

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490239 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.04

(22) Дата подачи заявки  
2022.08.18

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 519/00* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)  
*A61P 29/02* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/498* (2006.01)

---

(54) БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ БИОДЕСТРУКТОРЫ КИНАЗЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С РЕЦЕПТОРОМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1, И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

---

(31) 63/234,606

(32) 2021.08.18

(33) US

(86) PCT/US2022/040765

(87) WO 2023/023255 2023.02.23

(71) Заявитель:

НУРИКС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.;  
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Палмер Вайли, Ву Джеффри, Ли  
Джон, Озбойя Керем, Кейн Тим (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

---

(57) В настоящем изобретении предложены бифункциональные соединения в качестве биодеструкторов IRAK4 через протеасомный путь убиквитина, а также способ лечения заболеваний, модулируемых IRAK4.

A1

202490239

202490239

A1

# БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ БИОДЕСТРУКТОРЫ КИНАЗЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С РЕЦЕПТОРОМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1, И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

## ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке США № 63/234,606, поданной 18 августа 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Область техники

10 В настоящем изобретении предложены новые бифункциональные соединения для протеолитического расщепления киназы 4, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), и способы лечения заболеваний, модулируемых IRAK4.

### Описание предшествующего уровня техники

15 Киназа-4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), представляет собой серин/треониновую киназу, которая играет ключевую роль в опосредовании передачи сигналов толл-подобного рецептора (TLR) и рецептора интерлейкина-1 (IL1R) в иммунных клетках, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов. IRAK4 функционирует как часть миддосомы, большого мультибелкового комплекса, который собирается на плазматической мембране при связывании лиганда с рецепторами TLR и IL1R. Первым шагом в сборке миддосомы является рекрутирование каркасного белка MyD88 с последующим связыванием IRAK4 с Myd88 посредством взаимодействий гомотипического домена смерти (DD). Затем IRAK4 подвергается автоактивации с последующим фосфорилированием нижестоящих киназ IRAK1 и IRAK2. IRAK4 считается «главным регулятором» передачи сигналов миддосомы, поскольку он является наиболее восходящей киназой в этом комплексе. Важность функции киназы IRAK4 была продемонстрирована на мышах с подавленной киназной активностью IRAK-4, устойчивых к септическому шоку, индуцированному TLR, из-за их неспособности продуцировать провоспалительные цитокины.

20 Сообщается также, что IRAK4 обладает независимыми от киназы каркасными функциями. Например, макрофаги мышей с подавленной киназной активностью IRAK4 все еще способны активировать передачу сигналов NF- $\kappa$ b посредством стимуляции IL1, TLR2, TLR4 и TLR7. Подобные каркасные функции были показаны в клетках фибробластов человека, в которых подавленная киназная активность IRAK4 способна восстанавливать индуцированную IL-1 передачу сигналов NF- $\kappa$ b до уровней, сопоставимых с уровнем IRAK4 дикого типа.

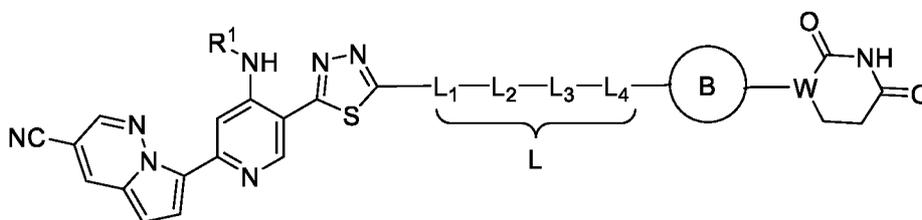
35 Таким образом, IRAK4 может быть направлена на деградацию, что открывает терапевтические возможности при лечении аутоиммунных, воспалительных и

онкологических заболеваний. Специфическая деградация IRAK4 может быть достигнута с помощью гетеробифункциональных малых молекул для рекрутирования IRAK4 в убиквитинлигазу и, таким образом, способствует убиквитилированию и протеасомной деградации IRAK4. Например, сообщалось, что производные талидомида, такие как леналидомид или помалидомид, привлекают потенциальные белковые субстраты к цереблону (CRBN), компоненту убиквитинлигазного комплекса. См., например, WO 2019/099926, WO 2020/023851, PCT/US2021/018710 (NU-1700 PCT, 401WO), и опубликованную заявку США № 2019/0192668.

Существует необходимость дальнейшей разработки терапевтических агентов, нацеленных на IRAK4.

### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к бифункциональным соединениям, представленным формулой (I):



15 Формула (I)

или их фармацевтически приемлемой соли, изотопной форме, выделенному стереоизомеру или смеси стереоизомеров, где:

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-10</sub> алкил, необязательно замещенный 1-3 R<sup>a</sup>; C<sub>3-10</sub> циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 R<sup>a</sup>; или 4-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R<sup>a</sup>; или 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 R<sup>a</sup>;

L представляет собой -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>-, причем каждый L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, и L<sub>4</sub> независимо представляет собой следующее:

- a) C<sub>3-12</sub> циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 R<sup>b</sup>;
- 25 b) C<sub>6-12</sub> арил, необязательно замещенный 1-3 R<sup>b</sup>;
- c) 4-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R<sup>b</sup>;
- d) 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 R<sup>b</sup>;
- e) прямая связь;
- f) C<sub>1-12</sub> алкиленовая цепь, необязательно замещенная 1-3 R<sup>d</sup>;
- 30 g) C<sub>2-12</sub> алкениленовая цепь, необязательно замещенная 1-3 R<sup>d</sup>;
- h) C<sub>2-12</sub> алкинильная цепь, необязательно замещенная от 1 до 3 R<sup>d</sup>;
- i) 1-6 единиц этиленгликоля;
- j) 1-6 единиц пропиленгликоля; или

k)  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^c)-$ ,  $-S-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(S)O-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)=N-$ ,  $-S(O)_2NH-$ ,  $-C(O)-N(R^c)-$ ,  $-C=N-$ ,  $-O-C(O)-N(R^c)-$ , или  $-O-C(O)-O-$ ;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный от 1 до 3  $R^d$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3  $R^d$  или  $-OR^c$ ;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-15}$  циклоалкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{6-12}$  арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероцикл,  $-OR^c$ ,  $-C(O)-R^c$ ,  $-C(O)O-R^c$ ,  $-C(O)-N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)C(O)-R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)O-R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2(R^c)$ ,  $-NR^cS(O)_2N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2O(R^c)$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-OC(O)-N(R^c)(R^c)$ ,  $-Si(R^c)_3$ ,  $-S-R^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)(NH)R^c$ ,  $-S(O)_2R^c$  или  $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$ , где каждый из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-15}$  циклоалкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{6-12}$  арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероцикла может быть необязательно замещен от 1 до 3  $R^d$ ;

каждый  $R^c$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

каждый  $R^d$  независимо представляет собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или  $C_{3-8}$  циклоалкил или  $-OC_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора;

$W$  представляет собой  $-C(R^g)-$  или  $-N-$ ;

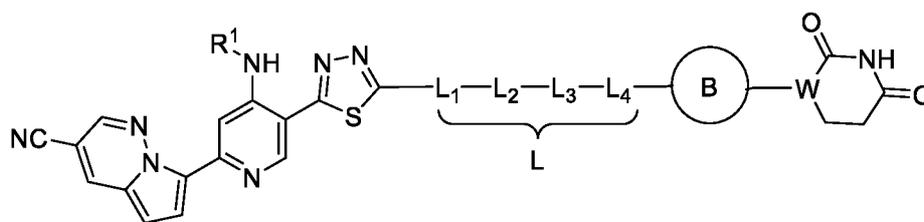
кольцо  $V$  представляет собой  $C_{6-12}$  арил, 5–12-членный гетероарил или 4-12-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3  $R^j$ ;

каждый  $R^j$  независимо представляет собой водород, оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-15}$  циклоалкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{6-12}$  арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероцикл,  $-OR^g$ ,  $-C(O)-R^g$ ,  $-C(O)O-R^g$ ,  $-C(O)-N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)C(O)-R^g$ ,  $-N(R^g)C(O)O-R^g$ ,  $-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)S(O)_2(R^g)$ ,  $-NR^gS(O)_2N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)S(O)_2O(R^g)$ ,  $-OC(O)R^g$ ,  $-OC(O)-N(R^g)(R^g)$ ,  $-Si(R^g)_3$ ,  $-S-R^g$ ,  $-S(O)R^g$ ,  $-S(O)(NH)R^g$ ,  $-S(O)_2R^g$  или  $-S(O)_2N(R^g)(R^g)$ , где каждый из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-15}$  циклоалкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{6-12}$  арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероцикла может быть необязательно замещен от 1 до 3  $R^k$ ;

$R^g$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил; и

каждый  $R^k$  независимо представляет собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или  $C_{3-8}$  циклоалкил или  $-OC_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора.

В настоящем документе также предложены бифункциональные соединения, представленные формулой (I):



Формула (I)

или их фармацевтически приемлемой соли, изотопной форме, выделенному стереоизомеру или смеси стереоизомеров, где:

5  $R^1$  представляет собой  $C_{1-10}$  алкил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ;  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ; или 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ;

$L$  представляет собой  $-L_1-L_2-L_3-L_4-$ , причем каждый  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ , и  $L_4$  независимо представляет собой следующее:

- 10 a)  $C_{3-12}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 b)  $C_{6-12}$  арил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 c) 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 d) 5–12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 e) прямая связь;  
 15 f)  $C_{1-12}$  алкиленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $R^d$ ;  
 g)  $C_{2-12}$  алкениленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $R^d$ ;  
 h)  $C_{2-12}$  алкинильная цепь, необязательно замещенная от 1 до 3  $R^d$ ;  
 i) 1–6 единиц этиленгликоля;  
 j) 1–6 единиц пропиленгликоля; или  
 20 k)  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^c)-$ ,  $-S-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(S)-O-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)=N-$ ,  $-S(O)_2NH-$ ,  $-C(O)-N(R^c)-$ ,  $-C=N-$ ,  $-O-C(O)-N(R^c)-$ , или  $-O-C(O)-O-$ ;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный от 1 до 3  $R^d$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3  $R^d$  или  $-OR^c$ ;

25 каждый  $R^b$  независимо представляет собой оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-15}$  циклоалкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{6-12}$  арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероциклил,  $-O-R^c$ ,  $-C(O)-R^c$ ,  $-C(O)O-R^c$ ,  $-C(O)-N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)C(O)-R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)O-R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2(R^c)$ ,  $-NR^cS(O)_2N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2O(R^c)$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-OC(O)-N(R^c)(R^c)$ ,  $-Si(R^c)_3$ ,  $-S-R^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)(NH)R^c$ ,  $-S(O)_2R^c$  или  $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$ , где  
 30 каждый из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-15}$  циклоалкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{6-12}$  арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероциклила может быть необязательно замещен от 1 до 3  $R^d$ ;

каждый  $R^c$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

каждый  $R^d$  независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или  $C_{3-8}$  циклоалкил или -O- $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора;

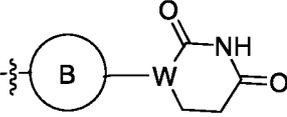
W представляет собой -C( $R^g$ )- или -N-;

5 кольцо В представляет собой  $C_{6-12}$  арил, 5–12-членный гетероарил или 4-12-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3  $R^j$ ;

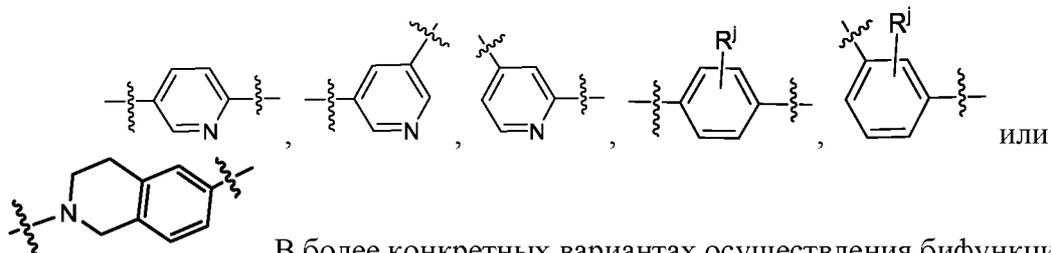
каждый  $R^j$  независимо представляет собой водород, оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро, -CN,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-15}$  циклоалкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{6-12}$  арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероцикл, -O- $R^g$ , -  
10 C(O)- $R^g$ , -C(O)O- $R^g$ , -C(O)-N( $R^g$ )( $R^g$ ), -N( $R^g$ )( $R^g$ ), -N( $R^g$ )C(O)- $R^g$ , -N( $R^g$ )C(O)O- $R^g$ , -  
N( $R^g$ )C(O)N( $R^g$ )( $R^g$ ), -N( $R^g$ )S(O)<sub>2</sub>( $R^g$ ), -NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>N( $R^g$ )( $R^g$ ), -N( $R^g$ )S(O)<sub>2</sub>O( $R^g$ ), -OC(O) $R^g$ , -  
OC(O)-N( $R^g$ )( $R^g$ ), -Si( $R^g$ )<sub>3</sub>, -S- $R^g$ , -S(O) $R^g$ , -S(O)(NH) $R^g$ , -S(O)<sub>2</sub> $R^g$  или -S(O)<sub>2</sub>N( $R^g$ )( $R^g$ ), где  
15 может быть необязательно замещен от 1 до 3  $R^k$ ;

$R^g$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил; и

каждый  $R^k$  независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или  $C_{3-8}$  циклоалкил или -O- $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора.

20 В частности, фрагмент  представляет собой фрагмент жгута лигазы (LHM), который специфически нацелен на лигазы CRBN, которые используются бифункциональным соединением для индукции убиквитинирования и последующей протеасомной деградации IRAK4.

25 В более конкретных вариантах осуществления кольцо В LHM имеет одну из следующих структур:



. В более конкретных вариантах осуществления бифункциональные соединения представляют собой примеры 1–147, описанные в примерах.

30 В следующем варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любую из его субструктур и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтические композиции применимы в качестве терапевтических средств для

лечения рака, такого как лимфомы, лейкемия, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС).

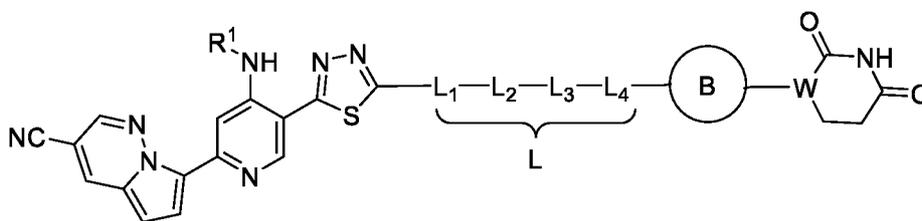
В других вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтические композиции применимы в качестве терапевтических средств для лечения нарушений обмена веществ, таких как диабет (диабет типа I и типа II), метаболический синдром, дислипидемия, ожирение, непереносимость глюкозы, гипертония, повышенный уровень холестерина в сыворотке крови и повышенный уровень триглицеридов.

В других вариантах осуществления соединения формулы (I) или их фармацевтические композиции применимы в качестве терапевтических средств для лечения воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит, некротизирующий энтероколит, подагра, Болезнь Лайма, артрит, псориаз, воспалительные заболевания органов малого таза, системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена, воспаление, связанное с желудочно-кишечными инфекциями, включая *C. difficile*, вирусный миокардит, острое и хроническое повреждение тканей, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), алкогольный гепатит и заболевания почек, включая хронические заболевания почек и диабетическую болезнь почек.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Описаны бифункциональные соединения, способные привлекать IRAK4 к убиквитинлигазе E3 для деградации, а также способы их получения и применения. В частности, бифункциональное соединение как правило содержит связывающийся с IRAK4 фрагмент, который ковалентно конъюгирован через линкер с фрагментом жгута лигазы для нацеливания на убиквитинлигазу. Преимущественно, целенаправленная деградация IRAK4 обеспечивает эффективное лечение или улучшение болезненных состояний, затрагивающих функцию IRAK4.

Таким образом, в настоящем документе предложены бифункциональные соединения, представленные формулой (I)



Формула (I)

или их фармацевтически приемлемой соли, изотопной форме, выделенному стереоизомеру или смеси стереоизомеров, где:

$R^1$  представляет собой  $C_{1-10}$  алкил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ;  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ; или 4–12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ; или 5–12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ;

5 L представляет собой  $-L_1-L_2-L_3-L_4-$ , причем каждый  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ , и  $L_4$  независимо представляет собой следующее:

- a)  $C_{3-12}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 b)  $C_{6-12}$  арил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 c) 4–12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 10 d) 5–12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 e) прямая связь;  
 f)  $C_{1-12}$  алкиленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $R^d$ ;  
 g)  $C_{2-12}$  алкениленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $R^d$ ;  
 h)  $C_{2-12}$  алкинильная цепь, необязательно замещенная от 1 до 3  $R^d$ ;  
 15 i) 1–6 единиц этиленгликоля;  
 j) 1–6 единиц пропиленгликоля; или  
 k)  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^c)-$ ,  $-S-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(S)-O-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)=N-$ ,  $-S(O)_2NH-$ ,  $-C(O)-N(R^c)-$ ,  $-C=N-$ ,  $-O-C(O)-N(R^c)-$ , или  $-O-C(O)-O-$ ;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный от 1 до 3  $R^d$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3  $R^d$  или  $-OR^c$ ;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-15}$  циклоалкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{6-12}$  арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероцикл,  $-O-R^c$ ,  $-C(O)-R^c$ ,  $-C(O)O-R^c$ ,  $-C(O)-N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)C(O)-R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)O-R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2(R^c)$ ,  $-NR^cS(O)_2N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2O(R^c)$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-OC(O)-N(R^c)(R^c)$ ,  $-Si(R^c)_3$ ,  $-S-R^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)(NH)R^c$ ,  $-S(O)_2R^c$  или  $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$ , где каждый из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-15}$  циклоалкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{6-12}$  арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероцикла  
 30 может быть необязательно замещен от 1 до 3  $R^d$ ;

каждый  $R^c$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

каждый  $R^d$  независимо представляет собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или  $C_{3-8}$  циклоалкил или  $-O-C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора;

35 W представляет собой  $-C(R^g)-$  или  $-N-$ ;

кольцо В представляет собой  $C_{6-12}$  арил, 5–12-членный гетероарил или 4-12-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3  $R^j$ ;

каждый  $R^j$  независимо представляет собой водород, оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-15}$  циклоалкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{6-12}$  арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероцикл,  $-O-R^g$ , -

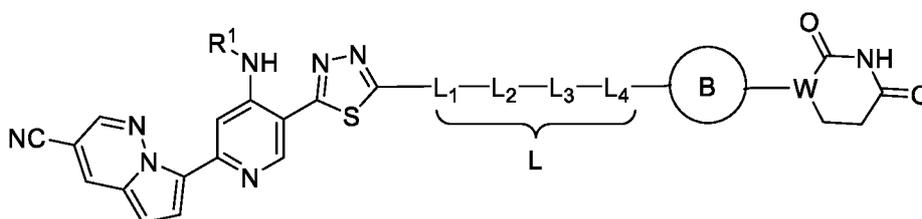
$C(O)-R^g$ ,  $-C(O)O-R^g$ ,  $-C(O)-N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)C(O)-R^g$ ,  $-N(R^g)C(O)O-R^g$ ,  $-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)S(O)_2(R^g)$ ,  $-NR^gS(O)_2N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)S(O)_2O(R^g)$ ,  $-OC(O)R^g$ ,  $-OC(O)-N(R^g)(R^g)$ ,  $-Si(R^g)_3$ ,  $-S-R^g$ ,  $-S(O)R^g$ ,  $-S(O)(NH)R^g$ ,  $-S(O)_2R^g$  или  $-S(O)_2N(R^g)(R^g)$ , где

каждый из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-15}$  циклоалкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{6-12}$  арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероциклила может быть необязательно замещен от 1 до 3  $R^k$ ;

$R^g$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил; и

каждый  $R^k$  независимо представляет собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или  $C_{3-8}$  циклоалкил или  $-O-C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора.

В одном конкретном варианте осуществления предложено бифункциональное соединение формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной форме, выделенному стереоизомеру или смеси стереоизомеров, где:

$R^1$  представляет собой  $C_{1-10}$  алкил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ;  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ; или 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ;

L представляет собой  $-L_1-L_2-L_3-L_4-$ , причем каждый  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ , и  $L_4$  независимо представляет собой следующее:

- $C_{3-12}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- $C_{6-12}$  арил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- 5–12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- прямая связь;
- $C_{1-12}$  алкиленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $R^d$ ;
- $C_{2-12}$  алкениленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $R^d$ ;
- $C_{2-12}$  алкинильная цепь, необязательно замещенная от 1 до 3  $R^d$ ;
- 1–6 единиц этиленгликоля;
- 1–6 единиц пропиленгликоля; или
- $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^c)-$ ,  $-S-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(S)-O-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)=N-$ ,  $-S(O)_2NH-$ ,  $-C(O)-N(R^c)-$ ,  $-C=N-$ ,  $-O-C(O)-N(R^c)-$ , или  $-O-C(O)-O-$ ;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный от 1 до 3  $R^d$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3  $R^d$  или  $-OR^c$ ;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-15}$  циклоалкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{6-12}$  арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероцикл,  $-OR^c$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)C(O)R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)OR^c$ ,  $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2(R^c)$ ,  $-NR^cS(O)_2N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2O(R^c)$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-OC(O)N(R^c)(R^c)$ ,  $-Si(R^c)_3$ ,  $-SR^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)(NH)R^c$ ,  $-S(O)_2R^c$  или  $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$ , где каждый из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-15}$  циклоалкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{6-12}$  арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероцикла может быть необязательно замещен от 1 до 3  $R^d$ ;

каждый  $R^c$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил;

каждый  $R^d$  независимо представляет собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или  $C_{3-8}$  циклоалкил или  $-OC_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора;

$W$  представляет собой  $-C(R^g)-$  или  $-N-$ ;

кольцо  $V$  представляет собой  $C_{6-12}$  арил, 5–12-членный гетероарил или 4-12-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3  $R^j$ ;

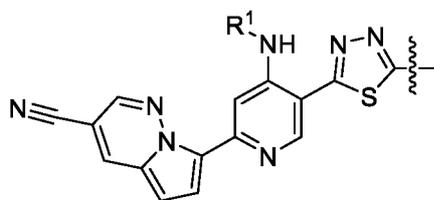
каждый  $R^j$  независимо представляет собой водород, оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-15}$  циклоалкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{6-12}$  арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероцикл,  $-OR^g$ ,  $-C(O)R^g$ ,  $-C(O)OR^g$ ,  $-C(O)N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)C(O)R^g$ ,  $-N(R^g)C(O)OR^g$ ,  $-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)S(O)_2(R^g)$ ,  $-NR^gS(O)_2N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)S(O)_2O(R^g)$ ,  $-OC(O)R^g$ ,  $-OC(O)N(R^g)(R^g)$ ,  $-Si(R^g)_3$ ,  $-SR^g$ ,  $-S(O)R^g$ ,  $-S(O)(NH)R^g$ ,  $-S(O)_2R^g$  или  $-S(O)_2N(R^g)(R^g)$ , где каждый из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-15}$  циклоалкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{6-12}$  арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероцикла может быть необязательно замещен от 1 до 3  $R^k$ ;

$R^g$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил; и

каждый  $R^k$  независимо представляет собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или  $C_{3-8}$  циклоалкил или  $-OC_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора.

#### Связывающиеся с IRAK4 фрагменты

Связывающийся с IRAK4 фрагмент бифункциональных соединений формулы (I) имеет следующую структуру, в которой волнистая линия показывает связь, присоединенную к остатку соединения формулы (I).



где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-10}$  алкил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ;  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ; 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ , или 5–12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ .

В более конкретных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой:

- a)  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -ОН, - $OC_{1-4}$  алкила и -CN;
- b) 4–8-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-5}$  алкила, -ОН, - $OC_{1-4}$  алкила и -CN;
- c)  $C_{3-10}$ -циклоалкил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-5}$  алкила, -ОН, - $OC_{1-4}$ -алкила и -CN;
- d) 5–6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-5}$  алкила, -ОН, - $OC_{1-4}$ алкила и -CN.

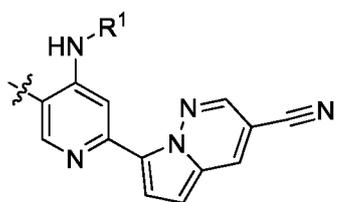
В еще более конкретных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой:

- a)  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный галогеном, -ОН или -CN;
- b) 4–8-членный гетероциклил, необязательно замещенный галогеном,  $C_{1-5}$  алкилом, -ОН или -CN; или
- c)  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный галогеном,  $C_{1-5}$  алкилом, -ОН или -CN.

В более конкретных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой оксетан, тетрагидрофуран или тетрагидропиран, каждый из которых может быть необязательно замещен F,  $C_{1-3}$  алкилом, -ОН или -CN.

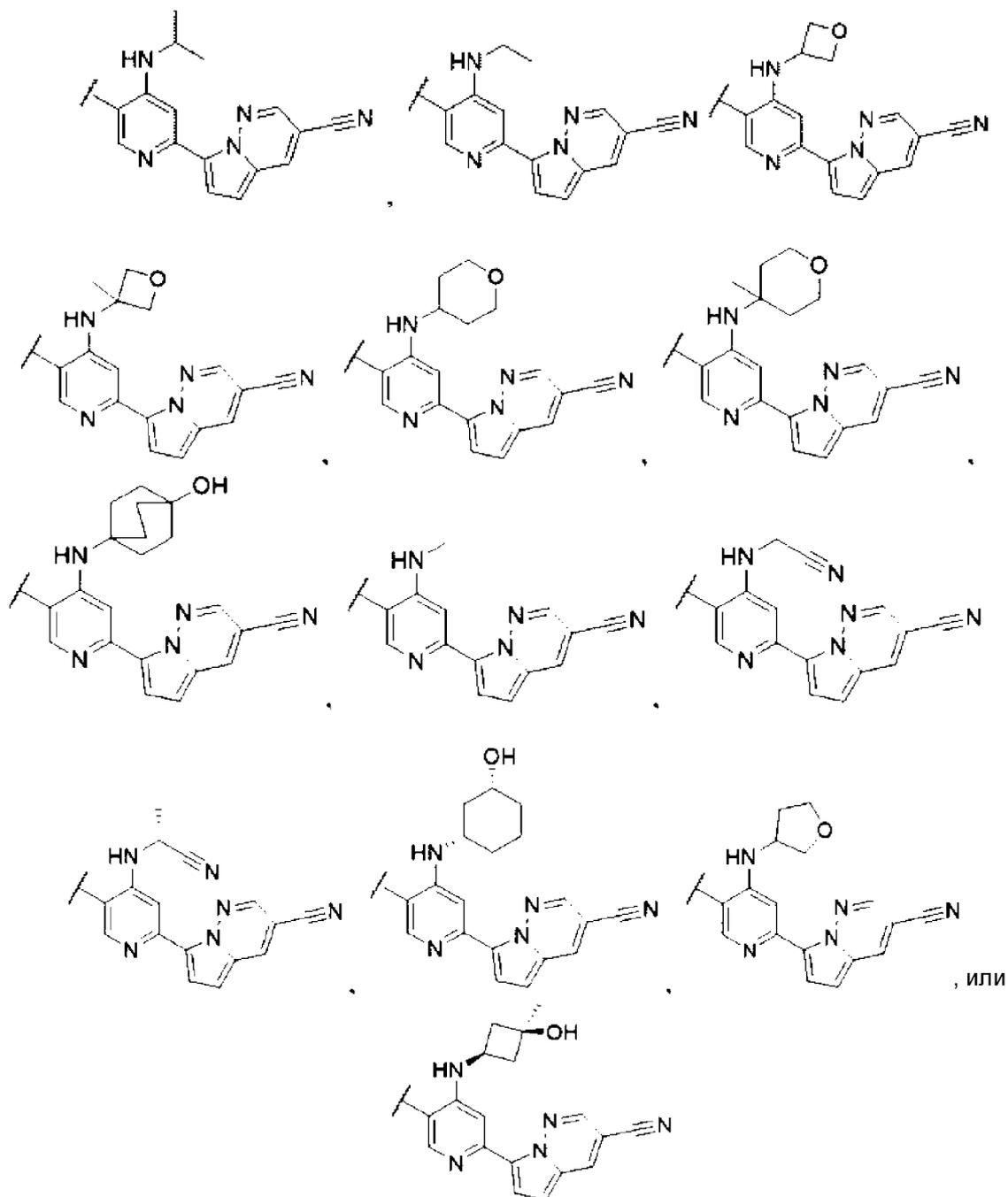
В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой циклобутил, циклогексил, циклопропил, изоксазол или  $C_{1-4}$  алкил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из F,  $C_{1-3}$  алкила, -ОН, - $OCH_3$  или -CN.

В других более конкретных вариантах осуществления



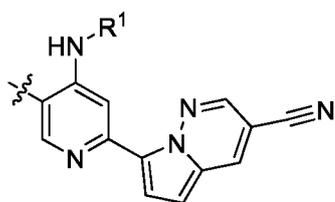
фрагмент

имеет одну из следующих структур (волнистая линия показывает связь, присоединенную к триадиазольному фрагменту):



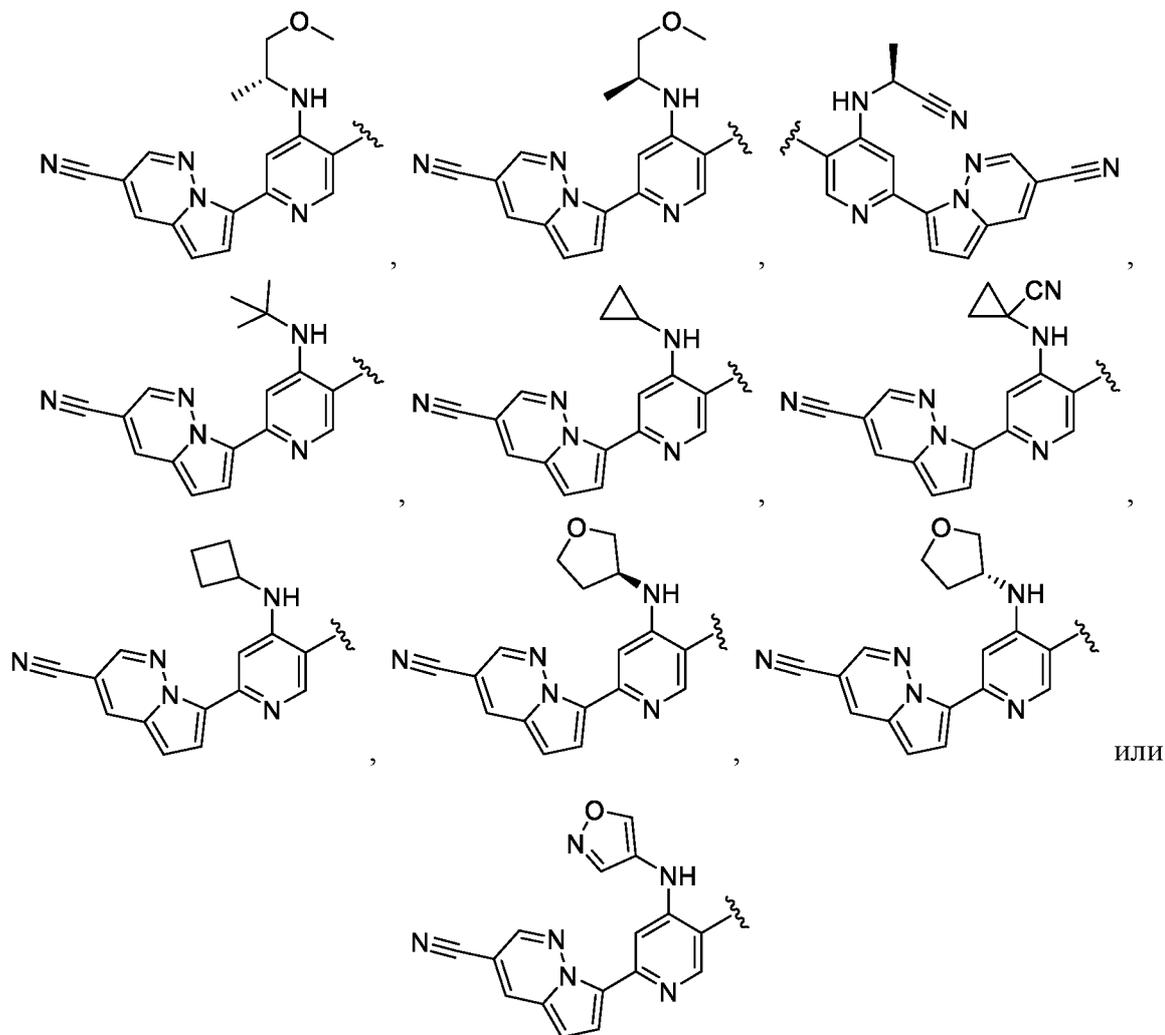
5

В дополнительных вариантах осуществления



фрагмент

имеет одну из следующих структур (волнистая линия показывает связь, присоединенную к триадиазольному фрагменту):



5

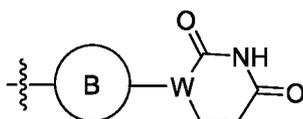
ИЛИ

### Фрагмент жгута лигазы (LHM), нацеленная на Цереблон

Белки цереблона (CRBN) представляют собой субъединицы распознавания субстрата двух повсеместно экспрессируемых и биологически важных комплексов убиквитинлигазы Cullin RING E3. LHM соединений формулы (I) нацелен на CRBN лигазы E3, которые используются бифункциональным соединением для индукции убиквитинирования и последующей протеасомной деградации IRAK4.

В одном варианте осуществления предложен LHM, нацеленный на CRBN, имеющий следующую структуру (волнистая линия показывает связь, присоединенную к остатку соединения формулы (I)):

15



Формула (II)

где

W представляет собой  $-C(R^g)-$  или  $-N-$ ,

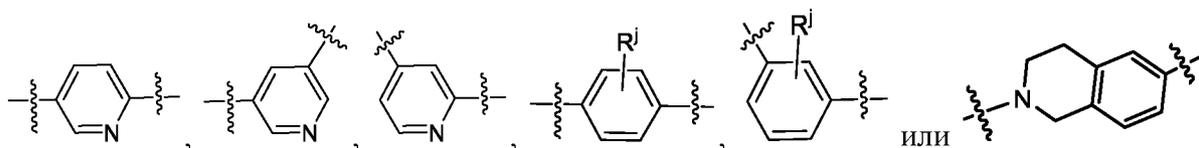
5 кольцо B представляет собой  $C_{6-12}$  арил, 5–12-членный гетероарил или 4-12-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3  $R^j$ ;

каждый  $R^j$  независимо представляет собой водород, оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-15}$  циклоалкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{6-12}$  арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероцикл,  $-O-R^g$ ,  $-C(O)-R^g$ ,  $-C(O)O-R^g$ ,  $-C(O)-N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)C(O)-R^g$ ,  $-N(R^g)C(O)O-R^g$ ,  $-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)S(O)_2(R^g)$ ,  $-NR^gS(O)_2N(R^g)(R^g)$ ,  $-N(R^g)S(O)_2O(R^g)$ ,  $-OC(O)R^g$ ,  $-OC(O)-N(R^g)(R^g)$ ,  $-Si(R^g)_3$ ,  $-S-R^g$ ,  $-S(O)R^g$ ,  $-S(O)(NH)R^g$ ,  $-S(O)_2R^g$  или  $-S(O)_2N(R^g)(R^g)$ , где каждый из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{3-15}$  циклоалкила,  $C_{1-8}$  галогеналкила,  $C_{6-12}$  арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероцикла  
15 может быть необязательно замещен от 1 до 3  $R^k$ ;

$R^g$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил; и

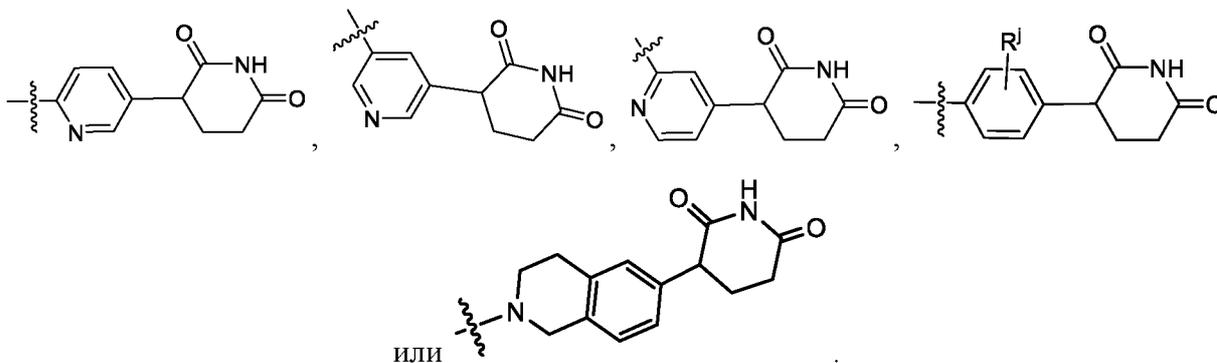
каждый  $R^k$  независимо представляет собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или  $C_{3-8}$  циклоалкил или  $-O-C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора.

20 В определенных конкретных вариантах осуществления кольцо B имеет одну из следующих структур:



В предпочтительных вариантах осуществления W представляет собой  $-CH-$ .

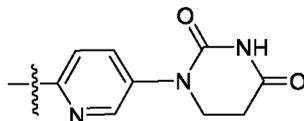
25 В более конкретных вариантах осуществления W представляет собой  $-CH-$ , при этом LHM, нацеленный на CRBN, имеет одну из следующих структур:



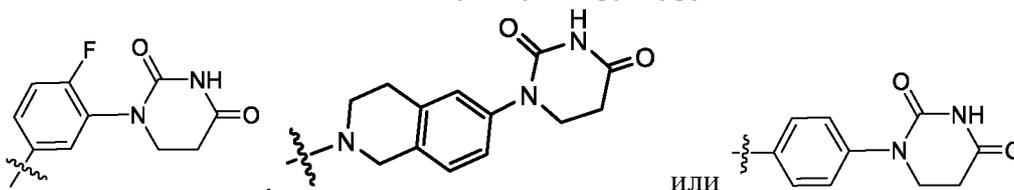
В более конкретных вариантах реализации  $R^j$  представляет собой водород или галоген (например, фтор).

В других вариантах осуществления  $W$  представляет собой  $-N-$ .

В более конкретных вариантах осуществления  $W$  представляет собой  $-N-$ , при этом  
5 ЛНМ, нацеленный на CRBN, имеет следующую структуру:



В более конкретных вариантах осуществления  $W$  представляет собой  $-N-$ , при этом  
ЛНМ, нацеленный на CRBN, имеет следующую структуру:



10

### Линкер

Бифункциональные соединения формулы (I) содержат линкерный фрагмент, который объединяет связывающийся с IRAK4 фрагмент и ЛНМ. Структура (например, длина или жесткость) линкерного фрагмента может влиять на эффективность или  
15 селективность процесса деградации. Как правило, линкерный фрагмент содержит несколько сегментов, которые влияют на общую длину и жесткость линкера, а также обеспечивают соответствующие точки прикрепления к связывающемуся с IRAK4 фрагменту и ЛНМ.

В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент (L) формулы (I) имеет  
20 до 4 линкерных сегментов ( $L_s$ ,  $s$  равен 1, 2, 3 или 4), и каждый  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$  и  $L_4$  независимо представляет собой выбранный двухвалентный фрагмент из следующего:

- a)  $C_{3-12}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- b) арил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- c) 4–12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- 25 d) 5–12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- e) прямая связь;
- f)  $C_{1-12}$  алкиленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $R^d$ ;
- g)  $C_{2-12}$  алкениленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $R^d$ ;
- h)  $C_{2-12}$  алкинильная цепь, необязательно замещенная от 1 до 3  $R^d$ ;
- 30 i) 1–6 единиц этиленгликоля;
- j) 1–6 единиц пропиленгликоля; и
- k)  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^c)-$ ,  $-S-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(S)-O-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)=N-$ ,  $-S(O)_2NH-$ ,  $-C(O)-N(R^c)-$ ,  $-C=N-$ ,  $-O-C(O)-N(R^c)-$ , или  $-O-C(O)-O-$ ;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил,  $\text{C}_{3-15}$  циклоалкил,  $\text{C}_{1-8}$  галогеналкил,  $\text{C}_{6-12}$  арил, 5–12-членный гетероарил, 4–12-членный гетероциклил,  $-\text{O}-\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})-\text{R}^c$ ,  $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^c$ , -

5  $\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^c)\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^c)$ ,  $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^c)\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^c)$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ ,  $-\text{Si}(\text{R}^c)_3$ ,  $-\text{S}-\text{R}^c$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^c$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^c)(\text{R}^c)$ , где каждый из  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $\text{C}_{2-6}$  алкинила,  $\text{C}_{3-15}$  циклоалкила,  $\text{C}_{1-8}$  галогеналкила,  $\text{C}_{6-12}$  арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12-членного гетероциклила может быть необязательно замещен от 1 до 3  $\text{R}^d$ ;

10 каждый  $\text{R}^c$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-6}$  алкил; и  
каждый  $\text{R}^d$  независимо представляет собой галоген, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора.

15 В более конкретных вариантах осуществления каждый  $\text{L}_1$ ,  $\text{L}_2$ ,  $\text{L}_3$  и  $\text{L}_4$  независимо представляет собой следующее:

- a)  $\text{C}_{4-12}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $\text{R}^b$ ;
- b)  $\text{C}_{6-12}$  арил, необязательно замещенный 1–3  $\text{R}^b$ ;
- c) 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3  $\text{R}^b$ ;
- d) 5–12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3  $\text{R}^b$ ;
- 20 e) прямая связь;
- f)  $\text{C}_{1-12}$  алкиленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $\text{R}^d$ ; или
- g)  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^c)-$  или  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^c)-$ .

Следует понимать, что, если не указано иное, и при условии соблюдения валентности, описанные в настоящем документе двухвалентные фрагменты (например,  $\text{L}$

25 или  $\text{L}_s$ ) не ограничиваются направлением, в котором они выражены. Например, для данного линкерного сегмента, например,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ , способ его соединения с остальной частью молекулы может быть любым направлением: т. е.  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$  или  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ , при условии, что соединение не нарушает правил валентности.

30 С другой стороны, когда  $\text{L}$  выражается серией  $\text{L}_s$ , направленность может быть установлена по расположению конкретных  $\text{L}_s$  в соответствии со структурой формулы (I). Например, следует понимать, что линкерный сегмент  $\text{L}_1$  непосредственно объединяется со связывающимся с IRAK4 фрагментом; тогда как следует понимать, что линкерный сегмент  $\text{L}_4$  связывается непосредственно с LHM.

Один или более линкерных сегментов могут представлять собой прямые связи.

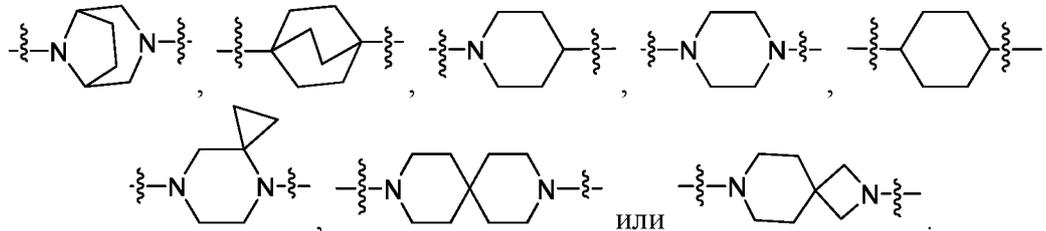
35 Например, в  $-\text{L}_2-\text{L}_3-\text{L}_4-$ , когда  $\text{L}_3$  представляет собой прямую связь, она фактически отсутствует, поскольку  $\text{L}_2$  и  $\text{L}_4$  прикреплены непосредственно друг к другу.

В различных конкретных вариантах осуществления  $\text{L}_1$  представляет собой кольцо, выбранное из  $\text{C}_{3-12}$  циклоалкила; 6–15-членный арил, 3–15-членный гетероциклил и 5–15-членный гетероарил, каждый из которых может быть дополнительно замещен до 3  $\text{R}^d$  (как

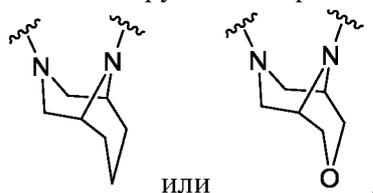
40 определено в настоящем документе). В более конкретных вариантах осуществления  $\text{L}_1$

представляет собой кольцо, выбранное из C<sub>4-12</sub> циклоалкила; 6–12-членный арил, 4–12-членный гетероцикл и 5–12-членный гетероарил, каждый из которых может быть дополнительно замещен до 3 R<sup>d</sup> (как определено в настоящем документе).

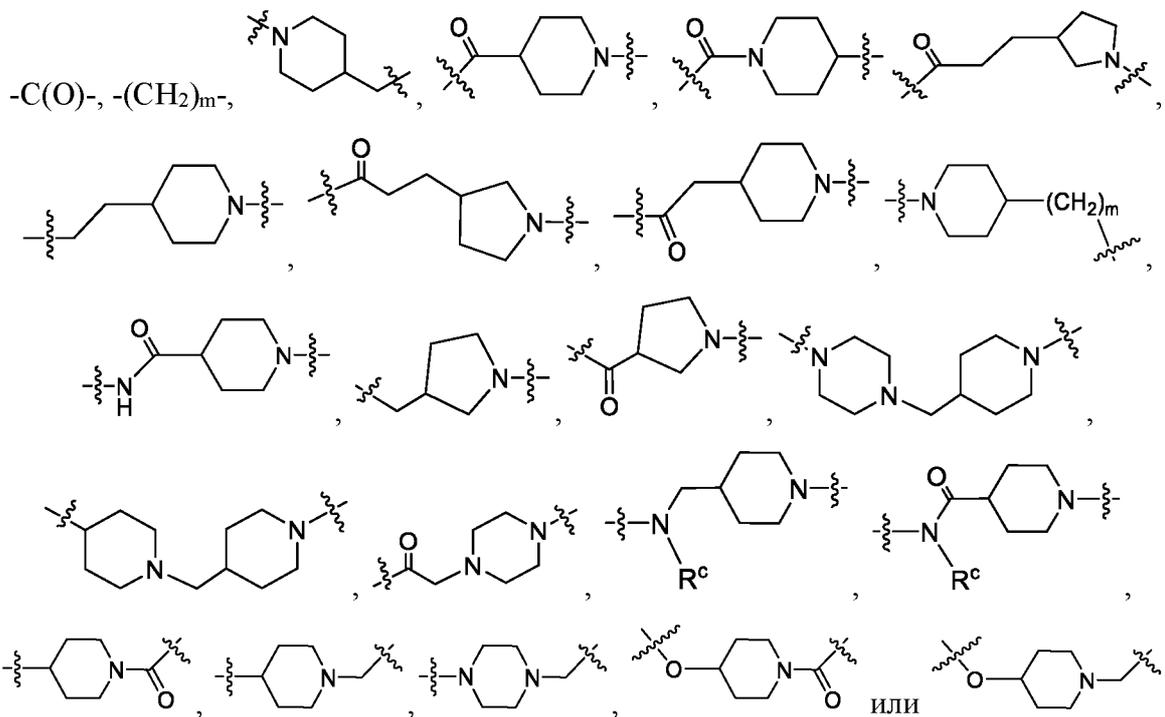
5 В различных конкретных вариантах реализации L<sub>1</sub> может представлять собой один из следующих кольцевых фрагментов:



В других конкретных вариантах осуществления L<sub>1</sub> может представлять собой



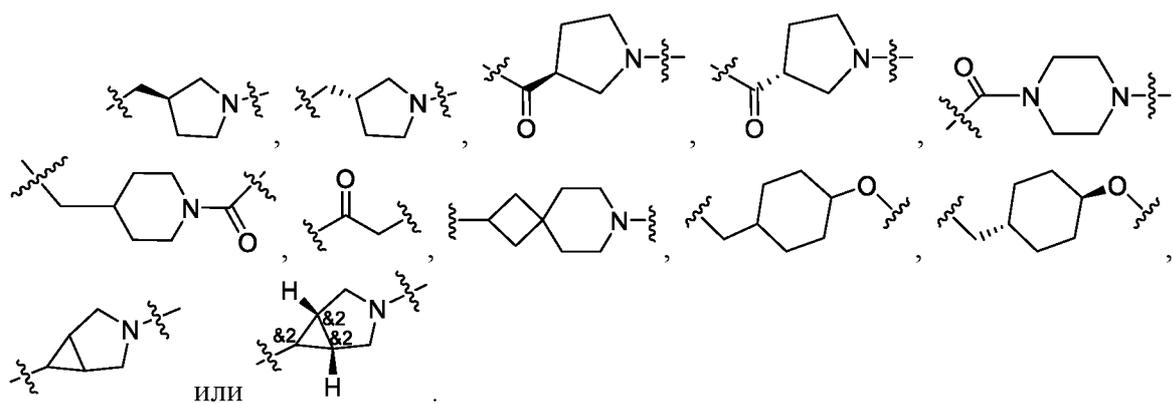
10 В конкретных вариантах осуществления -L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>- имеет одну из следующих структур:



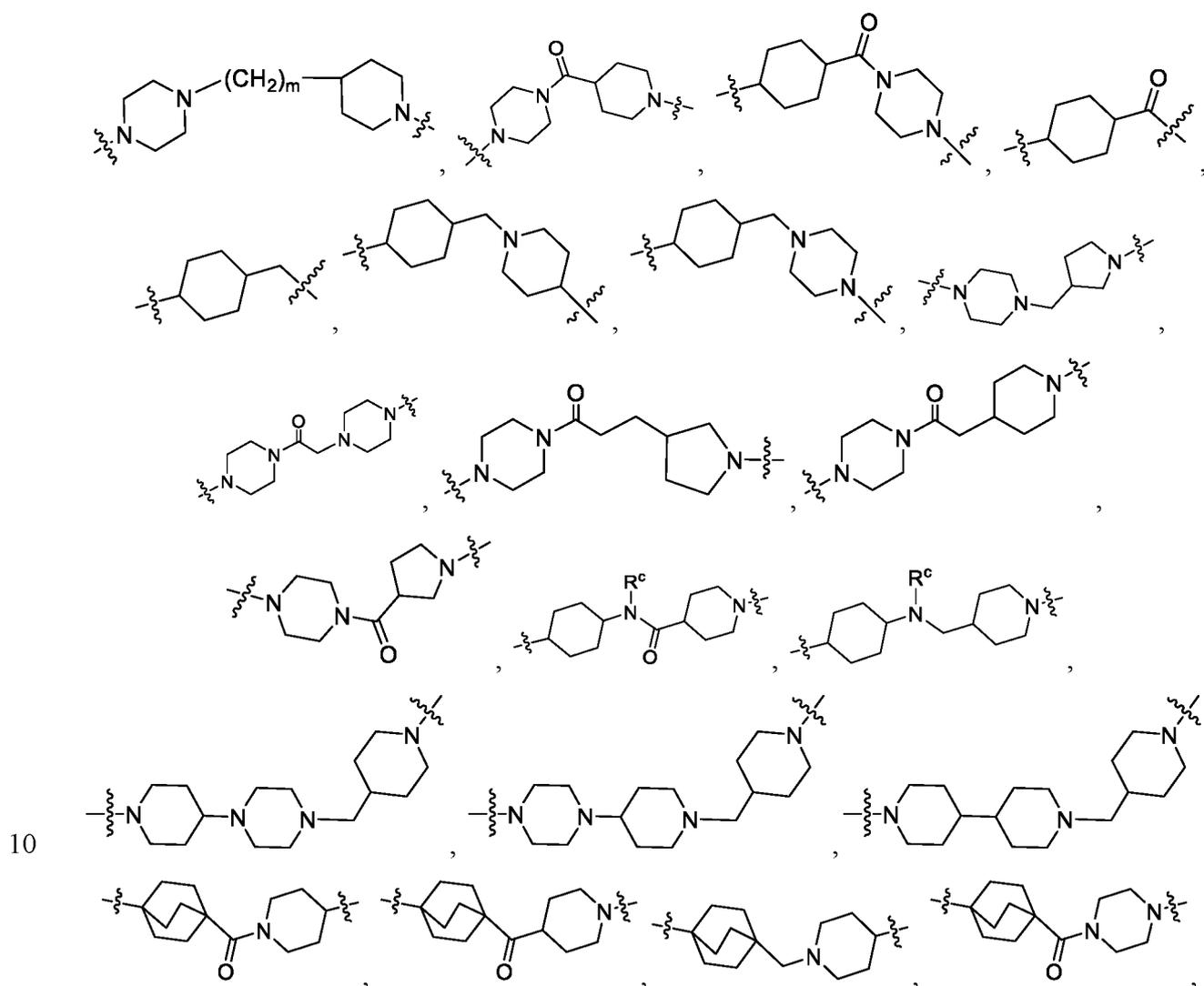
15

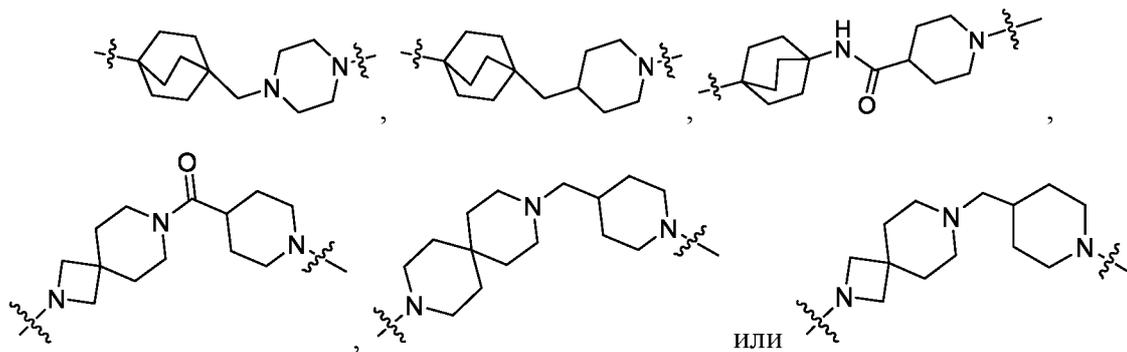
где m равен 1, 2 или 3, и R<sup>c</sup> представляет собой H или C<sub>1-3</sub> алкил.

