  представляет собой 4-6-членный циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил или отсутствует (пропущен) {при этом, если  $L_3$  отсутствует (пропущен), то  $L_2$  и  $L_p$  связаны непосредственно, 4-12-членный гетероциклоалкил представляет собой отдельное кольцо,

мостиковое бициклическое кольцо или спироциклическое кольцо, 4-12-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один атом N в кольце, и по меньшей мере один H в 4-6-членном циклоалкильном или 4-12-членном гетероциклоалкильном кольце может быть замещен на -галоген}; и

5 L<sub>p</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-C(=O)- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-C(=O)- {при этом -(C=O)- в L<sub>p</sub> связан с РТМ, и p равен 0 или 1}.

8. Соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение, представленное формулой I, выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

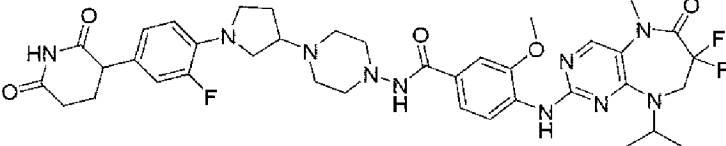
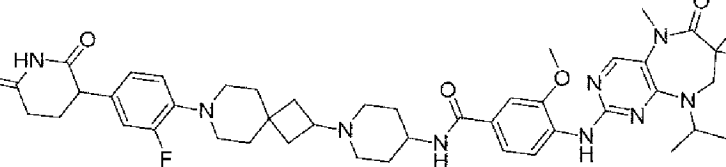
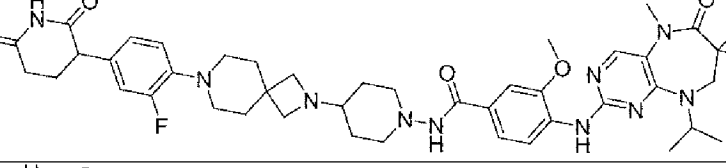
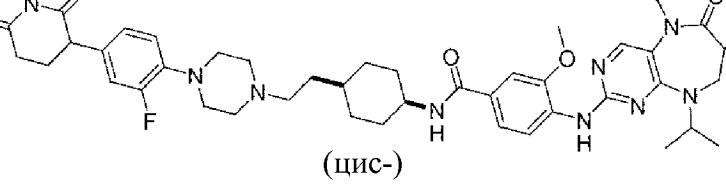
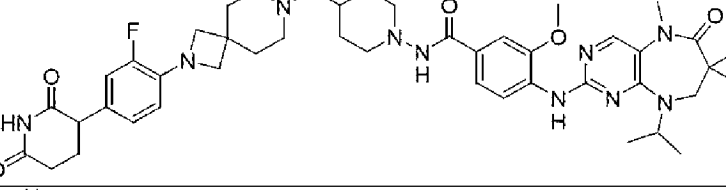
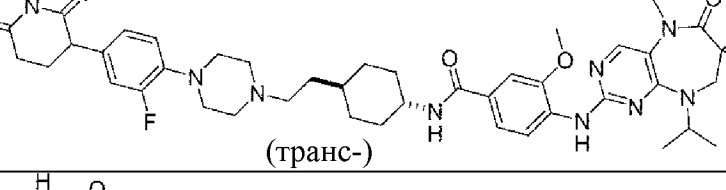
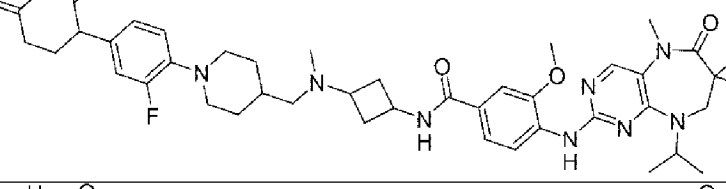
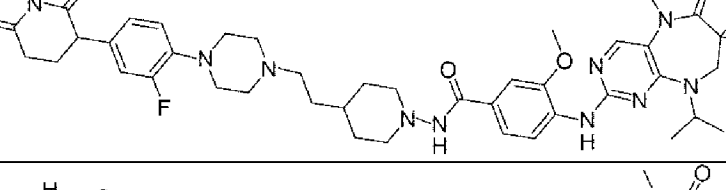
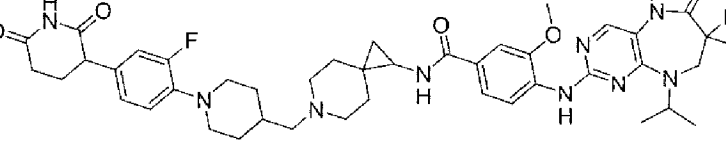
Соединение	Структура
1	
2	
3	
4	
5	