В дополнительных конкретных вариантах осуществления -L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>- имеет одну из следующих структур:



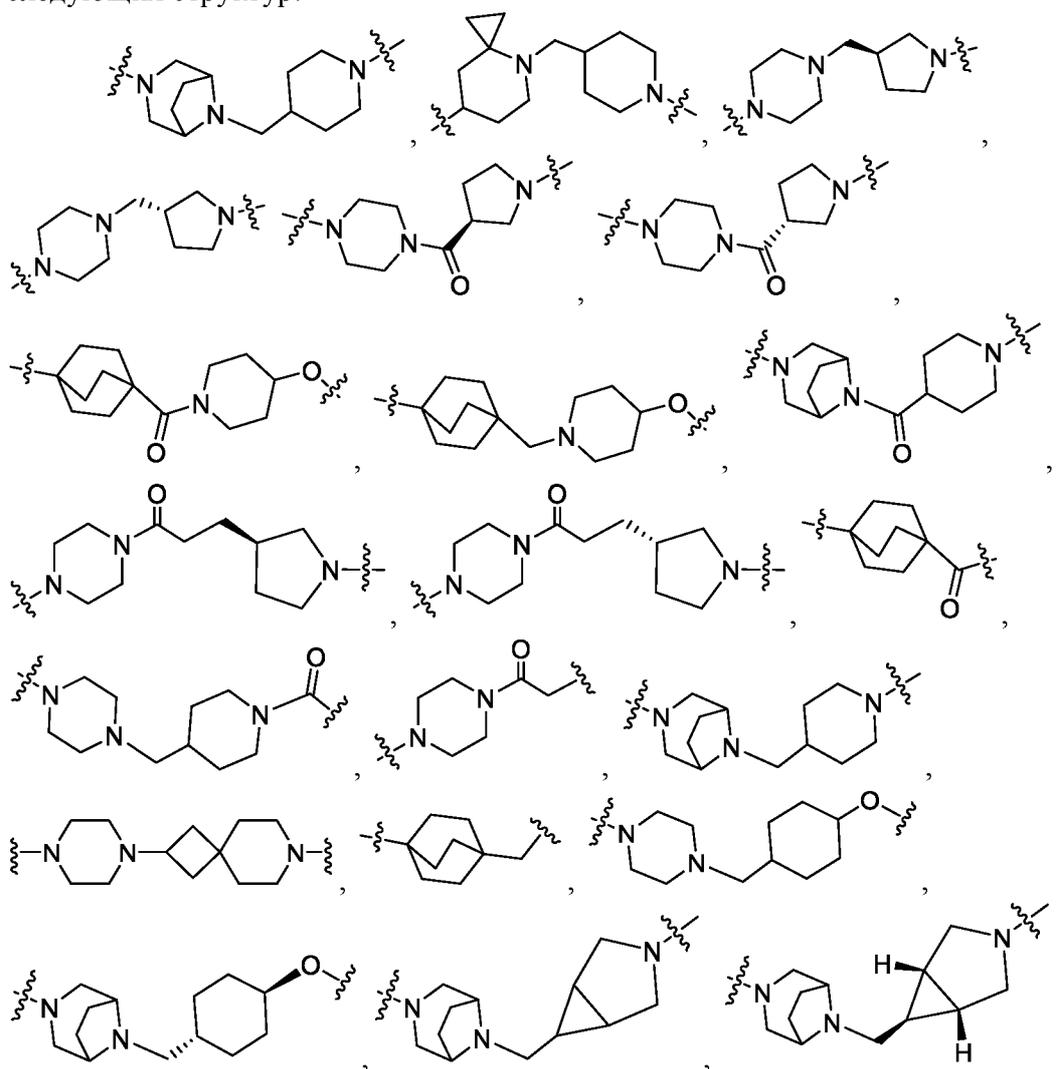
5 В более конкретных вариантах осуществления L имеет одну из следующих структур:

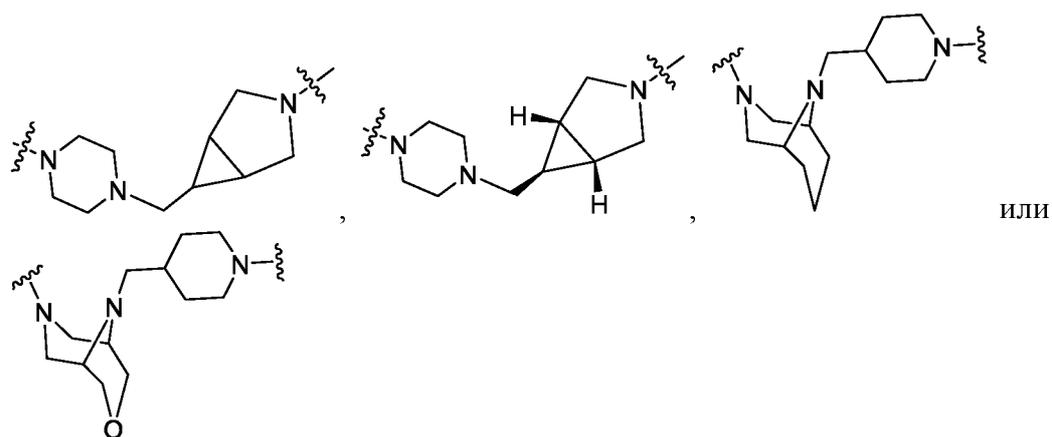




где  $R^c$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, а  $m$  равно 1, 2 или 3.

5 В других более конкретных вариантах осуществления L имеет одну из следующих структур:





### Конструирование соединений формулы (I)

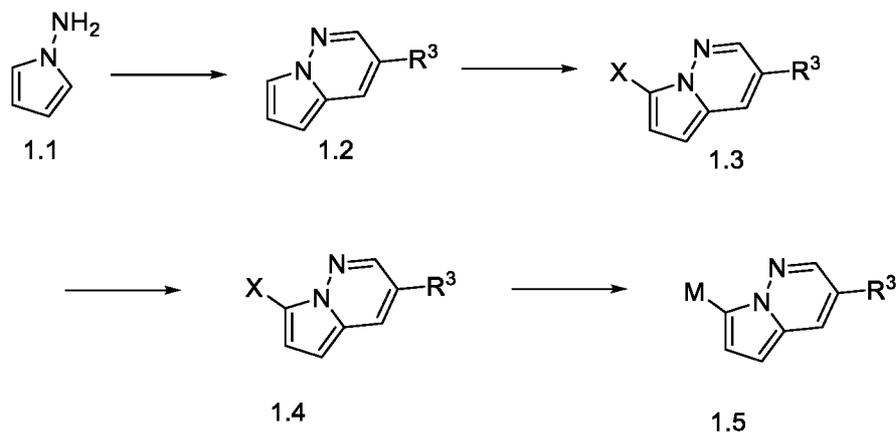
Синтез или конструирование соединений формулы (I) можно проводить в несколько стадий, как правило включающих отдельное приготовление структурных блоков связывающегося с IRAK4 фрагмента и фрагмента LHM с последующим соединением соответствующих структурных блоков посредством образования ковалентной связи. Вообще говоря, один или оба структурных блока могут быть получены с одним или более предшественниками линкера ( $L_x$ ). Предшественник линкера содержит один или более сегментов линкера (L) и имеет концевую реакционноспособную группу для дальнейшего связывания. Два структурных блока могут быть окончательно соединены (посредством образования сегмента  $L_s$ ) с получением соединения формулы (I).

Следующие схемы демонстрируют общие подходы к подготовке структурных блоков. Примеры 1–147 представляют собой конкретные примеры формулы (I), которые были синтезированы и охарактеризованы соответствующими физико-химическими свойствами.

#### A. Подготовка структурных блоков связывающегося с IRAK4 фрагмента

В настоящем документе описаны ряд общих схем получения структурных блоков связывающегося с IRAK4 фрагмента. В настоящем документе описан ряд общих схем получения структурных блоков связывающегося с IRAK4 фрагмента.

СХЕМА A1

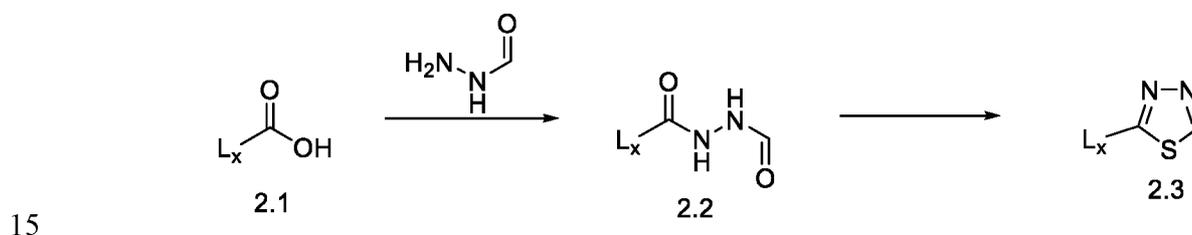


Соединения формулы 1.5 можно получить способом, предложенным на схеме 1. 1-аминопиррол 1.1 можно конденсировать с подходящим партнером по связыванию с получением замещенного пирроло[1,2-*b*]пиридазина 1.2 с использованием подходящего катализатора (например, HCl и т. д.) и подходящего растворителя (например, EtOH и т. д.).

5 Галогенирование в указанном положении с использованием известного галогенирующего реагента (например, NBS и т. д.) может привести к образованию промежуточного соединения 1.3, которое может быть дополнительно замещено либо посредством активации CH, либо электрофильного ароматического замещения подходящим реагентом (например, SelectFluor и т. д.) с получением промежуточного продукта 1.4. Затем можно

10 осуществить обмен галогенового металла из -X на -M с использованием подходящего реагента (например, *n*-BuLi и т. д.) или сочетания переходного металла с использованием палладиевого катализатора и источника металла (например, B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>, Me<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub> и т. д.) с получением промежуточного соединения 1.5.

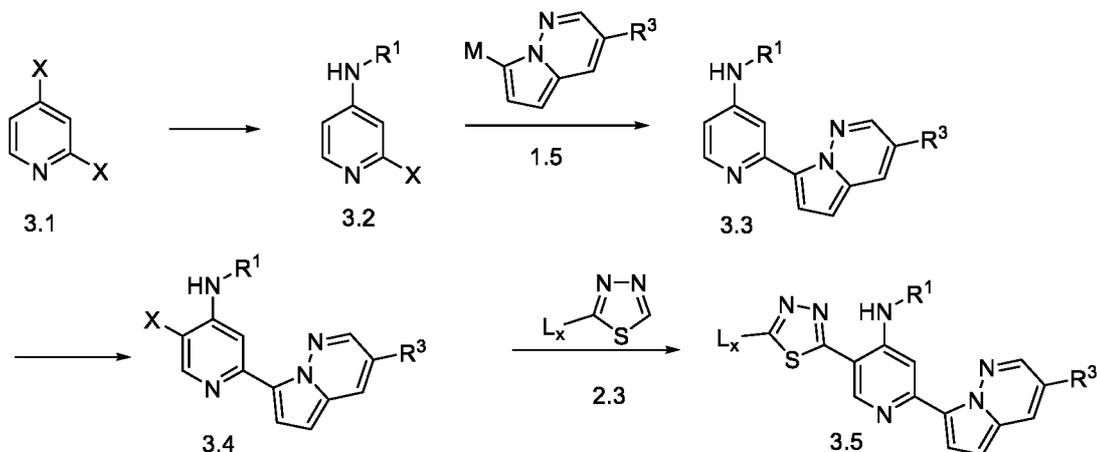
СХЕМА A2



Соединения формулы 2.3 можно получить способом, предложенным на схеме 2. Кислоту 2.1 можно превратить в соответствующий ацилгидразин с помощью связывающего реагента (например, HATU и т. д.) в присутствии основания (например, ДИПЭА и т. д.). Циклизацию соединения 2.2 можно осуществить нагреванием в присутствии тионирующего реагента (например, реагента Ловессона и т. д.) с получением соединения 2.3.

20

СХЕМА A3

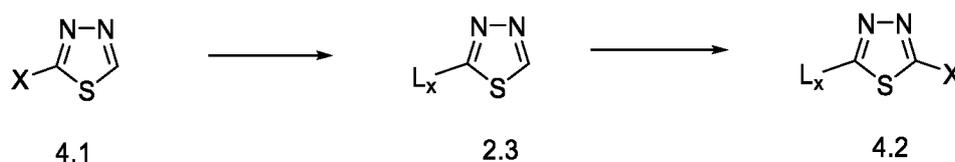


Соединения формулы 3.6 можно получить способом, предложенным на схеме 3. Дигалопиридин 3.1 может быть превращен в соединение 3.2 путем замещения одной из галогеновых групп (например, нуклеофильного ароматического замещения и т. п.).

25

Дальнейшая функционализация соединения 3.2 с использованием разновидностей металлсодержащего гетероцикла (например, соединения 1.5) с подходящим катализатором, таким как палладиевый катализатор, позволяет получить соединение 3.3. Галогенирование в показанном положении с использованием известного галогенирующего реагента (например, NBS и т. д.) позволяет получить промежуточное соединение 3.4, которое может быть дополнительно замещено посредством реакции кросс-сочетания с использованием подходящего катализатора, такого как палладиевый катализатор, с получением соединения 3.5.

СХЕМА A4

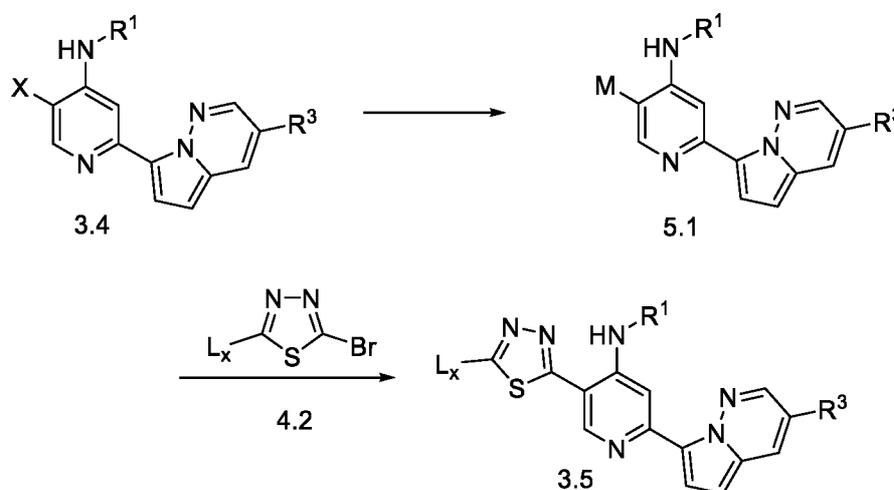


10

15

Соединения формулы 4.2 могут быть собраны по схеме A4. Замещение галогенной группы (например, нуклеофильное ароматическое замещение и т. д.) галотиадиазола 4.1 нуклеофилом (например, амином и т. д.) может привести к образованию соединения 2.3. Галогенирование в указанном положении с использованием известного галогенирующего реагента (например, NBS и т. д.) позволяет получить промежуточное соединение 4.2.

СХЕМА A5



20

25

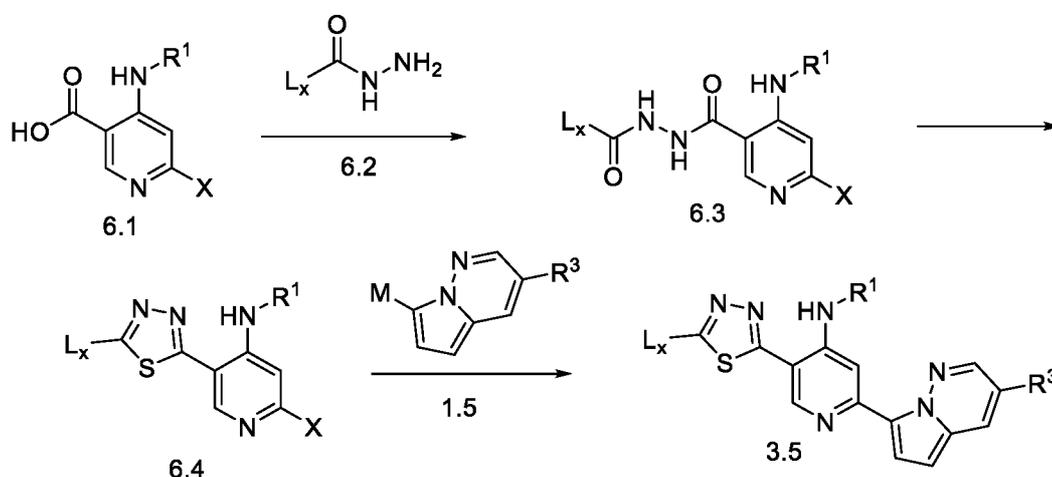
Соединения формулы 3.5 также можно собрать по схеме A5. Затем можно осуществить обмен галогенового металла из  $-X$  на  $-M$  с использованием подходящего реагента (например,  $n\text{-BuLi}$  и т. д.) или сочетания переходного металла с использованием палладиевого катализатора и источника металла (например,  $\text{B}_2\text{Pin}_2$ ,  $\text{Me}_6\text{Sn}_2$  и т. д.) с получением промежуточного соединения 5.1. Функционализация соединения 5.1 может быть осуществлена с использованием реакции кросс-сочетания с соединением 4.2 с использованием подходящего катализатора, такого как палладиевый катализатор, с получением соединения 3.5.

На схеме А5  $L_x$  может представлять собой кольцо, имеющее реакционноспособный фрагмент, который, в свою очередь, может быть связан с другим линкерным сегментом. Например,  $L_x$  с защитой ВОС может быть:



- 5 соединение 3.5 представляет собой структурный блок связывающегося с IRAK4 фрагмента, имеющий предшественник  $L_1$ , т. е. пиперазиновое кольцо, которое может быть дополнительно связано с другим линкерным сегментом через реакционноспособный вторичный амин пиперазина.

СХЕМА А6



- 10  
15  
20  
25
- Альтернативный способ доступа к соединению 3.5 показан на схеме А6. Исходя из никотиновой кислоты 6.1, соответствующий ацилгидразин можно получить с использованием связывающего реагента (например, НАТУ и т. д.) в присутствии основания (например, ДИПЭА и т. д.). Циклизацию соединения 6.3 можно осуществить нагреванием в присутствии тионирующего реагента (например, реагента Ловессона и т. д.) с получением соединения 6.4. Дальнейшая функционализация соединения 6.4 с использованием разновидностей металлсодержащего гетероцикла (например, соединения 1.5) с подходящим катализатором, таким как палладиевый катализатор, может дать соединение 3.5.

На схеме А6  $L_x$  может представлять собой кольцо, имеющее реакционноспособный фрагмент, который, в свою очередь, может быть связан с другим линкерным сегментом. Например,  $L_x$  может быть:

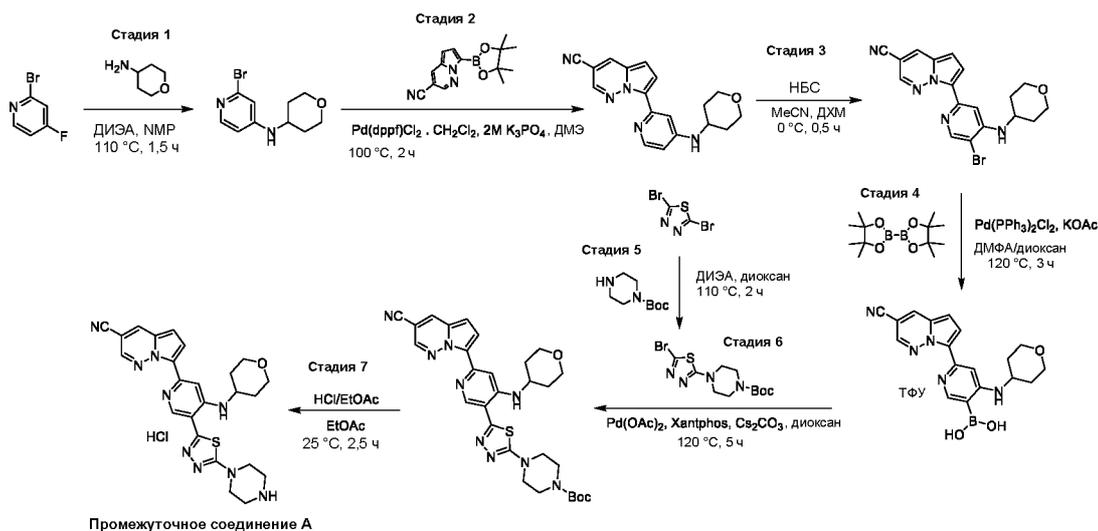


полученное соединение 3.5 представляет собой еще один структурный блок связывающегося с IRAK4 фрагмента, имеющий предшественник  $L_1$ , т. е.

бицикло[2.2.2]октановое кольцо, которое может быть дополнительно связано с другим линкерным сегментом через реакционноспособный первичный амин.

Конкретные примеры получения структурных блоков связывающегося с IRAK4 фрагмента, которые представляют собой промежуточные соединения для дальнейшего связывания с LHM, более подробно описаны ниже.

**Промежуточное соединение А: 7-(5-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3- карбонитрил.**



Промежуточное соединение А

10 Стадия 1: К раствору 2-бром-4-фторпиридина (30,0 г, 170 ммоль, 1,00 экв.) в NMP (300 мл) добавляли ДИЭА (33,1 г, 255 ммоль, 44,5 мл, 1,50 экв.) и тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (20,7 г, 204 ммоль, 1,20 экв.), затем смесь перемешивали при 110 °С в течение 1,5 часов. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (500 мл), экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (500 мл \* 4). Объединенный органический слой промывали

15 насыщенным соевым раствором (500 мл \* 6) и органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-бром-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-4-амина. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (46 г). ЖХМС: m/z = 257,2 (M+H)<sup>+</sup>

20 Стадия 2: К продукту со стадии 1 (30,0 г, 101 ммоль, 1,00 экв.) и 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрилу (35,5 г, 132 ммоль, 1,30 экв.) в ДМЭ (300 мл) добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,00 М, 102 мл, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,29 г, 10,2 ммоль, 0,100 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>, смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали при

25 пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом СВЭЖХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир / этилацетат = от 10 / 1 до 0 / 1, R<sub>f</sub> = 0,10). 7-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил (30,0 г, 93,5 ммоль, выход 92,1%) получают в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 320,2 (M+H)<sup>+</sup>

Стадия 3: К раствору 7-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрила (36,0 г, 106 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (758

мл) и ДХМ (758 мл) добавляли раствор NBS (16,7 г, 93,6 ммоль, 0,880 экв.) в MeCN (127 мл) и ДХМ (127 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 0,5 часа.

Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре собирали и фильтрат

5 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом ВЭЖХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир / этилацетат = от 10 / 1 до 1 / 1, R<sub>f</sub> = 0,60). 7-(5-бром-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (34,9 г, 85,8 ммоль, выход 80,6%) получали путем объединения осадка на фильтре и остатка ЖХСД, который представлял собой желтое твердое вещество. ЖХМС:  $m/z = 397,9 (M+H)^+$

10 Стадия 4: К раствору 7-(5-бром-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила (34,9 г, 85,7 ммоль, 1,00 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (43,5 г, 171 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (175 мл) и диоксане (350 мл) добавляли КОАс (25,2 г, 257 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,02 г, 12,9 ммоль, 0,150 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>, смесь перемешивали при  
15 120 °С в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали через силикагель, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия ТФУ). Требуемый продукт (13,3 г, 25,5 ммоль, выход 29,8%, ТФУ) получали в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС: продукт:  $m/z = 364,0 (M+H)^+$

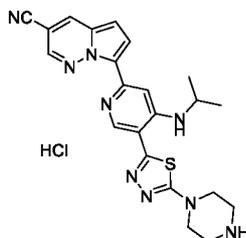
20 Стадия 5: К раствору 2,5-дибром-1,3,4-тиадиазола (20,0 г, 82,0 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (18,3 г, 98,4 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (200 мл) добавляли ДИЭА (21,2 г, 164 ммоль, 28,5 мл, 2,00 экв.), затем смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 25 °С и фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом (50,0 мл \* 2), фильтрат промывали солевым раствором  
25 (200 мл \* 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Трет-бутил-4-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (31,8 г, неочищенный продукт) получали в виде красного твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 294,8(M+H)^+$

30 Стадия 6: К раствору (6-(3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (6,00 г, 11,5 ммоль, 1,00 экв. ТФУ) и трет-бутил-4-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,23 г, 12,1 ммоль, 1,05 экв.) в диоксане (315 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (518 мг, 2,3 ммоль, 0,200 экв.), Xantphos (2,67 г, 4,6 ммоль, 0,400 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,39 г, 28,8 ммоль, 2,50 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>.  
35 Смесь перемешивали при 120 °С в течение 5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали; осадок на фильтре промывали этилацетатом (200 мл \* 3) и собирали. Фильтрат фильтровали, осадок на фильтре собирали, фильтрат промывали водой (500 мл \*  
40 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата

(6,00 г, 8,7 ммоль, выход 75%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Требуемый

Стадия 7: Смесь трет-бутила 4-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-4-  
 5 ((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-  
 карбоксилата (6,00 г, 8,7 ммоль, 1,00 экв.) в HCl/EtOAc (4,00 М, 52,4 мл, 24,2 экв.) и  
 EtOAc (20,0 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2,5 ч. Реакционную смесь  
 фильтровали и полученный осадок на фильтре собирали и концентрировали при  
 пониженном давлении с получением HCl-соли указанного в заголовке продукта (4,06 г,  
 7,2 ммоль, выход 82,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 488,4 (M+H)^+$ .  
 10 <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  8,52 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,87 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,25 (с, 1H),  
 7,14 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 3,99–4,03 (м, 2H), 3,91–3,95 (м, 4H), 3,74 (т,  $J = 20,0$  Гц, 2H), 3,48–  
 3,52 (м, 4H), 2,12 (д,  $J = 11,2$  Гц, 2H), 1,66–1,78 (м, 2H).

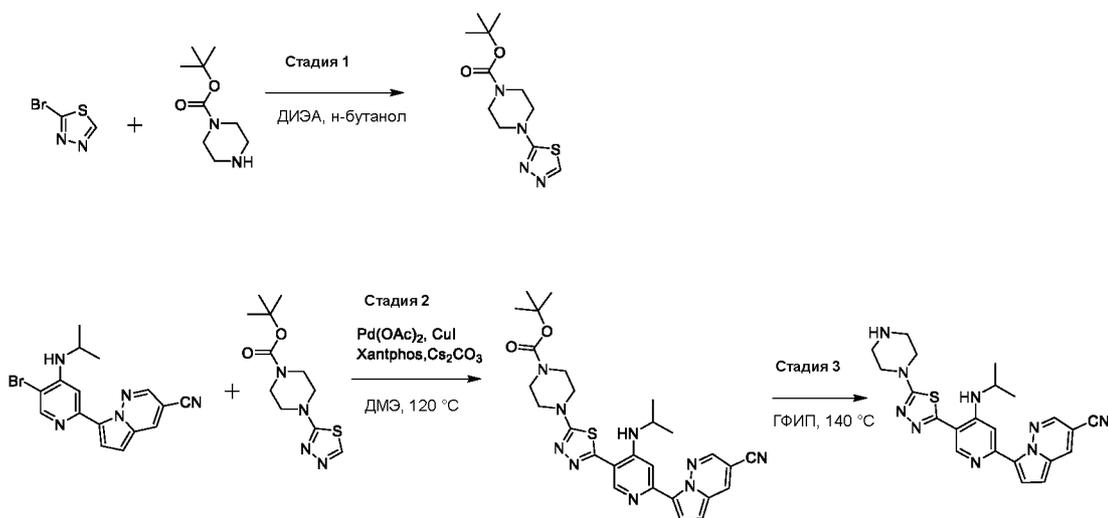
**Промежуточное соединение В: 7-(4-(изопропиламино-5-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-  
 тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**



Промежуточное соединение В

15 Промежуточное соединение В получали аналогично промежуточному соединению  
 А, заменяя изопропиламин на тетрагидро-2Н-пиран-4-амин на стадии 1 с получением  
 HCl-соли указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  
 $m/z = 446,2 (M+H)^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,77 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,69 (д,  $J =$   
 20 2,4 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,10 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,24 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,32–  
 4,29 (м, 1H), 3,97–3,94 (д,  $J = 10,4$  Гц, 4H), 3,48–3,44 (д,  $J = 14,4$  Гц, 4H), 1,48 (д,  $J =$   
 6,4 Гц, 6H).

**Промежуточное соединение В: Альтернативный способ:**



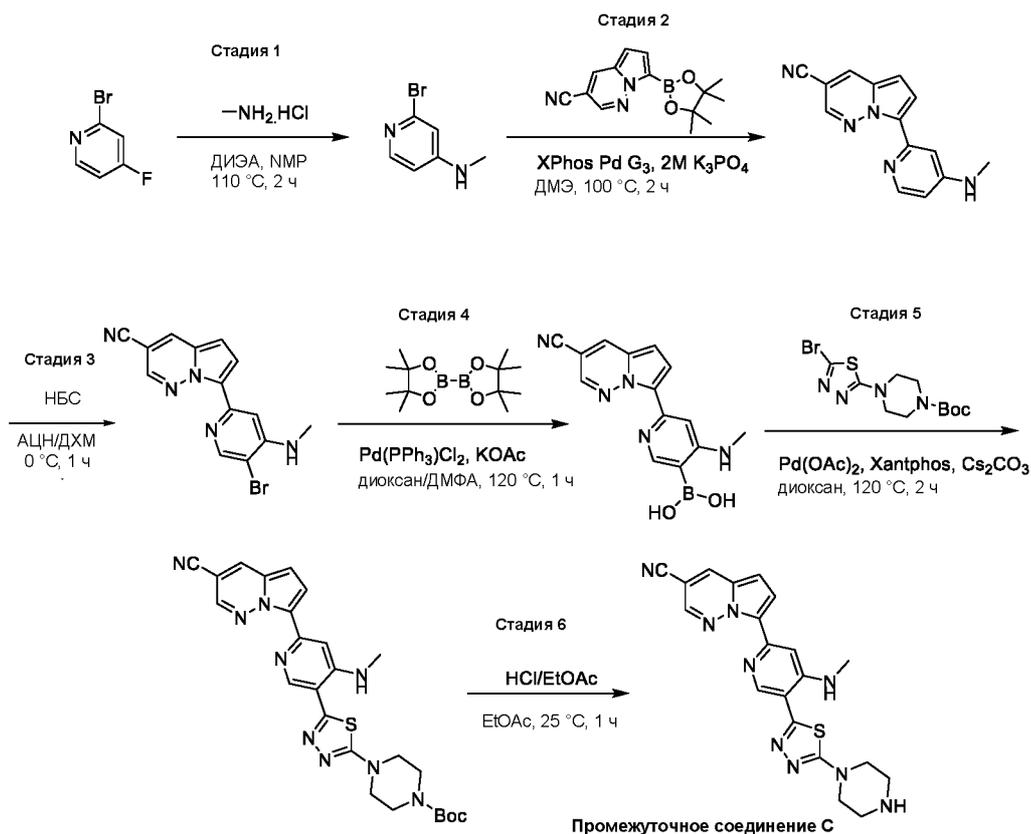
Стадия 1: К раствору 2-бром-1,3,4-тиадиазола (7,29 г, 42,4 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (19,75 г, 106 ммоль, 2,5 экв.) в н-бутаноле (83 мл, 0,51М) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (29,56 мл, 169,68 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией, элюируя EtOAc в гексане (градиент от 0 до 70%), с получением трет-бутил-4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде светло-красного твердого вещества. (9,93 г, выход 86%). ЖХМС: ИЭР(+)[M-tBu]<sup>+</sup>=215,26. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,84 (с, 1H), 3,46 (м, 8H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 2: 7-{5-Бром-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (5,50 г, 15,4 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (3,95 г, 13,9 ммоль, 0,9 экв.), ацетат палладия (II) (0,173 г, 0,8 ммоль, 0,05 экв.), CuI (0,294 г, 1,5 ммоль, 0,10 экв.), Xantphos (0,893 г, 1,54 ммоль, 0,1 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,06 г, 30,88 ммоль, 2,0 экв.) помещали в сосуд высокого давления с магнитной мешалкой, а затем добавляли диметоксиэтан (250 мл, 0,061 М) и дегазировали вакуумом и закачивали аргоном (5х). Реакционную смесь перемешивали при 105 °С в течение 24 ч. После охлаждения реакцию смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом ФХ, элюируя смесь ДХМ / EtOAc (градиент 0–30%), с последующей перекристаллизацией из 96% EtOH в трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилате в виде желтого твердого вещества (2,271 г, выход 27%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>=546,70. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,02 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,99 (г, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,63 (с, 8H), 1,51 (с, 9H), 1,43 (д, *J* = 6,4 Гц, 6H).

Стадия 3: Трет-бутил 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (2,27 г, 4,2 ммоль, 1,0 экв.) и 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (6,57 мл, 62,4 ммоль, 15 экв.) помещали в микроволновый реактор и перемешивали при 140 °С в течение 3 часов. Растворитель

затем выпаривали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией, элюируя смесью MeOH / ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,615 г, выход 87%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>=446,03. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,83 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,55 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,83 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,92 (г, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,51–3,41 (м, 4H), 2,88–2,79 (м, 4H), 1,35 (д, *J* = 6,3 Гц, 6H).

**Промежуточное соединение С: 7-(4-(метиламино)-5-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**



10 Стадия 1: К раствору 2-бром-4-фторпиридина (30,0 г, 170 ммоль, 1,00 экв.) в NMP (300 мл) добавляли гидрохлорид метанамина (13,8 г, 204 ммоль, 1,20 экв.) и ДИЭА (66,1 г, 511 ммоль, 89,1 мл, 3,00 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (600 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл \* 5). Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (200 мл \* 6). Затем органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-бром-N-метилпиридин-4-амина (29,2 г, неочищенный продукт) в виде желтой жидкости, которую использовали на следующей стадии без какой-либо очистки. ЖХМС: *m/z* = 188,9(M+H)<sup>+</sup>

15 Стадия 2: К раствору 2-бром-N-метилпиридин-4-амина (19,2 г, 102 ммоль, 1,00 экв.) в ДМЭ (250 мл) добавляли 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3, 2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (31,7 г, 118 ммоль, 1,15 экв.), XPhos Pd G<sub>3</sub> (9,60 г, 11,3 ммоль, 0,110 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,00 М, 102 мл, 2,00 экв.). Реакционную смесь

перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ / MeOH = от 50 / 1 до 10 / 1) с получением 7-(4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (16,9 г, 67,5 ммоль, выход 65,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 250,0(M+H)^+$

Стадия 3: К раствору 7-(4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (16,9 г, 67,5 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (355 мл) и АЦН (355 мл) добавляли раствор NBS (10,6 г, 59,4 ммоль, 0,88 экв.) в ДХМ (177 мл) и АЦН (177 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с петролейным эфиром (30,0 мл) при 25 °С в течение 30 минут, получая 7-(5-бром-4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (28,4 г, 75,0 ммоль) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 329,9(M+H)^+$

Стадия 4: К раствору 7-(5-бром-4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (24,2 г, 63,9 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (242 мл) и ДМФА (121 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (32,5 г, 127 ммоль, 2,00 экв.), КОАс (18,8 г, 191 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,71 г, 9,6 ммоль, 0,150 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через кизельгур, фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (условия 0,1% ТФУ) с получением (6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(метиламино)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (12,93 г, 29,7 ммоль, выход 46,4%, ТФУ) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 293,9 (M+H)^+$

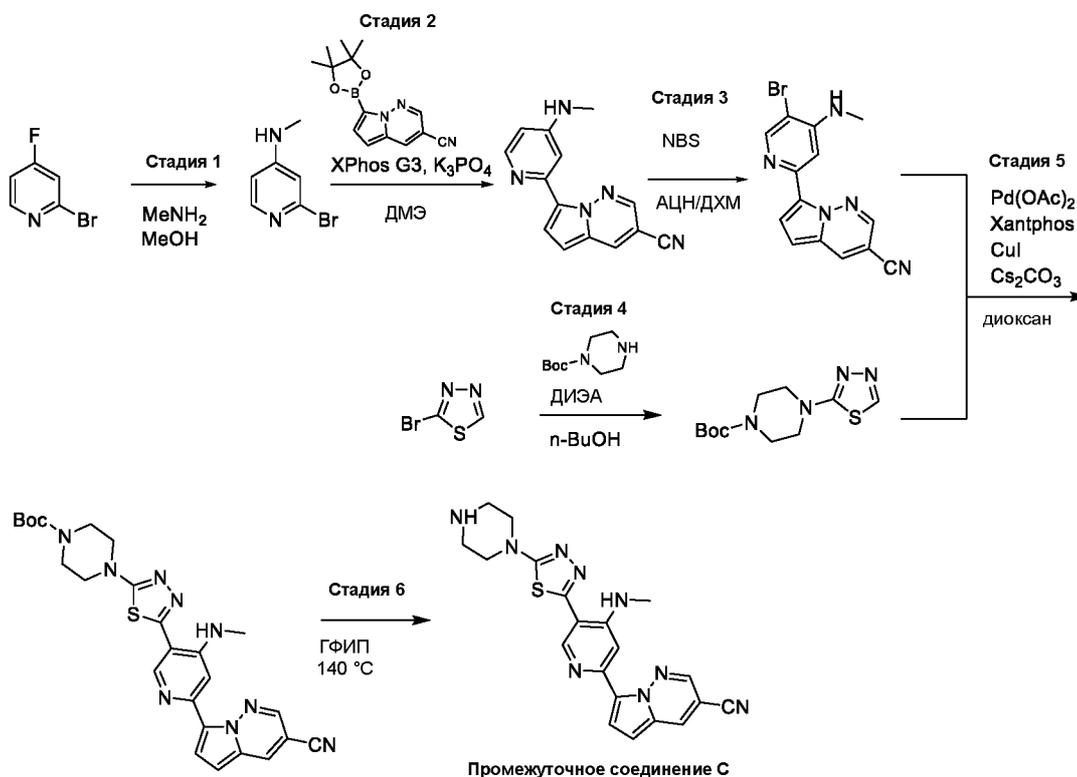
Стадия 5: К раствору (6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(метиламино)пиридин-3-ил) бороновой кислоты (4,00 г, 9,2 ммоль, 1,00 экв., ТФУ) в диоксане (210 мл) добавляли трет-бутил 4-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (3,39 г, 9,6 ммоль, 1,05 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,47 г, 22,9 ммоль, 2,50 экв.), Xantphos (2,12 г, 3,67 ммоль, 0,40 экв.) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (412 мг, 1,8 ммоль, 0,20 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали непосредственно при 120 °С, осадок на фильтре промывали ДХМ (30,0 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растирали с EtOAc (30,0 мл) при 25 °С в течение 30 мин с получением трет-бутил 4-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (5,60 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 518,1 (M+H)^+$ . <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (с, 1H), 8,35 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,92 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,62 (д, J = 1,6 Гц, 8H), 3,12 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 6: К раствору трет-бутил 4-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (5,60 г, 10,8 ммоль, 1,00 экв.) в EtOAc (28,0 мл) добавляли HCl/EtOAc (4,00 M, 28,0 мл, 10,3 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали; осадок на фильтре промывали ДХМ (50,0 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (щелочное состояние) с получением 7-(4-(метиламино)-5-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила (1,13 г, 2,6 ммоль, выход 24,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 418,0 (M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,72 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,51–8,47 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,85 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,12 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 3,45 (т,  $J = 4,8$  Гц, 4H), 3,06 (д,  $J = 4,8$  Гц, 3H), 2,83 (т,  $J = 5,2$  Гц, 4H).

10

### Промежуточное соединение С: Альтернативный способ



15

Стадия 1: К смеси 2-бром-4-фторпиридина (25,0 г, 0,142 моль, 1,0 экв.) добавляли метиламин в метаноле (9,8 М) (142 мл, 1,42 моль, 10 экв.) и полученную смесь нагревали при 80 °С в течение ночи. После завершения реакцию смесь охлаждали, выпаривали все летучие вещества в вакууме, растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-бром-N-метилпиридин-4-амина (25 г, выход 89%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 7,77 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 6,98–6,78 (м, 1H), 6,59 (м, 1H), 6,48 (м, 1H), 2,69 (д,  $J = 4,9$  Гц, 3H). ЖХМС: ИЭР(+)[ $M+H$ ] $^+ = 188,94$ .

20

Стадия 2: К раствору 2-бром-N-метилпиридина -4-амина (6,0 г, 32,1 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила (12,09 г, 44,9 ммоль, 1,4 экв.) и Xphos G3 (2,17 г, 2,6 ммоль, 0,08 экв.) в безводном диметоксиэтаноле (80 мл, 0,4 М), добавляли 2М водный раствор  $K_3PO_4$  (32,1 мл,

64,2 ммоль, 2,0 экв.). Раствор дегазировали аргоном в течение 15 мин, а затем нагревали при 120 °С при интенсивном перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали при пониженном давлении досуха.

5 Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией с использованием метанола в дихлорметане (0–10%) с получением 7-[4-(метиламино)-2-пиридил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (6,1 г, выход 76%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ: 8,79 (д, J = 2,2 Гц, 1Н), 8,64 (д, J = 2,2 Гц, 1Н), 8,19 (д, J = 5,6, 1Н), 7,87 (д, J = 2,3, 1Н), 7,76 (д, J = 4,7 Гц, 1Н), 7,08 (д, J = 4,7, 1Н), 6,80 (д, J = 5,0, 1Н), 6,45 (м, 1Н), 2,77 (д, J = 4,8 Гц, 3Н). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 250,36.

10 Стадия 3: 7-[4-(метиламино)-2-пиридил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (5,3 г, 20,1 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ацетонитриле (65 мл, 0,3 М) и дихлорметане (20 мл, 0,7 М) и добавляли N-бромсукцинимид (3,57 г, 20,1 ммоль, 1,0 экв.) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали в условиях окружающей среды в течение 30 мин. Ход реакции контролировали с помощью ЖХМС. После завершения реакции, смесь  
15 выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью хроматографии с использованием 0–5% этилацетата в дихлорметане с получением 7-(5-бром-4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (5,95 г, выход 88%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ: 8,80 (д, J = 2,2 Гц, 1Н), 8,67 (д, J = 2,2 Гц, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,76 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 7,08  
20 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 6,45 (к, J = 4,3 Гц, 1Н), 2,90 (д, J = 4,7 Гц, 3Н). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 330,16.

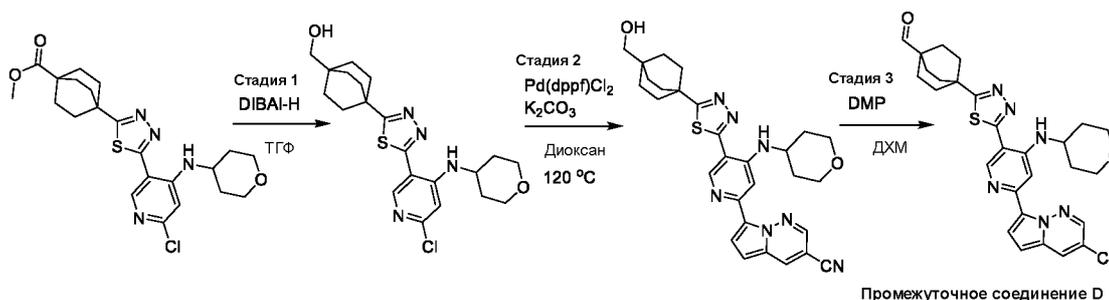
Стадия 4: Трет-бутил-4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат получали таким же способом, как промежуточное соединение В на стадии 1 (альтернативный способ). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ: 8,84 (с, 1Н), 3,46 (с, 8Н), 1,42 (с, 9Н). ЖХМС:  
25 ИЭР(+)[M+2H]<sup>+</sup> = 272,16.

Стадия 5: 7-[5-бром-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0,5 г, 1,52 ммоль, 1,0 экв.), палладий (II) ацетат (0,051 г, 0,23 ммоль, 0,15 экв.), 4,5-бис (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,26 г, 0,5 ммоль, 0,3 экв.), карбонат цезия (0,1 г, 3,1 ммоль, 2,0 экв.) и иодид меди (0,087 г, 0,5 ммоль, 0,3 экв.)  
30 помещали в высушенный в печи флакон с завинчивающейся крышкой и добавляли к нему трет-бутил 4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,434 г, 1,5 ммоль, 1 экв.), безводный диоксан (25,39 мл, 0,06 М). Реакционную трубку вакуумировали аргоном в течение 20 минут, герметизировали и перемешивали при 105 °С в течение ночи. После завершения реакции (подтверждено методом СВЭЖХ) все летучие вещества выпаривали в  
35 вакууме и полученный остаток очищали хроматографией (этилацетат в дихлорметане от 0 до 31) с получением трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого кристаллического твердого вещества (0,57 г, выход 61%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ: 8,83 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,48 (м, 2Н), 8,14 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,12 (д, J =

4,8 Гц, 1H), 3,54 (с, 8H), 3,06 (д,  $J = 4,9$  Гц, 3H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС:  
ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 518,64.

Стадия 6: Раствор трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,5 ммоль, 1 экв.) в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (0,769 мл, 7,3 ммоль, 15 экв.) нагревали при 140 °С с помощью микроволновой печи в течение 3 ч. После этого все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и оставшийся остаток очищали хроматографией (от 0 до 7% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (0,15 г, выход 73%). ЖХМС:  
ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 418,06. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8,83 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,54–8,42 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,85 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,11 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 3,46 (с, 4H), 3,06 (д,  $J = 4,9$  Гц, 3H), 2,84 (с, 4H), 2,61 (м, 1H).

**Промежуточное соединение D:** 7-[5-(5-{4-формилбицикло[2.2.2]октан-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил



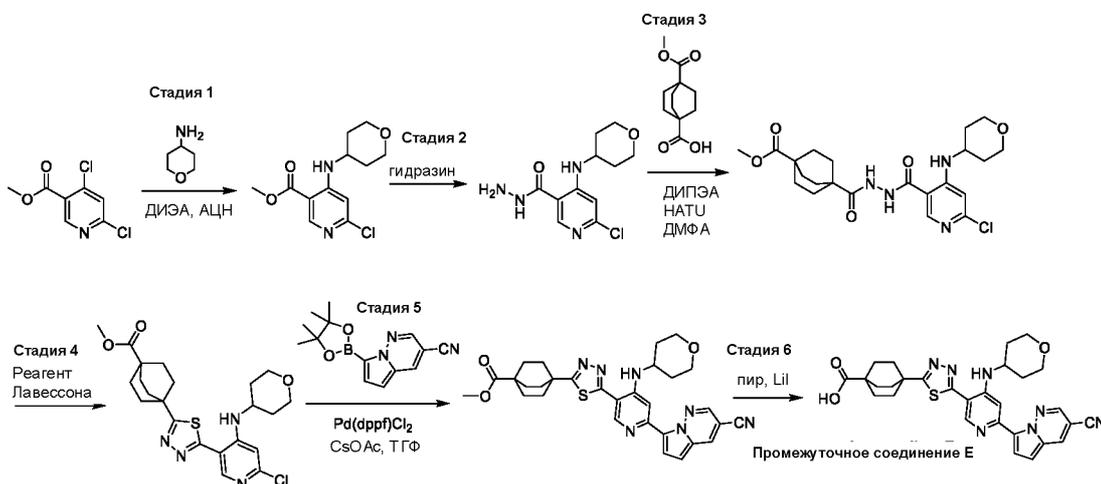
Стадия 1: Раствор метил 4-(5-{6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (6 г, 13 ммоль, 1 экв.) в безводном ТГФ (324,5 мл, 0,04 М) охлаждали до -15 °С в атмосфере аргона и обрабатывали DIBAL-H (38,96 мл 1,0 М раствора в ТГФ, 39 ммоль, 3 экв.). Через 30 минут охлаждающую баню удаляли, смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакцию гасили добавлением MeOH (40 мл) и энергично перемешивали в течение 20 мин, после чего добавляли насыщенный водный раствор сегнетовой соли. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0–10%, ацетон / ДХМ) с получением [4-(5-{6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил]метанола в виде твердого вещества почти белого цвета (3,65 г, выход 65%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 435,54. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 8,91 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,46 (т,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 3,86 (м, 3H), 3,52 (т,  $J = 11,0$  Гц, 2H), 3,14 (дд,  $J = 20,1, 5,3$  Гц, 2H), 2,00–1,87 (м, 8H), 1,55–1,39 (м, 8H).

Стадия 2: К раствору [4-(5-{6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]-октан-1-ил]метанола (3,78 г, 8,3 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (2,70 г, 9,9 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,69 г, 2,1 ммоль, 0,25 экв.) в безводном диоксане (212 мл, 0,04 М) добавляли 2М водного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,5 мл, 16,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин, а затем перемешивали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через слой целита, промывали ДХМ / MeOH (1 : 1) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ / ацетон) с получением [4-(5-{6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил]метанола (3,3 г, выход 73%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 542,67. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ: 8,84 (м, 3H), 8,69 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,86 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,46 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 3,94 (д, J = 15,3 Гц, 3H), 3,60 (т, J = 10,2 Гц, 2H), 3,11 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 2,11–1,88 (м, 9H), 1,49 (с, 8H).

Стадия 3: К раствору [4-(5-{6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил]метанола (3,3 г, 6,1 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (609 мл, 0,01 М) добавляли периодинан Десса-Мартина (3,36 г, 8,0 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего ее гасили 20% водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока водный слой не становился прозрачным. Затем ее экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с Et<sub>2</sub>O, отфильтровывали и промывали на фильтре смесью ДХМ / Et<sub>2</sub>O (1 : 1), Et<sub>2</sub>O и пентана с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г, выход 84%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 540,20. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ: 9,49 (с, 1H), 8,90–8,73 (м, 3H), 8,70 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,86 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 3,95 (д, J = 11,7 Гц, 3H), 3,60 (т, J = 10,3 Гц, 2H), 2,18–1,96 (м, 8H), 1,78 (д, J = 8,1 Гц, 6H), 1,60 (к, J = 11,9, 9,9 Гц, 2H).

**Промежуточное соединение E: 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота**



Стадия 1: ДИПЭА (220 мл, 1,26 моль, 2,6 экв.) добавляли к охлажденному перемешиваемому раствору метил 4,6-дихлорникотината (100 г, 485 ммоль, 1,0 экв.) в АЦН (486 мл, 1 М). По каплям добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (65 мл, 631 ммоль, 1,3 экв.) и смесь перемешивали при 70 °С в течение 36 ч. Смесь охлаждали, твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовали из гексана с получением метил 6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-карбоксилата (124,8 г, выход 92%). ЖХМС: ИЭР(+)[М+Н]<sup>+</sup> = 272,25. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,54 (с, 1Н), 8,06 (д, *J* = 7,9 Гц, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 3,84 (с, 6Н), 3,48 (тд, *J* = 11,4, 2,0 Гц, 2Н), 1,90 (д, *J* = 10,7 Гц, 2Н), 1,46 (кд, *J* = 11,1, 4,5 Гц, 2Н).

Стадия 2: К раствору метил 6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-карбоксилата (40 г, 147,7 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (246 мл) добавляли моногидрат гидразина 65% масс. (88 мл, 1,18 моль, 8,0 экв.) и смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали, а затем несколько раз упаривали совместно с толуолом. Остаток высушивали в течение ночи при 50 °С и 5 мбар с получением 6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-карбогидразида (37,6 г, выход 89%). ЖХМС: ИЭР(+)[М+Н]<sup>+</sup> = 272,05. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,87 (с, 1Н), 8,40 (д, *J* = 7,8 Гц, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 6,84 (с, 1Н), 4,49 (с, 2Н), 3,91–3,78 (м, 2Н), 3,77–3,64 (м, 1Н), 3,58–3,39 (м, 2Н), 1,89 (д, *J* = 12,1 Гц, 2Н), 1,39 (кд, *J* = 10,7, 4,2 Гц, 2Н).

Стадия 3: К раствору монометил-1,4-циклогексикарбоксилата (31 г, 146 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (460 мл) добавляли ДИПЭА (70 мл, 399 ммоль, 3,0 экв.) и НАТУ (60,7 г, 159,6 ммоль, 1,2 экв.) с последующим добавлением порциями 6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-карбогидразида (37,6 г, 133 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1,5 ч. Реакцию гасили водой и льдом (600 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водным раствором KHSO<sub>4</sub>, водой, солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя ДХМ / MeOH (0–10%), с получением метил 4-(N<sup>1</sup>-{6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-карбонил}гидразинкарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (45 г, выход 72%). ЖХМС: ИЭР(+)[М+Н]<sup>+</sup> = 465,5. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,30 (с, 1Н), 9,51 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,29 (д, *J* = 7,9 Гц, 1Н), 6,90 (с, 1Н), 4,10 (д, *J* = 4,8 Гц, 1Н), 3,90–3,78 (м, 2Н), 3,78–3,66 (м, 1Н), 3,59 (с, 3Н), 3,55–3,38 (м, 2Н), 3,17 (д, *J* = 4,0 Гц, 2Н), 1,88 (д, *J* = 10,8 Гц, 2Н), 1,76 (с, 12Н), 1,49–1,30 (м, 2Н).

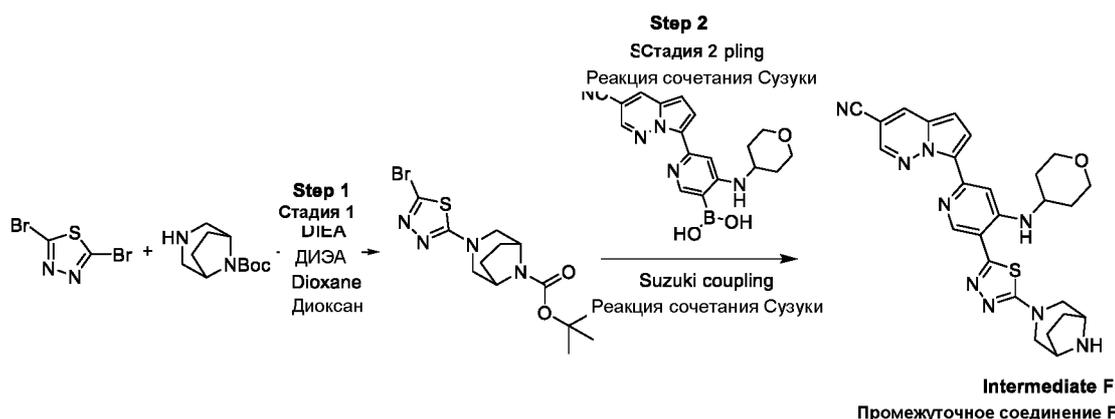
Стадия 4: К раствору метил 4-(N<sup>1</sup>-{6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-карбонил}гидразинкарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (45 г, 1 экв.) в ТГФ (0,06 М) добавляли по частям реагент Лавессона (1,5 экв.) при 40 °С при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов при 75 °С. По завершении летучие вещества выпаривали и остаток растворяли в ДХМ. Полученный раствор промывали водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и концентрировали при пониженном

давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией (EtOAc в ДХМ, от 0 до 10%) с получением метил 4-(5-{6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (15,6 г, выход 35%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>= 463,6. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,89 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,98–3,71 (м, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,52 (т, *J* = 10,1 Гц, 2H), 2,09–1,77 (м, 14H), 1,58–1,38 (м, 2H).

Стадия 5: Метил 4-(5-{6-хлор-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (5 г, 10,8 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (3,78 г, 14 ммоль, 1,3 экв.) и CsOAc (6,4 г, 32,4 ммоль, 3 экв.) растворяли безводным ТГФ (216 мл, 0,05 М). Раствор дегазировали аргоном в течение 15 мин и добавляли комплекс [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (2,22 г, 2,7 ммоль, 0,25 экв.). Сосуд высокого давления герметично закрывали и перемешивали при температуре 90 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ и MeOH. Растворители концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией (от 5 до 50%, АЦН в ДХМ) с получением метил 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (5,1 г, выход 80%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>= 570,69. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,86 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,81 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,79 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,86 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,04–3,81 (м, 3H), 3,67–3,45 (м, 5H), 2,21–2,08 (м, 2H), 2,07–1,80 (м, 12H), 1,60 (к, *J* = 10,1 Гц, 2H).

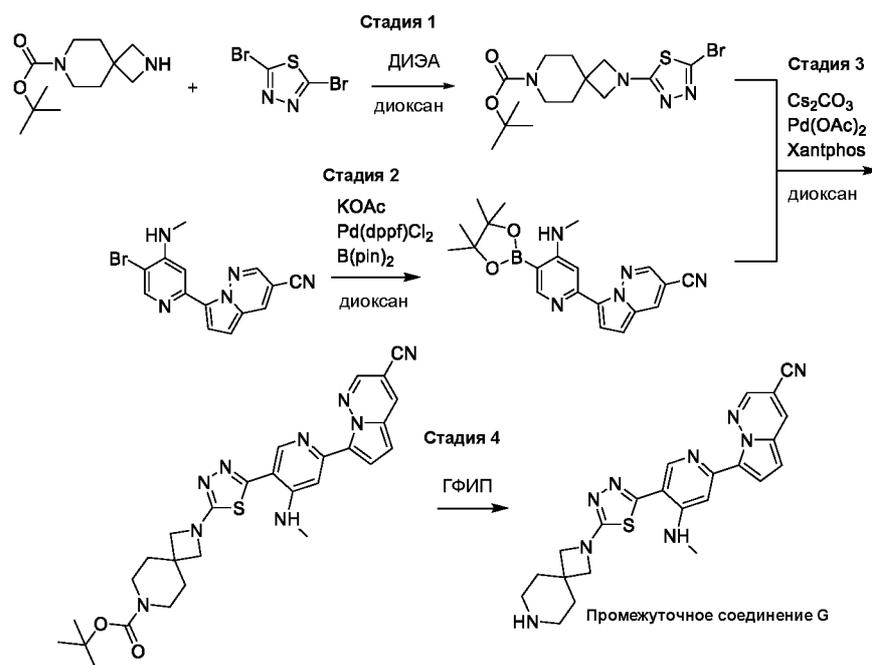
Стадия 6: К раствору метил 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (4,1 г, 7,2 ммоль, 1 экв.) в пиридине (72 мл, 0,1 М) добавляли йодид лития (9,73 г, 72 ммоль, 10 экв.) и полученную смесь перемешивали при 150 °С в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подкисляли эквимольным количеством разбавленного HCl. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (от 0 до 15%, IPA / ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, выход 30%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>=556,20. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,22 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,96 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,86 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,03 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,22 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,08 (с, 1H), 4,01–3,89 (м, 2H), 3,60 (т, *J* = 10,2 Гц, 2H), 2,16–1,78 (м, 14H), 1,75–1,56 (м, 2H).

**Промежуточное соединение F:** 7-[5-(5-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(оксан-4-иламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали по той же методике, что описана для промежуточного соединения Т, за исключением использования трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в качестве исходного материала вместо трет-бутил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата. ЖХМС  $C_{26}H_{27}N_9OS$  требуется: 513,2, обнаруж.:  $m/z = 514,3 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение G: 7-[5-(5-{2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



10

Стадия 1: Суспензию 2,5-дибром-1,3,4-тиадиазола (970 мг, 4,0 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (990 мг, 4,4 ммоль, 1,1 экв.) и ДИПЭА (1,038 мл, 4,6 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (15 мл, 0,21 М) перемешивали при 120 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии, элюируя гексаном / EtOAc, для получения требуемого соединения в виде желтого масла (1,54 г, выход 96%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>=391,3 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,83 (с, 4H), 3,31–3,21 (м, 4H), 1,75–1,62 (м, 4H), 1,39 (с, 9H).

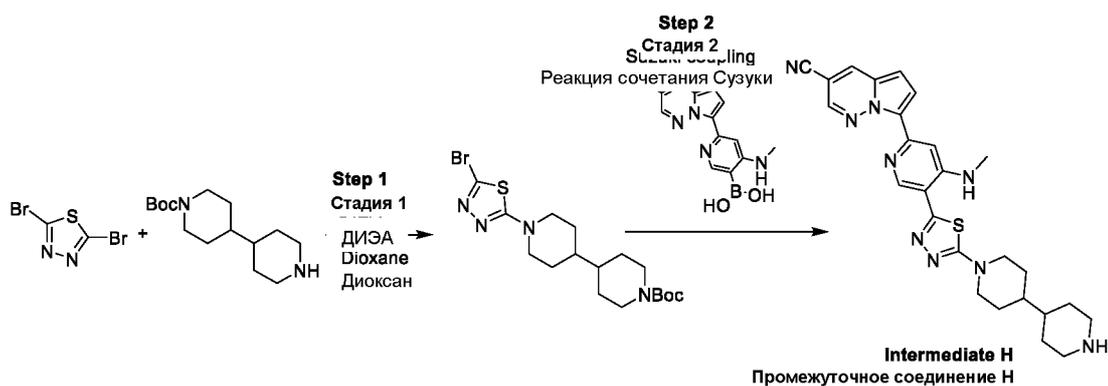
15

Стадия 2: 7-[5-бром-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (1,5 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (25 мл) в сосуде высокого давления с последующим добавлением бис(пинаколато)дибора (1,39 г, 5,49 ммоль, 1,2 экв.) и КОАс (0,89 г, 9,14 ммоль, 2,0 экв.). Раствор барботировали аргоном в течение 7 минут, добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (0,375 г, 0,46 ммоль, 0,1 экв.) с последующим дополнительным барботированием. Затем реакционную смесь перемещали в предварительно нагретую масляную баню и перемешивали при 90 °С в течение ночи. СВЭЖХ показала образование продукта. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали досуха. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: ИЭР(+)[M+N]<sup>+</sup>=294,2.

Стадия 3: К раствору трет-бутил 2-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,377 г, 2,57 ммоль, 1,0 экв.) и 7-[4-(метиламино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (1,0 г, 2 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (13 мл, 0,2 М) в сосуде высокого давления добавляли карбонат цезия (2,09 г, 6,42 ммоль, 2,5 экв.) и ацетат палладия (II) (0,115 г, 0,51 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение 7 мин с последующим добавлением Хантphos (0,59 г, 1,03 ммоль, 0,4 экв.). Раствор дегазировали аргоном в течение еще 3 мин, а затем перемешивали при 120 °С в течение ночи. ЖХМС показала образование продукта. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя ДХМ / MeOH (0–10%), с получением 0,415 г (выход 29%) требуемого продукта. ЖХМС: ИЭР(+)[M+N]<sup>+</sup>=558,8. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,83 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,73 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 4H), 3,06 (д, *J* = 4,8 Гц, 3H), 1,75 (т, *J* = 5,6 Гц, 4H), 1,40 (с, 9H).

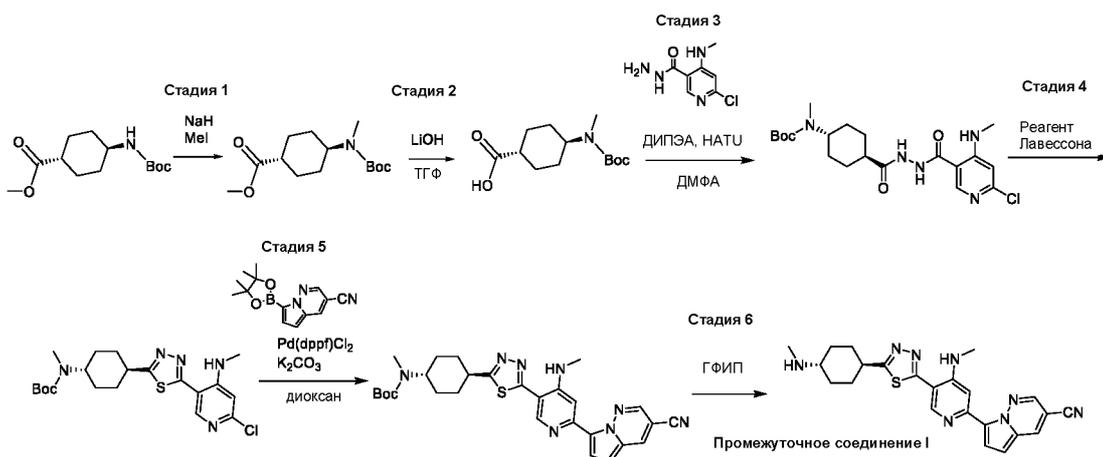
Стадия 4: Трет-бутил-2-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (0,2 г, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (1,13 мл, 30 экв.) в герметично закрытом реакторе и помещают в микроволновую печь на 2 часа при температуре 150 °С. СВЭЖХ показала полное удаление защитных групп исходного материала. Растворитель выпаривали досуха и твердое вещество растирали с Et<sub>2</sub>O для получения требуемого продукта 146 мг (выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[M+N]<sup>+</sup>= 458,08. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,83 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,86 (с, 4H), 3,06 (д, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,63 (т, *J* = 5,4 Гц, 4H), 1,87–1,60 (м, 4H).

**Промежуточное соединение Н: 7-(5-(5-([4,4'-бипиперидин]-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



Указанное в заголовке соединение синтезировали по тем же процедурам, что описаны для промежуточного соединения Т, за исключением использования трет-бутил[4,4'-бипиперидин]-1-карбоксилата в качестве исходного материала вместо трет-бутил-4,7-диазаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата. ЖХМС  $C_{26}H_{29}N_9S$  требуется: 499,2, обнаруж.:  $m/z = 500,4 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение I: 7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1г,4г)-4-(метиламино)циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



10

Стадия 1: Метил транс 4-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоксилат (3,0 г, 11,66 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (20 мл, 0,6 М) и охлаждали до 0 °С. Затем добавляли NaH (0,536 г, 13,99 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин добавляли метилйодид (1,09 мл, 17,49 ммоль, 1,5 экв.), затем охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ показала образование нового пятна, смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Неочищенный продукт очищали с помощью гексан : EtOAc с получением 1,4 г (выход 44%) требуемого продукта.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  3,58 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,25 (тт,  $J = 11,7, 3,6$  Гц, 1H), 1,94 (дт,  $J = 12,3, 2,6$  Гц, 2H), 1,60–1,41 (м, 4H), 1,38 (д,  $J = 1,6$  Гц, 12H).

20

Стадия 2: Метил (1г,4г)-4-[[трет-бутоксикарбонил](метиламино)циклогексан-1-карбоксилат (1,3 г, 4,79 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (18 мл, 0,27 М) с последующим

добавлением раствора LiOH (4,8 мл, 4,79 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем добавляли другую часть LiOH (2,4 мл, 2,39 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором KHSO<sub>4</sub> до pH < 5 и экстрагировали ДХМ для получения 1,18 г (выход 96%) требуемого продукта в виде свободной кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 3,90–3,52 (м, 1H) 2,65 (с, 3H), 2,13 (тт, *J* = 11,7, 3,6 Гц, 1H), 2,02–1,91 (м, 2H), 1,66–1,45 (м, 4H), 1,39 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H).

Стадия 3: К раствору 6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбогидразида (0,84 г, 0,7975 ммоль, 1,0 экв.) и (1*r*,4*r*)-4-{{(трет-бутокси) карбонил}амино}циклогексан-1-карбоновой кислоты (1,19 г, 4,61 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли ДИПЭА (2,2 мл, 12,56 ммоль, 3,0 экв.) и НАТУ (1,91 г, 5,02 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. СВЭЖХ показала массу требуемого продукта. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя ДХМ : MeOH (0–10%), с получением 1,18 г (выход 64%) требуемого продукта. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>=440,6. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,30 (с, 1H), 9,78 (с, 1H) 8,33 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 2,82 (д, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,13 (тт, *J* = 11,7, 3,6 Гц, 1H), 2,02–1,91 (м, 2H), 1,66–1,45 (м, 4H), 1,39 (д, *J* = 1,2 Гц, 12H).

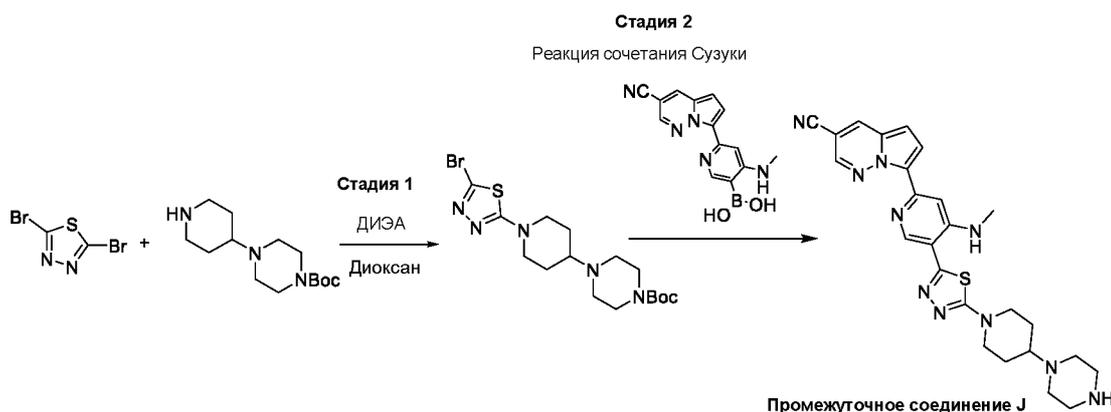
Стадия 4: К суспензии трет-бутил N-метил-N-[(1*r*,4*r*)-4-{N'-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбонил]гидразинкарбонил}циклогексил]карбамата (1,18 г, 2,68 ммоль, 1,0 экв.) в сухом толуоле (50 мл, 0,05 М) добавляли реагент Лавессона (1,20 г, 2,95 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 часа, а затем гасили водой, промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали ДХМ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ДХМ / MeOH) с получением 0,7 г (выход 60%) требуемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>=438,6. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,66 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,25–3,09 (м, 1H), 2,98 (д, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,21 (д, *J* = 10,3 Гц, 2H), 1,69 (д, *J* = 7,4 Гц, 6H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 5: К раствору трет-бутил N-метил-N-[(1*r*,4*r*)-4-{5-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклогексил]карбамата (0,7 г, 1,6 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила (0,6 г, 2,23 ммоль, 1,4 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,328 г, 0,4 ммоль, 0,25 экв.) в безводном диоксане (30 мл) добавляли 2М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 мл, 3,2 ммоль, 2,0 экв.). Раствор дегазировали аргоном в течение 2–3 мин, а затем нагревали до 120 °С и перемешивали в течение ночи. СВЭЖХ показала полное превращение исходного вещества. Полученный раствор разбавляли MeOH, фильтровали через слой целита и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали хроматографией, элюируя ДХМ : MeOH (0–10%), с получением 0,7 г (выход 80%) требуемого продукта.

ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>=546,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,85 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,74 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,71–8,58 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,24–3,15 (м, 1H), 3,09 (д, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,30–2,12 (м, 2H), 1,76–1,53 (м, 6H), 1,42 (с, 9H).

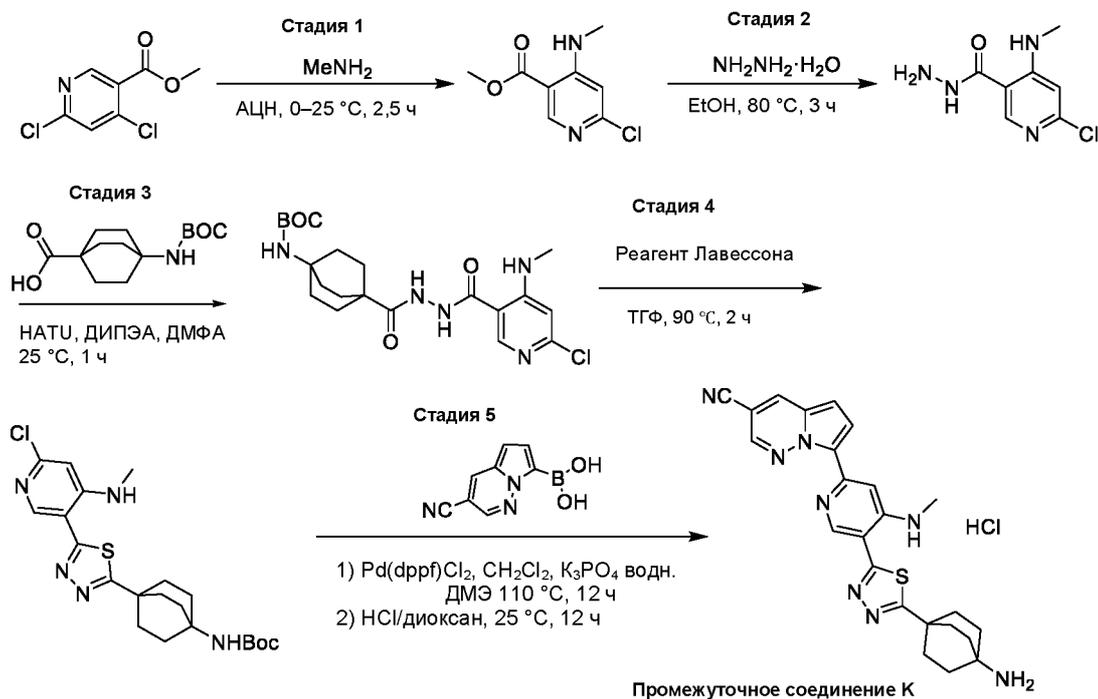
- 5 Стадия 6: Трет-бутил N-метил-N-[(1*r*,4*r*)-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклогексил]карбамат (0,67 г, 1,23 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в гексафтор-2-пропаноле (4,0 мл, 30,0 экв.) в реакторе с закрытым тиглем и помещали в микроволновую печь в течение 2 ч при 150 °С. СВЭЖХ показала полное удаление защитных групп исходного материала. Растворитель
- 10 выпаривали досуха с получением требуемого продукта 0,54 г (выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>=444,97. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,84 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,73 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,68–8,47 (м, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,20–3,10 (м, 1H), 3,09 (д, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,36–2,26 (м, 4H), 2,20–2,08 (м, 2H), 2,07–1,96 (м, 2H), 1,70–1,49 (м, 3H), 1,33–1,11 (м, 2H).

- 15 **Промежуточное соединение J: 7-[4-(метиламино)-5-{5-[4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**



- 20 Указанное в заголовке соединение синтезировали по тем же процедурам, что описаны для промежуточного соединения Т, за исключением использования трет-бутил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата в качестве исходного материала вместо трет-бутил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата. ЖХМС C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>10</sub>S требуется: 500,2, обнаруж.: *m/z* = 501,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение К: 7-(5-(5-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**



5 Стадия 1: К раствору метил-4,6-дихлорникотината (95,0 г, 461 ммоль, 1,00 экв.) в АЦН (1000 мл) медленно при 0 °С добавляли метиламин (288 г, 2,32 моль, чистота 25%, 5,03 экв.), смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч, а затем при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом (500 мл \* 3), объединенные органические слои промывали солевым

10 раствором (500 мл \* 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1–10 : 1, R<sub>f</sub> = 30). Требуемый продукт (39,0 г, 184 ммоль, выход 40,0%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 201,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Стадия 2: К раствору метил-6-хлор-4-(метиламино)никотината (39,0 г, 184 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (300 мл) добавляли NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (86,6 г, 1,47 моль, 84,1 мл, 7,97 экв.), смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и экстрагировали этилацетатом (500 мл \* 4). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (500 мл \* 4), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением

20 неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром / этилацетатом = 15 : 1 (600 мл). Требуемый продукт (27,0 г, 120 ммоль, выход 65,2%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 201,2 (M+H)<sup>+</sup>

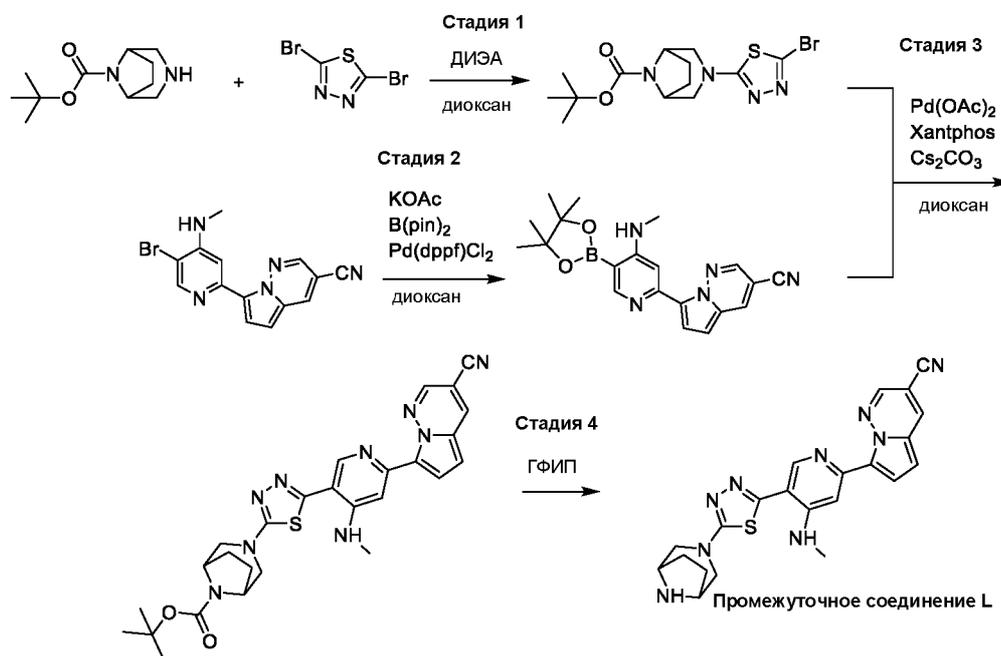
25 Стадия 3: К раствору 6-хлор-4-(метиламино)никотиногидразида (8,00 г, 35,6 ммоль, 1,00 экв.) и 4-(((11-метил)(11-оксиданил)боранил)амино)бицикло[2.2.2]октана-1-карбоновой кислоты (10,5 г, 39,2 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли ДИЭА

(13,8 г, 107 ммоль, 18,6 мл, 3,00 экв.) и НАТУ (16,2 г, 42,8 ммоль, 1,20 экв.) при 25 °С, смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл \* 3), объединенный органический слой промывали водой (100 мл \* 3), соевым раствором (200 мл), сушили и концентрировали с  
 5 получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Требуемый продукт (15,0 г, 32,0 ммоль, выход 89,7%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 452,4 (M+H)^+$

Стадия 4: К раствору N'-(4-(((11-метил)(11-оксиданил)боранил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонил)-6-хлор-4-  
 10 (метиламино)никотиногидразида (15,0 г, 32,0 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (300 мл) добавляли реагент Лавессона (14,2 г, 35,2 ммоль, 1,10 экв.), смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Требуемый продукт (4,30 г, 9,33 ммоль, выход 29,1%) получали в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС:  
 15  $m/z = 450,3 (M+H)^+$

Стадия 5: К раствору трет-бутил (4-(5-(6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-  
 тиadiaзол-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил) карбамата (3,80 г, 8,44 ммоль, 1,00 экв.), (3-  
 цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил) бороновой кислоты (2,37 г, 12,67 ммоль, 1,50 экв.) и  
 20  $K_3PO_4$  (2 М, 8,44 мл, 2,00 экв.) в ДМЭ (4,00 мл) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (689 мг, 844 мкмоль, 0,10 экв.) в атмосфере  $N_2$ . Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали ДХМ (80,0 мл \* 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный  
 25 продукт очищали колоночной хроматографией ( $SiO_2$ , петролейный эфир / этилацетат = 10 / 1 до ДХМ / этилацетат = 1 / 1) с получением остатка. Остаток и смесь HCl / диоксан (4 М, 4,00 мл, 4,53 экв.) в диоксане (20 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток в EtOAc (20,0 мл) нагревали до 90 °С в течение 30 минут и трижды фильтровали, получая 7-(5-(5-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-  
 30 ил)-1,3,4-тиadiaзол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (1,67 г, 3,22 ммоль, выход 33,7%, HCl) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС:  $m/z = 557,2$

**Промежуточное соединение L:** 7-[5-(5-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

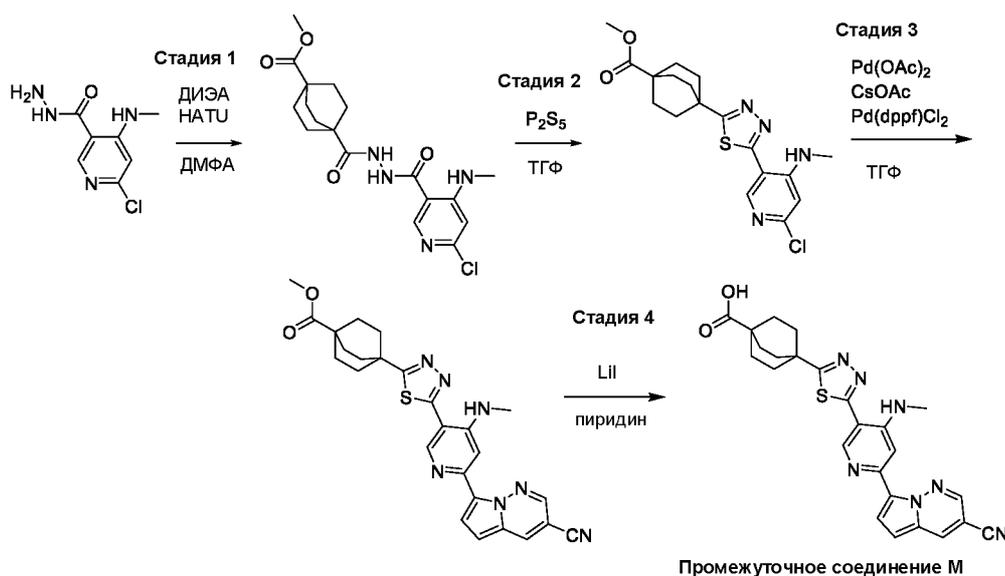


- 5 Стадия 1: Перемешиваемую суспензию 2,5-дибром-1,3,4-тиадиазола (1,05 г, 4,31 ммоль, 1,0 экв.), 8-Вос-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (1,005 г, 4,73 ммоль, 1,1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (1,125 мл, 6,46 ммоль, 1,5 экв.) в безводном диоксане (21,53 мл, 0,2 М) нагревали при 120 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ и органическую фазу концентрировали на силикагеле.
- 10 Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией с использованием градиента EtOAc / гексан с получением 7-[5-бром-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила в виде масла желтого цвета (0,819 г, 2,18 ммоль, 71%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 337,3. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,37 (с, 2H), 3,72–3,26 (м, 4H), 2,03 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,50 (д, J = 0,8 Гц, 9H).
- 15 Стадия 2: 7-[4-(метиламино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (1,5 г, 4,57 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (25 мл, 0,18 М) в реакторе высокого давления с последующим добавлением бис(пинаколато)дибора (1,39 г, 5,49 ммоль, 1,2 экв.) и KOAc (1,39 г, 14,17 ммоль, 3,1 экв.). Раствор барботировали в течение нескольких минут аргоном и добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (0,373 г, 0,46 ммоль, 0,1 экв.) с последующим повторным барботированием. Затем реакционную смесь перемещали в предварительно нагретую масляную баню и перемешивали при 90 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали досуха. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.
- 20 Стадия 3: К раствору 7-[4-(метиламино)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (0,58 г, 1,55 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил 3-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,638 г, 1,70 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (40 мл, 0,04М) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,26 г,
- 25

3,86 ммоль, 2,5 экв.) и Xantphos (0,358 г, 0,62 ммоль, 0,4 экв.). Реакционную смесь барботировали аргоном в течение нескольких минут с последующим добавлением Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,069 г, 0,31 ммоль, 0,2 экв.). Раствор дегазировали аргоном в течение 2–3 мин, а затем перемешивали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью ФХ, элюируя ДХМ / MeOH (0–10%). Основную фракцию очищали с помощью рTLC, элюируя ДХМ / MeOH (0–10%), и, наконец, растирали с Et<sub>2</sub>O для получения 0,190 г (выход 23%) требуемого продукта. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 544,77. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,83 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,51–8,43 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,67 (д, *J* = 11,8 Гц, 2H), 3,37 (д, 2H), 3,06 (д, *J* = 4,9 Гц, 3H), 1,91 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 1,75 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 4: К трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (0,120 г, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (0,7 мл, 30 экв.) в сосуд высокого давления и нагревали в микроволновой печи в течение 2,5 ч при 150 °С. Растворитель выпаривали досуха и растирали с Et<sub>2</sub>O, получая 0,080 г (выход 82%) указанного в заголовке соединения. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 444,05. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,83 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,52–8,44 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,61–3,46 (м, 4H), 3,29 (с, 3H), 3,06 (м, 3H), 1,70 (дд, *J* = 9,8, 6,7 Гц, 4H).

**Промежуточное соединение М: 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]гидрохлорид циклогексан-1-гидрохлорид карбоновой кислоты**



Стадия 1: К раствору 6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбогидразида (10,0 г, 49,84 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (11,63 г, 54,83 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (175 мл, 0,285 М) добавляли ДИПЭА (149,53 ммоль, 26 мл, 3,0 экв.) и НАТУ (22,74 г, 59,81 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при

25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили смесью вода / лед (600 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водным раствором KHSO<sub>4</sub>, водой, соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

После выпаривания летучих веществ неочищенный продукт очищали колоночной

5 хроматографией (ДХМ / MeOH) с получением метил 4-{N'-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбонил]гидразинкарбонил}бицикло-[2.2.2]октан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (15,6 г, выход 79%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 395,62. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ: 10,23 (1H, с), 9,48 (1H, с), 8,35 (1H, с), 8,14 (1H, уш. к, *J* 5,1), 6,66 (1H, с), 3,59 (3H, с), 2,82 (3H, д, *J* 4,9), 1,76 (12H, м).

10 Стадия 2: Метил-4-{N'-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбонил]гидразинкарбонил}бицикло-[2.2.2]октан-1-карбоксилат (5,0 г, 12,66 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (250 мл, 0,05 М) в атмосфере аргона. Раствор нагревали до 40 °С и при интенсивном перемешивании порциями добавляли P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (4,22 г, 18,99 ммоль, 1,5 экв.). Затем полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч с обратным холодильником (управляемым с помощью СВЭЖХ). После завершения летучие вещества выпаривали.

15 Остаток растворяли в ДХМ и промывали насыщ. раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Водный слой удаляли через делительную воронку, органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали ФХ (ДХМ / ЭА) с получением 4-{5-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклогексан-1-карбоксилата (2,66 г, выход 53%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 393,4. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ: 8,66 (1H, уш. к, *J* 5,2), 8,38 (1H, с), 6,82 (1H, с), 3,61 (3H, с), 2,97 (3H, д, *J* 4,9), 2,05–1,94 (6H, м), 1,94–1,82 (6H, м).

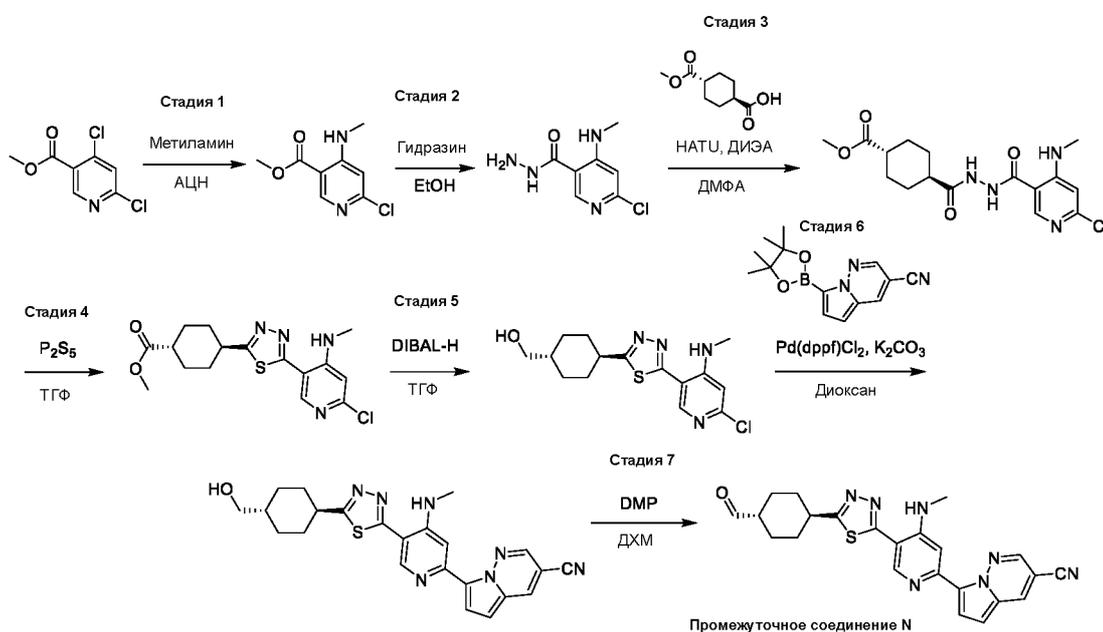
25 Стадия 3: В продуваемую аргоном колбу, содержащую метил 4-{5-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклогексан-1-карбоксилат (4,04 г, 10,9 ммоль, 1,0 экв.), ацетат цезия (5,2 г, 27,2 ммоль, 2,5 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (1,74 г, 2,2 ммоль, 0,2 экв.) в ТГФ (218 мл, 0,05 М) добавляли 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (4,401 г, 16,35 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 85 °С в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, концентрировали в вакууме, повторно растворяли в дихлорметане и наносили на силикагель. Полученное твердое вещество очищали флэш-хроматографией (градиент ацетонитрила в ДХМ от 0 до 10%) с получением метил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклогексан-1-карбоксилата в виде желтого кристаллического твердого вещества (2,9 г, выход 56%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 474,60. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ: 8,83 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,62 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 8,22–8,12 (м, 1H), 7,87 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,19 (с, 1H), 3,08 (д, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,42 (д, *J* = 11,7 Гц, 1H), 2,19 (д, *J* = 10,3 Гц, 2H), 2,03 (д, *J* = 10,7 Гц, 2H), 1,59 (к, *J* = 12,3, 11,2 Гц, 4H).

35 Стадия 4: К раствору метил 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклогексан-1-карбоксилата (2,9 г, 40 6,1 ммоль, 1,0 экв.) в сухом пиридине (61,2 мл, 0,1 М) добавляли йодид лития (8,3 г,

61,2 ммоль, 10 экв.) и полученную смесь перемешивали при 150 °С до завершения (с использованием контроля СВЭЖХ, 24–48 ч). Затем полученную смесь подкисляли эквимольным количеством разбавленной HCl. Полученное твердое вещество очищали колоночной хроматографией (градиент 2-пропанола в ДХМ от 0 до 20%) с получением целевого соединения в виде желтого твердого вещества (3,1 г, выход 95%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 460,23. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ: 12,17 (с, 1H), 9,59 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 8,99 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,86 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,15 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,24 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,22 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,40–2,28 (м, 1H), 2,21 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 2,04 (с, 2H), 1,72–1,46 (м, 4H).

10

**Промежуточное соединение N: 7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1г,4г)-4-формилциклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



Стадия 1: К раствору метил-4,6-дихлорникотината (99,0 г, 481 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (990 мл, 0,49 М) медленно добавляли 40% масс. метиламина (208 мл, 2403 ммоль, 5,0 экв.) медленно при –5 °С, смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, а затем при 25 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (гексан / EtOAc, от 0 до 50%), получая метил-6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбоксилат в виде белого твердого вещества (65,3 г, выход 68%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 202,2. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,50 (с, 1H), 8,04 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,83 (3 H, s), 2,88 (д, J = 5,0 Гц, 3H).

Стадия 2: К раствору метил-6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбоксилата (43 г, 0,21 моль, 1 экв.) в EtOH (358 мл, 0,6 М) добавляли гидрат гидразина (129 мл, 1,68 моль,

8,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 часов (применяли контроль СВЭЖХ). После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и несколько раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-4-

5 (метиламино)пиридин-3-карбогидразида в виде белого кристаллического твердого вещества (34,4 г, выход 79%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 200,95. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,81 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 2,82 (д, J = 5,0 Гц, 3H).

Стадия 3: К раствору 6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбогидразида (12,0 г, 59,81 ммоль, 1,0 экв.) и монометилтранс-1,4-циклогександикарбоксилата (12,25 г, 65,79 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (150 мл) добавляли ДИПЭА (179,43 ммоль, 32 мл, 3,0 экв.) и НАТУ (27,29 г, 71,77 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа, затем гасили водой, добавляли солевой раствор и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя

15 смесью ДХМ / MeOH (0–10%), с получением метил (1г,4г)-4-{N'-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбонил]гидразинкарбонил}циклогексан-1-карбоксилата (15,5 г, выход 70%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 367,46. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,31 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,12 (к, J = 4,9 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,33 (с, 2H), 2,82 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 2,40–2,16 (м, 2H), 2,02–1,91 (м, 2H), 1,82 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,55–

20 1,25 (м, 4H).

Стадия 4: К раствору метил (1г,4г)-4-{N'-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбонил]гидразинкарбонил}циклогексан-1-карбоксилата (11,35 г, 30,77 ммоль, 1 экв.) в безводном ТГФ (1000 мл, 0,03 М) добавляли пентасульфид фосфора (8,9 г, 40,01 ммоль, 1,3 экв.) при 20 °С. Полученную смесь выдерживали 3 часа при температуре 50 °С.

25 Реакционную смесь фильтровали, промывали ТГФ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан / ЭА) с получением метил (1г,4г)-4-{5-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазола-2-ил}циклогексан-1-карбоксилата (4,46 г, 40%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 367,48. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,65 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,21

30 (тд, J = 11,4 Гц, 3,5 Гц, 1H), 2,98 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 2,48–2,37 (м, 1H), 2,22–1,96 (м, 4H), 1,72–1,45 (м, 4H).

Стадия 5: Раствор метил (1г,4г)-4-{5-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклогексан-1-карбоксилата (4,26 г, 11,61 ммоль, 1 экв.) в безводном ТГФ (180,0 мл, 0,06 М) охлаждали до –15 °С в атмосфере аргона и обрабатывали DIBAL-H (35 мл 1,0 М раствора в ТГФ, 34,8 ммоль, 3,0 экв.). Через 30 минут охлаждающую баню убрали и смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали ее в течение 1 часа. По истечении этого времени реакцию гасили добавлением MeOH (30 мл), энергично перемешивали в течение 20 минут с последующим добавлением насыщенного водного раствора сегнетовой соли. Полученную смесь экстрагировали ДХМ.

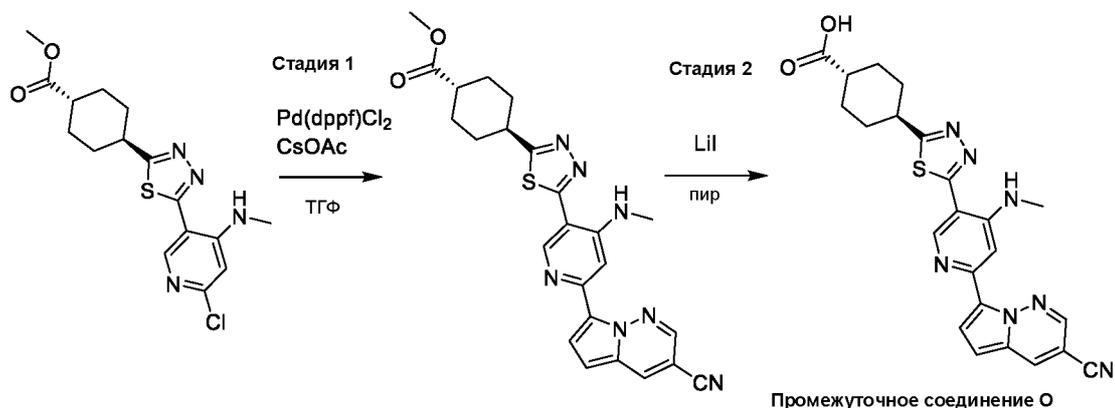
40 Объединенные органические слои промывали разбавленным раствором KHSO<sub>4</sub>, водой,

солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ДХМ / АЦН) с получением [(1*r*,4*r*)-4-{5-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклогексил]метанола (3,0 г, 8,85 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-  
5 б]пиридазин-3-карбонитрила (3,19 г, выход 81%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 339,48. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,66 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,46 (т, *J* = 5,3 Гц, 1H), 3,26 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,14 (тт, *J* = 11,9 Гц, 3,6 Гц, 1H), 2,97 (д, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,22–2,10 (м, 2H), 1,92–1,80 (м, 2H), 1,64–1,36 (м, 3H), 1,26–1,00 (м, 2H).

Стадия 6: К раствору [(1*r*,4*r*)-4-{5-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-  
10 тиадиазол-2-ил}циклогексил]метанола (3,0 г, 8,85 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрила (3,4 г, 12,4 ммоль, 1,4 экв) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,82 г, 2,21 ммоль, 0,25 экв) в безводном диоксане (130 мл, 0,07 М), добавляли 2М водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9 мл, 17,71 ммоль, 2,0 экв.). Смесь дегазировали аргоном в течение 30 минут, а затем перемешивали при 120 °С в течение  
15 25 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через слой целита, промывали смесью ДХМ / MeOH (1 : 1) и концентрировали в вакууме. Остаток дважды очищали колоночной хроматографией (ДХМ / АЦН и ДХМ / IPA соответственно) с  
20 получением 7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрила (2,35 г, выход 60%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 446,38. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,84 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,73 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,64 (д, *J* = 9,7 Гц, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,47 (т, *J* = 5,3 Гц, 1H), 3,27 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,22–3,11 (м, 1H), 3,09 (д, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,23–2,13 (м, 2H), 1,93–1,83 (м, 2H), 1,66–1,39 (м, 3H), 1,26–  
1,00 (м, 4H).