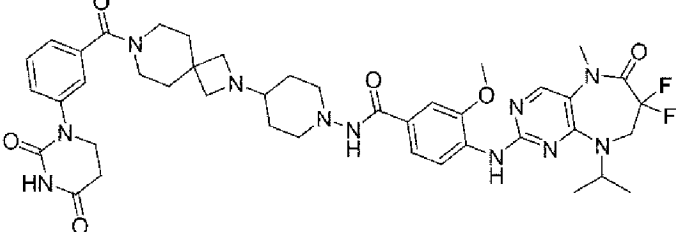
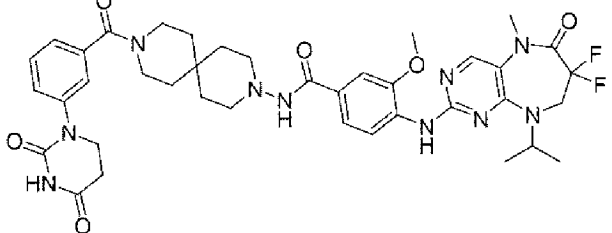
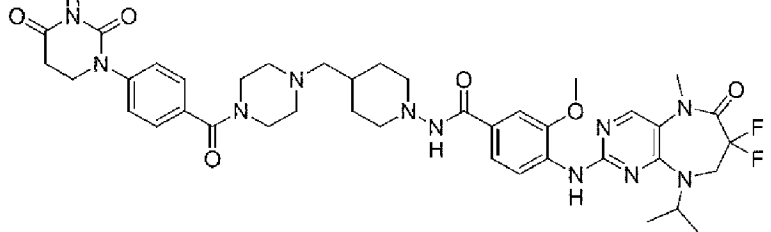
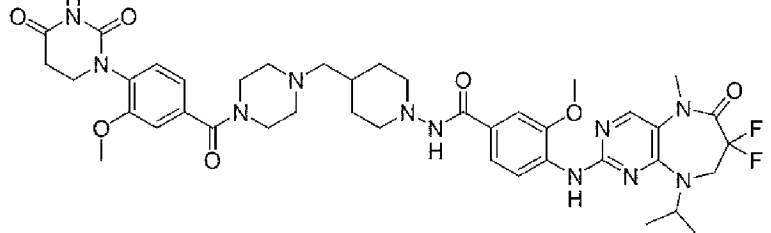
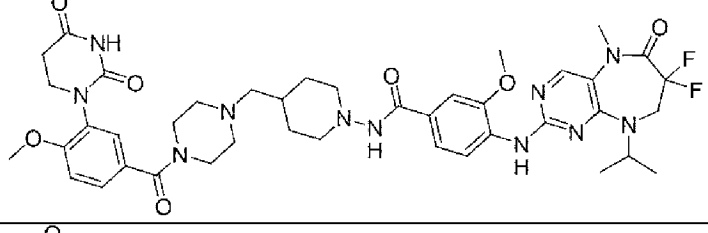
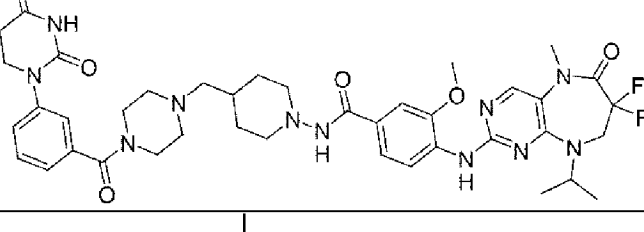
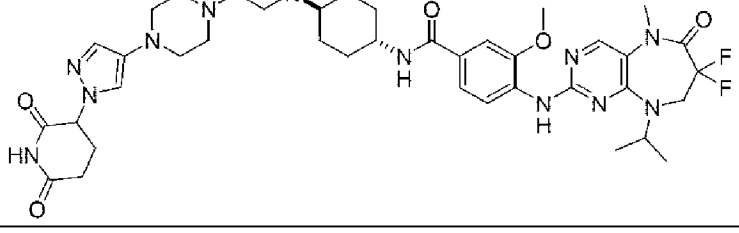
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