Стадия 7: К раствору 7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-(гидроксиметил)циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-  
б]пиридазин-3-карбонитрила (2,35 г, 5,27 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1,3 л, 0,004 М) добавляли  
периодинан Десса-Мартина (2,91 г, 6,86 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при  
комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили 20%-ным водным раствором  
30 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, насыщали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и перемешивали до тех пор, пока водный слой не стал прозрачным. Последний экстрагировали ДХМ. Объединенные органические  
слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали  
растированием со смесью ДХМ / Et<sub>2</sub>O (1 : 1) с получением указанного в заголовке  
соединения (1,83 г, выход 78%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 444,22. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  
35 ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,63 (уш, д, *J* = 1,1 Гц, 1H), 8,84 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,74 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,65 (к, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,19 (ддт, *J* = 11,7 Гц, 7,0 Гц, 3,6 Гц, 1H), 3,09 (д, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,41 (ддт, *J* = 12,2 Гц, 7,3 Гц, 3,7 Гц, 1H), 2,29–2,18 (м, 2H), 2,14–2,02 (м, 2H), 1,75–1,55 (м, 2H), 1,51–  
1,31 (м, 2H).

**Промежуточное соединение О:** 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота



5 Стадия 1: В продуваемую аргоном колбу, содержащую метил 4-{5-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклогексан-1-карбоксилат (4 г, 10,9 ммоль, 1 экв.), CsOAc (5,3 г, 27,3 ммоль, 2,5 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (1,74 г, 2,18 ммоль, 0,2 экв.) в ТГФ (218 мл, 0,05 М) добавляли 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (4,4 г, 16,35 ммоль, 1,5 экв.).

10 Смесь перемешивали при 85 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме, растворяли в ДХМ и адсорбировали на силикагеле. Данное твердое вещество очищали флэш-хроматографией (от 0 до 10% АЦН в ДХМ) с

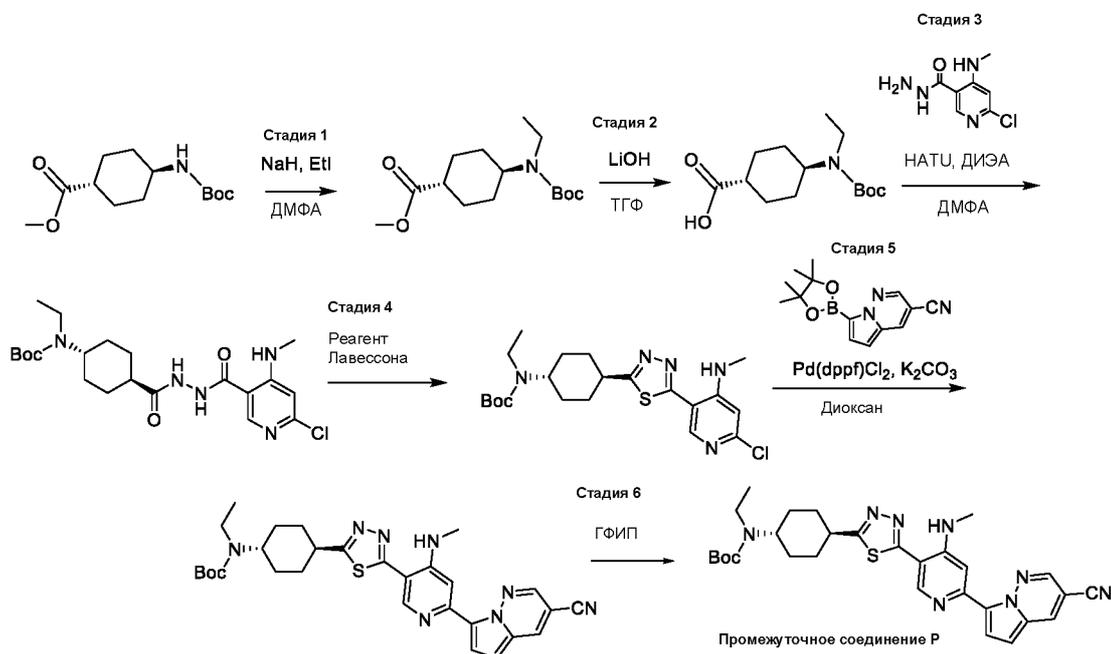
15 получением требуемого соединения в виде желтого кристаллического твердого вещества (2,9 г, выход 56%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 474,60. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ: 8,83 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,62 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 8,22–8,12 (м, 1H), 7,87 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,19 (с, 1H), 3,08 (д, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,42 (д, *J* = 11,7 Гц, 1H), 2,19 (д, *J* = 10,3 Гц, 2H), 2,03 (д, *J* = 10,7 Гц, 2H), 1,59 (к, *J* = 12,3, 11,2 Гц, 4H).

20 Стадия 2: К раствору метила 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазола добавляли 2-ил]циклогексан-1-карбоксилат (2,9 г, 6,12 ммоль, 1 экв.) в сухом пиридине (61 мл, 0,1 М), йодид лития (8,27 г, 61,18 ммоль, 10 экв.) и полученную смесь перемешивали при 150 °С в течение 24 часов. Полученную смесь подкисляли эквимольным количеством разбавленной HCl.

25 Полученное твердое вещество отфильтровывали и очищали флэш-хроматографией (от 0 до 20% 2-пропанола в ДХМ) с получением требуемого соединения в виде желтого твердого вещества (2,5 г, выход 89%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 460,23. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ: 12,17 (с, 1H), 9,59 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 8,99 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,86 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,15 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,24 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,22 (д, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,40–2,28 (м, 1H), 2,21 (д, *J* = 11,8 Гц, 2H), 2,04 (с, 2H),

30 1,72–1,46 (м, 4H).

**Промежуточное соединение Р: 7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-(этиламино)циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**



5 Стадия 1: К раствору метилтранс-4-(трет-  
 бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоксилата (2,0 г, 7,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА  
 (25 мл, 0,46 М), охлажденному до 0 °С, добавляли NaH (0,357 г, 9,32 ммоль, 1,2 экв) и  
 полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. После этого добавляли  
 этилиодид (0,937 мл, 11,66 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при  
 10 комнатной температуре в течение ночи. Затем ДМФА азеотропно удаляли выпариванием  
 с PhMe (3 x 100 мл). К оставшемуся твердому веществу добавляли 50 мл насыщенного  
 водного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Полученную смесь переносили в делительную воронку и  
 экстрагировали Et<sub>2</sub>O (4 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и  
 концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией  
 15 (гексан / EtOAc, градиент от 0% до 20%) с получением метил (1*r*,4*r*)-4-[(трет-  
 бутокси)карбонил](этил)амино}циклогексан-1-карбоксилата в виде желтоватого вязкого  
 масла (1,883 г, выход 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 3,63 (с, 3H), 3,07 (к, *J* = 7,1 Гц,  
 2H), 2,26 (т, *J* = 11,9 Гц, 1H), 1,94 (д, *J* = 12,5 Гц, 2H), 1,55 (д, *J* = 27,9 Гц, 4H), 1,39 (д, *J* =  
 1,7 Гц, 12H), 1,02 (т, *J* = 6,8 Гц, 3H).

20 Стадия 2: К раствору метил (1*r*,4*r*)-4-[(трет-  
 бутокси)карбонил](этил)амино}циклогексан-1-карбоксилата (1,88 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.) в  
 смесь ТГФ (15 мл, 0,44 М) и воды (3,0 мл, 2,41 М) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (0,57 г,  
 13,2 ммоль, 2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в  
 течение ночи. После того как ЯМР показал полное потребление субстрата, ТГФ удаляли в  
 25 вакууме и полученный водный раствор подкисляли 10%-ным раствором NaHSO<sub>4</sub> до pH 5.  
 Полученную суспензию затем экстрагировали EtOAc (4 x 25 мл). Объединенные  
 органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме, получая (1*r*,4*r*)-4-

{[(трет-бутоксикарбонил](этил)амино}циклогексан-1-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (1,566 г, выход 87%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  12,08 (с, 1H), 3,07 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 2,13 (тт,  $J = 11,9, 3,4$  Гц, 1H), 1,93 (дт,  $J = 9,2, 2,8$  Гц, 2H), 1,52 (дд,  $J = 28,7, 16,5$  Гц, 4H), 1,39 (с, 9H), 1,33 (дд,  $J = 12,4, 3,8$  Гц, 1H), 1,02 (т,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

5 Стадия 3: К раствору (1г,4г)-4-{[(трет-бутоксикарбонил](этил)амино}циклогексан-1-карбоновой кислоты (1,57 г, 5,77 ммоль, 1,00 экв.) в безводном ДМФА (15 мл, 0,38 М) добавляли ДИПЭА (3,0 мл, 17,3 ммоль, 3,00 экв.) и НАТУ (3,29 г, 8,65 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 30 минут и добавляли 6-хлор-4-

10 (метиламино)пиридин-3-карбогидразид (1,216 г, 6,06 ммоль, 1,05 экв.). Через 2 часа при комнатной температуре реакцию гасили соевым раствором и экстрагировали EtOAc (5 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (ДХМ / MeOH, градиент от 0 до 3%) с получением требуемого продукта в виде светло-

15 коричневого твердого вещества (1,87 г, выход 71%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H] $^+$ =454,4.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  10,31 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,12 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,13–3,06 (м, 2H), 2,83 (д,  $J = 4,9$  Гц, 3H), 2,23 (дд,  $J = 14,7, 4,0$  Гц, 1H), 1,85 (д,  $J = 11,3$  Гц, 2H), 1,69–1,46 (м, 5H), 1,41 (с, 9H), 1,04 (т,  $J = 6,8$  Гц, 3H).

Стадия 4: К раствору трет-бутил-N-этил-N-[(1г,4г)-4-{N'-[6-хлор-4-

20 (метиламино)пиридин-3-карбонил]гидразинкарбонил}циклогексил]карбамата (1,87 г, 4,11 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (100 мл, 0,04 М) добавляли реагент Ловессона (1,83 г, 4,52 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли в вакууме, остаток растворяли в 50 мл ДХМ, промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу экстрагировали ДХМ

25 (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали двухколоночной хроматографией (ДХМ / MeOH, градиент от 0 до 4% и гексан / EtOAc, градиент от 0 до 40%) с получением

30 трет-бутил-N-этил-N-[(1г,4г)-4-{5-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклогексил]карбамата в виде белого пенистого твердого вещества (0,794 г, выход 43%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H] $^+$ =452,5.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  8,66 (д,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,39 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,82 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 3,16 (т,  $J = 12,0$  Гц, 3H), 2,98 (д,  $J = 4,9$  Гц, 3H), 2,24–2,14 (м, 2H), 1,69 (д,  $J = 20,3$  Гц, 7H), 1,41 (д,  $J = 2,0$  Гц, 9H), 1,12–1,01 (м, 3H).

Стадия 5: Суспензию трет-бутила N-этил-N-[(1г,4г)-4-{5-[6-хлор-4-

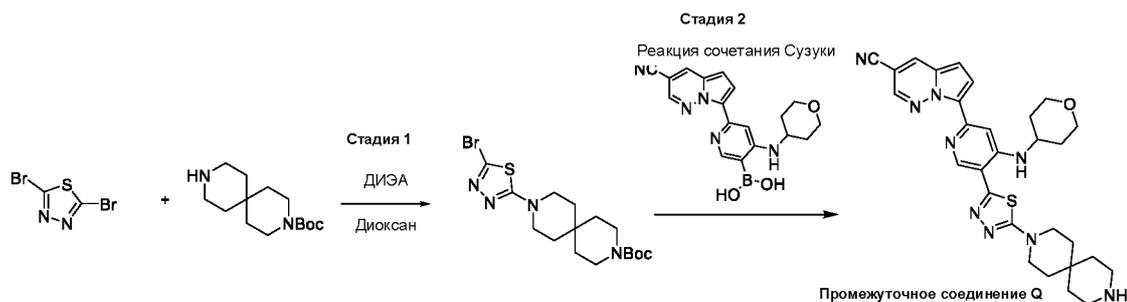
35 (метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}циклогексил]карбамата (0,794 г, 1,76 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (0,662 г, 2,46 ммоль, 1,4 экв),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,36 г, 0,44 ммоль, 0,25 экв),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,485 г, 3,5 ммоль, 2,0 экв) в безводном диоксане (25 мл, 0,07 М) дегазировали аргоном в течение 2–3 мин и перемешивали при 120 °С в течение

40 ночи. После полного превращения исходного материала реакционную смесь разбавляли MeOH, фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный

продукт очищали ФХ (ДХМ / АЦН, градиент от 0 до 40%) с получением трет-бутил-N-этил-N-[(1r,4r)-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклогексил]карбамата в виде желтого твердого вещества (0,676 г, выход 69%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>=559,85. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,85 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,74 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,63 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,88 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 3,26–3,12 (м, 3H), 3,09 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 2,21 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 1,83–1,57 (м, 6H), 1,42 (с, 9H), 1,12–1,02 (м, 3H).

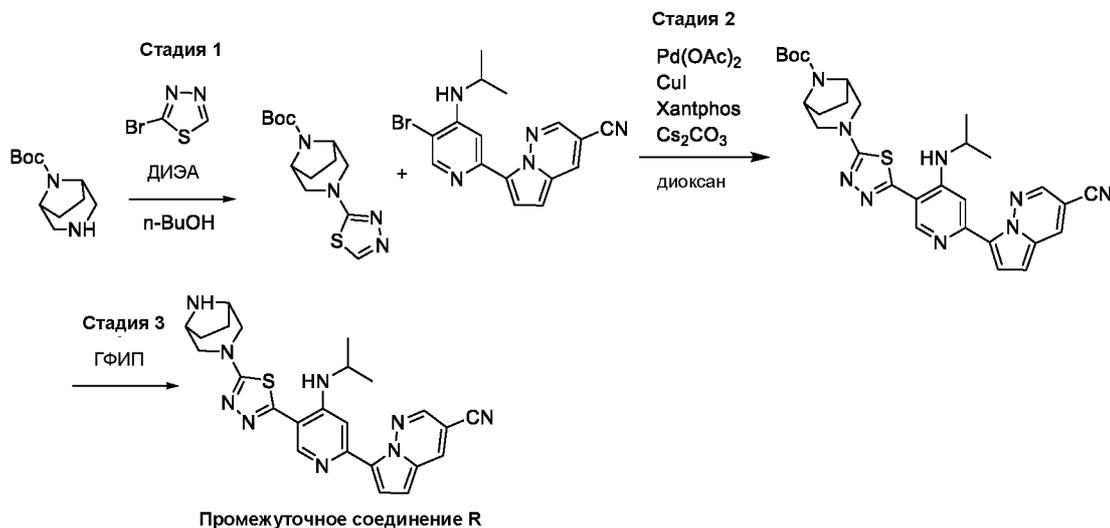
Стадия 6: Трет-бутил N-этил-N-[(1r,4r)-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклогексил]карбамат (0,676 г, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (3,185 мл, 25 экв.) и перемешивали при 150 °С в течение 8 часов. После полного расходования исходного материала реакционную смесь несколько раз упаривали с ДХМ для удаления следов ГФИП. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (ДХМ / MeOH, градиент от 0 до 30%) с получением указанного в заголовке соединения в виде темно-желтого твердого вещества (0,350 г, выход 63%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>=459,03. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,65 (с, 2H), 8,17 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,17 (с, 2H), 3,09 (д, J = 4,7 Гц, 3H), 2,71–2,56 (м, 3H), 2,16 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 2,04 (т, J = 11,7 Гц, 2H), 1,60 (к, J = 12,4 Гц, 3H), 1,32–1,13 (м, 5H), 1,04 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 0,82–0,71 (м, 1H).

**Промежуточное соединение Q:** 7-[5-(5-{3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(оксан-4-иламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил



Синтезировали по тем же процедурам, что и для промежуточного соединения Т, за исключением того, что вместо трет-бутил-4,7-диазаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата исходного материала использовали трет-бутил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат. ЖХМС C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>9</sub>OS требуется: 555,3, обнаруж.: m/z = 556,3 [M+H]<sup>+</sup>.

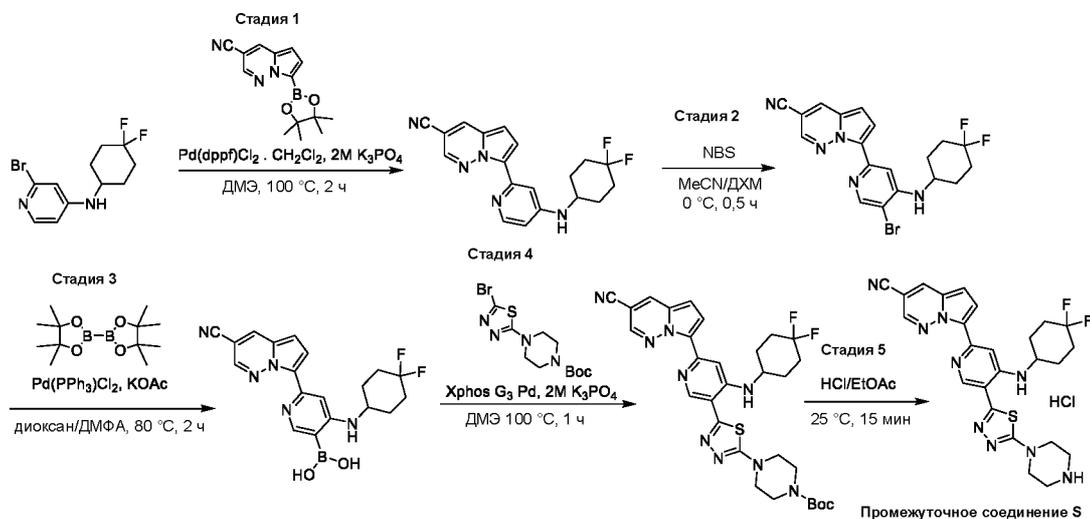
**Промежуточное соединение R:** 7-[5-(5-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил



5 Указанное в заголовке соединение синтезировали по той же методике, что описана для промежуточного соединения L, за исключением использования 7-{5-бром-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила в качестве исходного материала вместо 7-[5-бром-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 472,20. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,82 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,71 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,56 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,83 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,91 (г, *J* = 6,5 Гц, 1H), 3,60–3,44 (м, 4H), 3,32–3,24 (м, 3H), 1,69 (дд, *J* = 10,0, 6,9 Гц, 4H), 1,34 (д, *J* = 6,3 Гц, 6H).

**Промежуточное соединение S:** 7-(4-((4,4-дифторциклогексил)амино)-5-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

15



Стадия 1: К раствору 2-бром-N-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-4-амина (6,00 г, 20,6 ммоль, 1,00 экв.) и 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-

b]пиридазин-3-карбонитрила (6,66 г, 24,7 ммоль, 1,20 экв.) в ДМЭ (60,0 мл) добавляли  $K_3PO_4$  (2,00 М, 20,6 мл, 2,00 экв.) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (1,68 г, 2,06 ммоль, 0,10 экв.) в атмосфере  $N_2$ , смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере  $N_2$ .

5 Реакционную смесь выливали в воду (50,0 мл), затем фильтровали и промывали этилацетатом (100 мл\*4), собирали осадок на фильтре (4,0 г), концентрировали под вакуумом. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (100 мл \* 3), затем концентрировали в вакууме с получением остатка (2,00 г). Остаток (2,00 г) очищали колоночной хроматографией ( $SiO_2$ , петролейный эфир / этилацетат = 1 / 1 до дихлорметан / метанол = 20 / 1,  $R_f = 0,20$ ). Продукт, который был выделен колоночной хроматографией, объединяли с отфильтрованным продуктом с получением требуемого продукта (5,00 г, 14,1 ммоль, выход 68,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 354,3 (M+H)^+$ .

10 Стадия 2: К раствору 7-(4-((4,4-дифторциклогексил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (5,50 г, 15,5 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (230 мл) и ДХМ (230 мл) добавляли раствор NBS (2,49 г, 14,0 ммоль, 0,90 экв.) в MeCN (45,0 мл) и ДХМ (45,0 мл) при 0 °С, смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (20,0 мл) при 25 °С в течение 30 минут с получением требуемого продукта (6,00 г, 13,8 ммоль, выход 89,1%) в виде желтого твердого вещества, что было подтверждено методом ЖХМС. ЖХМС:  $m/z = 432,2 (M+H)^+$ .

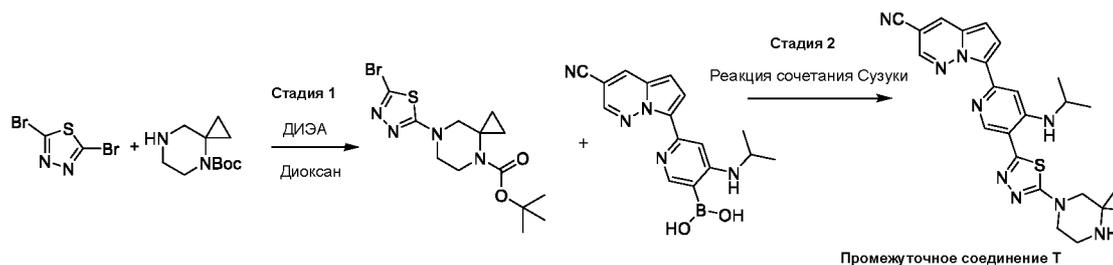
20 Стадия 3: К раствору 7-(5-бром-4-((4,4-дифторциклогексил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (480 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (563 мг, 2,22 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (10,0 мл) и ДМФА (5,00 мл) добавляли KOAc (326 мг, 3,33 ммоль, 3,00 экв.) и  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (116 мг, 166 мкмоль, 0,15 экв.) в атмосфере  $N_2$ , затем смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Неочищенный материал фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (в условиях МК), затем концентрировали лиофилизацией с получением требуемого продукта (1,40 г, 2,87 ммоль, выход 23,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 398,2 (M+H)^+$ .

30 Стадия 4: К раствору (6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4,4-дифторциклогексил)амино)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (700 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв., МК) и трет-бутил-4-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (525 мг, 1,51 ммоль, 1,05 экв.) в ДМЭ (15,0 мл) добавляли XPhos Pd G3 (121 мг, 143 мкмоль, 0,10 экв.) и  $K_3PO_4$  (2,00 М, 1,79 мл, 2,50 экв.) в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь выливали в воду (20,0 мл), затем фильтровали и промывали этилацетатом (10,0 мл \* 4), фильтрат экстрагировали этилацетатом (20,0 мл \* 3), затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток, подтвержденный ВЭЖХ и очищенный препаративной ВЭЖХ, затем концентрировали лиофилизацией с получением требуемого продукта (600 мг, 965 мкмоль, выход 33,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 622,2 (M+H)^+$ .

40

Стадия 5: К раствору трет-бутил 4-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил)-4-((4,4-дифторциклогексил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 965 мкмоль, 1,00 экв.) в EtOAc (2,00 мл) добавляли HCl / EtOAc (4 М, 2,57 мл, 10,6 экв.), затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 минут. Смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (1,00 мл) при 25 °С в течение 15 минут, затем фильтровали и осадок на фильтре концентрировали в вакууме с получением 7-(4-((4,4-дифторциклогексил)амино)-5-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила (310 мг, 511 мкмоль, выход 52,9%, HCl) в виде желтого твердого вещества, что было подтверждено методом ЖХМС. ЖХМС:  $m/z = 522,1$  (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР: 400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ 9,78 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 9,57 (с, 2H), 9,01 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,92 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,30 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,26 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,24–4,17 (м, 2H), 3,72–3,69 (м, 5H), 3,23 (с, 2H), 2,17–2,10 (м, 6H), 1,76–1,73 (м, 2H).

**Промежуточное соединение Т: 7-[5-(5-{4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(изопропиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**



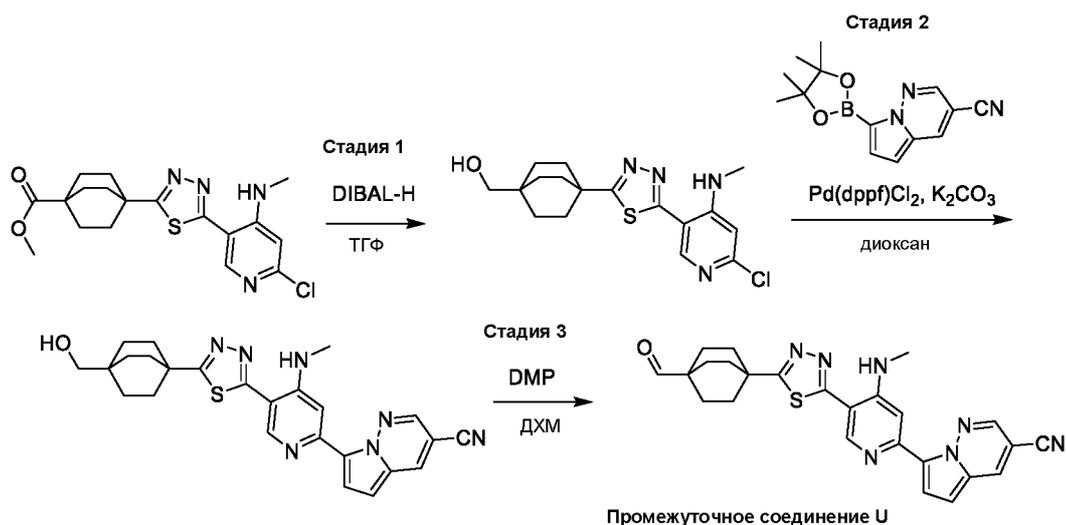
Стадия 1: Дибромтиадиазол (500 мг, 2,05 ммоль) и трет-бутил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (435 мг, 1 экв.) растворяли в ДИЭА (0,6 мл, 1,75 экв.) и диоксане (0,15 М) с последующим нагреванием до 110 °С в герметичном флаконе. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа, затем охлаждали и концентрировали на силикагеле. Хроматография на колонке с силикагелем (0–5% метанола в ДХМ) дала требуемых продукт (0,105 г, 14%). ЖХМС C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>BrO<sub>2</sub>S требуется: 374,0, обнаруж.:  $m/z = 320,9$  [M – *tert*-бутил]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(изопропиламино)пиридин-3-илбороновая кислота (90 мг, 0,28 ммоль), карбонат цезия (0,2 г, 2,2 экв.), XantPhos (0,06 г, 0,4 экв.), ацетат палладия (13 мг, 0,2 экв.) и трет-бутил-7-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (105 мг, 1 экв.) объединяли в сосуде для микроволновой обработки с последующим добавлением диоксана (8 мл). Реакционную смесь затем продували азотом в течение 1 минуты и перемешивали при 145 °С в течение 30 минут в микроволновом реакторе. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали на силикагеле. Хроматография (0–10% метанола в ДХМ) давала требуемое промежуточное соединение. Материал растворяли в смеси ДХМ : ТФУ (соотношение ДХМ к ТФУ 5 : 1, 0,1 М) при комнатной температуре и перемешивали в

течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией на колонке С18 (0–100% АСН в воде, 0,1% ТФУ) с последующей лиофилизацией в течение ночи с получением требуемого продукта (28 мг, выход 21%).

ЖХМС  $C_{24}H_{25}N_9S$  требуется: 471,2, обнаруж.:  $m/z = 472,3 [M+H]^+$ .

5 **Промежуточное соединение U: [5-(5-{4-формилбицикло[2.2.2]октан-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



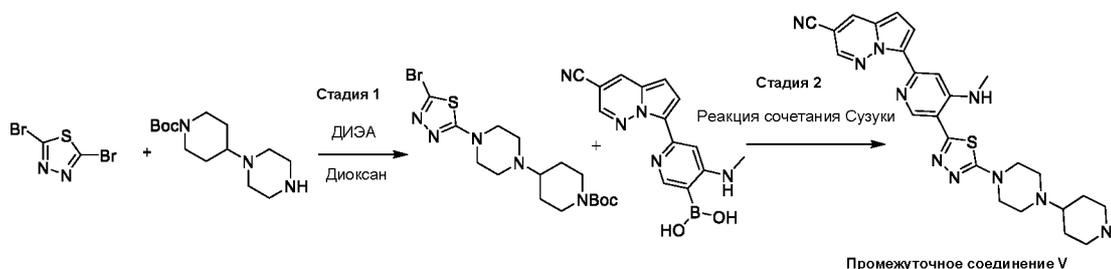
Стадия 1: Раствор метил 4-{5-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-  
 10 тиадиазол-2-ил}бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (3,8 г, 9,67 ммоль, 1 экв.) в безводном  
 ТГФ (270 мл, 0,036 М) охлаждали до  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона и обрабатывали DIBAL-H  
 (29 мл, 1,0 М раствор в ТГФ, 29,02 ммоль, 3 экв.). Через 30 минут охлаждающую баню  
 удаляли и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в  
 15 течение 1 часа. Затем смесь гасили добавлением MeOH (30 мл) и активно перемешивали в  
 течение 20 мин с последующим добавлением насыщенного водного раствора сегнетовой  
 соли. Полученную смесь экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои  
 промывали насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при  
 пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией  
 (элюирование с помощью ДХМ / АЦН) с получением 3,25 г (4-{5-[6-хлор-4-  
 20 (метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола  
 (выход 92%). ЖХМС: ИЭР(+)[ $M+H$ ] $^+$  = 365,46.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,68 (к,  $J =$   
 5,2 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,46 (т,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 3,10 (д,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 2,97 (д,  
 $J = 4,9$  Гц, 3H), 2,00–1,89 (м, 6H), 1,56–1,45 (м, 6H).

Стадия 2: К раствору (4-{5-[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-  
 25 2-ил}бицикло[2.2.2]октан-1-ил)метанола (1,8 г, 4,93 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-  
 тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (1,59 г,  
 5,92 ммоль, 1,2 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,01 г, 1,23 ммоль, 0,25 экв.) в безводном  
 диоксане (125 мл, 0,04М) добавляли 2 М водного раствора  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5 мл, 9,87 ммоль,

2,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин, а затем перемешивали при 120 °С в течение 25 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через слой целита, промывали ДХМ / MeOH (1 : 1) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт дважды очищали колоночной хроматографией (ДХМ / ацетон и ДХМ / IPA) с получением 7-(5-{5-[4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила (1,46 г, выход 63%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 472,40. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,83 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,65 (уш, к, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,46 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,11 (д, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,07 (д, *J* = 4,8 Гц, 3H), 2,01–1,90 (м, 6H), 1,57–1,46 (м, 6H).

Стадия 3: К раствору 7-(5-{5-[4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила (1,46 г, 3,10 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (900 мл, 3,44 мМ) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,71 г, 4,02 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили 20% водным Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Смесь перемешивали до тех пор, пока водный слой не становился прозрачным. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растирали с Et<sub>2</sub>O, фильтровали и отфильтрованное твердое вещество промывали смесью ДХМ / Et<sub>2</sub>O (1 : 1), Et<sub>2</sub>O и пентаном с получением указанного в заголовке соединения (1,28 г, выход 88%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 470,15. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,49 (с, 1H), 8,85 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,75 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,64 (к, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,09 (д, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,09–1,98 (м, 6H), 1,82–1,71 (м, 6H).

**Промежуточное соединение V: 7-[4-(метиламино)-5-{5-[4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**

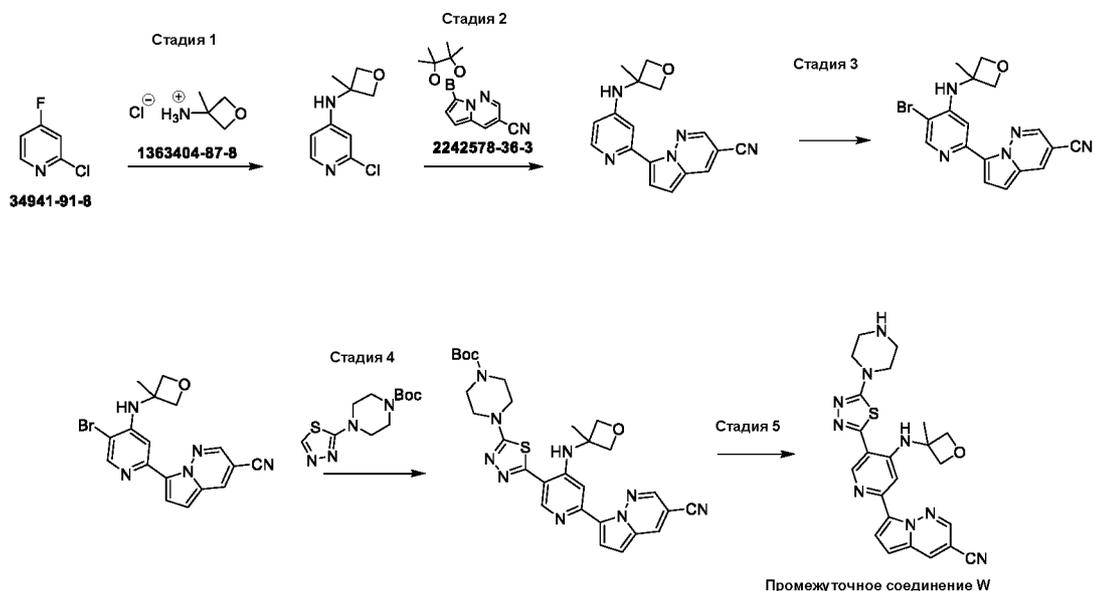


Синтезировали по тем же процедурам, что и для промежуточного соединения Т, за исключением того, что в качестве исходного материала вместо трет-бутил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата использовали трет-бутил-4-пиперазин-1-

илпиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС  $C_{25}H_{28}N_{10}S$  требуется: 500,2, обнаруж.:  $m/z = 501,5 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение W: 7-{4-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

5



Стадия 1: ДИПЭА (17,96 мл, 138,98 ммоль, 3,5 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 3-метил-3-оксетанаминоклорид (4,9 г, 39,7 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (39,7 мл, 1 М). Затем добавляли 2-хлор-4-фторпиридин (7,4 мл, 79,4 ммоль, 2 экв.) и смесь нагревали до 100 °С в герметичной пробирке в течение 32 ч. Избыток реагентов и ДМФА удаляли путем выпаривания на роторном вакуумном испарителе. Остаток (16,25 г) разбавляли ДХМ и доводили до pH = 8 насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$ . Слои разделяли и органический слой экстрагировали 4 раза ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили  $Na_2SO_4$  и концентрировали на роторном вакуумном испарителе. Неочищенный продукт очищали с помощью ФХ (гексан / этилацетат) с получением 5,17 г (выход 54%) 2-хлор-N-(3-метилоксетан-3-ил)пиридин-4-амина.  $[M+H]^+ = 199,50 m/z$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,86 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,36–6,25 (м, 2H), 4,60 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,51 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 1,56 (с, 3H).

Стадия 2: К раствору 2-хлор-N-(3-метилоксетан-3-ил)пиридин-4-амина (5,904 г, 24,668 ммоль, 1,0 экв.) в диметоксиэтаноле (123,33 мл, 0,2 М) в стеклянном реакторе 400 мл добавляли 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (9,293 г, 34,532 ммоль, 1,4 экв.) и трехосновный фосфат калия (10,686 г, 49,335 ммоль, 2,0 экв.). Смесь дегазировали вакуумированием реактора и заполнением его аргоном (трижды). Добавляли Xphos Pd G3 (1,491 г, 1,726 ммоль, 0,07 экв.) и процедуру вакуумирования-заполнения повторяли три раза. Реактор герметизировали и смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. Смесь разводили с помощью ДХМ и

фильтровали. Остаток очищали с помощью силикагеля ФХ (ДХМ / ЭА от 100 : 0 до 0 : 100) с получением 4,83 г (выход 55%) 7-{4-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета. [M+H]<sup>+</sup> = 306,46 m/z. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,81–7,71 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,09 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,29 (дд, J = 5,7, 2,3 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,55 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,64 (с, 3H).

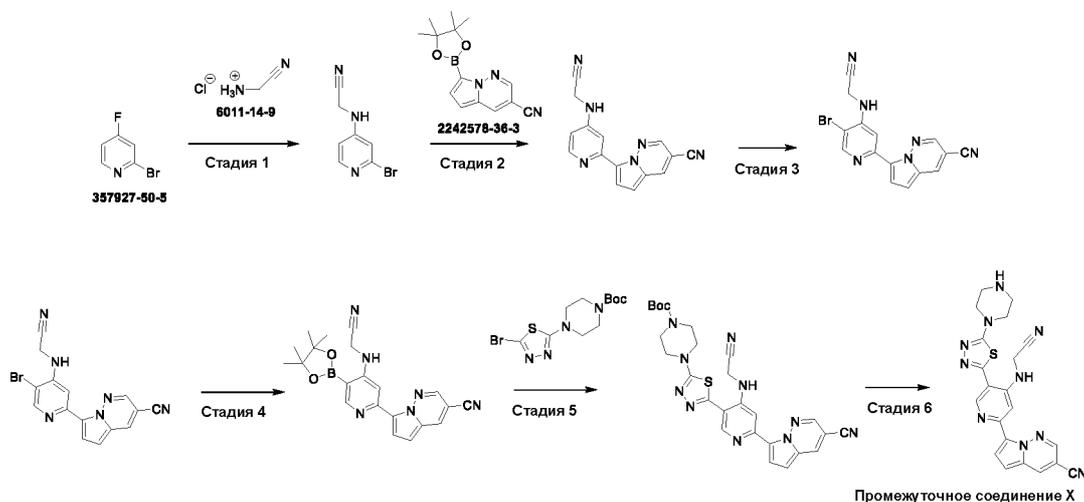
Стадия 3: К раствору 7-{4-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (3,944 г, 11,625 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ацетонитриле безводном (136,78 мл, 0,085 М) и диметилформамиде безводном (35,23 мл, 0,33 М) при 0 °С добавляли раствор N-бромсукцинимиды (1,966 г, 11,046 ммоль, 0,95 экв.) в ацетонитриле безводном (14,53 мл, 0,8 М) за один прием. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 45 минут. Полученный осадок отфильтровывали и высушивали с получением 7-{5-бром-4-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (2,1 г, 5,465 ммоль, 47%). Фильтрат концентрировали и очищали с помощью ФХ (силикагель, ДХМ с ДХМ / ЭА 7 : 3) с получением дополнительных 1,57 г (выход 35%) 7-{5-бром-4-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила. [M+H]<sup>+</sup> = 386,26 m/z. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,80 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,79 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,09 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,79 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 4,58 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 1,71 (с, 3H).

Стадия 4: К раствору 7-{5-бром-4-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (3,65 г, 9,499 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане безводном (279,39 мл, 0,034 М) в стеклянном реакторе высокого давления добавляли трет-бутил 4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (2,594 г, 9,499 ммоль, 1,0 экв.). Реактор трижды вакуумировали и заполняли аргоном. Добавляли ацетат палладия (II) (0,213 г, 0,949 ммоль, 0,1 экв.), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (1,099 г, 1,899 ммоль, 0,2 экв.), карбонат цезия (12,38 г, 37,997 ммоль, 4,0 экв.) и йодид меди (I) (0,362 г, 1,901 ммоль, 0,2 экв.) и герметизировали реактор. Смесь перемешивали при 105 °С в течение 3 часов. СВЭЖХ показала частичное превращение SM. Добавляли ацетат палладия (II) (0,107 г, 0,477 ммоль, 0,05 экв.), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,55 г, 0,951 ммоль, 0,1 экв.), карбонат цезия (6,19 г, 18,998 ммоль, 2,0 экв.) и йодид меди (I) (0,181 г, 0,95 ммоль, 0,1 экв.), и реактор три раза вакуумировали и заполняли аргоном. Реактор повторно закрывали и смесь перемешивали при 105 °С в течение ночи. Добавляли дополнительные части палладия (II) ацетата (0,107 г, 0,477 ммоль, 0,05 экв.), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,55 г, 0,951 ммоль, 0,1 экв.), карбоната цезия (6,19 г, 18,998 ммоль, 2,0 экв.) и йодида меди (I) (0,181 г, 0,95 ммоль, 0,1 экв.) и после вакуумирования, заполнения аргоном и герметизации смесь перемешивали при 105 °С в течение 4 часов. Смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью ФХ (силикагель, ДХМ-ДХМ/этилацетат 1:1) с получением 1,11 г

(выход 20%) указанного в заголовке соединения. Две дополнительные примеси (F2 – 0,97 г и F4 – 0,73 г) повторно очищали с помощью ФХ (диоксид кремния, ДХМ-ДХМ/этилацетат 1:1), объединяли и повторно очищали (диоксид кремния, ДХМ-ДХМ/АЦН 6:4) с получением дополнительных 0,31 г (выход 6%) трет-бутил 4-[5-(6-{3-  
5 цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-  
тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата.  $[M+H]^+ = 573,92$  m/z.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (с, 1H), 8,84 (т, J = 1,8 Гц, 2H), 8,55 (с, 1H), 7,89–7,84 (м, 2H), 7,12 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 4,71 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,54 (к, J = 5,5 Гц, 8H), 1,79 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).

10 Стадия 5: К раствору трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-  
[(3-метилоксетан-3-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-  
карбоксилата (1,134 г, 1,917 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане безводном (35,2 мл, 32,0 об.)  
добавляли трифторуксусную кислоту (1,477 мл, 19,171 ммоль, 9,998 экв.). Смесь  
15 перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. СВЭЖХ указала на  
отсутствие превращения. Добавляли трифторуксусную кислоту (0,739 мл, 9,592 ммоль,  
5,003 экв.) и перемешивание продолжали в течение 90 минут. СВЭЖХ указала на полное  
превращение. Смесь концентрировали и выпаривали с ДХМ трижды. Остаток растирали с  
диэтиловым эфиром (150 мл). Полученное твердое вещество (соль ТФУ) очищали с  
20 помощью ОФ ФХ (диоксид кремния С18, вода-вода / АСН 1 : 1, с 0,1% МК) с получением  
0,545 г (выход 59%) 7-{4-[(3-метилоксетан)-3-ил)амино]-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-  
тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила в виде соли ТФУ.  
ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 474,32.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (с, 3H), 8,86 (к, J =  
2,2 Гц, 2H), 8,58 (с, 1H), 7,87 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 6,3 Гц,  
2H), 4,73 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,83–3,72 (м, 4H), 3,32 (с, 4H), 1,79 (с, 3H).

25 **Промежуточное соединение X: 7-{4-[(цианометил)амино]-5-[5-(пиперазин-1-ил)-  
1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-  
карбонитрил, трифторацетат**



Стадия 1: ДИПЭА (23,4 мл, 133,6 ммоль, 3 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 2-бром-4-фторпиридина (7,84 г, 44,55 ммоль, 1 экв.) в NMP (63 мл, 0,71 М). Аминоацетонитрил-НСl (6,31 г, 66,82 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по частям и смесь нагревали до 120 °С во флаконе под давлением. Через 12 ч добавляли дополнительную часть аминоацетонитрила-НСl (3 г, 31,77 ммоль, 0,7 экв.) и ДИПЭА (16 мл, 91,35 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ЭА. ЭА промывали водой, солевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищенный продукт очищали ФХ-гексаном/ЭА (от 0 до 95%) с получением 6,0 г (выход 64%) 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрила. [M+H]<sup>+</sup> = 214,1 m/z. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,94 (1 H, д, J=5,7 Гц), 7,43 (1 H, т, J=6,4 Гц), 6,88 (1 H, д, J=2,2 Гц), 6,70 (1 H, дд, J=5,7, 2,2 Гц), 4,41 (2 H, д, J=6,4 Гц).

Стадия 2: К раствору 2-[(2-бромпиридин-4-ил)амино]ацетонитрила (6,5 г, 30,65 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрила (11,55 г, 42,91 ммоль, 1,4 экв.) и Xphos Pd G3 (1,3 г, 1,53 ммоль, 0,05 экв.) и ДМЭ (153 мл, 0,2 М) добавляли 2М водн. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (31 мл, 61,31 ммоль, 2,0 экв.). Раствор дегазировали аргоном в течение 2–3 мин, а затем нагревали до 120 °С в течение 5 ч. СВЭЖХ показала полное превращение исходного вещества. Полученный раствор разбавляли ДХМ и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью ФХ, элюируя ЭА:ДХМ (от 0 до 85%), с получением 4,29 г (выход 47%) 7-{4-[(цианометил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрила. [M+H]<sup>+</sup> = 275,38 m/z. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,82 (1 H, д, J=2,2 Гц), 8,65 (1 H, д, J=2,3 Гц), 8,36 (1 H, д, J=5,6 Гц), 8,03 (1 H, д, J=2,3 Гц), 7,79 (1 H, д, J=4,7 Гц), 7,40 (1 H, т, J=6,4 Гц), 7,10 (1 H, д, J=4,8 Гц), 6,69 (1 H, дд, J=5,7, 2,4 Гц), 4,42 (2 H, д, J=6,3 Гц).

Стадия 3: 7-{4-[(цианометил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил (4,81 г, 17,54 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси АЦН / ДХМ / ДМФА (10 : 5 : 1) (1,5 л, 0,011 М) и одной порцией добавляли N-бромсукцинимид (2,81 г, 15,78 ммоль, 0,9 экв.) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. После завершения смесь выпаривали и неочищенный продукт очищали с помощью ФХ, элюируя ДХМ/EtOAc, с получением 2,0 г (выход 35%) 7-{5-бром-4-[(цианометил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрила. [M+H]<sup>+</sup> = 355,18 m/z. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,84 (1 H, д, J=2,3 Гц), 8,64 (1 H, д, J=2,2 Гц), 8,52 (1 H, с), 8,14 (1 H, с), 7,79 (1 H, д, J=4,8 Гц), 7,12 (1 H, д, J=4,8 Гц), 7,00 (1 H, т, J=6,2 Гц), 4,47 (2 H, д, J=6,2 Гц).

Стадия 4: 7-{5-бром-4-[(цианометил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил (1,04 г, 2,83 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (30 мл, 0,1 М) и ДМФА (10 мл, 0,3 М) во флаконе под давлением с последующим добавлением бис(пинаколато)дибора (1,44 г, 5,66 ммоль, 2,0 экв.) и KOAc (0,86 г, 8,789 ммоль, 3,1 экв.). Раствор дегазировали в течение нескольких минут аргоном и добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 г, 0,283 ммоль, 0,1 экв.) с последующей повторной дегазацией. Реакционную смесь

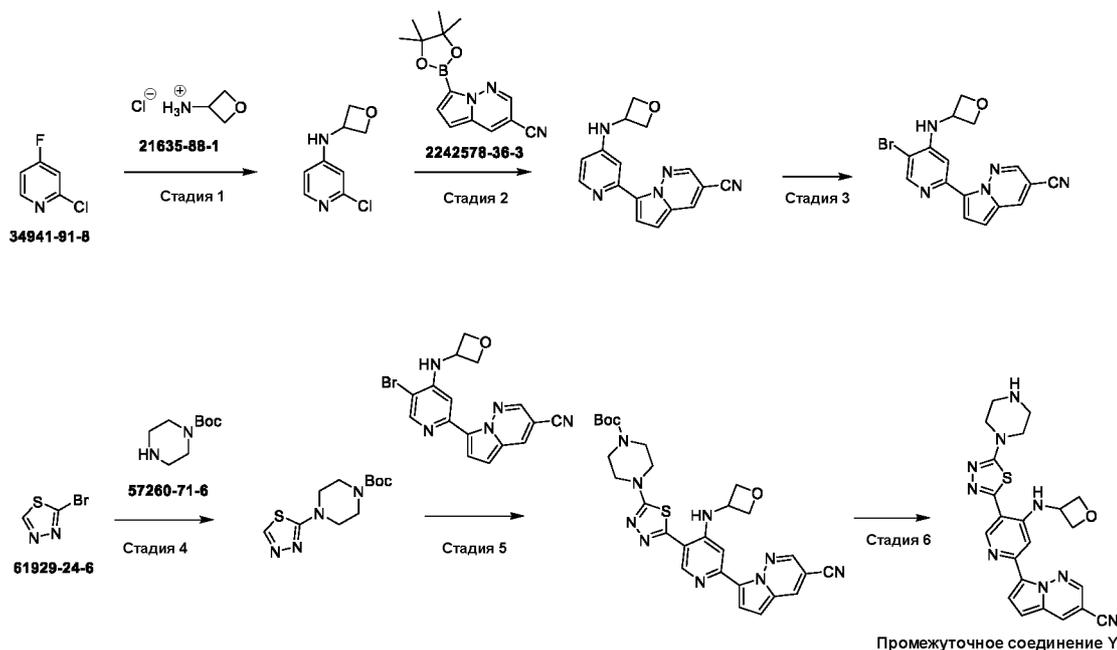
перемешивали при 80 °С в течение 24 ч. СВЭЖХ показала полную конверсию.

Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали H<sub>2</sub>O, соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищенный продукт растирали с гексаном для удаления избытка бис(пинаколато)дибора, фильтровали, высушивали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: К раствору 7-{4-[(цианометил)амино]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (3,17 г, 7,93 ммоль, 1,0 экв.) в безводном диоксане (140 мл, 0,06 М) в стеклянном реакторе добавляли трет-бутил 4-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (2,77 г, 7,93 ммоль, 1,0 экв.). Реактор трижды вакуумировали и заполняли аргоном. Добавляли три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (0,23 г, 0,793 ммоль, 0,1 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,363 г, 0,397 ммоль, 0,05 экв.) и фторид цезия (3,61 г, 23,79 ммоль, 3,0 экв.). Экстракцию повторяли три раза, реактор закрывали и смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 часов. Добавляли дополнительное количество три-трет-бутилфосфония тетрафторбората (0,23 г, 0,793 ммоль, 0,1 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,363 г, 0,397 ммоль, 0,05 экв.) и фторида цезия (3,61 г, 23,79 ммоль, 3,0 экв.). Экстракцию повторяли три раза, реактор закрывали и смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 часов. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли ДХМ (200 мл) и фильтровали. Остаток очищали дважды с помощью ФХ (ДХМ/*i*-PrOH и ДХМ/ацетон) с получением 0,108 г (выход 3%) трет-бутил 4-(5-{4-[(цианометил)амино]-6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. [M+H]<sup>+</sup> = 543,65 m/z. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,91–8,83 (2 H, м), 8,68 (1 H, д, J=2,3 Гц), 8,61 (1 H, с), 8,30 (1 H, с), 7,88 (1 H, д, J=4,8 Гц), 7,15 (1 H, д, J=4,9 Гц), 4,70 (2 H, д, J=6,1 Гц), 3,64–3,48 (9 H, м), 1,44 (9 H, с).

Стадия 6: К раствору трет-бутил 4-(5-{4-[(цианометил)амино]-6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (108 мг, 0,199 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане безводном (5 мл, 0,4 М) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл, 65,68 ммоль, 330 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали и трижды выпаривали совместно с ДХМ. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и промывали диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество очищали с помощью ОФ ФХ (диоксид кремния С18, АЦН / H<sub>2</sub>O с 0,1% МК) с получением 66,5 мг (выход 58%) 7-{4-[(цианометил)амино]-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила; трифторацетат в виде желтого твердого вещества (**N-51**). ЖХМС: ИЭР(+) [M+H]<sup>+</sup>=443,21, <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (2 H, уш. с), 8,87 (1 H, д, J=2,3 Гц), 8,83 (1 H, т, J=6,2 Гц, перекрываются), 8,68 (1 H, д, J=2,2 Гц), 8,62 (1 H, с), 8,30 (1 H, с), 7,88 (1 H, д, J=4,8 Гц), 7,15 (1 H, д, J=4,8 Гц), 4,71 (2 H, д, J=6,1 Гц), 3,86–3,68 (4 H, м), 3,35–3,27 (4 H, м).

**Промежуточное соединение Y: 7-{4-[(оксетан-3-ил)амино]-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



Стадия 1: ДИПЭА (27 мл, 156 ммоль, 3,5 экв.) добавляли к охлажденному перемешиваемому раствору оксетан-3-амин-НСl (4,89 мг, 44,6 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (45 мл, 1 М). Затем добавляли 2-хлор-4-фторпиридин (8,3 мл, 90 ммоль, 2 экв.) и смесь нагревали до 90 °С в герметичной пробирке. По завершении растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ФХ (ацетон / ДХМ 10–50%) с получением 2-хлор-N-(оксетан-3-ил)пиридин-4-амина (3,2 г, выход 38%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 185,10. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,85 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 6,55–6,33 (м, 2H), 4,85 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,65 (дт, J = 12,8, 6,3 Гц, 1H), 4,41 (т, J = 6,1 Гц, 2H).

Стадия 2: К раствору 2-хлор-N-(оксетан-3-ил)пиридин-4-амина (2,59 г, 13,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДМЭ (200 мл, 0,07 М) добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (6,09 г, 27,8 ммоль, 2 экв.). Раствор дегазировали аргоном в течение 20 мин, затем добавляли 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (5,24 г, 19,5 ммоль, 1,4 экв.) и XPhos Pd G3 (841 мг, 0,97 ммоль, 0,07 экв.). Сосуд высокого давления герметизировали и нагревали до 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали на подложке целита. Смесь промывали ДХМ и MeOH. Маточный раствор выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ФХ (от 5 до 50% АЦН в ДХМ) с получением 7-{4-[(оксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (1,9 г, выход 46%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 292,37. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,67 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,40 (дд, J = 5,7, 2,3 Гц, 1H), 4,89 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 4,68 (дт, J = 12,6, 6,1 Гц, 1H), 4,50 (т, J = 6,1 Гц, 2H).

Стадия 3: Раствор 7-{4-[(оксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-  
b]пиридазин-3-карбонитрила (1,9 г, 6,52 ммоль, 1 экв.) в смеси 4 : 1 АЦН / ДМФА (75 мл,  
0,086 М) охлаждали до 0 °С. N-бромсукцинимид (1,1 г, 6,2 ммоль, 0,95 экв.) растворяли в  
АЦН (5 мл) и один раз добавляли. Раствор перемешивали при 0 °С до завершения (4 мин)  
5 и контролировали с помощью ТСХ (AcOEt / Hex 1 : 1). Образовывался осадок. Осадок  
собирали фильтрованием и твердое вещество интенсивно высушивали для удаления  
остаточного ДМФА и АЦН с получением 2-бром-1,3,4-тиадиазола (1,35 г, выход 56%).  
ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 370,20. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (д, J = 2,2 Гц, 1H),  
8,79 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,78 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,09 (д, J = 4,8 Гц,  
10 1H), 6,87 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 3,2 Гц, 2H), 4,76–4,66 (м, 3H).

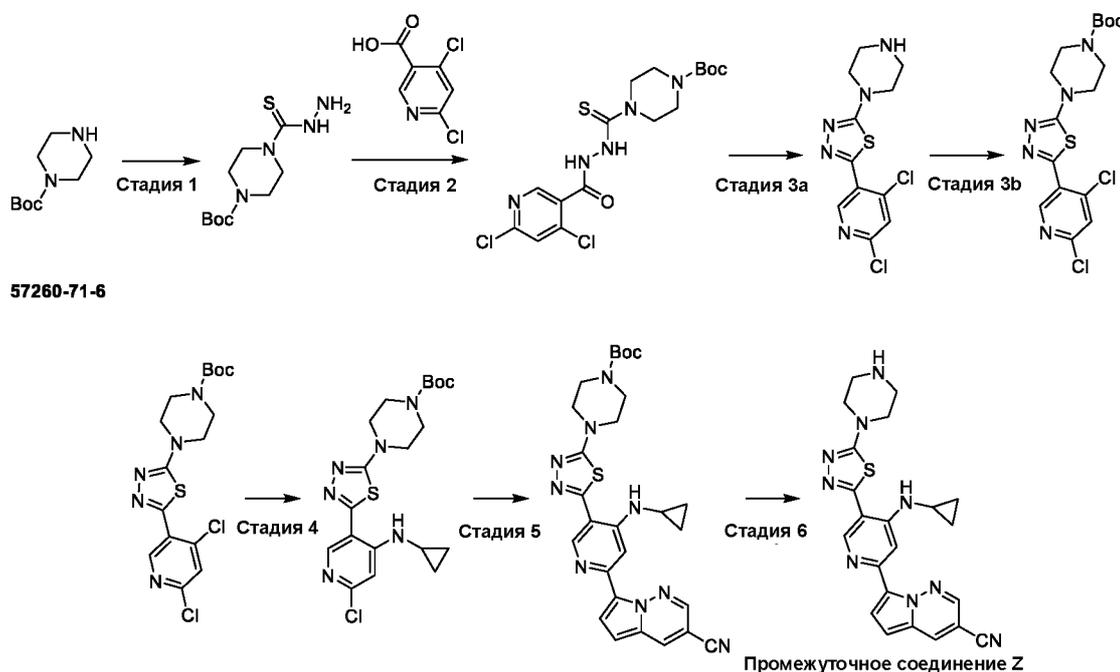
Стадия 4: К раствору 2-бром-1,3,4-тиадиазола (5 г, 30,3 ммоль, 1,0 экв.) и трет-  
бутилпиперазин-1-карбоксилата (14,4 г, 75,75 ммоль, 2,5 экв.) в *n*-бутаноле (63 мл, 0,48 М)  
добавляли ДИПЭА (22 мл, 121,2 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь нагревали на  
масляной бане при 120 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали,  
15 концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Раствор разбавляли  
50 мл AcOEt и 100 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали AcOEt (5x50 мл). Объединенные  
органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали в вакууме с получением  
неочищенного продукта в виде темно-красного кристаллического твердого вещества.  
Соединение очищали с помощью ФХ (Hex / AcOEt, 0–100%) с получением 7-{5-бром-4-  
20 [(оксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (5,73 г,  
выход 69%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 271,20, <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,85 (с, 1H),  
3,47 (с, 8H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 5: Суспензию 7-{5-бром-4-[(оксетан-3-ил)амино]пиридин-2-  
ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (1,3 г, 3,51 ммоль, 1 экв.), трет-бутил 4-  
25 (1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,05 мг, 3,86 ммоль, 1,1 экв.), CuI  
(134 мг, 0,7 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (406 мг, 0,7 ммоль, 0,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,58 мг,  
14 ммоль, 4,0 экв.) в безводном диоксане (104 мл, 0,03 М) дегазировали аргоном в течение  
15 мин и добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (80 мг, 0,35 ммоль, 0,1 экв.). Сосуд высокого давления  
герметизировали и нагревали при 105 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали  
30 через целит, который промывали AcOEt, и растворители выпаривали в вакууме.  
Неочищенный продукт очищали с помощью ФХ (колонка 320 г с 20 г сухой загрузки  
диоксида кремния, градиент АЦН / ДХМ от 0 до 100% в 25 CV). Остаток растирали с Et<sub>2</sub>O  
(обработка ультразвуком в течение 15 мин) и фильтровали с получением 4-[5-(6-{3-  
цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-[(оксетан-3-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-  
35 тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (692 мг, выход 35%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> =  
560,58. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,82  
(д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,9 Гц, 1H),  
5,07 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,88 (дд, J = 11,4, 5,9 Гц, 1H), 4,59 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,55 (д, J =  
5,6 Гц, 7H), 3,47 (с, 5H), 1,44 (с, 7H), 1,43 (с, 6H).

Стадия 6: Раствор трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-[(оксетан-3-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазола-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (692 мг, 1,24 ммоль, 1,0 экв.) в ГФИП (4,0 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 140 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с

5 получением указанного в заголовке соединения (64 мг, выход 18%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 459,96. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 8,84 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,81 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 5,06 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,93–4,82 (м, 1H), 4,59 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 3,56–3,48 (м, 4H), 2,98–2,83 (м, 4H).

10 **Промежуточное соединение Z: 7-[4-(циклопропиламино)-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



Стадия 1: К перемешиваемому раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (8 г, 42,9 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (150 мл, 0,3 М) добавляли ТЭА (19 мл, 129 ммоль, 3,0 экв.) и 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (11,5 г, 51,54 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем раствор переносили по каплям в раствор моногидрата гидразина (9,6 мл, 129 ммоль, 3 экв.) в ТГФ (50 мл). Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором (500 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из AcOEt/Hex (1:2) с получением трет-бутил 4-(аминокарбатиоил)пиперазин-1-карбоксилата (10,09 г, выход 89%). ИЭР(-)[M-H]<sup>+</sup> = 259,38. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,79–3,62 (м, 4H), 3,42–3,25 (м, 4H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 2: К раствору исходного уровня 4,6-дихлорникотиновой кислоты (5,645 г, 29,11 ммоль, 1,1 экв.) в сухом ДХМ (90 мл, 0,3 М) в атмосфере аргона добавляли Et<sub>3</sub>N (4,4мл, 1,2 экв.) и раствор охлаждали до –15 °С. По каплям добавляли изобутилхлорформат (3,85 мл, 1,1 экв.), поддерживая температуру –15 °С. Затем раствор выдерживали при –15 °С в течение 1 часа. Затем добавляли трет-бутил-4-(аминокарбатиоил)пиперазин-1-карбоксилат (6,89 г, 26,2 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После завершения раствор обрабатывали NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток растирали с Et<sub>2</sub>O и фильтровали с получением трет-бутил 4-{(4,6-дихлорпиридин-3-ил)форгидразида]метантиоил}пиперазин-1-карбоксилата (8,2 г, выход 70%). ИЭР(-)[M-H]<sup>+</sup> = 434,00. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,68 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 3,99–3,80 (м, 4H), 3,47–3,37 (м, 4H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 3a: Раствор трет-бутил 4-{(4,6-дихлорпиридин-3-ил)форгидразида]метантиоил}пиперазин-1-карбоксилата (4,211 г, 9,21 ммоль, 1,0 экв.) в серной кислоте (31 мл, 552,6 ммоль, 60 экв.) перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь выливали в лед (прибл. 200 мл) при интенсивном перемешивании. Затем K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> осторожно добавляли по частям до pH>9. K<sub>2</sub>O<sub>4</sub> отфильтровывали и несколько раз промывали ДХМ. Продукт экстрагировали из водной фазы с помощью ДХМ (3 x 200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 1-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазина (2,276 г, выход 77%). ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 316,28. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 3,50–3,45 (м, 4H), 2,87–2,78 (м, 4H).

Стадия 3b: К раствору 1-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазина (2,276 г, 7,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (14 мл, 0,5 М) добавляли ТЭА (1,2 мл, 8,6 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 5 мин и добавляли Вос<sub>2</sub>O (1,9 г, 8,6 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения раствор выпаривали досуха при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество суспендировали в гексане и фильтровали с получением трет-бутил-4-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (2,8 г, выход 93%). ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 360,34. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 3,63–3,46 (м, 8H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 4: К раствору трет-бутил-4-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,4 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) в смеси 1:3 *t*-бутанол/ТГФ (45 мл, 0,075 М) добавляли циклопропиламин (2,4 мл, 33,6 ммоль, 10 экв.) и реакционную смесь нагревали до 90 °С в течение 24 ч. После завершения раствор выпаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органические фазы объединяли, сушили с помощью Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-{5-[6-хлор-4-(циклопропиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата

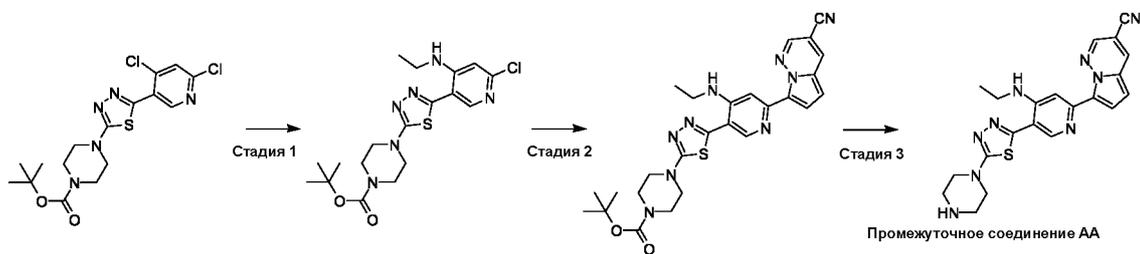
(1,33 г, 81%). ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 437,70. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,52 (с, 8H), 2,73–2,59 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 0,90 (к, J = 6,6 Гц, 2H), 0,57 (п, J = 4,8 Гц, 2H).

Стадия 5: К раствору трет-бутил 4-{5-[6-хлор-4-(циклопропиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата (1,33 г, 3 ммоль, 1,0 экв.) в ДМЭ (40 мл, 0,07 М) добавляли К<sub>3</sub>РO<sub>4</sub> (1,332 г, 6 ммоль, 2,0 экв.) и смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин. Добавляли 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (1,147 г, 4,262 ммоль, 1,4 экв.) и XPhos Pd G3 (0,184 г, 0,213 ммоль, 0,07 экв.) и сосуд под давлением герметизировали. Смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали с помощью ФХ (от 0 до 10% *i*-PrOH / ДХМ в 25 CV) с получением трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(циклопропиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, выход 20%). ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 544,48. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,36 (с, 2H), 9,12 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,30 (с, 4H), 2,83 (с, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,06 (с, 2H), 0,70 (с, 2H).

Стадия 6: Раствор трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(циклопропиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл, 0,3 М) охлаждали до 0 °С. Затем по каплям добавляли ТФУ (0,17 мл, 2,2 ммоль, 10 экв.) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После завершения смесь выпаривали досуха. Неочищенный продукт суспендировали в Et<sub>2</sub>O и обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин. Суспензию фильтровали с получением 95 мг (выход 45%) указанного в заголовке соединения (соль ТФУ) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 444,48. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,36 (с, 2H), 9,12 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,30 (с, 4H), 2,83 (с, 1H), 1,06 (с, 2H), 0,70 (с, 2H).

**Промежуточное соединение AA: 7-[4-(этиламино)-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**



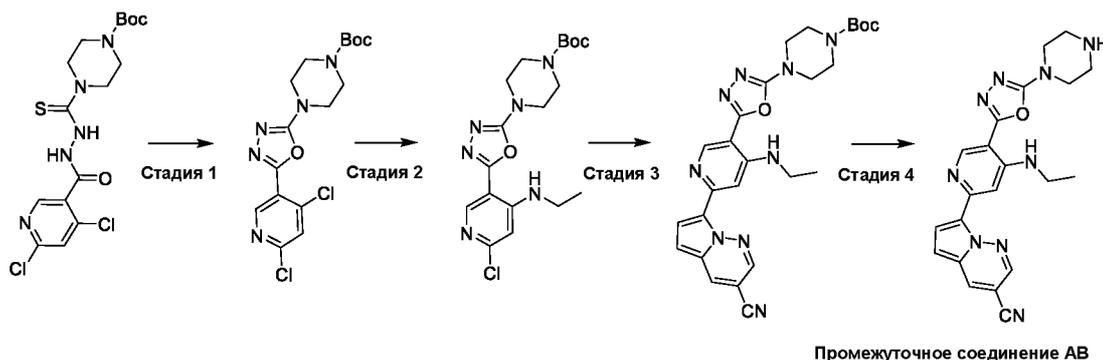
Стадия 1: Смесь трет-бутил 4-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,4 г, 3,36 ммоль, 1,0 экв.) в трет-бутаноле (22 мл, 0,15 М) и 2 М раствора этиламина в ТГФ (2 мл, 7,1 ммоль, 20,0 экв.) нагревали при 90 °С в течение ночи. Затем все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой, сушили и выпаривали растворитель.

Неочищенный продукт растирали с гексаном с получением 1,35 г (выход 94%) трет-бутил-4-{5-[6-хлор-4-(этиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 425,64. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ: 8,59 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,52 (м, 8H), 3,32 (уш. к, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,23 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: Трет-бутил 4-{5-[6-хлор-4-(этиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат (1,6 г, 3,77 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (1,42 г, 5,27 ммоль, 1,4 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,648 г, 7,531 ммоль, 2,0 экв.) и XPhos Pd G3 (0,228 г, 0,264 ммоль, 0,07 экв.) суспендировали в диметоксиметане (54 мл, 0,07 М). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин и перемешивали при 120 °С в течение ночи. Неочищенный продукт очищали с помощью ФХ (силикагель, дихлорметан/ацетонитрил 1:1) с получением 1,2 г (выход 60%) трет-бутил 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(этиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 533,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ: 8,84 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,85 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 3,54 (уш. м, 10H), 1,44 (с, 9H), 1,34 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 3: Трет-бутил 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(этиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (1,2 г, 2,25 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в уксусной кислоте (15 мл, 0,15 М) и добавляли HCl в диэтиловом эфире (6 г, 22,57 ммоль, 10 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 2 ч. Затем все летучие вещества выпаривали, и неочищенный остаток растирали со смесью 2-пропанола и диэтилового эфира с получением 0,5 г (выход 50%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 432,21. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ: 8,83 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,49 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,84 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,12 (уш. м, 1H), 3,50 (м, 4H), 3,44 (уш. к, 2H), 2,90 (м, 4H), 1,34 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

**Промежуточное соединение АВ: 7-[4-(этиламино)-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил тетрагидрохлорид**



Стадия 1: Раствор трет-бутил-4-[[4,6-дихлорпиридин-3-ил]форгидразидо]метантиоил]пиперазин-1-карбоксилата (0,11 г, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) и р-толуолсульфонилхлорида (0,082 г, 0,43 ммоль, 1,7 экв.) в сухом пиридине (1,3 мл, 0,2 М) нагревали при 75 °С в течение 1,5 ч при перемешивании. Затем все летучие вещества  
 5 выпаривали при низком давлении и неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ/2-PrOH, 9:1) с получением 0,06 г (выход 52%) трет-бутил 4-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде почти белого кристаллического продукта. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 418,8. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ: 8,93 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 3,51 (с, 8H), 1,43 (с, 9H).

10 Стадия 2: Трет-бутил 4-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (0,36 г, 0,865 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в трет-бутаноле (6 мл, 0,15 М) и 10% этиламин в ТГФ (2,0 мл, 4,32 ммоль, 5 экв.). Полученную смесь нагревали при 80 °С в течение ночи и после охлаждения до комнатной температуры растворяли в дихлорметане, промывали водой и органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>,  
 15 фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении с получением 0,32 г (выход 77%) трет-бутил 4-{5-[6-хлор-4-(этиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 409,63. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ: 8,46 (с, 1H), 7,83 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,51 (с, 8H), 3,39 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,23 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

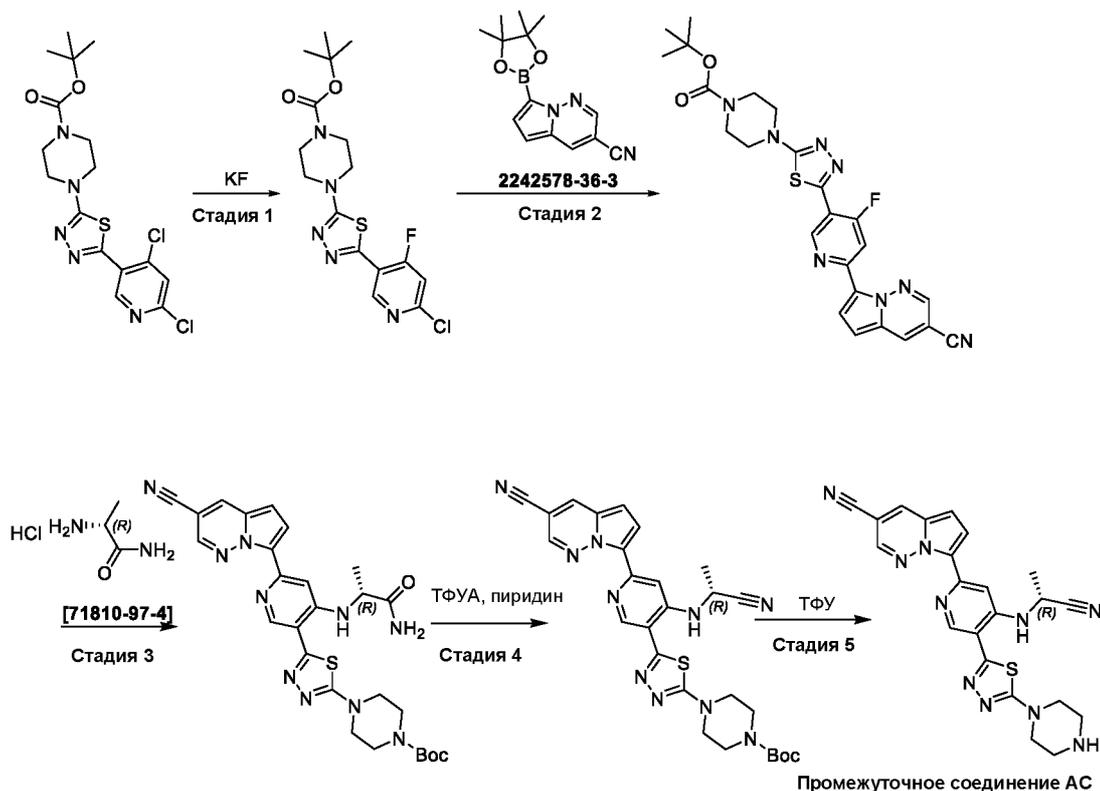
20 Стадия 3: Трет-бутил 4-{5-[6-хлор-4-(этиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат (0,3 г, 0,74 ммоль, 1 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0,28 г, 1,03 ммоль, 1,4 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,35 г, 1,47 ммоль, 2 экв.) и XPhos Pd G3 (0,05 г, 0,052 ммоль, 0,07 экв.) суспендировали в диметоксиэтаноле (11 мл, 0,07 М). Смесь дегазировали аргоном в течение  
 25 20 мин и перемешивали при 120 °С в течение ночи. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, дихлорметан/2-пропанол) с получением 0,2 г (выход 51%) трет-бутил 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(этиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого  
 30 твердого вещества. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 516,71. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ: 8,85 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,74 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,87 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 3,58–3,41 (м, 10H), 1,44 (с, 9H), 1,34 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 4: К раствору трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(этиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (0,2 г,  
 35 0,38 ммоль, 1 экв.) растворяли в ледяной уксусной кислоте (2,51 мл, 0,15 М) и добавляли 1 М HCl в диэтиловом эфире (0,915 г, 3,76 ммоль, 10 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с сухим диэтиловым эфиром с получением 0,18 г (выход 81%) указанного в заголовке соединения в виде желтого кристаллического твердого  
 40 вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 416,25.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 9,53 (с, 2H), 9,00 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,86 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,28 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,24 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 3,86 (с, 4H), 3,65 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 3,29 (уш. м, 4H), 1,35 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

**Промежуточное соединение АС: 7-(4-{{(1R)-1-цианоэтил}амино}-5-[5-**

5 (пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



Стадия 1: К раствору трет-бутил 4-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (10,0 г, 24,02 ммоль, 1,0 экв.) в диметилсульфоксиде безводном (80 мл, 0,3 М) добавляли фторид калия (1,61 г, 27,623 ммоль, 1,15 экв.) и 18-краун-6 (3,18 г, 12,01 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 105 °С в течение 24 ч. После завершения реакции ее разбавляли водой (100 мл) и водный слой экстрагировали ДХМ (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с гексанами и затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 0–50%  $\text{EtOAc}$  в гексанах, с получением 6,7 г (выход 70%) трет-бутил 4-[5-(6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС:  $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClFN}_5\text{O}_2\text{S}]$ , требуемая масса 399,1, наблюдаемая масса = 399,9  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,21 (д,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 7,22 (д,  $J = 9,8$  Гц, 1H), 3,62 (с, 8H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 2: Трет-бутил 4-[5-(6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (6,7 г, 16,76 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (5,41 г, 20,10 ммоль,

1,2 экв.), трехосновный фосфат калия (7,11 г, 33,51 ммоль, 2,0 экв.) и XPhos Pd G3 (0,99 г, 1,17 ммоль, 0,07 экв.) суспендировали в диметоксиэтаноле (240 мл, 0,07 М). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин и нагревали до 120 °С в течение ночи. После завершения реакции ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 100% ДХМ (5 CV), 0–30% АЦН в ДХМ (15 CV), и 30% АЦН в ДХМ с последующим растиранием с Et<sub>2</sub>O, с получением 950 мг (выход 11%) трет-бутил 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S], требуемая масса 506,1, наблюдаемая масса = 507,0 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,50 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 8,69 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,04 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 3,64 (с, 8H), 1,50 (с, 9H).

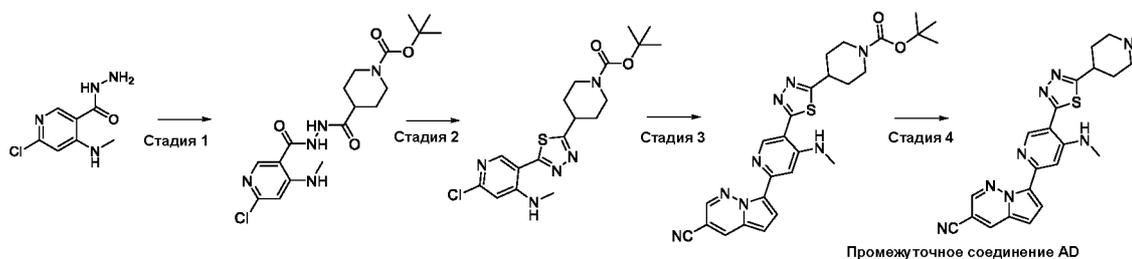
Стадия 3: К раствору трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (5,4 г, 8,00 ммоль) в безводном ДМСО (80,0 мл, 0,1 М) добавляли гидрохлорид D-аланинамида (9,96 г, 80,0 ммоль) и бикарбонат натрия (10,1 г, 120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 1 ч. Продукт осаждали добавлением льда. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой до бесцветного фильтрата. Твердое вещество высушивали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя от 0 до 6% MeOH в ДХМ, с получением 1,36 г (выход 30%) трет-бутил 4-[5-(4-{[(1*R*)-1-карбамоилэтил]амино}-6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S требуется 574,2, наблюдается *m/z* = 575,2 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,85 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,83 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,13 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,54 (д, J = 6,8 Гц, 8H), 1,50 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 4: К раствору трет-бутил 4-[5-(4-{[(1*R*)-1-карбамоилэтил]амино}-6-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,36 г, 2,37 ммоль) в безводном ДХМ (23,7 мл, 0,1 М) добавляли трифторуксусный ангидрид (1,49 г, 7,1 ммоль) и безводный пиридин (1,53 мл, 18,9 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. По мере завершения реакции добавляли другую часть трифторуксусного ангидрида (0,049 г, 0,24 ммоль) и безводного пиридина (0,05 мл, 0,63 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин в атмосфере аргона при комнатной температуре. Водный насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> выливали в смесь и смесь экстрагировали ДХМ с получением 671 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя от 0 до 4% MeOH в ДХМ, с получением 0,33 г (выход 24%) трет-бутил 4-[5-(4-{[(1*R*)-1-цианоэтил]амино}-6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС: C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S требуется 556,2, наблюдается *m/z* = 557,2

$[M+H]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,88 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,83 (д,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 8,68 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,88 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,15 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 5,04 (т,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 3,55 (д,  $J = 7,5$  Гц, 8H), 1,78 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 5: К раствору трет-бутил 4-[5-(4-{[(1R)-1-цианоэтил]амино}-6-{3-  
 5 цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-  
 карбоксилата (0,97 г, 1,7 ммоль) в безводном дихлорметане (34,8 мл, 0,05 М) добавляли  
 трифторуксусную кислоту (8 мл, 105 ммоль) и анизол (0,381 мл, 3,48 ммоль).  
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие  
 вещества выпаривали и остаток растирали с диэтиловым эфиром четыре раза с  
 10 получением 790 мг 7-(4-{[(1R)-1-цианоэтил]амино}-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-  
 тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила в виде соли ТФУ.  
 Соль растворяли в 20 мл смеси ДХМ/МеОН (9:1, об./об.) и промывали 7% водным  
 раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Водный слой дважды экстрагировали 10% МеОН в ДХМ, а  
 объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{O}_4$  и  
 15 концентрировали в вакууме с получением 0,562 г (выход 63%) указанного в заголовке  
 соединения в виде желтого порошка. ЖХМС:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_{10}\text{S}$ , требуемая масса = 456,2,  
 наблюдаемая  $m/z = 457,1$   $[M+H]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,90–8,80 (м, 2H), 8,68  
 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,88 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,15 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H),  
 5,04 (т,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 3,53 (д,  $J = 5,2$  Гц, 4H), 2,89 (м, 4H), 1,78 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H).

20 **Промежуточное соединение AD: 7-[4-(метиламино)-5-[5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-  
 тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



Стадия 1: К раствору 6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбогидразида (3,55 г,  
 17,69 ммоль, 1 экв.) и монометил 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинкарбоновой  
 25 кислоты (4,46 г, 19,46 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (60 мл, 0,3 М) добавляли ДИПЭА (9,3 мл,  
 53,08 ммоль, 3 экв.) и  $\text{NATU}$  (8,1 г, 21,23 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в  
 течение ночи. Реакционную смесь гасили смесью лед/вода (600 мл) и экстрагировали  
 $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  
 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с  
 30 помощью ФХ (ДХМ/МеОН, от 0 до 10%) с получением 6,44 г трет-бутил 4-{ $\text{N}^1$ -[6-хлор-4-  
 (метиламино)пиридин-3-карбонил]гидразинкарбонил}пиперидин-1-карбоксилата (выход  
 85%). ЖХМС: ИЭР(+) $[M-H]^- = 410,40$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  10,33 (с, 1H),  
 9,89 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 3,95 (д,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 2,82  
 (д,  $J = 5,0$  Гц, 5H), 2,47–2,36 (м, 1H), 1,71 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 1,51–1,40 (м, 11H).

Стадия 2: *Трет*-бутил 4- $\{N'$ -[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-карбонил]гидразин карбонил}пиперидин-1-карбоксилат (3,4 г, 8,25 ммоль, 1 экв.) растворяли в безводном ТГФ (275 мл, 0,03 М) в атмосфере аргона. Раствор нагревали до 40 °С и P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (2,75 мг, 12,38 ммоль, 1,5 экв.) по частям при интенсивном перемешивании. Полученную  
 5 суспензию перемешивали в течение 1 ч при температуре кипения с обратным холодильником. После завершения летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и интенсивно перемешивали с водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Водный слой удаляли с помощью делительной воронки и органический растворитель сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении.

10 Неочищенный остаток очищали с помощью ФХ (градиент от 0 до 50% EtOAc в ДХМ) с получением 1,82 г *трет*-бутил 4- $\{5$ -[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (выход 51%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 410,4. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,66 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,01 (д, *J* = 13,1 Гц, 2H), 3,53–3,36 (м, 1H), 2,98 (д, *J* = 5,0 Гц, 5H), 2,09 (д, *J* = 10,9 Гц, 2H), 1,64 (тт, *J* =  
 15 12,0, 6,5 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 3: К раствору *трет*-бутил 4- $\{5$ -[6-хлор-4-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (0,860 г, 2,097 ммоль, 1,0 экв.) и 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила (0,79 г, 2,936 ммоль, 1,4 экв.) в безводном диоксане (7 мл, 0,3 М) добавляли карбонат калия  
 20 (0,87 г, 6,295 ммоль, 3 экв.), растворенный в H<sub>2</sub>O (0,35 мл, 6,0 М). Раствор дегазировали аргоном в течение 15 мин и добавляли комплекс [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (0,43 г, 0,524 ммоль, 0,25 экв.). Пробирку герметизировали и перемешивали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали ДХМ и MeOH.

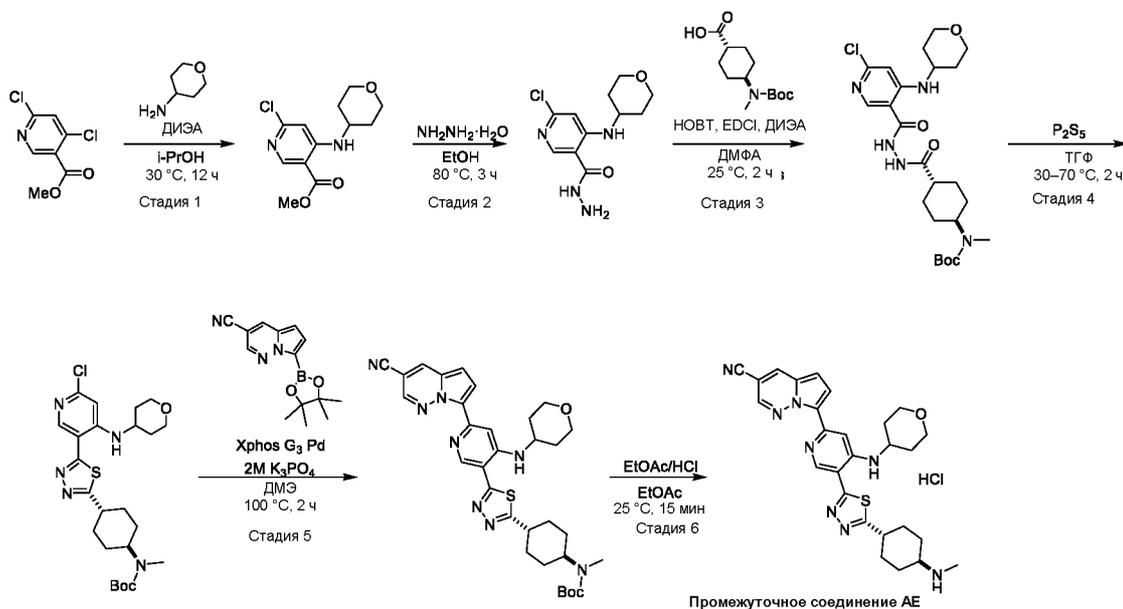
25 Растворители выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ФХ (5–50% АЦН в ДХМ) с получением 363 мг *трет*-бутил 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (выход 36%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 517,44. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,75 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,89  
 30 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,03 (д, *J* = 12,2 Гц, 2H), 3,10 (д, *J* = 4,9 Гц, 3H), 3,06–2,86 (м, 2H), 2,11 (д, *J* = 11,5 Гц, 2H), 1,76–1,56 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 4: Раствор *трет*-бутил 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (650 мг, 1,26 ммоль) в ГФИП (26 мл, 0,06 М) перемешивали при 140 °С с помощью  
 35 микроволнового облучения в течение 4 ч. Летучие вещества выпаривали, и остаток трижды выпаривали совместно с ДХМ. Неочищенный продукт подвергали короткой флэш-хроматографии на силикагеле (от 5 до 30% MeOH в ДХМ) с получением 474 мг (выход 85%) указанного в заголовке соединения. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 417,21. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,76 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,65 (с, *J* = 4,3 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,89 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,14 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 3,10 (д, *J* =  
 40 3,10 (д, *J* =

4,9 Гц, 3H), 3,08–2,98 (м, 2H), 2,71–2,58 (м, 2H), 2,09–1,97 (м, 2H), 1,66 (кд,  $J = 12,2$ , 3,6 Гц, 2H).

**Промежуточное соединение АЕ: 7-(5-(5-((1г,4г)-4-(метиламино)циклогексил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил гидрохлорид**

5



Стадия 1: К раствору метил 6-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)никотината (71,6 г, 347 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидро-2Н-пиран-4-амина (87,9 г, 869 ммоль, 2,50 экв.) в *i*-PrOH (700 мл) добавляли ДИЭА (157 г, 1,22 моль, 212 мл, 3,50 экв.). Реакционную смесь выдерживали в атмосфере  $N_2$  при 30 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в  $H_2O$  (1,00 л), затем экстрагировали этилацетатом (1,00 л \* 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (1,00 л \* 2), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , петролейный эфир/этилацетат, градиент: 20/1–10/1–3/1) с получением метил 6-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)никотината (43,0 г, 157 ммоль, выход 45,4%, чистота 99,4%) в виде белого твердого вещества. ТСХ  $R_f = 0,30$  (3:1 петролейный эфир/этилацетат). ЖХМС:  $m/z = 271,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,68 (с, 1H), 8,27 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,01 (т,  $J = 3,8$ , 12,0 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,63–3,53 (м, 3H), 2,04–1,98 (м, 2H), 1,64 (м,  $J = 4,2$ , 10,2, 13,8 Гц, 2H)

Стадия 2: К раствору метил 6-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)никотината (49,0 г, 179 ммоль, чистота 99,4%, 1,00 экв.) в EtOH (300 мл) добавляли  $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  (85,6 г, 1,45 моль, 83,2 мл, чистота 85,0%, 8,03 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в  $H_2O$  (300 мл), затем экстрагировали этилацетатом (300 мл \* 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (600 мл \* 2), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 6-хлор-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)никотиногидразида (45,0 г, 166 ммоль, выход 92,4%, чистота 100%) в виде

белого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 271,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,86 (с, 1H), 8,39 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,49 (уш с, 2H), 3,82 (тд,  $J = 3,6$ , 11,6 Гц, 2H), 3,78–3,65 (м, 1H), 3,47 (дт,  $J = 2,2$ , 11,2 Гц, 2H), 1,88 (уш д,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 1,48–1,27 (м, 2H)

5 Стадия 3: К раствору 6-хлор-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)никотиногидразида (15,0 г, 55,4 ммоль, чистота 100%, 1,00 экв.) и (1г,4г)-4-(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты (15,6 г, 60,9 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (150 мл) добавляли НОВТ (8,98 г, 66,4 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (12,7 г, 66,4 ммоль, 1,20 экв.) и ДИЭА (21,4 г, 166 ммоль, 28,9 мл, 3,00 экв.). Реакцию смеси  
10 перемешивали при 25 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (200 мл), затем экстрагировали этилацетатом (200 мл \* 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (600 мл \* 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной  
15 хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 10/1–5/1) с получением трет-бутил ((1г,4г)-4-(2-(6-хлор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)никотиноил)гидразин-1-карбонил)циклогексил)(метил)карбамата (10,0 г, 17,3 ммоль, выход 31,3%, чистота 88,4%)  
в виде желтого твердого вещества. ТСХ R<sub>f</sub> = 0,30 (петролейный эфир/этилацетат = 0/1). ЖХМС:  $m/z = 510,1$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,37 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,27 (уш д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 3,91–3,67 (м, 4H), 3,52–3,40 (м, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,18 (уш с, 1H), 1,93–1,80 (м, 4H), 1,71–1,44 (м, 6H), 1,40 (с, 9H), 1,38 (уш с, 2H)  
20

Стадия 4: К раствору трет-бутил ((1г,4г)-4-(2-(6-хлор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)никотиноил)гидразин-1-карбонил)циклогексил)(метил)карбамата (10,0 г, 17,3 ммоль, чистота 88,4%, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (5,78 г, 26,0 ммоль, 2,76 мл, 1,50 экв.) при 30 °С, смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. После  
25 завершения реакции летучие вещества выпаривали. Неочищенный остаток растворяли в ДХМ (150 мл) и промывали интенсивным перемешиванием с 15% водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 мл). Органический слой промывали водой (200 мл) и соевым раствором (400 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 50/1/1–10/1) с  
30 получением трет-бутил ((1г,4г)-4-(5-(6-хлор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (6,00 г, 8,82 ммоль, выход 50,9%, чистота 74,7%) в виде желтого твердого вещества. ТСХ R<sub>f</sub> = 0,20 (петролейный эфир/этилацетат = 1/1). ЖХМС:  $m/z = 508,2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,08 (уш д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,03 (тд,  $J = 3,8$ , 12,0 Гц, 2H), 3,75–3,64 (м, 1H), 3,63–3,55 (м, 2H), 3,09 (тт,  $J = 3,6$ , 11,8 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,37–2,27 (м, 2H), 2,11–2,01 (м, 2H), 1,89 (уш дд,  $J = 2,4$ , 12,2 Гц, 2H), 1,82–1,62 (м, 7H), 1,48 (с, 9H)  
35

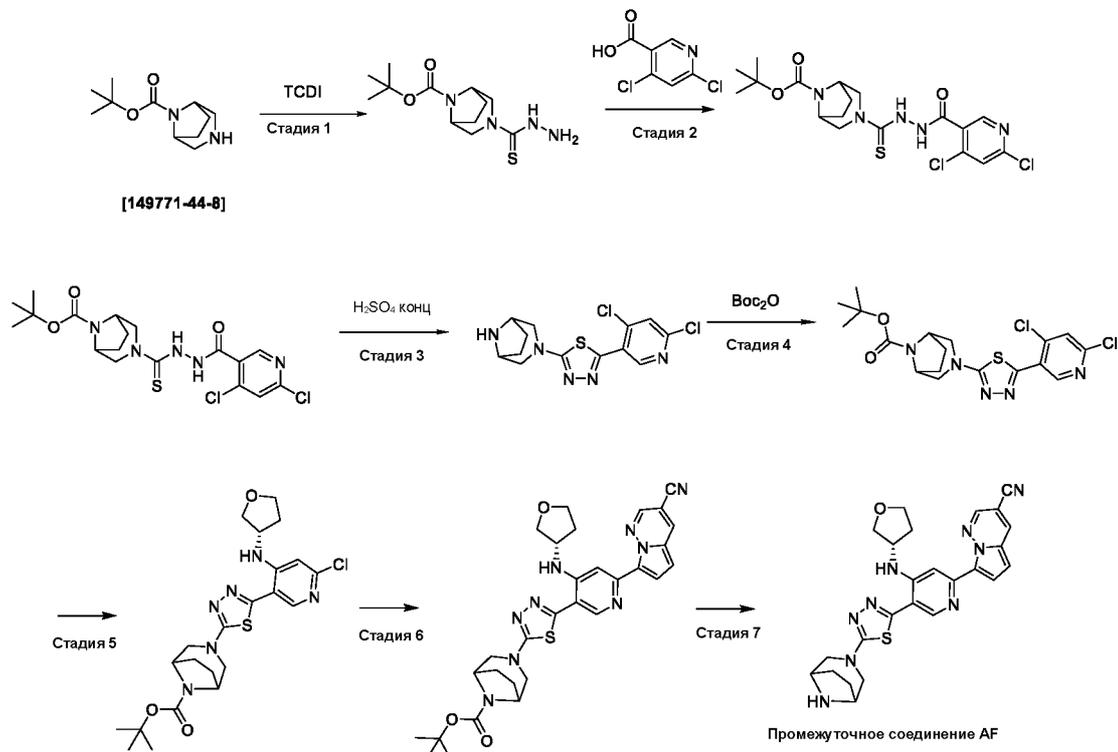
Стадия 5: К раствору трет-бутил (1г,4г)-4-(5-(6-хлор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (6,00 г, 11,8 ммоль, 1,00 экв.) и 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-  
40 b]пиридазин-3-карбонитрила (4,13 г, 15,3 ммоль, 1,30 экв.) в ДМЭ (60,0 мл) добавляли

$K_3PO_4$  (2,00 М, 11,8 мл, 2,00 экв.) и XPhos Pd g3 (999 мг, 1,18 ммоль, 0,100 мг экв.) в атмосфере  $N_2$ , смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере  $N_2$ .

Реакционную смесь выливали в  $H_2O$  (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (100 мл \* 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл \* 2), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ultimate XB-SiOH 250\*70\*10 мкм; подвижная фаза: [Гексан-ЭтОН (0,1%  $NH_3 \cdot H_2O$ ); В%: 1–40%, 20 мин), затем концентрировали посредством лиофилизации с получением трет-бутил ((1r,4r)-4-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (2,00 г, 1,96 ммоль, выход 16,7%, чистота 60,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 615,2 (M+H)^+$

Стадия 6: К раствору трет-бутил ((1r,4r)-4-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклогексил)(метил)карбамата (2,00 г, 1,96 ммоль, чистота 60,6%, 1,00 экв.) в EtOAc (10,0 мл) добавляли HCl/EtOAc (4,00 М, 489 мкл, 1,00 экв.) и выдерживали в атмосфере  $N_2$  при 25 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали EtOAc (10,0 мл) при 25 °С в течение 1 ч, затем фильтровали и осадок на фильтре концентрировали вакуумом. 7-(5-(5-((1r,4r)-4-(метиламино)циклогексил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил гидрохлорид (1,01 г, 1,67 ммоль, выход 85,3%, чистота 91,1%, HCl) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 515,1 (M+H)^+$ .  $^1H$  ЯМР: (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,80–8,76 (м, 2H), 8,71 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,16 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,25 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 4,42–4,26 (м, 1H), 4,04 (тд,  $J = 3,8, 12,0$  Гц, 2H), 3,78–3,69 (м, 2H), 3,43–3,32 (м, 2H), 3,20 (тт,  $J = 3,6, 11,8$  Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,49–2,40 (м, 2H), 2,34 (уш д,  $J = 10,4$  Гц, 2H), 2,20 (уш д,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 1,88–1,77 (м, 4H), 1,71–1,62 (м, 2H)

**Промежуточное соединение AF: 7-(5-(5-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



- 5 Стадия 1: К перемешиваемому раствору трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (29,4 г, 138,49 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (462 мл, 0,3 М) добавляли ТЭА (57,9 мл, 3,0 экв.) и 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (29,61 г, 1,2 экв.) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем раствор переносили по каплям в раствор моногидрата гидразина (20,80 г, 3 экв.) в ТГФ (130 мл). Завершение
- 10 реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором (500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток повторно суспендировали в воде (600 мл) и отфильтровывали. Затем его промывали водой для удаления побочного продукта
- 15 имидазола с получением 35 г (88%) трет-бутил-3-(аминокарбатионил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде светло-розового твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S], требуемая масса = 286,4 наблюдаемая масса = 287,3 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,05 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,40–3,98 (м, 4H), 3,08–2,84 (м, 2H), 1,91–1,70 (м, 2H), 1,57 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).
- 20 Стадия 2: К раствору исходной 4,6-дихлорникотиновой кислоты (23,89 г, 124,45 ммоль, 1,2 экв.) в сухом ДХМ (345 мл, 0,3 М) в сухой атмосфере добавляли ТЭА (17,35 мл, 124,45 ммоль, 1,2 экв.) и раствор охлаждали до –15 °С. Изобутил-хлорформиат (17,0 г, 124,45 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям, поддерживая температуру –15 °С. Раствор выдерживали при –15 °С в течение 1 ч. Затем при этой температуре по частям

добавляли трет-бутил 3-(аминокарбатиоил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (30,0 г, 103,71 ммоль, 1 экв.) и обеспечивали обратную реакцию реакционной смеси до 25 °С в течение ночи. После завершения раствор обрабатывали твердым  $\text{NaHCO}_3$  (рН = 8,0) и экстрагировали ДХМ (3 x 500 мл). Объединенные органические слои сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали досуха. Неочищенный остаток растирали с гексаном три раза с получением 37,5 г (79%) трет-бутил-3-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)форгидразиido]метантиоил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали дополнительно без очистки. ЖХМС:  $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}]$ , требуемая масса = 460,34 наблюдаемая масса = 459,9 [M-H].  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,63 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,68 (д, J = 19,5 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 4,38 (с, 4H), 3,47–3,27 (м, 2H), 2,13–1,93 (м, 2H), 1,81 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,50 (д, J = 3,4 Гц, 9H).

Стадия 3: Трет-бутил-3-[(4,6-дихлорпиридин-3-ил)форгидразиido]метантиоил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (37,5 г, 81,46 ммоль, 1 экв.) растворяли в  $\text{H}_2\text{O}_4$  (272 мл, 0,3 М) и раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь выливали на лед при перемешивании и добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  до рН прикл. 10.  $\text{K}_2\text{O}_4$  отфильтровывали и промывали ДХМ. Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (3x 500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (1x 500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{O}_4$ , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с гексаном с получением 19,6 г (70%) 3-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС:  $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{S}]$ , требуемая масса = 341,0 наблюдаемая масса = 341,8 [M+H<sup>+</sup>].  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,14 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,72 (дд, J = 9,1, 3,1 Гц, 4H), 3,47 (дд, J = 12,2, 2,8 Гц, 2H), 1,91 (д, J = 2,1 Гц, 5H).

Стадия 4: К раствору 3-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (19,6 г, 57,27 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (115 мл, 0,5 М), добавляли ТЭА (9,58 мл, 68,72 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли  $\text{Woc}_2\text{O}$  (15 г, 68,72 ммоль, 1,2 экв.) и раствор перемешивали до завершения (2 ч). Раствор выпаривали досуха при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт растирали с гексаном (3x 300 мл) с получением 21 г (выход 83%) трет-бутил 3-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС:  $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}]$ , требуемая масса = 441,0 наблюдаемая масса = 441,9 [M+H<sup>+</sup>].  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,14 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,54 (с, 4H), 2,16–2,00 (м, 2H), 1,87 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 5: Раствор трет-бутил-3-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,3 г, 2,94 ммоль, 1,0 экв.), (S)-3-аминотетрагидрофурана (2,18 г, 17,63 ммоль, 6,0 экв.), карбоната калия безводного (3,24 г, 23,51 ммоль, 8,0 экв.) и ДИПЭА (2,56 мл, 14,69 ммоль, 5,0 экв.) в безводном АЦН (30 мл, 0,1 М) и ДМФА (3 мл, 1 М) перемешивали при 80 °С в течение ночи. Затем все летучие

вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном/ацетонитрилом, с получением 1,0 г (выход 62%) трет-бутил-3-(5-(6-хлор-4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде почти

5 белого кристаллического продукта. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 494,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,87 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,27 (м, 2H), 3,94–3,72 (м, 3H), 3,64 (м, 3H), 3,34 (м, 2H), 2,41–2,26 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,86–1,68 (м, 3H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 6: трет-бутил-3-(5-(6-хлор-4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,0 г, 1,82 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроли-[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0,709 г, 2,556 ммоль, 1,4 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,775 г, 3,651 ммоль, 2,0 экв.) и XPhos Pd G3 (0,155 г, 0,18 ммоль, 0,1 экв.) суспендировали в 1,2-диметоксиэтаноле (26,08 мл, 0,07 М). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин и перемешивали при 120 °С в

15 течение ночи. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном/2-пропанолом, с получением 0,7 г (выход 56%) трет-бутил-3-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 600,47. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,82 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,76–8,68 (м, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,83 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,30 (д, J = 11,2 Гц, 3H), 4,08–3,99 (м, 1H), 3,93–3,78 (м, 2H), 3,70 (т, J = 11,8 Гц, 3H), 2,49–2,38 (м, 3H), 1,98–1,85 (м, 3H), 1,75 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

20

Стадия 7: К раствору трет-бутила 3-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-

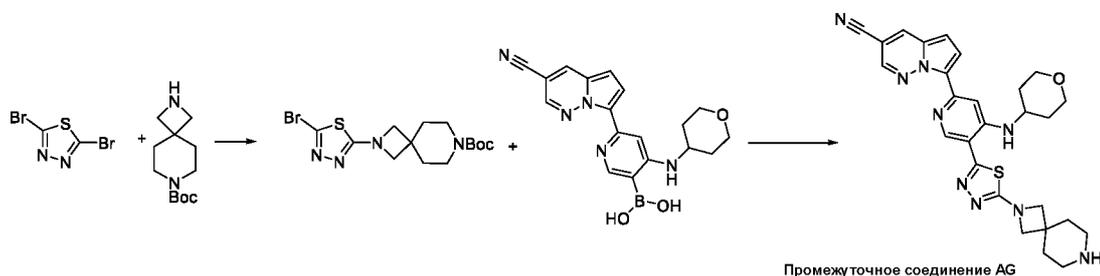
25 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,7 г, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном дихлорметане (3,5 мл, 0,3 М) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 20,5 ммоль, 20 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После концентрирования при пониженном давлении и превращения в свободный амин неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью

30 дихлорметан / метанол с получением 0,34 г (выход 62%) 7-(5-(5-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 500,18, <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,83 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,74 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,84 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,95–3,79 (м, 2H), 3,72 (м, 1H), 3,55 (м, 3H), 3,31–3,27 (м, 2H), 2,49–2,38 (м, 2H), 1,99–1,87 (м, 1H), 1,80–1,65 (м, 4H).