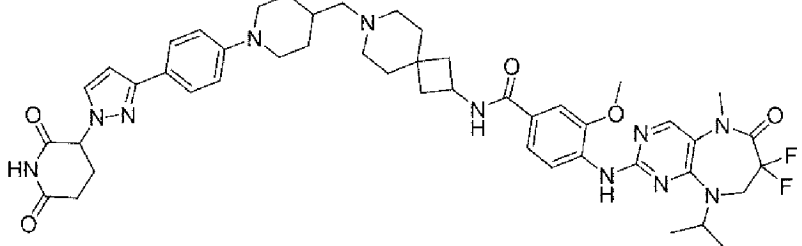
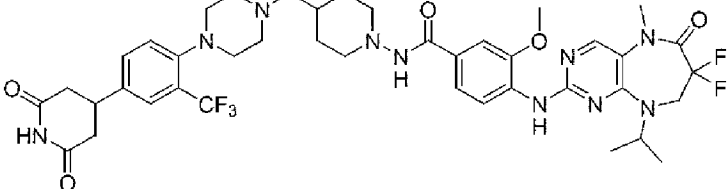
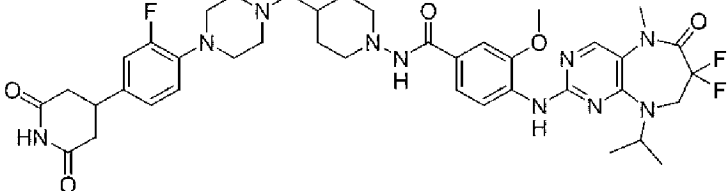
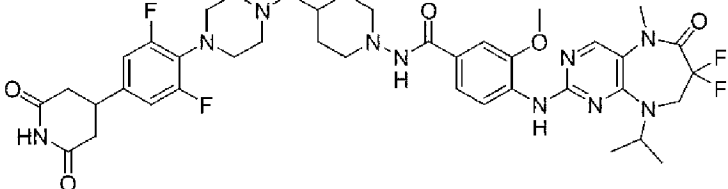
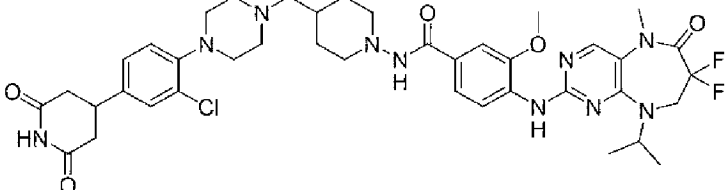
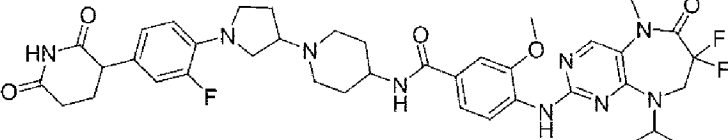
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

38	
39	
40	
41	 <p style="text-align: center;">(цис-)</p>
42	
43	 <p style="text-align: center;">(транс-)</p>
44	
45	
46	

47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	



54	
55	
56	
57	
58	
59	

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-8.

10. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с PLK1, содержащая соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-8.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10,

отличающаяся тем, что указанное заболевание, связанное с PLK1, выбрано из группы, состоящей из рака, доброкачественной опухоли и неврологического нарушения.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11,