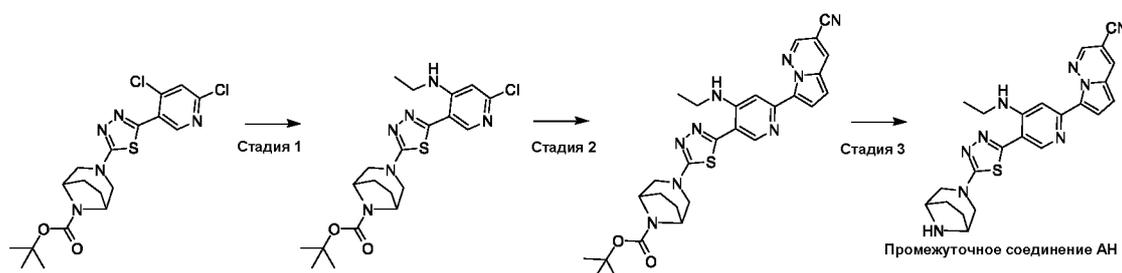
35

**Промежуточное соединение AG:** 7-[5-(5-{2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(оксан-4-иламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил



5 Синтезировали по той же методике, что и **промежуточное соединение T**, за исключением того, что использовали трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>=528,5. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,78 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,70 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,56 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,13 (т, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,30–7,09 (м, 2H), 4,31 (с, 1H), 4,13 (д, *J* = 2,2 Гц, 4H), 4,11–3,97 (м, 3H), 3,74 (т, *J* = 11,1 Гц, 2H),  
10 3,26 (с, 5H), 2,19 (к, *J* = 9,8, 6,5 Гц, 6H), 1,78 (д, *J* = 11,5 Гц, 2H).

**Промежуточное соединение AH:** 7-[5-(5-{3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(этиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил



15 Стадия 1: Раствор трет-бутил-3-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-дiazабицикло[3.2.1]окта-2-карбоксилата (0,44 г, 0,10 ммоль, 1,0 экв.), этиламинный раствор (5 мл, 1,0 ммоль, 10,0 экв.) в безводном ацетонитриле (23 мл, 0,1 М) и ДМФА (2,5 мл, 1 М) перемешивали при 80 °С в течение 21 ч. Затем все летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а неочищенный материал очищали с помощью флэш-  
20 хроматографии на силикагеле, элюируя дихлорметаном/ацетонитрилом, с получением 0,44 г (выход 98%) трет-бутил-3-{5-[6-хлор-4-(этиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде почти белого кристаллического продукта. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup>= 451,9. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), д: 8,59 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,65 (м, 2H), 3,30 (м, 4H), 1,91 (м, 2H), 1,73 (м, 2H),  
25 1,43 (с, 9H), 1,25 (т, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-3-{5-[6-хлор-4-(этиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,44 г, 0,98 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0,387 г,

1,4 ммоль, 1,4 экв.),  $K_3PO_4$  (0,414 г, 1,951 ммоль, 2,0 экв.) и XPhos Pd G3 (0,083 г, 0,1 ммоль, 0,1 экв.) суспендировали в 1,2-диметоксиэтаноле (13,94 мл, 0,07 М). Смесь

дегазировали аргоном в течение 20 мин и перемешивали при 120 °С в течение ночи.

Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя

5 дихлорметаном/2-пропанолом (9:1), с получением 0,31 г (выход 51%) трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(этиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

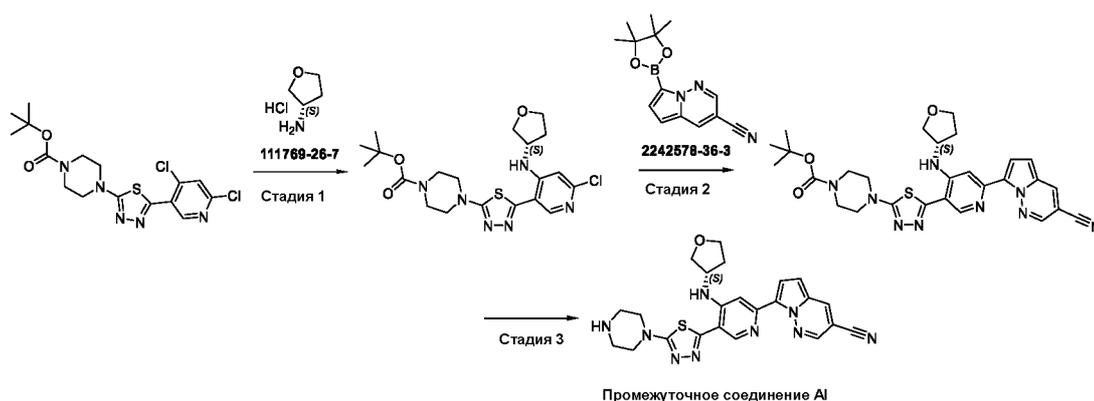
ИЭР(+)[ $M+H$ ]<sup>+</sup> = 559,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ: 8,83 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,72 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,49 (т, *J* = 10,2 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,68 (д, *J* = 11,2 Гц, 2H), 3,50–3,37 (м, 4H), 1,93 (с, 2H), 1,76 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,34 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Стадия 3: К раствору трет-бутила 3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(этиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-

15 карбоксилата (0,31 г, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в безводном дихлорметане (5,0 мл, 0,1 М) добавляли трифторуксусную кислоту (0,8 мл, 10,0 ммоль, 20,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После выпаривания всех летучих веществ неочищенный остаток растирали с безводным диэтиловым эфиром с

20 получением 0,21 г (выход 89%) 7-[5-(5-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(этиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[ $M+H$ ]<sup>+</sup> = 458,09. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,19 (м, 3H), 8,95 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,82 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,11–7,95 (м, 2H), 7,21 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 4,23 (м, 2H), 3,95–3,82 (м, 2H), 3,65–3,60 (уш. м, 4H), 2,10–1,91 (м, 4H), 1,34 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

25 **Промежуточное соединение AI: 7-(4-{[(3*S*)-оксолан-3-ил]амино}-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**



Стадия 1: К раствору трет-бутил-4-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,4 г, 1 экв.) в ДМФА (3,3 мл, 1 М) и *t*-BuOH (11 мл, 0,3 М) добавляли ДИПЭА (8,7 мл, 15 экв.) и (*S*)-3-аминотетрагидрофуран гидрохлорид (4,12 г, 10 экв.). Сосуд высокого давления герметизировали и смесь перемешивали при 100 °С в

30 течение ночи. Растворители выпаривали при пониженном давлении. Затем неочищенный

материал растворяли в ДХМ и промывали H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором.

Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 420 мг (выход 24%) трет-бутил 4-[5-(6-хлор-4-[[3S]-оксолан-3-ил]амино}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата.

5 ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 467,26.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,46–4,31 (м, 1H), 3,96–3,69 (м, 3H), 3,64 (дд, J = 9,3, 2,5 Гц, 1H), 3,59–3,44 (м, 8H), 2,45–2,25 (м, 1H), 1,81 (дд, J = 8,0, 5,0 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H).

10 Стадия 2: трет-бутил-4-[5-(6-хлор-4-[[3S]-оксолан-3-ил]амино}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (420 мг, 0,9 ммоль, 1 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (0,267 г, 1,26 ммоль, 1,4 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,382 г, 1,8 ммоль, 2 экв.) и XPhos Pd G3 (3,36 г, 0,0063 ммоль, 0,07 экв.) суспендировали в ДМЭ (13 мл, 0,07 М). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин и перемешивали при 120 °С в течение ночи. Неочищенный материал

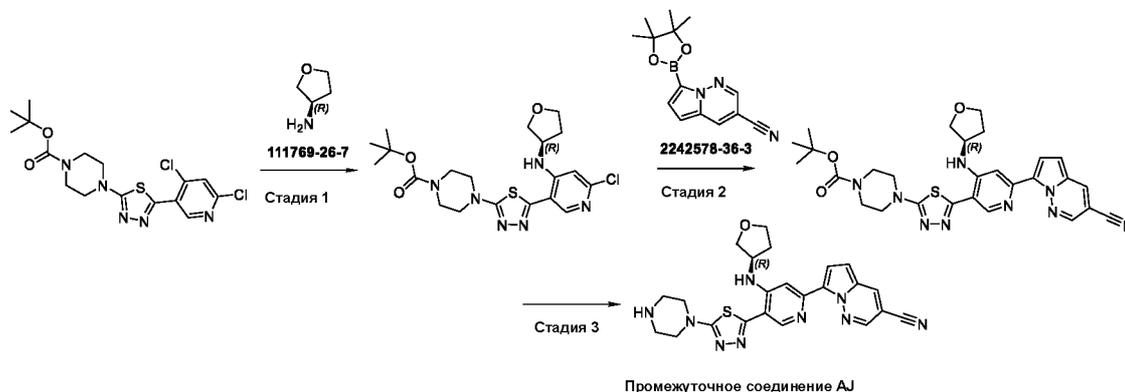
15 очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/ацетонитрилом и ДХМ/*i*-PrOH, с получением 225 мг (выход 53%) трет-бутил 4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-[[3S]-оксолан-3-ил]амино}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> =

20 575,42. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,85 (с, 1H), 8,80–8,69 (м, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,85 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,43–4,27 (м, 1H), 4,10–4,00 (м, 1H), 4,00–3,79 (м, 2H), 3,79–3,70 (м, 1H), 3,59–3,48 (м, 8H), 2,01–1,87 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

25 Стадия 3: К раствору трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-[[3S]-оксолан-3-ил]амино}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (225 мг, 0,384 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (2 мл) и смесь перемешивали при к. т. Через 1,5 ч растворители выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал суспендировали в Et<sub>2</sub>O и обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали с получением 160 мг (выход 81%), получая 7-(4-[[3S]-оксолан-3-ил]амино}-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (соль ТФУ) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:

30 ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 473,98. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,28 (с, 1H), 9,03–8,88 (м, 3H), 8,84 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,99 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,04 (дд, J = 9,5, 5,4 Гц, 2H), 3,93–3,80 (м, 7H), 3,32 (с, 4H), 2,02–1,89 (с, 1H).

**Промежуточное соединение AJ:** 7-(4-{{(3R)-оксолан-3-ил}амино}-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил



5 Стадия 1: К раствору трет-бутил-4-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,74 г, 4,18 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДМФА (4 мл, 1 М) и *t*-BuOH (14 мл, 0,3 М). Затем добавляли ДИПЭА (9 мл, 15 экв.) и (R)-3-аминотетрагидрофуран (3,6 г, 10 экв.). Сосуд для давления герметизировали и смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. Растворители выпаривали при пониженном давлении. Затем неочищенный материал растворяли в ДХМ и промывали H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором и органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 1,7 г (выход 79%) трет-бутил 4-[5-(6-хлор-4-{{(3R)-оксолан-3-ил}амино} пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 467,27. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,46–4,31 (м, 1H), 3,96–3,69 (м, 3H), 3,64 (дд, J = 9,3, 2,5 Гц, 1H), 3,59–3,44 (м, 8H), 2,45–2,25 (м, 1H), 1,81 (дд, J = 8,0, 5,0 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H).

10

Стадия 2: трет-бутил-4-[5-(6-хлор-4-{{(3R)-оксолан-3-ил}амино} пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (1,7 г, 3,3 ммоль, 1 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (1,36 г, 5,04 ммоль, 1,4 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,53 г, 7,2 ммоль, 2 экв.) и XPhos Pd G3 (0,213 г, 0,252 ммоль, 0,07 экв.) суспендировали в ДМЭ (52 мл, 0,07 М). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин и перемешивали при 120 °С в течение ночи. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/ацетонитрилом и ДХМ/*i*-PrOH, с получением 670 мг (выход 33%) трет-бутил 4-[5-(6-{{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-{{(3R)-оксолан-3-ил}амино} пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 574,42. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,84 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,76 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,85 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,12–3,71 (м, 6H), 3,61–3,42 (м, 8H), 1,93 (с, 1H), 1,44 (с, 9H).

20

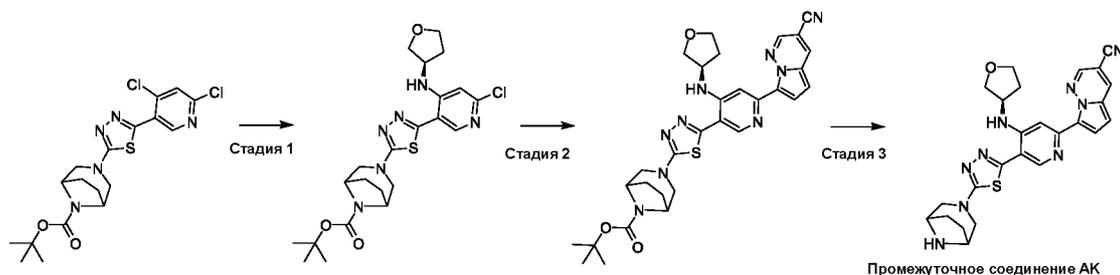
25

30 Стадия 3: трет-бутил-4-[5-(6-{{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-{{(3R)-оксолан-3-ил}амино} пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (670 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (10 мл, 0,3 М) и раствор охлаждали до

0 °С. Затем по каплям добавляли ТФУ (7,6 г, 10 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения смесь выпаривали досуха. Неочищенный продукт суспендировали в Et<sub>2</sub>O и обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали с получением 380 мг (выход 65%) 7-(4-((3R)-оксолан-3-ил)амино)-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила

(соль ТФУ) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 474,43. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8,96–8,83 (м, 4H), 8,80 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,90 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,43 (с, 1H), 4,06 (дд, J = 9,3, 5,3 Гц, 1H), 3,95–3,72 (м, 8H), 3,35–3,21 (м, 4H), 2,01–1,86 (м, 1H).

**Промежуточное соединение АК: 7-(5-(5-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



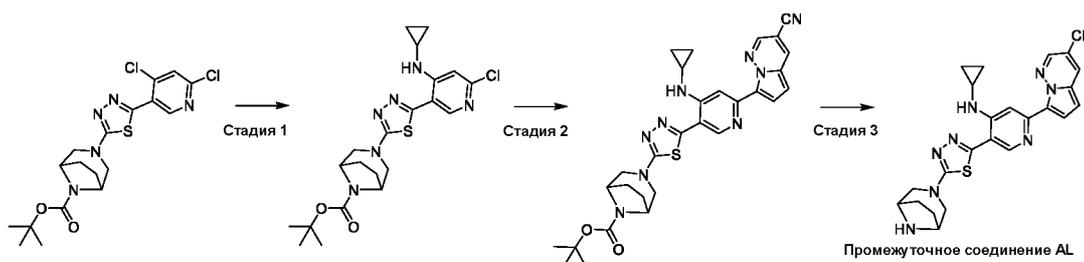
15 Стадия 1: Раствор трет-бутил-3-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль, 1,0 экв.), (R)-3-аминотетрагидрофурана (1,38 г, 15,83 ммоль, 7 экв.), карбоната калия безводного (2,5 г, 18,08 ммоль, 8,0 экв.) и ДИПЭА (1,5 мл, 11,30 ммоль, 8,0 экв.) в безводном ацетонитриле (23 мл, 0,1 М) и ДМФА (2,5 мл, 1 М) перемешивали при 80 °С в течение ночи. Затем все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном/ацетонитрилом, с получением 1,1 г (выход 94%) трет-бутил-3-(5-(6-хлор-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде почти белого кристаллического продукта. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 493,9. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), д: 8,87 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,37 (м, 1H), 4,27 (м, 2H), 3,87 (м, 3H), 3,65 (м, 3H), 3,34 (м, 2H), 2,39–2,26 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,77 (м, 3H), 1,43 (с, 9H).

25 Стадия 2: трет-бутил-3-(5-(6-хлор-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,1 г, 2,12 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (1,35 г, 5,27 ммоль, 1,4 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,0 г, 5,1 ммоль, 2,0 экв.) и XPhos Pd G3 (0,220 г, 0,25 ммоль, 0,1 экв.) суспендировали в 1,2-диметоксиэтаноле (36 мл, 0,07 М). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин и перемешивали при 120 °С в течение ночи. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя ДХМ/2-

пропанолом, с получением 0,65 г (выход 46%) трет-бутил-3-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.  
 ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 574,42. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,76 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,85 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,12–3,71 (м, 6H), 3,61–3,42 (м, 8H), 1,93 (с, 1H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 3: К раствору трет-бутила 3-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридина-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,64 г, 0,96 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3,5 мл, 0,3 М) добавляли трифторуксусную кислоту (1,47 мл, 19,21 ммоль, 20,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После выпаривания всех летучих веществ при пониженном давлении и превращения в свободный амин неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан / метанол, с получением 0,1 г (выход 19%) 7-(5-(5-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 500,13. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,83 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,81–8,71 (м, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,84 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,10–4,02 (м, 1H), 3,95–3,79 (м, 2H), 3,72 (м, 1H), 3,52 (д, J = 9,5 Гц, 4H), 3,42 (с, 1H), 2,42 (с, 2H), 1,93 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 1,71 (д, J = 5,7 Гц, 4H).

**Промежуточное соединение AL: 7-[4-(циклопропиламино)-5-(5-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил бис(трифторацетат)**



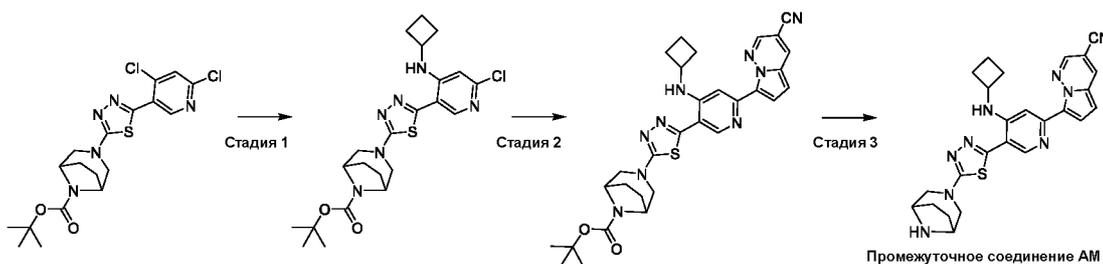
Стадия 1: Раствор трет-бутил-3-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окта-2-карбоксилата (1,0 г, 2,24 ммоль, 1,0 экв.), циклопропиламина (1,0 г, 17,514 ммоль, 7,83 экв.) в без. ацетонитрил (8 мл, 0,3 М) перемешивали при 80 °С в течение ночи. Использовали контроль СВЭЖХ. Затем все летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном/ацетонитрилом, с получением 1,0 г (выход 87%) трет-бутил-3-{5-[6-хлор-4-(циклопропиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде почти белого кристаллического продукта. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 463,9. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,

ДМСО-*d*<sub>6</sub>) д: 8,73 (м, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,05 (с, 1Н), 4,27 (м, 2Н), 3,65 (д, *J* = 11,4 Гц, 2Н), 2,68 (с, 1Н), 2,58 (с, 2Н), 1,92 (м, 2Н), 1,73 (м, 2Н), 1,44 (с, 9Н), 0,90 (м, 2Н), 0,58 (м, 2Н).

Стадия 2: трет-бутил-3-{5-[6-хлор-4-(циклопропиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,0 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.),  
 5 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (0,77 г, 2,72 ммоль, 1,4 экв.), К<sub>3</sub>РO<sub>4</sub> (0,825 г, 3,89 ммоль, 2,0 экв.) и XPhos Pd G3 (0,165 г, 0,194 ммоль, 0,1 экв.) суспендировали в 1,2-диметоксиэтаноле (28 мл, 0,07 М). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин и перемешивали при 115 °С в течение ночи. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя  
 10 дихлорметаном/2-пропанолом (9:1), с получением 0,31 г (выход 51%) трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(циклопропиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 571,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,84 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 8,76 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 8,66 (д, *J* = 4,0 Гц, 2Н), 8,49 (с, 1Н), 7,87 (д, *J* = 4,8 Гц, 1Н), 7,13 (д, *J* = 4,8 Гц, 1Н), 4,28 (с, 2Н), 3,67 (д, *J* = 11,5 Гц, 2Н), 3,37 (м, 2Н), 2,74 (м, 1Н), 1,93 (м, 2Н), 1,74 (м, 2Н), 1,44 (с, 9Н), 1,00 (м, 2Н), 0,64 (м, 2Н).

Стадия 3: К раствору трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(циклопропиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,6 г, 0,85 ммоль, 1,0 экв.) в безв. дихлорметане (8,5 мл, 0,1 М), добавляли  
 20 трифторуксусную кислоту (1,3 мл, 17 ммоль, 20,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Использовали контроль СВЭЖХ. После выпаривания всех летучих веществ неочищенный остаток растирали с безводным диэтиловым эфиром с получением 0,6 г (выход 99%) 7-[4-(циклопропиламино)-5-(5-{3,8-  
 25 ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил-бис(трифторацетата) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 470,194. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,36 (м, 2Н), 9,17 (с, 1Н), 8,94 (с, 1Н), 8,85 (с, 1Н), 8,59 (д, *J* = 6,9 Гц, 2Н), 8,00 (д, *J* = 4,9 Гц, 1Н), 7,21 (д, *J* = 4,9 Гц, 1Н), 4,24 (с, 2Н), 3,87 (д, *J* = 12,1 Гц, 2Н), 3,63 (д, *J* = 12,1 Гц, 2Н), 2,86 (с, 1Н), 2,13–1,83 (м, 4Н), 1,07 (м, 2Н), 0,72 (м, 2Н).

30 **Промежуточное соединение AM: 7-[4-(циклобутиламино)-5-(5-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил трифторацетат**

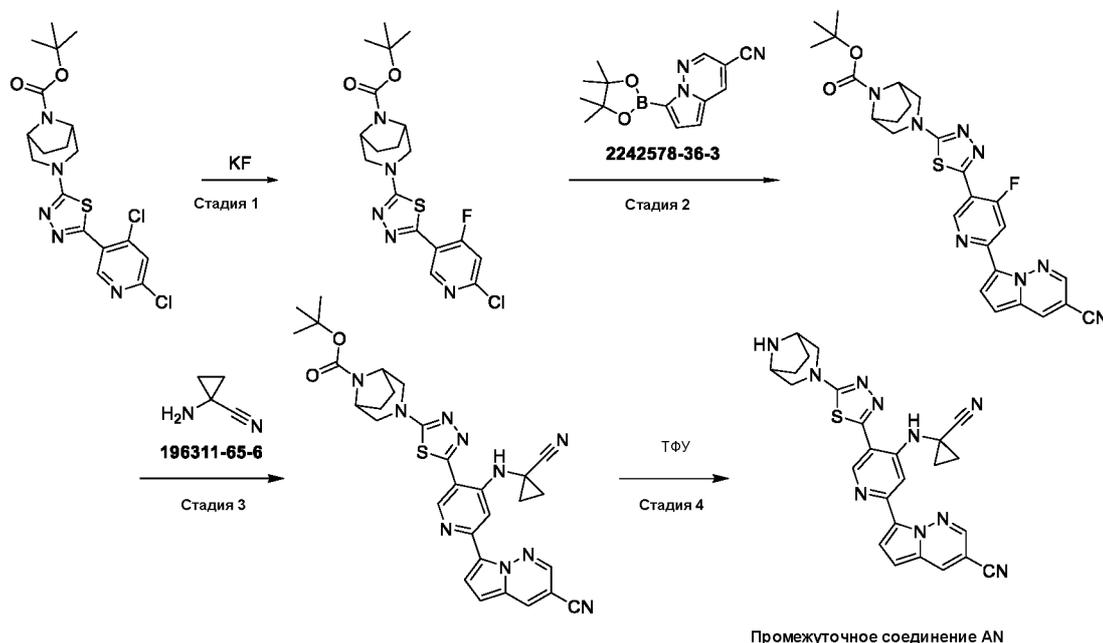


Стадия 1: Раствор трет-бутил-3-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окта-2-карбоксилата (1,1 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) и циклобутиламин (1,751 г, 24,618 ммоль, 10,0 экв.) в сухом ацетонитриле (8 мл, 0,3 М) нагревали при 80 °С в течение ночи. Все летучие вещества удаляли при низком давлении и неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном/ацетонитрилом, с получением 1,05 г (выход 81%) трет-бутил-3-{5-[6-хлор-4-(циклобутиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде почти белого кристаллического продукта. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 479,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,82 (д, *J* = 6,2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,27 (м, 2H), 4,15 (м, 1H), 3,66 (д, *J* = 11,1 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,90 (с, 4H), 1,85–1,66 (м, 5H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 2: трет-бутил-3-{5-[6-хлор-4-(циклобутиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,0 г, 1,992 ммоль, 1,0 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (0,79 г, 2,788 ммоль, 1,4 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,845 г, 3,983 ммоль, 2,0 экв.) и XPhos Pd G3 (0,169 г, 0,199 ммоль, 0,1 экв.) суспендировали в 1,2-диметоксиэтаноле (8 мл, 0,07 М). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин и перемешивали при 117 °С в течение ночи. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном/2-пропанолом, с получением 0,47 г (выход 38%) трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(циклобутиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 584,65. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,83 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,78 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,68 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,84 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,22–4,10 (м, 1H), 3,68 (д, *J* = 11,3 Гц, 2H), 2,68–2,52 (м, 5H), 2,05–1,84 (м, 6H), 1,76 (д, *J* = 11,3 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 3: К раствору трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-(циклобутиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,47 г, 0,76 ммоль, 1,0 экв.) в безводном дихлорметане (8,5 мл, 0,1 М) добавляли трифторуксусную кислоту (1,7 мл, 15 ммоль, 20,0 экв.), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Все летучие вещества выпаривали и неочищенный остаток растирали с безводным диэтиловым эфиром с получением 0,35 г (выход 91%) 7-[4-(циклобутиламино)-5-(5-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил трифторацетата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 484,24. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,27 (уш. м, 3H), 8,94 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,86 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 5,8 Гц, 2H), 7,20 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,32 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,88 (д, *J* = 12,9 Гц, 2H), 3,69–3,58 (м, 2H), 2,61 (д, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,14–1,82 (м, 8H).

**Промежуточное соединение AN:** 7-{4-[(1-цианоциклопропил)амино]-5-{5-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил



- 5 Стадия 1: Трет-бутил 3-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (5,0 г, 11,30 ммоль, 1 экв.), KF (755 мг, 12,99 ммоль, 1,15 экв.) и 18-краун-6 эфир (1,49 г, 5,65 ммоль, 0,5 экв.) растворяли в безводном диметилсульфоксиде (41 мл), реакционную смесь перемешивали при 105 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали ДХМ
- 10 (3x 100 мл). Слой ДХМ дважды промывали водой и затем солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт 8,3 г очищали с помощью ФХ с использованием градиента от 0 до 100% EtOAc в гексане с получением 4,1 г трет-бутил-3-[5-(6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде белого
- 15 твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S], требуемая масса = 425,9 наблюдаемая масса = 425,9 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,04 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,77–3,60 (м, 2H), 3,36–3,33 (м, 1H, объединен с остаточным пиком растворителя), 3,39 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 1,91 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 1,74 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).
- 20 Стадия 2: К раствору трет-бутил-3-[5-(6-хлор-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (5,4 г, 12,68 ммоль, 1,0 экв.) в диметоксиэтаноле (181 мл, 0,07 М) в стеклянном реакторе добавляли 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (4,09 г, 15,21 ммоль, 1,2 экв.). Реактор трижды вакуумировали и заполняли аргоном. Добавляли
- 25 Xphos Pd G3 (751 мг, 0,89 ммоль, 0,07 экв.) и трехосновный фосфат калия (5,38 г, 25,357 ммоль, 2,0 экв.). Экстракцию повторяли три раза, реактор закрывали и смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. После завершения реакции смесь охлаждали до

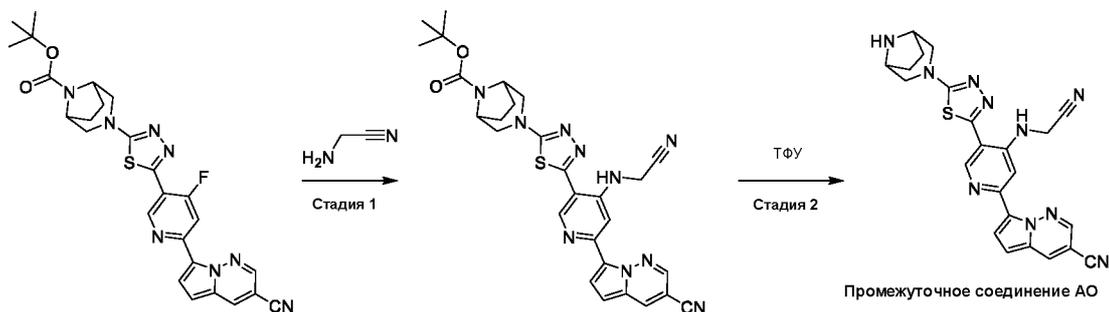
комнатной температуры, разбавляли ДХМ (200 мл) и концентрировали. Остаток очищали с помощью ФХ с использованием градиента АЦН в ДХМ (от 0 до 100%) с получением 4,15 г (выход 62%) трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-фторпиридин-3-ил)-3,3,4-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС:  $[C_{26}H_{25}FN_8O_2S]$ , требуемая масса = 532,6 наблюдаемая масса = 533,1  $[M+H^+]$ .

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,52 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 8,39 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,64 (д, J = 56,8 Гц, 4H), 2,06 (к, J = 8,4, 6,9 Гц, 2H), 1,88 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 3: К раствору трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,50 г, 0,76 ммоль) и гидрохлорида 1-аминоциклопропан-1-карбонитрила (2,5 г, 21 ммоль) в безводном ДМСО (10 мл, 0,1 М) добавляли ДИПЭА безводный (10 мл, 57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение ночи в атмосфере Ar. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли  $CH_2Cl_2$ . Органический слой промывали солевым раствором (3 раза). Органический слой сушили над  $MgSO_4$ , затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя  $CH_3CN/CH_2Cl_2$  (градиент от 0% до 30%  $CH_3CN$ ) с получением 164 мг (выход 36%) трет-бутил 3-(5-{4-[(1-цианоциклопропил)амино]-6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил} пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $[C_{30}H_{30}N_{10}O_2S]$ , наблюдаемая масса = 594,70  $[M+H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,03 (с, 1H), 8,90–8,87 (м, 1H), 8,86–8,83 (м, 2H), 8,62 (с, 1H), 7,92 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,36–4,24 (м, 2H), 3,78–3,60 (м, 2H), 3,43–3,35 (м, 2H), 1,96–1,81 (м, 4H), 1,80–1,70 (м, 2H), 1,58–1,47 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 4: К раствору трет-бутил 3-(5-{4-[(1-цианоциклопропил)амино]-6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил} пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (164 мг, 0,28 ммоль) в безводном  $CH_2Cl_2$  (2,8 мл, 0,1 М) добавляли ТФУ (0,40 мл, 5,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали с безводным  $Et_2O$  с получением 149 мг (количественный выход) 7-{4-[(1-цианоциклопропил)амино]-5-{5-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиридин-2-ил} пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (соль ТФУ) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+) $[M+H]^+$  = 495,16.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,30–9,02 (м, 3H), 8,92 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,88 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,95 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,30–4,15 (м, 2H), 3,93–3,80 (м, 2H), 3,68–3,53 (м, 2H), 2,10–1,94 (м, 4H), 1,95–1,83 (м, 2H), 1,56–1,49 (м, 2H).

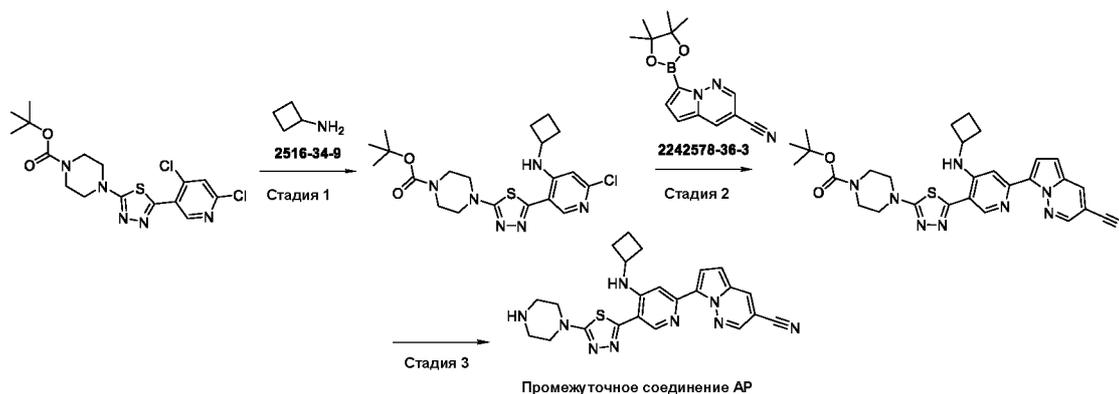
**Промежуточное соединение АО:** 7-{4-[(цианометил)амино]-5-{5-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил



5 Стадия 1: К раствору трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (350 мг, 0,62 ммоль) и 2-аминоацетонитрила гидрохлорида (918 мг, 9,9 ммоль) в DMA/CH<sub>3</sub>CN (6,5:1) (23 мл, 0,1 М) добавляли ДИПЭА (2,6 мл, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение ночи в атмосфере Ar. Реакционную смесь  
10 охлаждали до комнатной температуры и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя CH<sub>3</sub>CN/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (градиент от 0% до 20% CH<sub>3</sub>CN) с получением 250 мг (выход 63%) *трет*-бутил 3-(5-{4-цианометил}амино)-6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого  
15 твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S], наблюдаемая масса = 569,10 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,90–8,78 (м, 2H), 8,68 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,87 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,34–4,22 (м, 2H), 3,75–3,64 (м, 2H), 3,43–3,35 (м, 2H), 1,96–1,87 (м, 2H), 1,81–1,65 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

20 Стадия 2: К раствору *трет*-бутил 3-(5-{4-[(цианометил)амино]-6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,25 г, 0,44 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> безводном (4,4 мл, 0,1 М) добавляли ТФУ (0,67 мл, 8,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 0,1% HCOOH) с получением 164 мг (выход 75%) 7-  
25 {4-[(цианометил)амино]-5-{5-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (соль ТФУ) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 469,39. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,88 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,82 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,87 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 6,2 Гц, 2H),  
30 4,08–3,98 (м, 2H), 3,83–3,71 (м, 2H), 3,59–3,46 (м, 2H), 2,02–1,82 (м, 4H).

**Промежуточное соединение AP: 7-[4-(циклобутиламино)-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



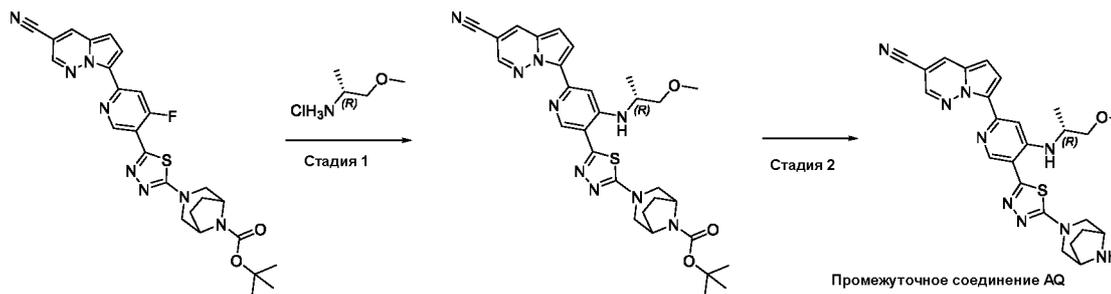
Стадия 1: В сосуде под давлением трет-бутил 4-(5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,2 г, 1 экв.) растворяли в ДМФА (3 мл, 1 М) и *t*-BuOH (9,5 мл, 0,3 М). Затем добавляли ДИПЭА (7,4 мл, 15 экв.) и циклобутиламин (1,4 г, 7 экв.). Сосуд для давления герметизировали и смесь нагревали до 80 °С в течение ночи. Растворители выпаривали при пониженном давлении, затем неочищенный материал растворяли в ДХМ и промывали H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-{5-[6-хлор-4-(циклобутиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата (750 мг, 58%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 451,30. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,82 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,15 (г, J = 8,6, 8,1 Гц, 1H), 3,52 (д, J = 3,9 Гц, 8H), 2,48–2,41 (м, 2H), 1,99–1,72 (м, 4H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 2: трет-бутил 4-{5-[6-хлор-4-(циклобутиламино)пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат (750 мг, 1,63 ммоль, 1 экв.), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (630 мг, 1,4 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (709 мг, 2 экв.) и X Phos Pd G3 (101,6 мг, 0,07 экв.) суспендировали в ДМЭ (25 мл, 0,07 М). Смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин и нагревали до 120 °С в течение ночи. Неочищенный материал очищали с помощью ФХ (ДХМ/ИРА0–10%) с получением трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(циклобутиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (444 мг, 48%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 558,44. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,83 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,78 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,24–4,09 (м, 1H), 3,60–3,46 (м, 8H), 2,60 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 2,10–1,82 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 3: трет-бутил-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(циклобутиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (444 мг, 1 экв.) растворяли в ДХМ (5 мл), затем добавляли ТФУ (2 мл) и раствор перемешивали в течение 1,5 ч. После завершения смесь выпаривали досуха, суспендировали в Et<sub>2</sub>O и обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин. Суспензию фильтровали с получением 7-[4-(циклобутиламино)-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-

ил]пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрила в виде соли ТФУ (477 мг, 87%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 458,09. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,17 (с, 1H), 9,01 (с, 2H), 8,92 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,96 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,30 (дк, J = 14,2, 7,0 Гц, 1H), 3,86–3,75 (м, 4H), 3,33 (с, 4H), 2,68–2,54 (м, 2H), 2,15–1,97 (м, 2H), 1,91 (дт, J = 9,6, 5,5 Гц, 2H).

**Промежуточное соединение AQ: 7-[5-(5-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]амино} пиридин-2-ил]пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил. Соль ТФУ**



10 Стадия 1: Раствор трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-б]пиридазин-7-ил}-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-диазабицикло-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (660 мг, 1,24 ммоль, 1 экв.) (*R*)-1-метоксипропан-2-амин (2,21 г, 24,78 ммоль, 20 экв.) суспендировали в безводном ДМСО (12,4 мл, 0,1 М). К раствору добавляли безводный ДИПЭА (12,1 мл, 68,16 ммоль, 55 экв.). Реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение

15 ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды (100 мл). Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (до тех пор, пока смывы не становились бесцветными). Полученное твердое вещество растворяли в EtOAc. Этот слой EtOAc сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> для удаления следов воды, фильтровали и выпаривали с получением 650 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт

20 очищали с помощью ФХ от 0 до 100% АЦН в ДХМ с получением 296 мг получистого продукта. Для удаления примесей была предпринята попытка растирания с использованием МТБЭ и АЦН (*m/z* = 656; возможно, двойная замена продукта Suzuki), но безуспешно. Таким образом, получистый продукт повторно очищали с помощью ОФФХ с использованием от 5% до 95% АЦН в воде с получением 250 мг (выход 32%) трет-бутил-

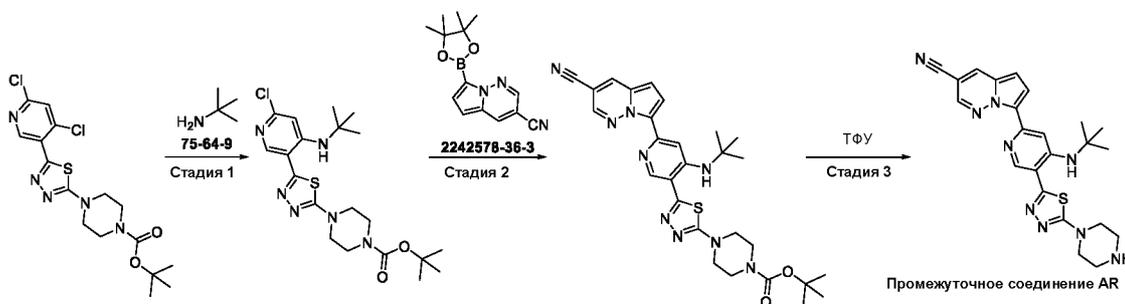
25 3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-б]пиридазин-7-ил}-4-[(2*R*)-1-метоксипропан-2-ил]амино} пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S], требуемая масса = 601,2 наблюдаемая масса = 602,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8,84 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,73–8,63 (м, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,84 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,09–3,94 (м, 1H), 3,74–3,62 (м, 2H), 3,58–3,47 (м, 2H), 3,39 (с, 1H), 3,36 (с, 4H), 1,91 (с, 2H), 1,76 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,32 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Стадия 2: К раствору трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-б]пиридазин-7-ил}-4-[(2*R*)-1-метоксипропан-2-ил]амино} пиридин-3-ил)-1,3,4-диазабицикло[3.2.1]октан-8-

карбоксилата (254 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДХМ (3,6 мл, 0,23 мМ) добавляли ТФУ (0,83 мл, 7,28 ммоль, 20 экв.) и полученную смесь выдерживали при к. т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли путем выпаривания. Неочищенный продукт

растирали с Et<sub>2</sub>O (4 x 10 мл) с получением 251 мг (98%) 7-[5-(5-{3,8-  
 5 диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(2R)-1-метоксипропан-2-  
 ил]амино}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила (соль ТФУ) в виде  
 бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>9</sub>OS], требуемая масса =  
 501,2 наблюдаемая масса = 502,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,35 (с, 2H),  
 9,25 (с, 1H), 8,94 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,80 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,00  
 10 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,94–3,81 (м, 2H), 3,69–3,51 (м, 4H),  
 3,36 (с, 3H), 1,98 (дд, J = 11,8, 8,3 Гц, 4H), 1,33 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

**Промежуточное соединение AR: 7-[4-(трет-бутиламино)-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**



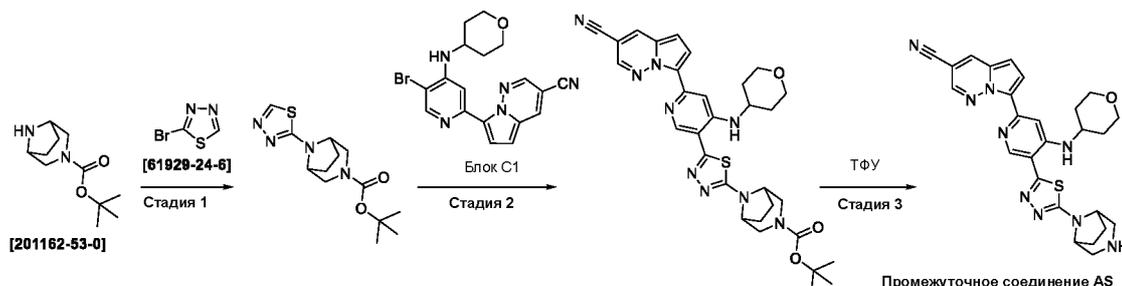
15 Стадия 1: В суспензию *трет*-бутил 4-[5-(4,6-дихлорпиридин-3-ил)-1,3,4-  
 тиадиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,531 ммоль) в диметилсульфоксиде  
 (35,31 мл, 0,1 М) добавляли трет-бутиламин (7,45 мл, 70,89 ммоль) и *N,N*-  
 диизопропилэтиламин (29,0 мл, 166,487 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  
 110 °С в течение 24 ч. После завершения реакции ее охлаждали до комнатной  
 20 температуры и гасили добавлением льда. Образовавшийся осадок отфильтровывали и  
 высушивали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-  
 хроматографией на силикагеле с 0–100% EtOAc в гексане с получением 810 мг (выход  
 51%) *трет*-бутил 4-{5-[4-(*трет*-бутиламино)-6-хлорпиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-  
 ил}пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S],  
 25 требуемая масса = 452,2, наблюдаемая масса = 453,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-  
 d<sub>6</sub>) δ 9,02 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,57–3,45 (м, 8H), 1,43 (д, J = 1,9 Гц, 18H).

Стадия 2: Трет-бутил 4-{5-[4-(трет-бутиламино)-6-хлорпиридин-3-ил]-1,3,4-  
 тиадиазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилат (0,88 г, 1,94 ммоль), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
 диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (0,732 г, 2,72 ммоль),  
 30 трехосновный фосфат калия (0,825 г, 3,89 ммоль) и XPhos Pd G3 (0,2 г, 0,236 ммоль,  
 0,122 экв.) суспендировали в диметоксиэтаноле (27,8 мл, 0,07 М). Смесь дегазировали  
 аргоном в течение 20 мин и перемешивали при 120 °С в течение ночи. После завершения  
 реакции ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-

хроматографией на силикагеле с 0–100% АЦН в ДХМ с получением 532,9 мг (выход 49%) *трет*-бутил 4-{5-[4-(*трет*-бутиламино)-6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S], требуемая масса 559,3, наблюдаемая масса = 560,2 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,84 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 8,76 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,85 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 6,5 Гц, 8H), 1,55 (с, 9H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 3: К раствору *трет*-бутил 4-{5-[4-(*трет*-бутиламино)-6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиперазин-1-карбоксилата (483 мг, 0,86 ммоль) в дихлорметане безводном (8,6 мл, 0,1 М) добавляли трифторуксусную кислоту (1,3 мл, 17,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь выпаривали досуха. Остаток растирали с диэтиловым эфиром. Продукт собирали путем фильтрации с получением 600 мг (выход 100%) 7-[4-(*трет*-бутиламино)-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил (соль бис-ТФУ) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>9</sub>S], требуемая масса = 459,2, наблюдаемая масса = 460,0 [M+H<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,34 (с, 1H), 9,04 (с, 2H), 8,92 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,83 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,93 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 3,83–3,75 (м, 4H), 3,31 (с, 4H), 1,57 (с, 9H).

**Промежуточное соединение AS:** трет-бутил 8-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат



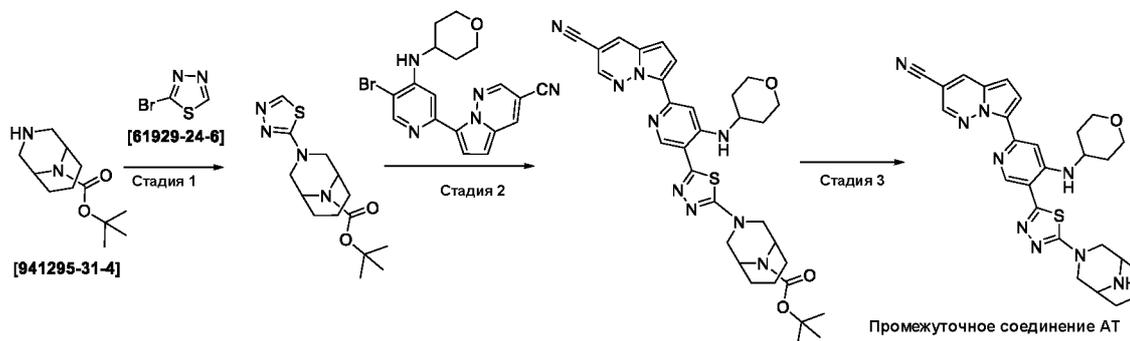
Стадия 1: К раствору трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (0,5 г, 2,36 ммоль) и 2-бром-1,3,4-тиадиазола (0,972 г, 5,89 ммоль) в *n*-бутаноле (4,71 мл, 0,5 М) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,611 мл, 9,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. После завершения реакции ее охлаждали до комнатной температуры. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток переносили в делительную воронку с использованием смеси EtOAc (20 мл) и H<sub>2</sub>O (40 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя от 0 до 50% MeCN в ДХМ, с получением 271 мг (выход 39%) трет-бутил 8-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в виде красного масла. ЖХМС: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

требуется 296,1, наблюдается  $m/z = 296,9$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,53 (с, 1H), 4,29 (д,  $J = 25,9$  Гц, 2H), 3,85 (дд,  $J = 48,5, 13,1$  Гц, 2H), 3,31 (дд,  $J = 38,2, 13,1$  Гц, 2H), 2,11 (дт,  $J = 6,7, 3,8$  Гц, 2H), 1,90 (д,  $J = 17,8$  Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 2: Суспензию 7-{5-бром-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-  
5 b]пиридазин-3-карбонитрила (0,148 г, 0,37 ммоль), трет-бутил 8-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-  
3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (0,1 г, 0,34 ммоль), йодида меди(I) (0,013 г,  
0,067 ммоль), Хантphos (0,039 г, 0,067 ммоль) и карбоната цезия (0,44 г, 1,35 ммоль) в  
безводном диоксане (11,25 мл, 0,03 М) дегазировали аргоном в течение 15 мин и  
добавляли ацетат палладия (II) (8 мг, 0,034 ммоль). Сосуд под давлением герметизировали  
10 и нагревали при 105 °С в течение ночи. После завершения реакции летучие вещества  
выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле,  
элюируя от 0 до 100% MeCN в ДХМ, с последующим добавлением от 0 до 10% IPA в  
ДХМ с получением получистого продукта. Его дополнительно растирали с диэтиловым  
эфиром (4×10 мл) с получением 80 мг (выход 34%) трет-бутил 8-[5-(6-{3-  
15 цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-  
тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в виде яркого желтого  
порошка. ЖХМС:  $C_{31}H_{35}N_9O_3S$  требуется 613,2, наблюдается  $m/z = 614,1$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР  
(300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,85 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,78 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,67 (д,  $J = 7,0$  Гц,  
1H), 8,52 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,85 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,35 (с, 2H),  
20 4,01–3,81 (м, 5H), 3,61 (с, 3H), 2,14 (с, 2H), 2,03 (с, 2H), 1,75 (д,  $J = 7,4$  Гц, 3H), 1,58 (д,  $J =$   
10,8 Гц, 3H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 3: К раствору трет-бутил 8-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-  
[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-  
карбоксилата (0,08 г, 0,12 ммоль) в безводном дихлорметане (11,5 мл, 0,01 М) добавляли  
25 трифторуксусную кислоту (0,785 г, 6,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  
комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции летучие вещества  
выпаривали в вакууме и остаток растирали с диэтиловым эфиром (4×10 мл). Остаток  
тщательно высушивали с получением 47 мг (выход 77%) 7-[5-(5-{3,8-  
30 диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-  
ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  
 $C_{26}H_{27}N_9OS$  требуется 513,2, наблюдается  $m/z = 514,1$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО-  
*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,13 (с, 2H), 8,92 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,83 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,24 (с, 1H),  
7,94 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,18 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 4,50 (с, 3H), 3,94 (д,  $J = 11,7$  Гц, 4H), 3,39 (к,  
 $J = 6,9$  Гц, 4H), 3,25 (д,  $J = 12,5$  Гц, 3H), 2,55 (с, 2H), 2,18–2,05 (м, 4H), 1,59 (д,  $J =$   
35 10,5 Гц, 3H).

**Промежуточное соединение АТ: 7-[5-(5-{3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**



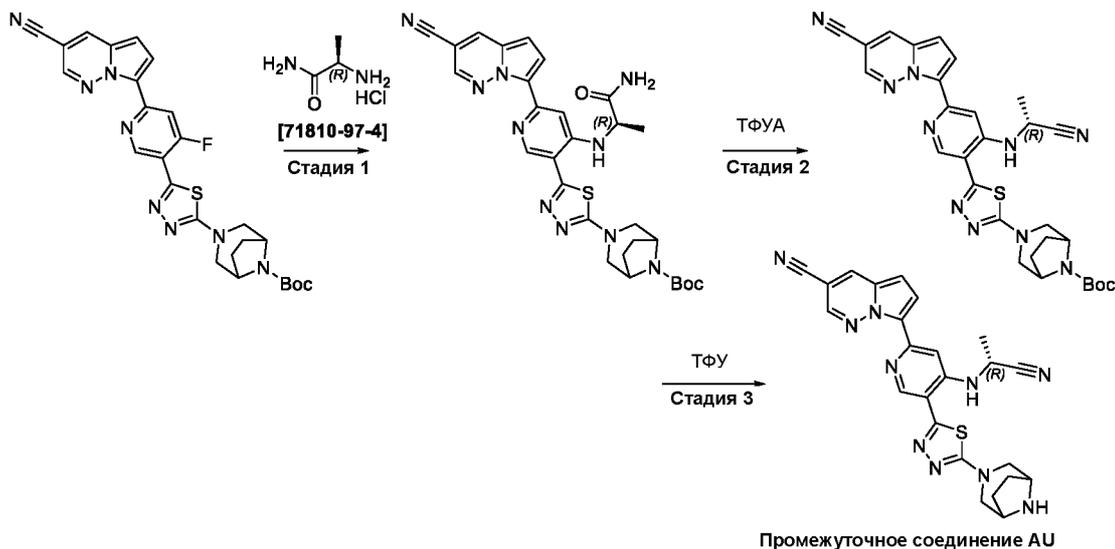
5 Стадия 1: К раствору трет-бутил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (0,55 г, 2,41 ммоль) в н-бутаноле (4,82 мл, 0,5 М) добавляли 2-бром-1,3,4-тиадиазолол (1,00 г, 6,08 ммоль) и ДИПЭА (1,66 мл, 9,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток переносили в делительную воронку с использованием смеси EtOAc (50 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл), а затем  
 10 экстрагировали EtOAc (5×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя от 0 до 70% MeCN в ДХМ, с получением 0,506 г (выход 67%) трет-бутил-3-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата в виде красного масла. ЖХМС: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S требуется 310,2, наблюдается *m/z* = 311,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,80 (с, 1H), 4,18 (д, *J* = 12,3 Гц, 2H), 3,81 (дд, *J* = 12,2, 4,4 Гц, 2H), 3,38 (д, *J* = 4,3 Гц, 2H), 1,92 (дт, *J* = 11,8, 5,7 Гц, 1H), 1,84–1,61 (м, 4H), 1,51 (с, 1H), 1,44 (м, 9H).

Стадия 2: Суспензию 7-{5-бром-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (0,208 г, 0,522 ммоль), трет-бутил-3-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (0,152 г, 0,475 ммоль), CuI (0,018 г, 0,095 ммоль), Xantphos (0,055 г, 0,095 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,619 г, 1,9 ммоль) в безводном диоксане (15,83 мл, 0,03 М) дегазировали аргоном в течение 15 мин и добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,011 г, 0,047 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 2 ч в реакторе MW. Поскольку реакция была незавершенной, добавляли дополнительно Xantphos (0,055 г, 0,095 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,619 г, 1,9 ммоль), CuI (0,018 г, 0,095 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,011 г, 0,047 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с помощью цикла вакуум/аргон. Реакционную смесь нагревали при 130 °С с помощью микроволновой обработки еще в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и летучие вещества выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя от 0 до 100% АЦН в ДХМ, а затем от 0 до 10% IPA в ДХМ, с получением 0,056 г (выход 19%) трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата в виде желтого твердого  
 30

вещества. ЖХМС:  $C_{32}H_{37}N_9O_3S$  требуется 627,3, наблюдается  $m/z = 628,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,85 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,77 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,71 (д,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,85 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,23 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 3,98–3,81 (м, 5H), 3,61 (т,  $J = 10,7$  Гц, 2H), 3,48 (д,  $J = 10,5$  Гц, 2H), 2,12 (д,  $J = 13,4$  Гц, 2H), 1,97 (с, 1H), 1,76 (д,  $J = 25,0$  Гц, 4H), 1,58 (д,  $J = 11,3$  Гц, 3H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 3: К раствору трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,9-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (0,056 г, 0,09 ммоль) в ДХМ (0,9 мл, 0,1 М) по каплям добавляли раствор 4 М HCl в диоксане (0,707 мл, 2,83 ммоль). Реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции твердый остаток из реакционной смеси отфильтровывали и промывали ДХМ. Твердое вещество собирали и сушили под вакуумом с получением 0,038 г (выход 75%) 7-[5-(5-{3,9-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила ( $2 \times$  соль HCl) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $C_{27}H_{29}N_9OS$  требуется 527,2, наблюдается  $m/z = 528,2 [M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,68–9,32 (м, 3H), 8,98 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,87 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,23 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,11 (д,  $J = 13,1$  Гц, 3H), 3,88 (дд,  $J = 33,2, 15,8$  Гц, 6H), 3,61 (т,  $J = 10,8$  Гц, 3H), 2,17–1,94 (м, 6H), 1,62 (д,  $J = 11,5$  Гц, 4H).

**Промежуточное соединение AU:** 7-(4-{[(1*R*)-1-цианоэтил]амино}-5-(5-{3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



Стадия 1: Трет-бутил 3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,5 г, 0,94 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном диметилсульфоксиде (9,39 мл, 0,1 М). К этому добавляли гидрохлорид D-аланинамида (1,169 г, 9,4 ммоль, 10,0 экв.) и бикарбонат натрия (1,183 г, 14,08 ммоль, 15,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при

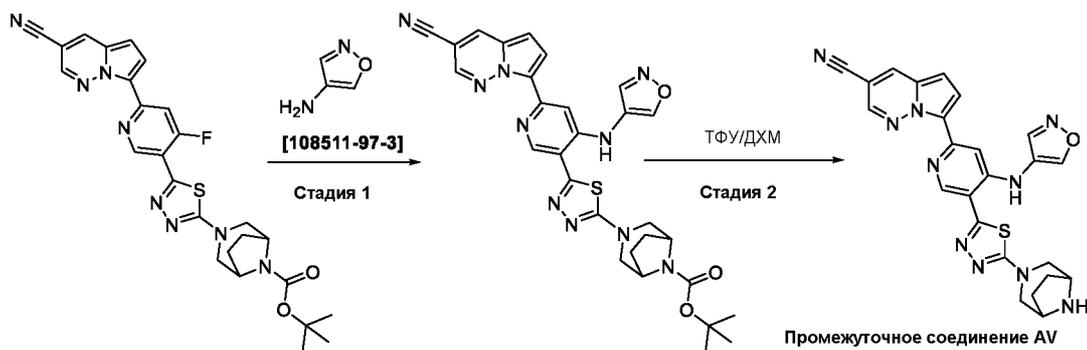
120 °С в течение 1 ч. После завершения реакции ее охлаждали до к. т. и вводили непосредственно в колонку и очищали с помощью воды в АЦН от 0 до 60% в виде подвижной фазы с получением 0,3 г (выход 53%) трет-бутил-3-[5-(4-{(1*R*)-1-карбамоилэтил]амино}-6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S], требуемая масса = 600,7, наблюдаемая масса = 601,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,90–8,81 (м, 2H), 8,64 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,13 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,38–4,19 (м, 3H), 3,79–3,63 (м, 2H), 3,44–3,35 (м, 2H), 1,93 (с, 2H), 1,86–1,69 (м, 3H), 1,50 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 2: Трет-бутил 3-[5-(4-{(1*R*)-1-карбамоилэтил]амино}-6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,3 г, 0,499 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в дихлорметане безводном (9,99 мл, 0,05 М) с последующим добавлением безводного пиридина (0,322 мл, 3,995 ммоль, 8,0 экв.). К полученной суспензии добавляли трифторуксусный ангидрид (0,315 г, 1,498 ммоль, 3,0 экв.) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Наблюдали образование прозрачного раствора. Затем реакцию смесь концентрировали в вакууме, растворяли в минимальном количестве ДХМ и вводили в колонку. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием ДХМ-ИРА 0–10% в виде подвижной фазы с получением 0,182 г (выход 62%) трет-бутил-3-[5-(4-{(1*R*)-1-цианоэтил]амино}-6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S], требуемая масса = 582,6, наблюдаемая масса = 583,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,87 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,84 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,88 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 5,11–4,97 (м, 1H), 4,40–4,22 (м, 2H), 3,76–3,64 (м, 2H), 3,42–3,37 (м, 2H), 2,04–1,86 (м, 2H), 1,84–1,69 (м, 5H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 3: Трет-бутил 3-[5-(4-{(1*R*)-1-цианоэтил]амино}-6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,182 г, 0,312 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном ДХМ (6,25 мл, 0,05 М). К этому добавляли ТФУ (0,712 г, 6,247 ммоль, 20,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. После завершения реакции ее концентрировали в вакууме. Остаток растирали и обрабатывали ультразвуком диэтиловым эфиром с получением желтого осадка, который собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме в течение ночи с получением 0,288 г (выход 92%) 7-(4-{(1*R*)-1-цианоэтил]амино}-5-(5-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S], требуемая масса = 482,5, наблюдаемая масса = 483,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,13 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,89 (д, J = 2,2 Гц, 1H),

8,84 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,70 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,90 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 5,08 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 4,28–4,19 (м, 2H), 3,92–3,83 (м, 2H), 3,64–3,58 (м, 2H), 2,12–1,93 (м, 4H), 1,78 (д, J = 6,9 Гц, 3H).

5 **Промежуточное соединение AV: 7-(5-(5-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(изоксазол-4-иламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

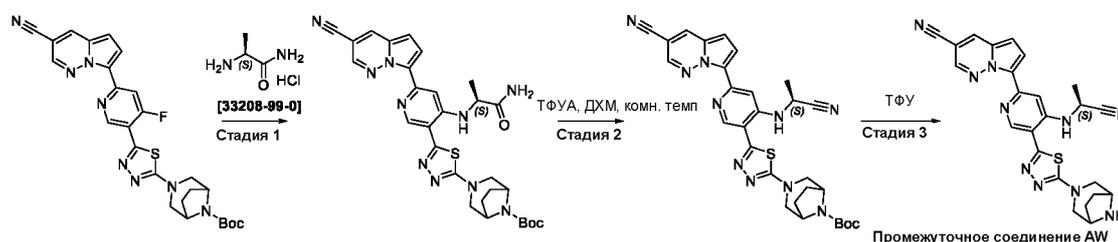


Стадия 1: К раствору трет-бутил-3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (500 мг, 0,94 ммоль) в AcOH (9,5 мл, 0,1 М) добавляли 1,2-оксазол-4-амин (789 мг, 9,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции выпаривали уксусную кислоту и остаток разделяли между насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и ДХМ (100 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно промывали ДХМ (2x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1x 100 мл). Слой ДХМ сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 900 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт объединяли с испытательной реакцией и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием 0–10% IPA в ДХМ с получением 600 мг получистого продукта. Затем повторно очищали ОФФХ с использованием АЦН / воды, содержащей 0,1% МК, затем промывали колонкой с использованием 95% ТГФ, 0,1% ТФУ и 4,9% воды с получением 305 мг (выход 54%) трет-бутил-3-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изоксазол-4-иламино)-4-(изоксазол-4-иламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S], требуемая масса = наблюдаемая масса 596,2 = 597,1[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,70–8,63 (м, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,19 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,71 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 3,41 (д, J = 11,1 Гц, 2H), 1,89 (д, J = 24,9 Гц, 2H), 1,77 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 2: К раствору трет-бутил-3-(5-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изоксазол-4-иламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (305 мг, 0,511 ммоль) в безводном ДХМ (3,8 мл, 0,2 М) добавляли ТФУ (1,72 г, 15,11 ммоль) и полученную смесь выдерживали при к. т. в течение 1 ч. Летучие

вещества удаляли путем выпаривания. Неочищенный продукт растирали с Et<sub>2</sub>O (4 x 10 мл) с получением 315 мг (выход 100%) 7-(5-(5-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(изоксазол-4-иламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>10</sub>OS],  
 5 требуемая масса = 496,15, наблюдаемая масса = 497,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,12 (с, 1H), 9,29 (с, 3H), 9,01 (с, 1H), 8,85 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,69 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,87 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,88 (д, J = 12,7 Гц, 2H), 3,63 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 2,09–1,92 (м, 4H).

10 **Промежуточное соединение AW: 7-(4-{{(1S)-1-цианоэтил}амино}-5-(5-{3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-  
 b}пиридазин-3-карбонитрил**



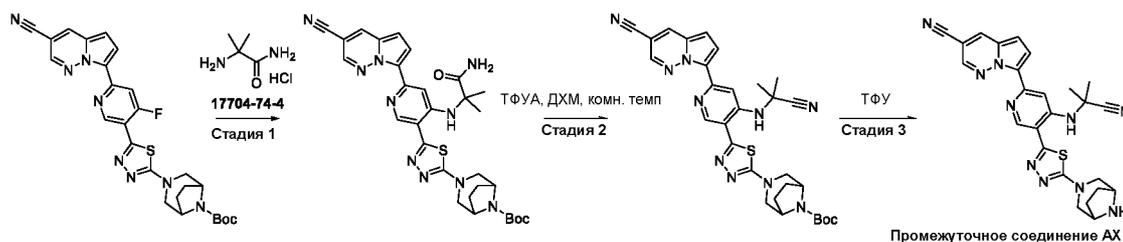
Стадия 1: К раствору *трет*-бутил 3-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,471 мг, 0,88 ммоль) в *N*-метил-пирролидоне (5,9 мл, 0,15 М) добавляли гидрохлорид L-аланинамида (0,33 г, 2,65 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,79 мл, 4,42 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 0–6% MeOH в ДХМ, с  
 15 получением 0,332 г (выход 62%) *трет*-бутил 3-[5-(4-{{(1S)-1-карбамоилэтил}амино}-6-{3-  
 цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтой камеди. ЖХМС: [C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S],  
 20 требуемая масса = 600,2, наблюдаемая масса = 601,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,85 (к, J = 2,3, 1,6 Гц, 2H), 8,63 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,82 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,12 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 3,70 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 3,37 (д, J = 11,8 Гц, 3H), 1,91 (с, 2H), 1,76 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 1,50 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 2: К охлажденному льдом раствору *трет*-бутил 3-[5-(4-{{(1S)-1-карбамоилэтил}амино}-6-{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (332 мг, 0,55 ммоль) в дихлорметане безводном (42,5 мл, 0,01 М) добавляли трифторуксусный ангидрид (0,23 мл, 1,66 ммоль) и пиридин безводный (0,36 мл, 4,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-  
 30 хроматографией на силикагеле, элюируя 0–5% MeOH в ДХМ, с получением 0,195 г

(выход 63%) *трет*-бутил 3-[5-(4-{{(1*S*)-1-цианоэтил}амино}-6-{{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S], требуемая масса = 582,2, наблюдаемая масса = 583,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,91–8,79 (м, 2H), 8,68 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,88 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,15 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 5,04 (т, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,70 (д, *J* = 11,8 Гц, 2H), 3,39 (д, *J* = 11,7 Гц, 2H), 1,98–1,89 (м, 2H), 1,77 (т, *J* = 6,7 Гц, 5H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 3: К раствору *трет*-бутил 3-[5-(4-{{(1*S*)-1-цианоэтил}амино}-6-{{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}}пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,195 г, 0,35 ммоль) в дихлорметане безводном (1,75 мл, 0,2 М) добавляли трифторуксусную кислоту (0,54 мл, 7,00 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием диэтилового эфира (3 x 20 мл) с получением 227,8 мг (выход 96%) 7-(4-{{(1*S*)-1-цианоэтил}амино}-5-(5-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: [C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>10</sub>S], требуемая масса = 482,2, наблюдаемая масса = 483,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,19–9,07 (м, 1H), 9,10–8,98 (м, 1H), 8,89 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,86 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,70 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,90 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 7,16 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 5,08 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,87 (д, *J* = 13,1 Гц, 2H), 3,60 (д, *J* = 12,7 Гц, 2H), 2,04–1,92 (м, 4H), 1,77 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H).

**Промежуточное соединение АХ: 7-(4-[(1-циано-1-метилэтил)амино]-5-(5-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**



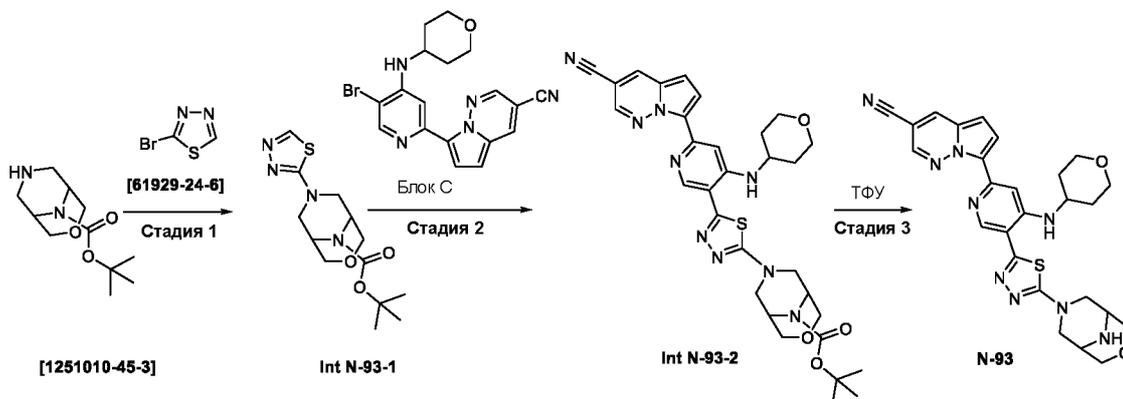
Стадия 1: Трет-бутил 3-[5-(6-{{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}}-4-фторпиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,5 г, 0,939 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном диметилсульфоксиде (9,39 мл, 0,1 М), затем добавляли гидрохлорид 2-амино-2-метилпропанамида (1,301 г, 9,388 ммоль, 10,0 экв.) и бикарбонат натрия (1,183 г, 14,082 ммоль, 15,0 экв.), полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение ночи. ДМСО удаляли в вакууме и остаток смешивали с водой. Образовавшийся осадок собирали путем фильтрации и высушивали в вакууме с получением неочищенных 0,6 г (выход 59%) трет-бутил 3-(5-{{4-[(1-карбамоил-1-метилэтил)амино]-6-{{3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}}пиридин-3-ил}}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого

вещества. ЖХМС:  $[C_{30}H_{34}N_{10}O_3S]$ , требуемая масса = 614,7, наблюдаемая масса = 615,8  $[M+H]^+$ .

Стадия 2: Неочищенный трет-бутил 3-(5-{4-[(1-карбамоил-1-метилэтил)амино]-6-  
 {3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-  
 5 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,6 г, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в  
 дихлорметане безводном (11,13 мл, 0,05 М) с последующим добавлением безводного  
 пиридина (0,359 мл, 4,451 ммоль, 8,0 экв.). К полученной суспензии добавляли  
 трифторуксусный ангидрид (0,351 г, 1,67 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь  
 перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь  
 10 концентрировали в вакууме, растворяли в минимальном количестве ДХМ и проводили две  
 очистки ФХ с использованием ДХМ-РА 0–7% в качестве подвижной фазы с  
 последующим использованием ДХМ-АЦН 0–30% в качестве подвижной фазы с  
 получением 0,31 г (выход 93%) трет-бутил-3-(5-{4-[(1-циано-1-метилэтил)амино]-6-  
 {3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-  
 15 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  
 $[C_{30}H_{32}N_{10}O_2S]$ , требуемая масса = 596,7, наблюдаемая масса = 597,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР  
 (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,07 (с, 1H), 8,88 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,71 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,69 (с,  
 1H), 8,65 (с, 1H), 7,90 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,71 (д, J =  
 11,9 Гц, 2H), 3,39 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 1,92 (с, 6H), 1,75 (д, J = 7,4 Гц, 4H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 3: Трет-бутил 3-(5-{4-[(1-циано-1-метилэтил)амино]-6-  
 {3-цианопирроло[1,2-*b*]пиридазин-7-ил}пиридин-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3,8-  
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,31 г, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в  
 безводном ДХМ (5,2 мл, 0,1 М) с последующим добавлением ТФУ (1,185 г, 10,39 ммоль,  
 20,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, затем  
 25 концентрировали в вакууме. Остаток растирали и обрабатывали ультразвуком с  
 диэтиловым эфиром с получением желтого осадка, который собирали путем фильтрации и  
 высушивали в вакууме в течение ночи с получением 0,255 г (выход 76%) 7-{4-[(1-циано-1-  
 метилэтил)амино]-5-(5-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-  
 ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила в виде желтого твердого  
 30 вещества. ЖХМС:  $[C_{25}H_{24}N_{10}S]$ , требуемая масса = 496,6, наблюдаемая масса = 497,8  
 $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,27–9,09 (м, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,90 (д, J = 2,2 Гц,  
 1H), 8,73 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,91 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J =  
 4,8 Гц, 1H), 4,25–4,18 (м, 2H), 3,93–3,80 (м, 2H), 3,67–3,57 (м, 2H), 2,07–1,95 (м, 4H),  
 1,93 (с, 6H).

**Промежуточное соединение АУ:** 7-[5-(5-{3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил; 2х трифторацетатная соль



5 Стадия 1: К раствору трет-бутил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (0,55 г, 2,41 ммоль) в н-бутаноле (4,82 мл, 0,5 М) добавляли 2-бром-1,3,4-тиадиазолол (0,99 г, 6,02 ммоль) и ДИПЭА (1,65 мл, 9,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и остаток переносили в делительную воронку с использованием смеси EtOAc (50 мл) и H<sub>2</sub>O

10 (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (5 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя от 0 до 80% АЦН в ДХМ, с получением 0,467 г (выход 62%) трет-бутил 7-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата в виде красного твердого вещества. ЖХМС: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S требуется 312,4,

15 наблюдается *m/z* = 313,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (с, 1H), 4,01 (д, *J* = 9,6 Гц, 2H), 3,97–3,84 (м, 4H), 3,62 (дт, *J* = 11,5, 2,5 Гц, 2H), 3,44 (д, *J* = 12,9 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 2: К суспензии 7-{5-бром-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (0,42 г, 1,06 ммоль) в диоксане добавляли трет-бутил 7-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат (0,312 г, 0,959 ммоль), CuI (0,037 г, 0,19 ммоль), Xantphos (0,111 г, 0,19 ммоль) и C<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,25 г, 3,84 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, а затем добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,022 г, 0,096 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 130 °С с использованием микроволнового нагрева в течение 2 часов. Затем ее

25 охлаждали до комнатной температуры и добавляли дополнительные Xantphos (0,111 г, 0,19 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,25 г, 3,84 ммоль), CuI (0,037 г, 0,19 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,022 г, 0,096 ммоль). Смесь перемешивали при 130 °С в течение дополнительных 2 ч с использованием микроволнового нагрева. Летучие вещества выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя от 0 до 100%

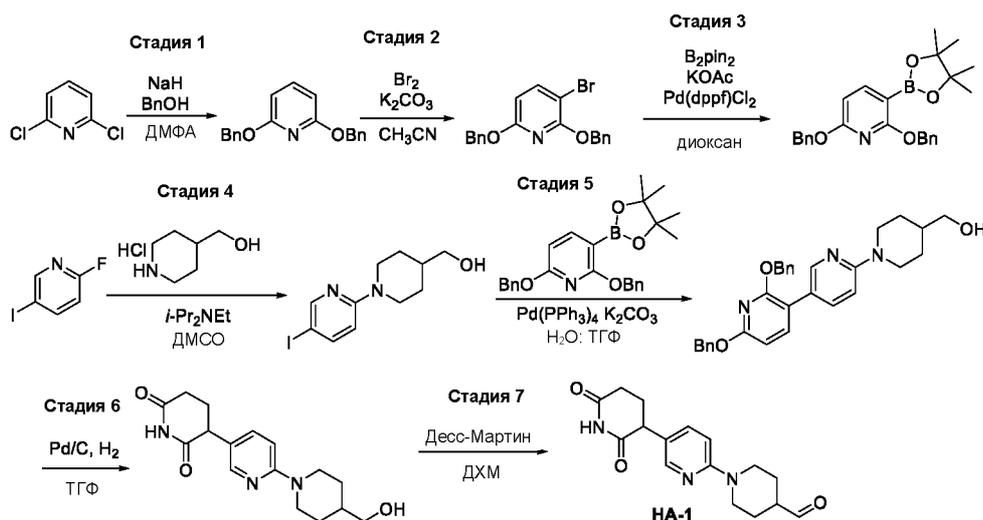
30 MeCN в ДХМ. Полученный получистый продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии, элюируя MeCN в воде (от 5 до 75% MeCN), с получением 0,09 г (выход 15%) трет-бутил 7-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-[(оксан-

4-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $C_{31}H_{35}N_9O_4S$  требуется 629,7, наблюдается  $m/z = 630,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,85 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,77 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,84 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,13–3,75 (м, 11H), 3,60 (дт,  $J = 20,0, 10,5$  Гц, 8H), 2,12 (д,  $J = 15,5$  Гц, 3H), 1,58 (д,  $J = 10,0$  Гц, 3H).

Стадия 3: К раствору трет-бутил 7-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (0,09 г, 0,143 ммоль) в ДХМ (14,3 мл, 0,01 М) добавляли трифторуксусную кислоту (0,978 г, 8,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли в вакууме. Полученный неочищенный продукт растирали с Et<sub>2</sub>O (4×20 мл) и высушивали с получением 0,08 г (выход 83%) 7-[5-(5-{3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила; 2х трифторацетатной соли в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $C_{26}H_{27}N_9O_2S$  требуется 529,2, наблюдается  $m/z = 530,3 [M+H]^+$ , способ: ЖХМС2-036-5-80-80-7-1-25-UV-Rot, к. т. = 2,81 мин, чистота: 95,71% (254 нм).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,99 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,87 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,14–8,04 (м, 2H), 7,25 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J = 13,9$  Гц, 2H), 4,12 (д,  $J = 12,5$  Гц, 3H), 4,03–3,83 (м, 6H), 3,67–3,54 (м, 2H), 2,57 (д,  $J = 5,5$  Гц, 4H), 2,10 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 1,72–1,57 (м, 2H).

## В. Синтез структурных блоков LHM

### НА-1: 1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбальдегид



Стадия 1: В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5 л в инертной атмосфере азота добавляли 2,6-дихлорпиридин (150,00 г, 1013,58 ммоль, 1,00 экв.), диметилформамид (3 л), NaH (272,00 г, 11334 ммоль, 11,18 экв., 65%). Затем по каплям добавляли BnOH (329,50 г, 3050 ммоль, 3,01 экв.) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 80 °С. Реакционную смесь

охлаждали. Затем реакцию гасили добавлением 7 л воды/льда. Твердые вещества собирали фильтрованием и концентрировали. В итоге получали 276 г (93,46%) 2,6-бис(бензилокси)пиридина в виде серого твердого вещества. ЖХМС: (ЭР, m/z):  $[M+1]^+=292$ ; T=1,48 мин.

5 Стадия 2: В 3-литровый 4-горлый круглодонный сосуд в инертной атмосфере азота добавляли 2,6-бис(бензилокси)пиридин (276,00 г, 947,3 ммоль, 1,00 экв.),  $CH_3CN$  (2,76 л),  $K_2CO_3$  (445,00 г, 3196,54 ммоль, 3,37 экв.). После этого добавляли по каплям  $Br_2$  (151,70 г, 949,26 ммоль, 1,00 экв.) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь концентрировали. Остаток  
10 загружали на силикагелевую колонку с этилацетатом/петролейным эфиром (10%). В итоге получали 253 г (72,13%) 2,6-бис(бензилокси)-3-бромпиридина в виде белого твердого вещества. ЖХМС:  $[M+1]^+=370$ .

Стадия 3: В 3-литровую 4-горлую круглодонную колбу, продуемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали 2,6-бис(бензилокси)-3-  
15 бромпиридин (253,00 г, 683,32 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (2,53 л), бис(пинаколато)дибор (261,00 г, 1027,80 ммоль, 1,50 экв.), ацетат калия (134,00 г, 1365,36 ммоль, 2,00 экв.),  $Pd(dppf)Cl_2$  (25,10 г, 34,29 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100 °С. Реакционную смесь охлаждали. Полученную смесь концентрировали и  
20 загружали на силикагелевую колонку с этилацетатом/петролейным эфиром (15%). В итоге получали 200 г (70,14%) 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: В 3-литровую 4-горлую круглодонную колбу, продуемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали 2-фтор-5-йодпиридин (200,00 г, 896,90 ммоль, 1,00 экв.), ДМСО (2,00 л), пиперидин-4-илметанол (128,90 г, 1119,15 ммоль, 1,25 экв.), ДИЭА (347,00 г, 2684,86 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали  
25 в течение 3 дней при 90 °С. Реакционную смесь охлаждали. Полученную смесь экстрагировали 2 x 2 л ЭА и органический слой объединяли. Полученную смесь промывали 3 x 2 л солевого раствора. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на силикагелевую колонку с этилацетатом/петролейным эфиром (35%). В итоге  
30 получали 182 г (63,78%) [1-(5-йодпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метанола в виде желтого масла. ЖХМС:  $[M+1]^+=319$ .

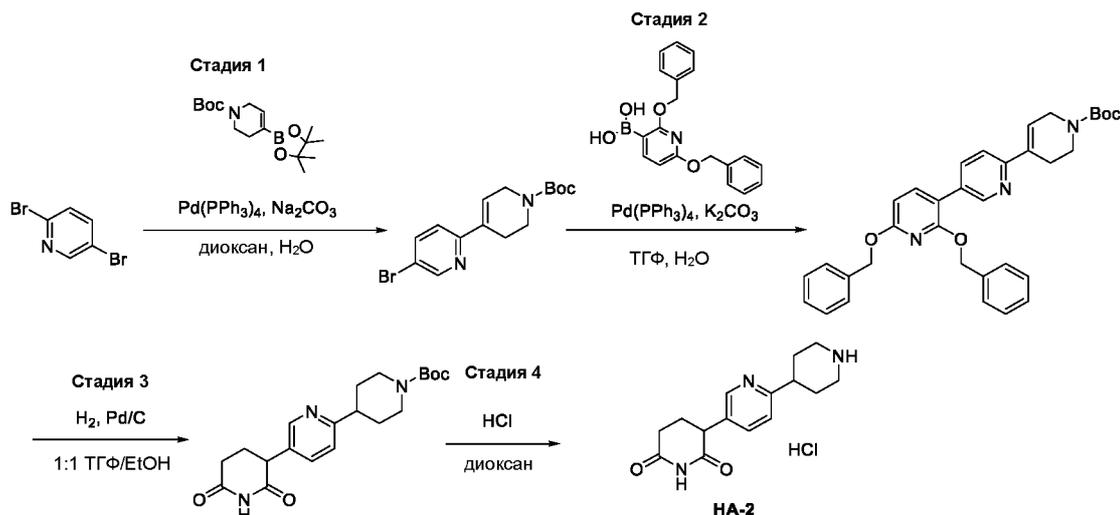
Стадия 5: В 3-литровую 4-горлую круглодонную колбу, продуемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали [1-(5-йодпиридин-2-  
ил)пиперидин-4-ил]метанол (182,00 г, 572,04 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (1,82 л),  
35 воду (364,00 мл), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (298,40 г, 715,05 ммоль, 1,25 экв.),  $K_2CO_3$  (157,90 г, 1134,23 ммоль, 1,98 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (66,00 г, 57,11 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90 °С. Реакционную смесь охлаждали. Полученную смесь экстрагировали 2 x 3 л ЭА и органический слой промывали 3 x 3 л  
40 солевого раствора. Объединенные органические слои концентрировали. Остаток

загружали на силикагелевую колонку с этилацетатом/петролейным эфиром (85%). В итоге получали 140 г (50,82%) [1-[2',6'-бис(бензилокси)-[3,3'-бипиридин]-6-ил]пиперидин-4-ил]метанола в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС:  $[M+1]^+ = 482$ ;

5 Стадия 6: В круглодонную колбу объемом 2 л добавляли [1-[2',6'-бис(бензилокси)-[3,3'-бипиридин]-6-ил]пиперидин-4-ил]метанол (35,00 г, 72,67 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (120 мл), Pd/C (10,00 г, 10%). Полученный раствор перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода (4 атм). Затем Pd/C фильтровали с последующим добавлением еще 10 г Pd/C (10%) и снова перемешивали в течение ночи. Последовательность фильтрования/добавления повторяли 3 раза. Твердые вещества  
10 фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и промывали 3 x 100 мл ЭА. В результате получали 64 г неочищенного продукта. 8 г неочищенного продукта непосредственно использовали на следующей стадии, а оставшиеся 56 г неочищенного продукта дополнительно очищали флэш-хроматографией. В итоге получали 45 г 6'-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-1,3-дигидро-[3,3'-бипиридин]-2,6-диона в виде желтого  
15 твердого вещества.

ЖХМС:  $[M+1]^+ = 304$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР: (300 МНЗ, ДМСО- $d_6$ , ч/млн):  $\delta$ 10,79 (с, 1H), 7,93 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,35 (дд,  $J = 8,8, 2,5$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,45 (т,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 4,27 (д,  $J = 12,9$  Гц, 2H), 3,72 (дд,  $J = 12,0, 4,9$  Гц, 1H), 3,27 (т,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 2,82-2,59 (м, 3H), 2,58-2,43 (м, 1H), 2,17 (кд,  $J = 12,5, 4,4$  Гц, 1H), 1,98 (дк,  $J = 8,5, 4,7$  Гц, 1H), 1,71 (д,  $J = 13,3$  Гц, 2H), 1,60 (уш, 1H), 1,11 (кд,  $J = 11,9, 3,8$  Гц, 2H).  
20

Стадия 7: В 3-горлую круглодонную колбу объемом 1 л в атмосфере азота добавляли 3-[6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил]пиперидин-2,6-дион (8,00 г, 26,37 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (400,00 мл). После этого добавляли периодинан Десс-Мартина (12,30 г, 31,59 ммоль, 1,20 экв.) при 0 °С. Полученный раствор  
25 перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат промывали солевым раствором (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем с помощью ДХМ / ЭА (3 : 2). Остаток загружали на колонку с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (15%). В итоге получали  
30 5 г (62,92%) 1-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбальдегида (НА-1) в виде серого твердого вещества. ЖХМС: (ЭР, m/z):  $[M+1]^+ = 302$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР: (300 МНЗ, ДМСО- $d_6$ , ч/млн):  $\delta$ 10,80 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,39 (дд,  $J = 8,9, 2,5$  Гц, 1H), 6,83 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,12 (дд,  $J = 13,1, 4,2$  Гц, 2H), 3,73 (дд,  $J = 12,0, 4,9$  Гц, 1H), 3,10-2,95 (м, 2H), 2,64 (тдд,  $J = 24,6, 11,1, 4,8$  Гц, 2H), 2,18 (кд,  $J = 12,4, 4,4$  Гц, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,89 (дд,  $J = 13,2, 3,6$  Гц, 3H), 1,57-1,39 (м, 2H).

**HA-2: рац-(R)-3-(6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион**

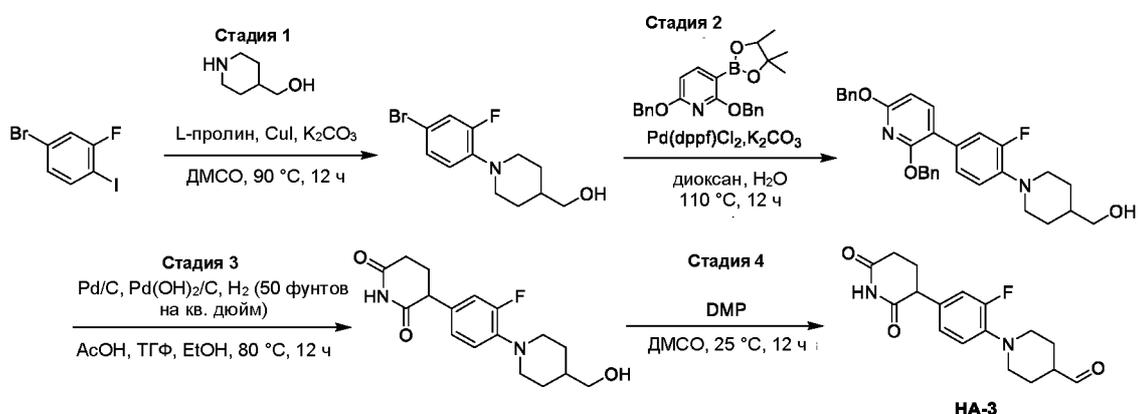
Стадия 1: К смеси 2,5-дибромпиридина (10 г, 42,21 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (14,36 г, 46,43 ммоль, 1,10 экв.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,71 г, 63,32 ммоль, 1,5 экв.) в H<sub>2</sub>O (10 мл) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,46 г, 1,27 ммоль, 0,03 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (2/1), с получением трет-бутил-5-бром-3',6'-дигидро-2H-[2,4'-бипиридин]-1'-карбоксилата (10 г, 69,83%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 339,1; обнаруж.: 339,1.

Стадия 2: К смеси трет-бутил-4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 2,93 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (9 мл) добавляли 2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-илбороновую кислоту (1,18 г, 3,52 ммоль, 1,2 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,81 г, 5,86 ммоль, 2 экв.) в H<sub>2</sub>O (3 мл) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,34 г, 0,29 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (5/1), с получением трет-бутил-5-[2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил]-3',6'-дигидро-2H-[2,4'-бипиридин]-1'-карбоксилата (1,3 г, 80,71%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 550,3; обнаруж.: 550,3.

Стадия 3: К смеси трет-бутил-5-[2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил]-3',6'-дигидро-2H-[2,4'-бипиридин]-1'-карбоксилата (1,3 г, 2,37 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли Pd/C (1 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии C18 с CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1/1) с получением трет-бутил 4-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,35 г, 39,63%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 374,2; обнаруж.: 374,0.

Стадия 4: Смесь трет-бутил 4-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 0,94 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (15 мл, 4M) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получали рац-(3R)-3-[6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил]пиперидин-2,6-дион гидрохлоридную соль (**HA-2**) (290 мг, 99,88%) в виде розового твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 274,2; обнаруж.: 274,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,98 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,68–8,63 (м, 1H), 8,22–8,15 (м, 1H), 7,73–7,66 (м, 1H), 4,20–4,12 (м, 1H), 3,44–3,36 (м, 2H), 3,32 (с, 1H), 3,09–3,02 (м, 1H), 3,02–2,96 (м, 1H), 2,80–2,67 (м, 1H), 2,64–2,55 (м, 1H), 2,43–2,27 (м, 1H), 2,18–2,11 (м, 2H), 2,06 (с, 2H), 2,11–1,96 (м, 1H).

**HA-3: 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид**



Стадия 1: К раствору 2-фтор-4-бром-йодбензола (42,1 г, 365 ммоль, 1,10 экв.) и пиперидин-4-илметанола (100 г, 332 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (1000 мл) добавляли L-пролин (17,4 г, 132 ммоль, 0,400 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (91,8 г, 664 ммоль, 2,00 экв.) и CuI (12,6 г, 66,4 ммоль, 0,200 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20 °C и выливали в насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (1000 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (1000 мл \* 3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 0/1, R<sub>f</sub> = 0,55). Требуемый продукт (10,7 г, 35,6 ммоль, выход 10,7%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 290,0 (M+H)<sup>+</sup>.

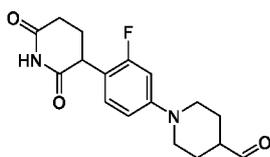
Стадия 2: К раствору (1-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (11,6 г, 38,6 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (17,7 г, 42,4 ммоль, 1,10 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,0 г, 115 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (116 мл) и H<sub>2</sub>O (23 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,15 г, 3,86 ммоль, 0,100 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 25 °C. Затем реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с

помощью ВЭЖХ (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир / этилацетат = от 100 / 1 до 5 / 1) (петролейный эфир / этилацетат = 1 / 1, R<sub>f</sub> = 0,5). Соединение **11** (10,7 г, 20,5 ммоль, выход 53,2%) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 499,4 (M+H)<sup>+</sup>.

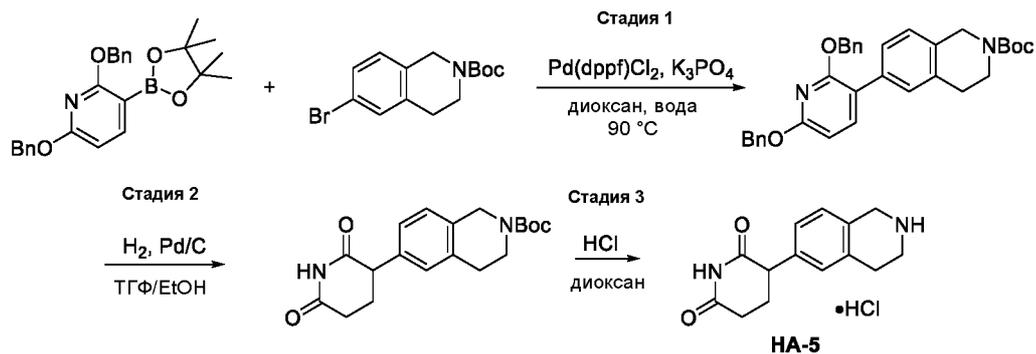
Стадия 3: К раствору (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метанола (11,6 г, 23,2 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (120 мл) и EtOH (120 мл) добавляли AcOH (4,19 г, 69,8 ммоль, 3,99 экв.), Pd/C (2,90 г, чистота 10%) и Pd(OH)<sub>2</sub> (3,01 г, 4,29 ммоль, чистота 20%) в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H<sub>2</sub> несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (50 фунтов на квадратный дюйм) при 80 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20 °C и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. Требуемый продукт (8,40 г, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 321,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 4: К раствору 3-(3-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диона (8,40 г, 26,2 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (90,0 мл) частями добавляли DMP (22,2 г, 52,4 ммоль, 16,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. pH реакционной смеси доводили до pH = 10 насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и водный слой экстрагировали этилацетатом (400 мл \* 4). Объединенные органические слои промывали раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (500 мл \* 2) и соевым раствором (1000 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (100 мл) при 25 °C в течение 12 ч. **НА-3** (2,50 г, 7,60 ммоль, выход 28,9%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 317,1 (M-H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,8 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 7,06–6,90 (с, 3H), 3,83–3,76 (м, 1H), 3,29–3,24 (м, 2H), 2,76 (т, J = 10,0 Гц, 2H), 2,69–2,60 (м, 1H), 2,48–2,41 (м, 2H), 2,24–2,13 (м, 1H), 2,04–1,91 (м, 3H), 1,71–1,58 (м, 2H).

**НА-4: 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид**



**НА-4** синтезировали по той же методике, что и НА-3, заменяя 4-бром-2-фтор-1-йодбензол на 1-бром-2-фтор-4-йодбензол на стадии 1, с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС: : m/z = 317,1 (M-H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,79 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 7,07 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 6,77–6,69 (м, 2H), 3,91–3,84 (м, 1H), 3,67–3,59 (м, 2H), 2,91–2,81 (м, 2H), 2,76–2,65 (м, 1H), 2,56–2,52 (м, 1H), 2,49–2,45 (м, 1H), 2,20–2,07 (м, 1H), 1,97–1,86 (м, 3H), 1,61–1,49 (м, 2H).

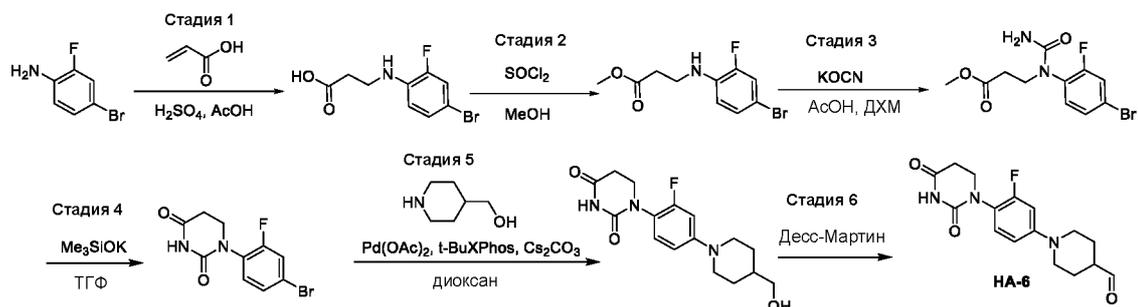
**HA-5: рац-(R)-3-(1,2,3,4-тетрагидизохинолин-6-ил)пиперидин-2,6-дион**

Стадия 1: Во флакон объемом 40 мл добавляли трет-бутил 6-бром-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (1000,00 мг, 3,20 ммоль), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1470,31 мг, 3,52 ммоль), фосфат трикалия (2,04 г, 9,61 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (0,26 г, 0,32 ммоль), диоксан (7,00 мл) и воду (2,50 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин, затем перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc, затем фильтровали через целит. Продукт экстрагировали EtOAc (3x), сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (80 г диоксида кремния, 0–25% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил 6-[2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата в виде бесцветного масла (1,48 г, 88%). ЖХМС C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> требуется: 522,3, обнаруж.: m/z = 523,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Во флакон объемом 40 мл добавляли трет-бутил 6-[2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (1480,00 мг, 2,83 ммоль), Pd/C (700,00 мг), ТГФ (10,00 мл) и EtOH (10,00 мл). Реакционную смесь барботировали водородом в течение 5 мин, затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (40 г диоксида кремния, 0–10% MeOH / ДХМ) с получением рац-трет-бутил 6-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества (852 мг, 87%). ЖХМС C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> требуется: 344,2, обнаруж.: m/z = 345,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-трет-бутил 6-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (852,00 мг, 2,47 ммоль) и ДХМ (2,00 мл). К реакционной смеси по каплям добавляли 4 M хлорид водорода в диоксане (6,18 мл, 0,90 г, 24,74 ммоль). Через 1 час реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (707 мг, количественный выход). ЖХМС C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> требуется: 244,1, обнаруж.: m/z = 245,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**HA-6:** 1-{4-[4-({4-[2-(6,6-диметил-1,4,5,7-тетрагидроиндазол-3-ил)-1H-индол-5-карбонил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-2-фторфенил}-1,3-дiazинан-2,4-дион



5 Стадия 1: К смеси 4-бром-2-фторанилина (20 г, 105,26 ммоль, 1 экв.) в AcOH (80 мл) и H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (1 мл) добавляли акриловую кислоту (22,75 г, 315,77 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колонки C18 с помощью АЦН / H<sub>2</sub>O (1 / 4). В итоге  
10 получали 3-[(4-бром-2-фторфенил)амино]пропановую кислоту (13 г, 42,41%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrFNO<sub>2</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 262,0; обнаруж.: 262,0.

15 Стадия 2: К смеси 3-[(4-бром-2-фторфенил)амино]пропановой кислоты (13 г, 49,6 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли SOCl<sub>2</sub> (54 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате получали метил 3-[(4-бром-2-фторфенил)амино]пропаноат (9 г, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrFNO<sub>2</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 276,0; обнаруж.: 276,0.

20 Стадия 3: К смеси метил 3-[(4-бром-2-фторфенил)амино]пропаноата (9 г, 32,6 ммоль, 1 экв.) в AcOH (40 мл) и ДХМ (40 мл) добавляли цианат калия (7,93 г, 97,79 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном  
25 давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колонки C18 с помощью АЦН / H<sub>2</sub>O (3 / 7). В итоге получали метил 3-[(4-бром-2-фторфенил)(карбамоил)амино]пропаноат (3,5 г, 30,28%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 319,0; обнаруж.: 319,0.