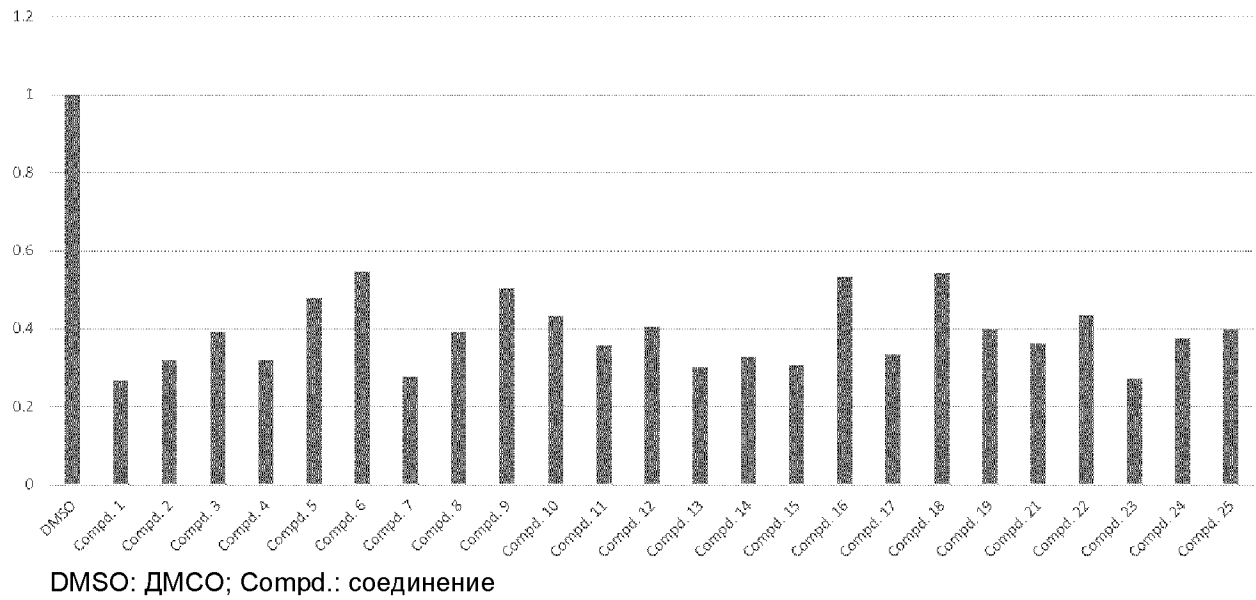
отличающаяся тем, что рак или доброкачественная опухоль представляет собой  
5 одно или более заболеваний, выбранных из группы, состоящей из плоскоклеточной  
карциномы, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого,  
аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, перитонеального рака,  
рака кожи, меланомы кожи или внутриглазной меланомы, рака прямой кишки, рака мышцы  
заднего прохода, рака пищевода, рак тонкого кишечника, эндокринного рака, рака  
10 паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака  
мочеиспускательного канала, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной  
лимфомы, печеночноклеточной карциномы, рака желудочно-кишечного тракта, рака  
желудка, рака поджелудочной железы, глиобластомы, рака шейки матки, рака яичника,  
рака печени, рака мочевого пузыря, опухоли печени, рака молочной железы, рака толстой  
15 кишки, колоректального рака, рака эндометрия или матки, рака слюнной железы, рака  
почки, рака предстательной железы, рака наружных женских половых органов, рака  
щитовидной железы, рака головы и шеи, рака головного мозга, остеосаркомы, пищевода  
Барретта, аденомы и полипов толстой кишки, фиброаденомы и кисты молочной железы,  
моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS), моноклонального  
20 лимфоцитоза, солидной опухоли, рака крови, рака кости, крупноклеточной лимфомы,  
адреналокортикоидной опухоли, Т-клеточной лимфомы/лейкоза, нейроэндокринного рака,  
нейроэндокринной опухоли, холангиокарциномы, нейробластомы, глиобластомы и  
глиомы.

13. Фармацевтическая композиция по п. 11,

указанное неврологическое нарушение представляет собой одно или более  
25 заболеваний, выбранных из группы, состоящей из заболевания центральной нервной  
системы, нейродегенеративного заболевания, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона,  
рассеянного склероза, болезни Гентингтона, старческой деменции, эпилепсии, болезни Лу  
Герига, инсульта и повреждения нервов и нарушений, связанных с аксональной  
30 дегенерацией, после повреждения головного или спинного мозга.

14. Способ лечения или предотвращения заболевания, связанного с PLK1, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-8.
- 5 15. Способ лечения или предотвращения заболевания, связанного с PLK1, по п. 14, отличающийся тем, что указанное соединение, его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль индуцирует разрушение белка PLK1.
16. Применение соединения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-8.
- 10 17. Применение соединения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-8 для получения лекарственного средства для применения для лечения или предотвращения заболевания, связанного с PLK1.

Фигура 1



Фигура 2