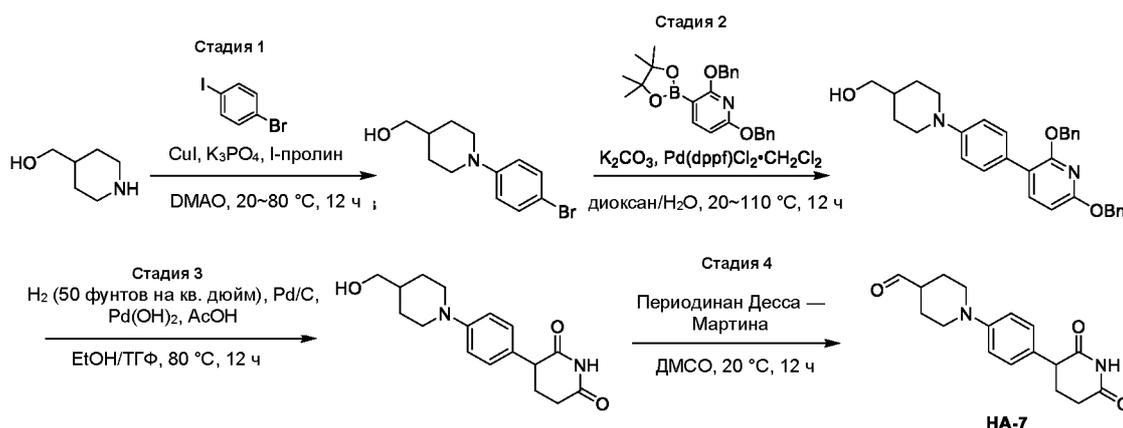
30 Стадия 4: К смеси метил 3-[(4-бром-2-фторфенил)(карбамоил)амино]пропаноата (3,5 г, 10,97 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли триметилсиланолат калия (3,52 г, 27,42 ммоль, 2,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном

давлении с получением 1-(4-бром-2-фторфенил)-1,3-дiazинан-2,4-диона (2 г, неочищенный продукт) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 287,0; обнаруж.: 287,0.

Стадия 5: К смеси 1-(4-бром-2-фторфенил)-1,3-дiazинан-2,4-диона (2,7 г, 9,41 ммоль, 1 экв.) в диоксане (25 мл) добавляли пиперидин-4-илметанол (2,29 г, 19,85 ммоль, 3 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,21 г, 0,94 ммоль, 0,1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,19 г, 28,22 ммоль, 3 экв.) и t-BuXPhos (0,80 г, 1,88 ммоль, 0,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи в атмосфере азота. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колонки C18 с помощью АЦН / H<sub>2</sub>O (1/2) с получением 1-{2-фтор-4-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]фенил}-1,3-дiazинан-2,4-диона (324 мг, 10,58%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 322,1; обнаруж.: 322,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (с, 1H), 7,22–7,13 (м, 1H), 6,84–6,72 (м, 1H), 6,01 (с, 2H), 3,79–3,72 (м, 2H), 3,66–3,58 (м, 2H), 3,28 (с, 2H), 2,75–2,65 (м, 4H), 1,76–1,69 (м, 2H), 1,56–1,52 (м, 1H), 1,31–1,03 (м, 2H).

Стадия 6: К смеси 1-{2-фтор-4-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]фенил}-1,3-дiazинан-2,4-диона (100 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли частями периодинан Десса-Мартина (197 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой колонки C18 с помощью АЦН / H<sub>2</sub>O (1 / 2). В итоге получали указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (36 мг, 37,3%). ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 320,1; обнаруж.: 320,2.

#### НА-7: 1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид



Стадия 1: К раствору соединения 1-бром-4-йодбензола (50,0 г, 176 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (250 мл) добавляли пиперидин-4-илметанол (26,4 г, 229 ммоль, 1,30 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (75,0 г, 353 ммоль, 2,00 экв.), CuI (6,73 г, 35,3 ммоль, 0,200 экв.) и L-пролин (4,64 г, 35,3 ммоль, 0,200 экв.) при 20 °С в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до 20 °С и выливали в воду (1,00 л). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл \* 3). Органические слои промывали NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O в H<sub>2</sub>O (100 мл NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O в 700 мл H<sub>2</sub>O)

(250 мл \* 3). Органические слои промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 2/1,  $R_f = 0,30$ ).

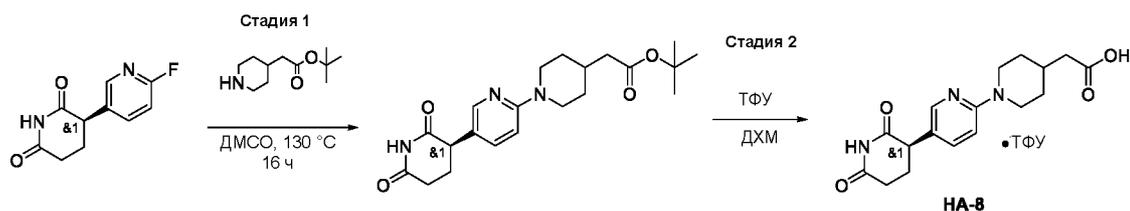
5 Требуемый продукт (31,0 г, 87,0 ммоль, выход 49,2%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 270,0$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия 2: К раствору (1-(4-бромфенил)пиперидин-4-ил)метанола (30,0 г, 84,2 ммоль, 1,00 экв.) и 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (35,1 г, 84,2 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (300 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (60,0 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (34,9 г, 252 ммоль, 3,00 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6,88 г, 8,43 ммоль, 0,100 экв.)  
10 при 20 °С в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем повторной кристаллизации из  $\text{MeOH}$  (100 мл) при 20 °С в течение 30 мин. Смесь фильтровали и осадок на фильтре очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1,  $R_f =$   
15 0,30). Требуемый продукт (22,5 г, 44,8 ммоль, выход 53,2%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 481,2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия 3: К раствору (1-(4-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метанола (20,0 г, 39,8 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{AcOH}$  (7,18 г, 119 ммоль, 6,84 мл, 3,00 экв.) в ТГФ (200 мл) и  $\text{EtOH}$  (200 мл) добавляли  $\text{Pd/C}$  (5,00 г, 39,8 ммоль, чистота 10%, 1,00 экв.)  
20 и  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (4,79 г, 34,1 ммоль, 8,56e-1 экв.) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Суспензию дегазировали в вакууме и продували  $\text{H}_2$  несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (50 фунтов на квадратный дюйм) при 80 °С в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 20 °С и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром/этилацетатом = 5/1 (200 мл) при 20 °С в течение 30 мин. Требуемый продукт  
25 (8,00 г, 24,2 ммоль, выход 60,7%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 303,2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия 4: К раствору 3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-2,6-диола (8,60 г, 28,4 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (90,0 мл) медленно добавляли периодинан Десса-Мартина (24,1 г, 56,8 ммоль, 17,6 мл, 2,00 экв.) при 20 °С. Реакционную  
30 смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Смесь доводили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до  $\text{pH} = 10$ , и водный слой экстрагировали этилацетатом (350 мл \* 3). Объединенные органические слои промывали раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (500 мл) и солевым раствором (500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (100 мл) при 20 °С в течение 30 мин. **НА-7** (7,18 г,  
35 22,8 ммоль, выход 48,1%) получали в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 299,1$  ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,00–10,57 (м, 1H), 9,80–9,35 (м, 1H), 7,09–6,98 (м, 2H), 6,95–6,83 (м, 2H), 3,79–3,66 (м, 1H), 3,63–3,49 (м, 2H), 2,89–2,72 (м, 2H), 2,70–2,59 (м, 1H), 2,48–2,38 (м, 2H), 2,17–1,89 (м, 4H), 1,65–1,47 (м, 2H).

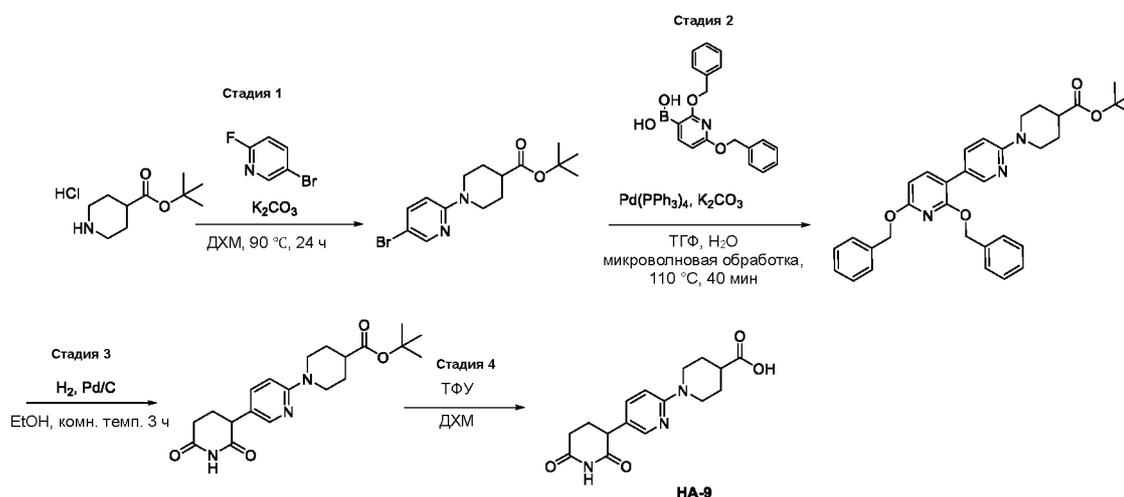
**HA-8:** рац-(R)-2-(1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота



Стадия 1: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-(3R)-3-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (1,00 г, 4,80 ммоль), трет-бутил 2-(пиперидин-4-ил)ацетат (1,01 г, 5,04 ммоль), ДМСО (7,00 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (3,18 мл, 2,48 г, 19,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и соевым раствором. Продукт экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 раза), сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (80 г диоксида кремния, 0–100% EtOAc / ДХМ) с получением рац-трет-бутил 2-(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)ацетата в виде коричневого твердого вещества (456 мг, 25%). ЖХМС C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> требуется: 387,2, обнаруж.: 388,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-трет-бутил 2-(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)ацетат (456,00 мг, 1,18 ммоль) и ДХМ (5,00 мл). К реакционной смеси по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (5,00 мл, 7,45 г, 65,34 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией (100 г диоксида кремния C18, 0–20% MeCN / H<sub>2</sub>O) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,04 г, 100%). ЖХМС C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> требуется: 331,2, обнаруж.: m/z = 332,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**HA-9:** рац-1-[5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоновая кислота

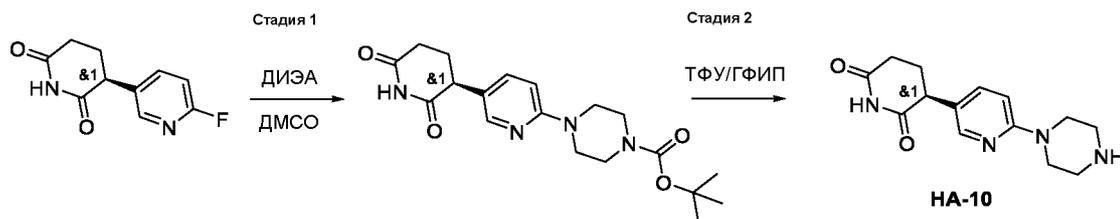


Стадия 1: К смеси 5-бром-2-фторпиридина (6,64 г, 37,73 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли трет-бутилпиперидин-4-карбоксилат (8,39 г, 45,28 ммоль, 1,2 экв.) и  $K_2CO_3$  (10,43 г, 75,46 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью PE / EtOAc (1 / 1). В результате получали трет-бутил 1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (10 г, выход 46,60%). ЖХМС (ИЭР) рассчитано для  $(C_{15}H_{21}BrN_2O_2) [M+H]^+$ : 341,2; обнаруж.: 341,2.

Стадия 2: К смеси трет-бутил 1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,40 г, 7,04 ммоль, 1,6 экв.), 2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-илбороновой кислоты (1,47 г, 4,39 ммоль, 1,00 экв.) и  $K_2CO_3$  (1,2 г, 8,70 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (10 мл) и  $H_2O$  (10 мл) добавляли  $Pd(PPh_3)_4$  (0,5 г, 0,43 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин при 110 °С в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью PE / EtOAc (1 / 1). В результате получали трет-бутил 1-[2,6-бис(бензилокси)-[3,3-бипиридин]-6-ил]пиперидин-4-карбоксилат в виде белого твердого вещества (1,2 г, выход 49,36%). ЖХМС (ИЭР) рассчитано для  $(C_{33}H_{35}N_3O_4) [M+H]^+$ : 552,3; обнаруж.: 552,0.

Стадия 3: К смеси трет-бутил 1-[2,6-бис(бензилокси)-[3,3-бипиридин]-6-ил]пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, 3,26 ммоль, 1 экв.) в EtOH (50 мл) и ТГФ (50 мл) добавляли Pd/C (0,9 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии с  $CH_3CN/H_2O$  (2/1). В результате получали трет-бутил 1-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (390 мг, выход 28,81%). ЖХМС (ИЭР) рассчитано для  $(C_{20}H_{27}N_3O_4) [M+H]^+$ : 374,2; обнаруж.: 374,2.

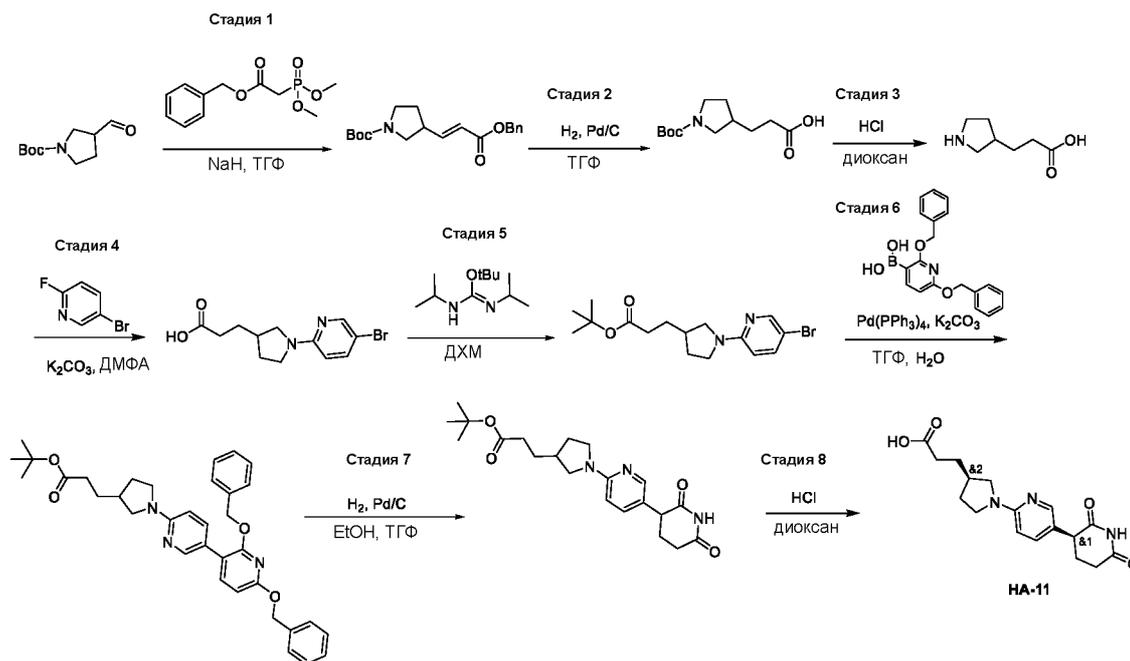
Стадия 4: К смеси трет-бутил 1-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксилата (650 мг, 1,74 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляли ТФУ (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии с C18 с  $CH_3CN/H_2O$  (1/1). В результате получали рац-1-[5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде пурпурного твердого вещества (540,8 мг, выход 96,08%). ЖХМС (ИЭР) рассчитано для  $(C_{16}H_{19}N_3O_4) [M+H]^+$ : 318,2; обнаруж.: 318,2.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,91 (с, 1H), 7,97–7,73 (м, 2H), 7,30 (д,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 4,14–4,02 (м, 2H), 3,95–3,84 (м, 1H), 3,29–3,14 (м, 2H), 2,76–2,48 (м, 3H), 2,36–2,16 (м, 1H), 2,02–1,88 (м, 3H), 1,70–1,51 (м, 2H).

**HA-10: рац-(R)-3-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион**

Стадия 1: Трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,895 г, 4,8 ммоль), 3-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (0,5 мг, 2,40 ммоль) объединяли в ДМСО (0,15 М) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (1,68 мл, 9,61 ммоль). Флакон закрывали и перемешивали при 110 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., концентрировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc в гексане) с получением рац-трет-бутил (R)-4-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,6 г, 67%). ЖХМС:  $C_{19}H_{26}N_4O_4$  требуется: 374,1, обнаруж.:  $m/z = 375,1 [M+H]^+$ .

Стадия 2: рац-трет-бутил (R)-4-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат обрабатывали 0,6 мл ТФУ в ГФИП (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. ЖХМС показала полное превращение исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии C18 с получением рац-(R)-3-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-диона в виде бледно-белого твердого вещества (0,31 г, 71%).  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,85 (с, 1H), 8,03 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,56 (дк,  $J = 8,9, 2,1$  Гц, 1H), 6,98 (дт,  $J = 9,1, 2,1$  Гц, 1H), 3,82 (дд,  $J = 12,4, 4,9$  Гц, 1H), 3,72 (т,  $J = 5,2$  Гц, 4H), 3,2 (т,  $J = 5,2$  Гц, 4H), 2,70 (ддд,  $J = 17,6, 13,3, 5,3$  Гц, 1H), 2,56 (к,  $J = 2,8, 1,9$  Гц, 1H), 2,23 (кд,  $J = 12,6, 4,2$  Гц, 1H), 2,08 (с, 1H), 1,98 (дтд,  $J = 13,3, 5,2, 3,2$  Гц, 1H). ЖХМС:  $C_{14}H_{18}N_4O_2$  требуется: 274,32, обнаруж.:  $m/z = 275,1 [M+H]^+$ .

**HA-11: 3-[(3RS)-1-[5-[(3RS&)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]пирролидин-3-ил]пропановая кислота**



Стадия 1: К смеси NaH (2,65 г, 110,4 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (500 мл) добавляли бензил-2-(диметоксифосфорил)ацетат (28,51 г, 110,4 ммоль, 1,10 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси добавляли трет-бутил 3-формилпирролидин-1-карбоксилат (20 г, 100,4 ммоль, 1 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Водный слой экстрагировали EtOAc (3x500 мл). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE / EtOAc (1 / 1) с получением трет-бутил-3-[(1E)-3-(бензилокси)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата (31,6 г, выход 77,89%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>: 332,1; обнаруж.: 332,1.

Стадия 2: К смеси трет-бутил-3-[(1E)-3-(бензилокси)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата (12,70 г, 38,32 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли Pd/C (2,04 г) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 3-[1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]пропановую кислоту (**3**) в виде почти белого твердого вещества (9 г, неочищенное). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 244,1; обнаруж.: 244,1.

Стадия 3: Смесь 3-[1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил]пропановой кислоты (9 г, неочищенная) в HCl/диоксане (4 моль/л, 100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получали 3-(пирролидин-3-ил)пропановую кислоту в виде розового твердого

вещества (5,88 г, неочищенное). ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 144,0; обнаруж.: 144,2.

Стадия 4: К смеси 3-(пирролидин-3-ил)пропановой кислоты (5,88 г, 41,07 ммоль, 1 экв.) и 5-бром-2-фторпиридина (7,23 г, 41,08 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,5 г, 61,6 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колонки C18 с CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1/2). В результате получали 3-[1-(5-бромпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]пропановую кислоту в виде неочищенного коричневого масла (**5**) (12 г, выход 89,67%). ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 299,0; обнаруж.: 299,0.

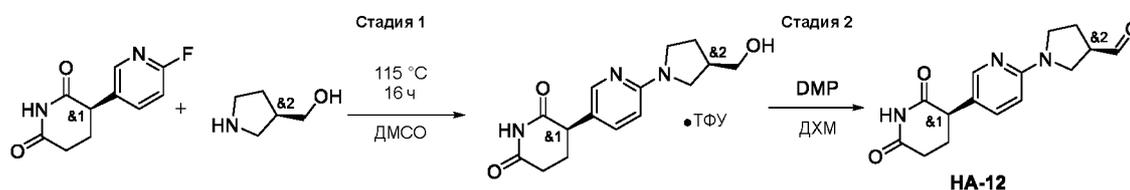
Стадия 5: К смеси 3-[1-(5-бромпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]пропановой кислоты (12 г, 40,11 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли (Z)-N,N-диизопропилтрет-бутоксид метанимида (24,11 г, 120,4 ммоль, 3 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE / EtOAc (1 / 1) с получением трет-бутил-3-[1-(5-бромпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]пропаноата (4,2 г, выход 28,0%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>: 355,1; обнаруж.: 355,0.

Стадия 6: К смеси трет-бутил-3-[1-(5-бромпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]пропаноата (3 г, 8,44 ммоль, 1 экв.), 2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-илбороновой кислоты (4,25 г, 12,7 ммоль, 1,5 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,33 г, 16,89 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (30 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,98 г, 0,84 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 40 мин в атмосфере азота с помощью микроволнового излучения. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE / EtOAc (1 / 1) с получением трет-бутил-3-[1-[2,6-бис(бензилокси)-[3,3-бипиридин]-6-ил]пирролидин-3-ил]пропаноата (**7**) (2,6 г, выход 53,34%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>: 566,3; обнаруж.: 566,2.

Стадия 7: К смеси трет-бутил-3-[1-[2',6'-бис(бензилокси)-[3,3'-бипиридин]-6-ил]пирролидин-3-ил]пропаноата (2,10 г, 3,71 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) и EtOH (6 мл) добавляли Pd/C (1,70 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc (1/2) с получением трет-бутил-3-[1-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пирролидин-3-ил]пропаноата (400 мг, выход 26,42%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) [M+1]<sup>+</sup>: 388,2; обнаруж.: 388,3.

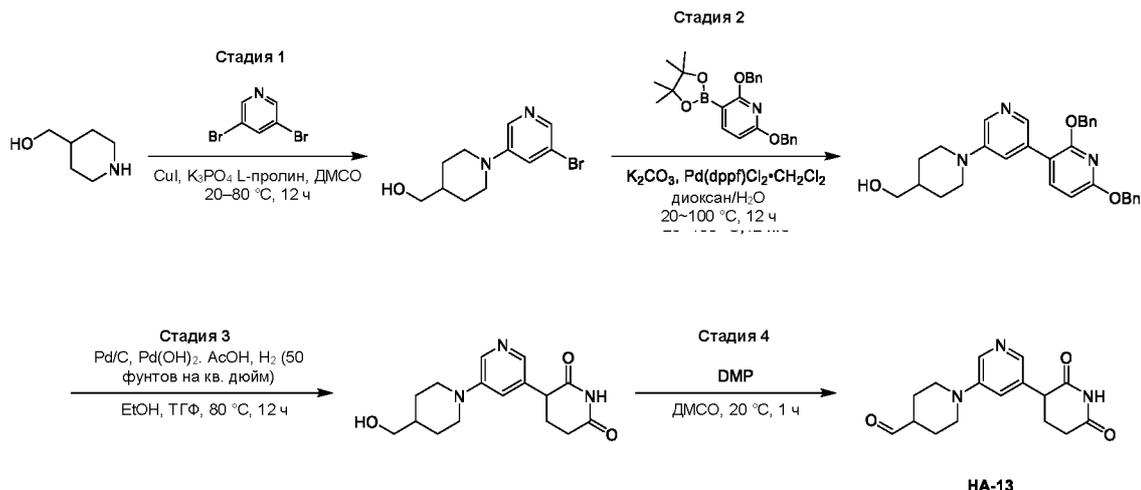
Стадия 8: Смесь трет-бутил-3-[1-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пирролидин-3-ил]пропаноата (490 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (5 мл, 4M) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получали соль HCl 3-[(3RS)-1-[5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил]пирролидин-3-ил]пропановой кислоты (**HA-11**) (379,1 мг, 81,56%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) рассчитано для (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>: 332,2; обнаруж.: 332,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,61 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 7,95–7,85 (м, 1H), 7,82 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,11–7,01 (м, 1H), 4,02–3,90 (м, 1H), 3,80–3,69 (м, 2H), 3,69–3,61 (м, 1H), 3,21–3,09 (м, 1H), 2,77–2,48 (м, 1H), 2,47–2,37 (м, 1H), 2,36–2,19 (м, 3H), 2,17 (с, 1H), 2–1,89 (м, 1H), 1,87–1,59 (м, 4H).

**HA-12: рац-(R)-1-(5-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбальдегид**



Стадия 1: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-(3R)-3-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (1000,00 мг, 4,80 ммоль), рац-(3R)-пирролидин-3-илметанола (485,84 мг, 4,80 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (3,36 мл, 2,48 г, 19,21 ммоль) и ДМСО (7,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 115 °C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (415 г диоксида кремния C18, 0–10% MeCN / вода +0,1% ТФУ) с получением (3RS&)-3-{6-[(3RS)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}пиперидин-2,6-диона; трифторуксусной кислоты в виде аморфного твердого вещества (954 мг, 69%). ЖХМС C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> требуется: 289,1, обнаруж.: *m/z* = 290,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: К 200 мл RBF добавляли (3RS&)-3-{6-[(3RS)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]пиридин-3-ил}пиперидин-2,6-дион; трифторуксусную кислоту (954,00 мг, 2,37 ммоль), бикарбонат натрия (0,99 г, 11,83 ммоль) и ДХМ (50,00 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, затем добавляли одну часть 1,1-бис(ацетилокси)-3-оксо-1лямбда-5,2-бензодиоксол-1-илацетат (1,10 г, 2,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании до к. т. в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью ФХ (40 г диоксида кремния, 50–100% EtOAc / ДХМ +1% ТЕА) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (177 мг, 26%). ЖХМС C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> требуется: 287,1, обнаруж.: *m/z* = 288,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**HA-13: 1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбальдегид**

Стадия 1: К раствору пиперидин-4-илметанола (24,3 г, 211 ммоль, 1,00 экв.) и 3,5-дибромпиридина (50,0 г, 211 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (400 мл) добавляли  $K_3PO_4$  (89,6 г, 422 ммоль, 2,00 экв.),  $CuI$  (8,04 г, 42,2 ммоль, 0,200 экв.) и L-пролин (5,54 г, 42,2 ммоль, 0,200 экв.) при 20 °C в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь охлаждали до 20 °C и выливали в воду (1,00 л). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 0,5 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл \* 3). Органические слои промывали солевым раствором (1,00 л), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 0/1,  $R_f = 0,35$ ). Требуемый продукт (33,0 г, 119 ммоль, выход 56,5%) получали в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 270,8 (M+H)^+$

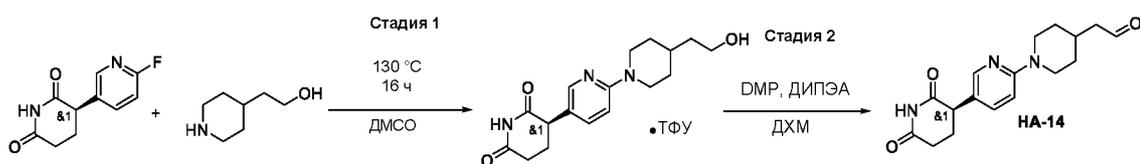
Стадия 2: К раствору (1-(5-бромпиридин-3-ил)пиперидин-4-ил) метанола (20,0 г, 72,3 ммоль, 1,00 экв.) и 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (30,2 г, 72,3 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (250 мл) и  $H_2O$  (50,0 мл) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (5,91 г, 7,24 ммоль, 0,100 экв.) и  $K_2CO_3$  (30,0 г, 217 ммоль, 3,00 экв.) при 20 °C в атмосфере  $N_2$ . Смесь дегазировали и затем перемешивали при 100 °C в течение 12 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь охлаждали до 20 °C и концентрировали. Остаток выливали в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл \* 4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 1/3,  $R_f = 0,30$ ). Требуемый продукт (25,0 г, 51,3 ммоль, выход 70,9%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 482,1 (M+H)^+$ .

Стадия 3: К раствору соединения (1-(2',6'-бис(бензилокси)-[3,3'-бипиридин]-5-ил)пиперидин-4-ил)метанола (24,0 г, 49,2 ммоль, 1,00 экв.) и  $AcOH$  (8,88 г, 147 ммоль, 8,46 мл, 3,00 экв.) в ТГФ (120 мл) и  $EtOH$  (120 мл) добавляли 10 масс.%  $Pd/C$  (6,00 г, 49,2 ммоль, 1,00 экв.) и 20 масс.%  $Pd(OH)_2$  (5,93 г, 8,45 ммоль, 0,17 экв.) в атмосфере  $N_2$ . Суспензию дегазировали в вакууме и продували  $H_2$  несколько раз. Смесь перемешивали в

атмосфере  $H_2$  (50 фунтов на квадратный дюйм) при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь охлаждали до  $20\text{ }^\circ\text{C}$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток доводили насыщенным водным раствором  $Na_2CO_3$  до  $pH = 10$  и водный слой экстрагировали этилацетатом: ТГФ (1:1, 1000 мл \* 5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали в вакууме. Требуемый продукт (9,91 г, 24,1 ммоль, выход 48,9%) получали в виде розового твердого вещества без дополнительной очистки. ЖХМС:  $m/z = 304,2 (M+H)^+$ .

Стадия 4: К раствору 3-(5-(4-(гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-диона (9,91 г, 24,1 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (100 мл) частями добавляли DMP (20,4 г, 48,2 ммоль, 14,93 мл, 2,00 экв.) при  $20\text{ }^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $20\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (100 мл) и этилацетат (100 мл). Смесь доводили насыщенным водным раствором  $Na_2CO_3$  до  $pH = 10$ , и водный слой экстрагировали этилацетатом (1000 мл \* 5) и ТГФ: MeOH (1: 1, 1000 мл \* 5). Объединенные органические слои промывали раствором  $Na_2S_2O_3$  (1000 мл) и солевым раствором (1000 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с этилацетатом (100 мл) при  $20\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. **НА-13** (4,92 г, 16,0 ммоль, выход 66,5%) получали в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС:  $m/z = 300,1 (M-H)^+$ .  $^1H$  ЯМР: (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,72 (с, 1H), 8,34–8,21 (м, 2H), 7,99 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,02 (т,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 3,77–3,72 (м, 1H), 3,68–3,61 (м, 2H), 3,00–2,92 (м, 2H), 2,84–2,76 (м, 1H), 2,75–2,65 (м, 1H), 2,50–2,41 (м, 1H), 2,34–2,24 (м, 2H), 2,11–2,04 (м, 2H), 1,82–1,74 (м, 2H).

**НА-14: рац-(R)-2-(1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетальдегид**

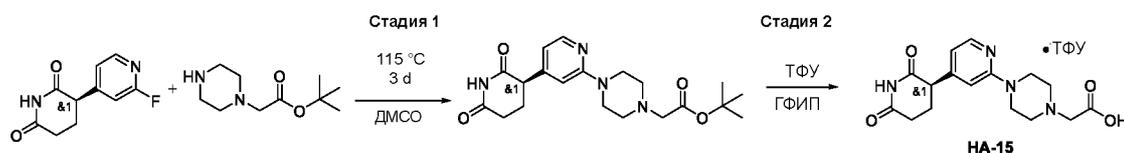


Стадия 1: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-(3R)-3-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (1500,00 мг, 7,20 ммоль), 4-пиперидинэтанол (977,44 мг, 7,57 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (5,03 мл, 3,72 г, 28,82 ммоль) и ДМСО (10,00 мл). Перемешивали при  $130\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (415 г диоксида кремния C18, 5–50% MeCN /  $H_2O$ , +0,1% ТФУ) с получением рац-(3R)-3-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил} пиперидин-2,6-диона; трифторуксусной кислоты в виде аморфного твердого вещества (2,10 г, выход 92%). ЖХМС  $C_{17}H_{23}N_3O_3$  требуется: 317,2, обнаруж.: 318,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 2: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-(3R)-3-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил} пиперидин-2,6-дион; трифторуксусную кислоту (1600,00 мг, 3,71 ммоль) и ДХМ (30,00 мл). Реакционную смесь охлаждали до

0 °С, затем добавляли одну часть 1,1-бис(ацетилокси)-3-оксо-1лямбда-5,2-бензодиоксол-1-илацетат (1,73 г, 4,08 ммоль). Через 10 мин ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали с нагревом до к. т. в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли 3 мл ТЭА и неочищенную реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния, затем очищали колоночной хроматографией (80 г диоксида кремния, 20–100% EtOAc +1% ТЭА / ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (278 мг, выход 47%). ЖХМС  $C_{17}H_{21}N_3O_3$  требуется: 315,2, обнаруж.:  $m/z = 316,2 [M+H]^+$ .

**НА-15:** рац-(R)-2-(4-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота

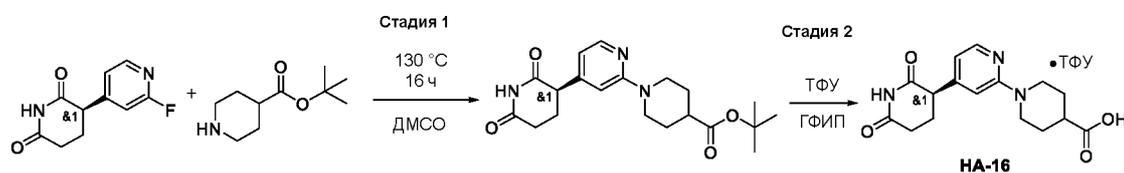


Стадия 1: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-(3R)-3-(2-фторпиридин-4-ил)пиперидин-2,6-дион (1000,00 мг, 4,80 ммоль), трет-бутил 2-(пиперазин-1-ил)ацетат (1443,01 мг, 7,20 ммоль), ДМСО (7,00 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (3,36 мл, 2,48 г, 19,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 3 дней.

Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и EtOAc. Продукт экстрагировали EtOAc (2 раза), объединенные органические слои промывали солевым раствором (4 раза), сушили над  $MgSO_4$ , затем концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (80 г диоксида кремния, 30–100% EtOAc / ДХМ +1% ТЭА) с получением рац-трет-бутил 2-(4-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)ацетата в виде почти белого твердого вещества (1,454 г, выход 78%). ЖХМС  $C_{20}H_{28}N_4O_4$  требуется: 388,2, обнаруж.:  $m/z = 389,2 [M+H]^+$ .

Стадия 2: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-трет-бутил 2-(4-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)ацетат (1454,30 мг, 3,74 ммоль), ГФИП (5,00 мл) и трифторуксусную кислоту (2,85 мл, 4,27 г, 37,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ФХ (100 г диоксида кремния С18, 0–10% MeCN /  $H_2O$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (813 мг, выход 65%). ЖХМС  $C_{16}H_{20}N_4O_4$  требуется: 332,1, обнаруж.:  $m/z = 333,1 [M+H]^+$ .

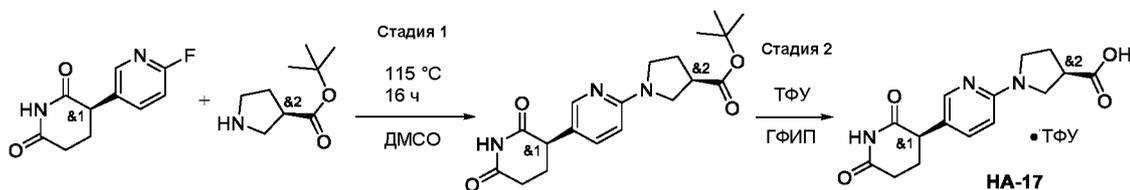
**НА-16:** рац-(R)-1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Стадия 1: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-(3R)-3-(2-фторпиридин-4-ил)пиперидин-2,6-дион (1000 мг, 4,80 ммоль), трет-бутилпиперидин-4-карбоксилат (978,87 мг, 5,28 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (3,36 мл, 2,48 г, 19,21 ммоль) и ДМСО (7,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и солевым раствором. Продукт экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (4 раза), сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (80 г диоксида кремния, 0–70% EtOAc / ДХМ) с получением рац-трет-бутил 1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества (1,235 г, выход 69%). ЖХМС C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> требуется: 373,2, обнаруж.: m/z = 374,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-трет-бутил 1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбоксилат (630,00 мг, 1,69 ммоль) и ГФИП (4,00 мл). К реакционной смеси по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (1,28 мл, 1,92 г, 16,87 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (100 г диоксида кремния C18, 0–15% MeCN / H<sub>2</sub>O) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (408 мг, выход 76%). ЖХМС C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> требуется: 317,1, обнаруж.: m/z = 318,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**НА-17: рац-(R)-1-(5-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота**

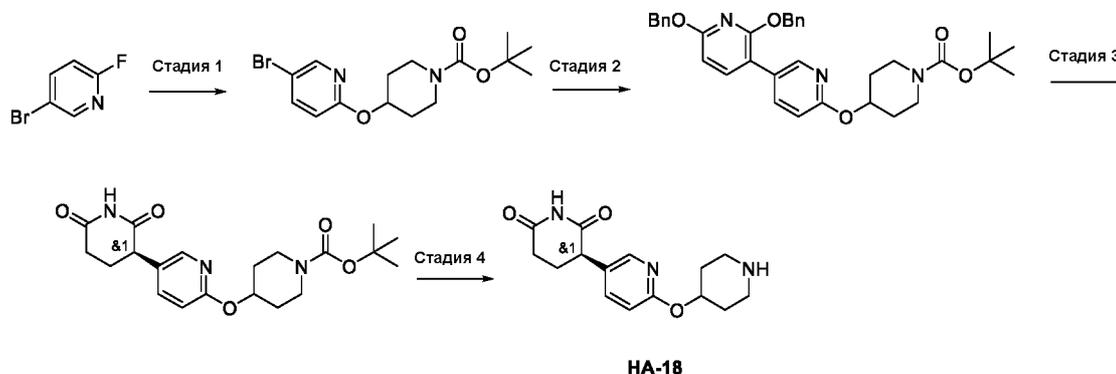


Стадия 1: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-(3R)-3-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (1000,00 мг, 4,80 ммоль), рац-трет-бутил (3R)-пирролидин-3-карбоксилат (822,51 мг, 4,80 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (3,36 мл, 2,48 г, 19,21 ммоль) и ДМСО (7,00 мл). Перемешивали при 115 °С в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и солевым раствором. Продукт экстрагировали EtOAc (2x), объединенные органические слои промывали солевым раствором (4x), сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем очищали колоночной хроматографией (80 г диоксида кремния, 10–100% EtOAc / ДХМ) с получением трет-бутил (3RS)-1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пирролидин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества (779,1 мг, выход 45%). ЖХМС C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> требуется: 359,2, обнаруж.: m/z = 360,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Во флакон объемом 40 мл добавляли трет-бутил (3RS)-1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пирролидин-3-карбоксилат (779,10 мг, 2,17 ммоль), ГФИП (4,00 мл) и трифторуксусную кислоту (1,65 мл, 2,47 г, 21,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, затем концентрировали. Полученный остаток очищали

с помощью обращенно-фазовой хроматографии (100 г диоксида кремния C18, 0–10% MeCN / вода) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (589 мг, выход 90%). ЖХМС  $C_{15}H_{17}N_3O_4$  требуется: 303,1, обнаруж.:  $m/z = 304,0 [M+H]^+$ .

5 **НА-18:** рац-(R)-3-(6-(пиперидин-4-илокси) пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион



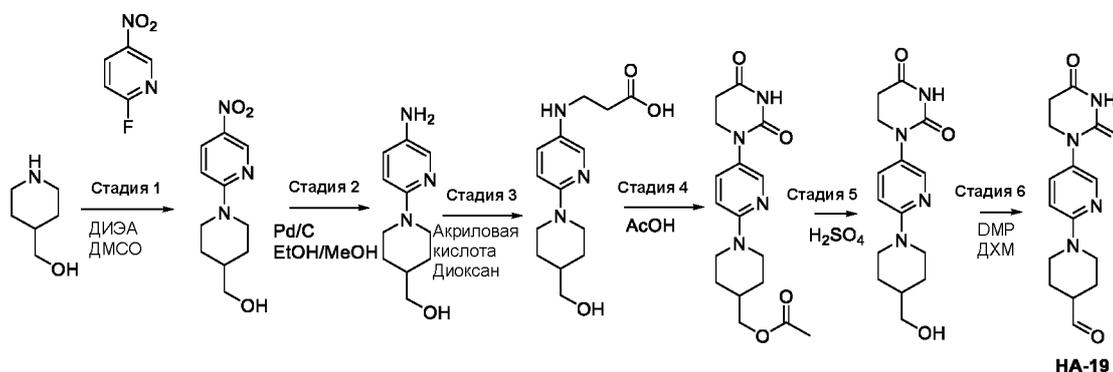
Стадия 1: трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,14 г, 5,68 ммоль) растворяли в NMP (10 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Добавляли гидрид натрия (0,27 г, 11,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут перед добавлением 5-бром-2-фторпиридина (0,58 мл, 1,00 г, 5,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение 4 ч. Продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (0–100% ацетонитрила в воде) путем прямого введения с получением трет-бутил-4-[(5-бромпиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (0,751 г, выход 37%). ЖХМС:  $C_{15}H_{21}BrN_2O_3$  требуется 357,25, обнаруж.:  $m/z = 358,10 [M+H]^+$ .

Стадия 2: трет-бутил 4-[(5-бромпиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат (0,750 г, 2,10 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·ДХМ (0,342 г, 0,42 ммоль), 1 н. раствор карбоната цезия (5,25 мл, 1,71 г, 5,25 ммоль), 2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-илбороновую кислоту (0,703 г, 2,10 ммоль) и диоксан (5,00 мл) объединяли в герметичном флаконе. Флакон продували газообразным азотом и перемешивали при 100 °С в течение 60 минут. Реакционную смесь выливали над соевым раствором и экстрагировали этилацетатом, фильтровали и концентрировали на силикагеле. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией (0–100% этилацетат в гексане) с получением трет-бутил-4-[[2',6'-бис(бензилокси)-[3,3'-бипиридин]-6-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилата (1,05 г, выход 88%). ЖХМС:  $C_{34}H_{37}N_3O_5$  требуется 567,69, обнаруж.:  $m/z = 568,70 [M+H]^+$ .

Стадия 3: трет-бутил-4-[[2',6'-бис(бензилокси)-[3,3'-бипиридин]-6-ил]окси]пиперидин-1-карбоксилат (1,05 г, 1,8 ммоль) растворяли в этаноле (20,00 мл). Добавляли 10% палладий на угле (0,20 г, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали под водородным баллоном в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением трет-бутил 4-((5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (0,647 г, 95%). ЖХМС:  $C_{20}H_{27}N_3O_5$  требуется 389,45, обнаруж.:  $m/z = 390,20 [M+H]^+$ .

Стадия 4: трет-бутил 4-({5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-карбоксилат (0,647 г, 1,66 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Добавляли 4М HCl в диоксане (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой (0–100% ацетонитрила в воде) с получением (3R)-3-[6-(пиперидин-4-илокси) пиридин-3-ил]пиперидин-2,6-диона (0,427 г, выход 92%). ЖХМС: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> требуется 289,34, обнаруж.: m/z = 290,20 [M+H]<sup>+</sup>.

**НА-19: 1-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4- карбальдегид**



Стадия 1: Смесь 2-фтор-4-нитропиридина (20 г, 0,140 моль, 1 экв.), пиперидин-4-илметанола (24,318 г, 0,211 моль, 1,5 экв.) и ДИПЭА (27,29 мл, 0,211 моль, 1,5 экв.) в безводном ДМСО (50 мл, 2,82 М) перемешивали при 90 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду. Полученный осадок фильтровали и очищали с помощью ФХ (ДХМ / MeOH, 9 / 1) с получением 33,37 г [1-(5-нитропиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метанола (выход 47%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (M+H)<sup>+</sup> = 237,7 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,59 (д, J = 13,4 Гц, 2H), 3,57 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,11–2,95 (м, 2H), 1,98–1,84 (м, 3H), 1,31 (тдд, J = 14,3, 11,8, 4,2 Гц, 2H).

Стадия 2: [1-(5-нитропиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метанол (15,5 г, 0,065 моль, 1 экв.) растворяли в смеси EtOH/MeOH, 1/1 (250 мл, 0,26 М), дегазировали и загружали Pd/C (50% влажный, 2,32 г, 15% вес.). Реакционную смесь вакуумировали и заполняли H<sub>2</sub> и оставляли для перемешивания в течение ночи (баллон, 1 атм), затем фильтровали через целитовую подложку и концентрировали с получением 5,85 г [1-(5-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метанола (выход 45%) в виде бледно-желтого масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (M+H)<sup>+</sup> = 208,25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59 (дд, J = 2,9, 0,7 Гц, 1H), 6,89 (дд, J = 8,8, 2,9 Гц, 1H), 6,61 (дд, J = 8,9, 0,8 Гц, 1H), 4,56–4,39 (м, 3H), 4,02–3,89 (м, 2H), 3,26 (дд, J = 6,3, 5,3 Гц, 2H), 2,60–2,52 (м, 2H), 1,76–1,62 (м, 2H), 1,49 (с, 1H), 1,12 (дд, J = 12,2, 4,0 Гц, 2H).

Стадия 3: В сосуд под давлением загружали [1-(5-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]метанол (5,8 г, 27,9 ммоль, 1 экв.) и акриловую кислоту (1,9 мл, 27,9 ммоль, 1 экв.),

растворенную в 1,4-диоксане (58 мл, 0,5 М). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90 °С. Через 16 ч все еще наблюдалось 25% исходного амина.

Добавляли еще 0,25 экв. акриловой кислоты и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение еще 16 ч. После этого смесь концентрировали, полученный остаток

5 разбавляли EtOAc, кипятили с обратным холодильником и раствор декантировали. Остаток (черная камедь) повторно растворяли в MeOH и выпаривали с получением 6,4 г 3-({6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}амино)пропановой кислоты (выход 78%). ЖХМС (M+H)<sup>+</sup> = 280,25. (M-H)<sup>-</sup> = 278,025. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,59 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,93 (дд, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,00 (дт, J = 12,8, 3,3 Гц, 2H), 3,39 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 3,26 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 2,63–2,53 (м, 2H), 2,47–2,29 (м, 3H), 1,67 (с, 2H), 1,13 (дд, J = 12,2, 4,0 Гц, 2H).

Стадии 4 и стадия 5. 3-({6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}амино) пропановую кислоту (6,4 г, 21,76 ммоль, 1,0 экв.), мочевины (2,614 г, 43,53 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в ледяной уксусной кислоте (64 мл, 10 об.) и оставляли

15 перемешиваться при 90 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в EtOH (100 мл) с последующим добавлением H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (0,012 мл, 0,022 ммоль, 0,01 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь рН доводили до рН = 10–11 с помощью KHSO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью хроматографии (ДХМ / MeOH, 9 / 1).

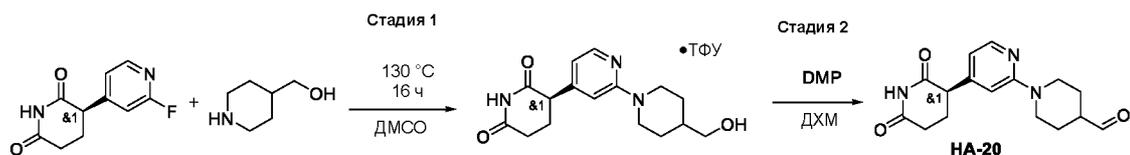
20 Полученный материал дополнительно растирали с ДХМ с получением 1,28 г 1-{6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-1,3-дiazинан-2,4-диона (выход 18%). ЖХМС (M+H)<sup>+</sup> = 305,05. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,34 (с, 1H), 8,04 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,47 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 13,0 Гц, 2H), 3,70 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,27 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 2,83–2,65 (м, 4H), 1,77–1,54 (м, 3H), 1,18–1,03 (м, 2H).

Стадия 6: К 1-{6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиридин-3-ил}-1,3-дiazинан-2,4-диону (0,715 г, 2,3 ммоль, 1 экв.), растворенному в безводном ДХМ (0,3 М), по каплям при 0 °С добавляли раствор периодинана Десс-Мартина (1,073 г, 2,53 ммоль, 1,1 экв.) в безводном ДХМ (0,15 М). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной

30 температуре в течение 1 ч (ТСХ и контроль ЖХМС). Реакционную смесь разбавляли водн. насыщ. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, органический слой отделяли и промывали водн. насыщ. NaHCO<sub>3</sub>. Водные слои объединяли и несколько раз экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, концентрировали с получением 0,56 г 1-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбальдегида (**HA-19**) (выход 77%) в виде бежевого твердого вещества. Продукт, как правило, образует стабильный гидрат. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,35 (с, 1H), 9,63 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,08–8,03 (м, 1H), 7,50 (дд, J = 9,0, 2,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,13 (дт, J = 13,2, 4,1 Гц, 2H), 3,70 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,11–2,99 (м, 2H), 2,71 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,66–2,55 (м, 1H), 1,90 (дд, J = 13,3, 3,9 Гц, 2H), 1,55–1,42 (м, 2H). ЖХМС ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 305,11.

35

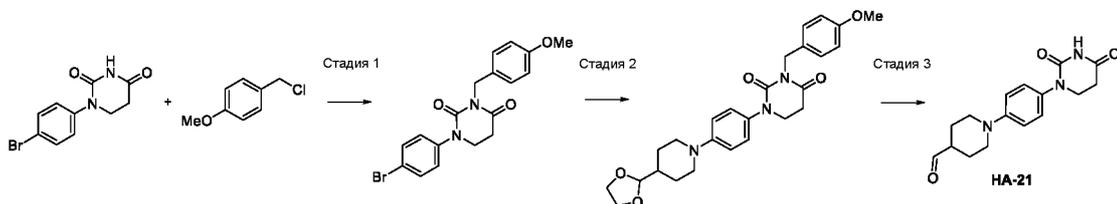
**НА-20: рац-(R)-1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбальдегид**



Стадия 1: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-(3R)-3-(2-фторпиридин-4-ил)пиперидин-2,6-дион (1,0 г, 4,80 ммоль), пиперидин-4-илметанол (0,59 г, 5,04 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (3,36 мл, 2,48 г, 19,21 ммоль) и ДМСО (7,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и очищали ОФ-ФХ (415 г диоксида кремния С18, 5–20% MeCN / H<sub>2</sub>O +0,1% ТФУ) с получением рац-(3R)-3-{2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}пиперидин-2,6-диона; трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества (1,73 г, количественный выход). ЖХМС. С<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> требуется: 303,2, обнаруж.: m/z = 304,5 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: В колбу емкостью 200 мл добавляли рац-(3R)-3-{2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиридин-4-ил}пиперидин-2,6-дион; трифторуксусную кислоту (1,71 г, 4,10 ммоль), ДХМ (50,00 мл) и MeCN (10,00 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли одной порцией 1,1-бис(ацетилокси)-3-оксо-1-лямбда-5,2-бензодиоксол-1-илацетат (1,91 г, 4,51 ммоль). После перемешивания при 0 °С в течение 10 мин реакционную смесь перемешивали при нагревании до к. т. в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли 3 мл ТЭА, затем неочищенную смесь адсорбировали на силикагеле, затем очищали колоночной хроматографией (120 г диоксида кремния, 10–100% EtOAc / ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (233 мг, 18%). ЖХМС С<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> требуется: 301,1, обнаруж.: m/z = 302,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**НА-21: 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид**



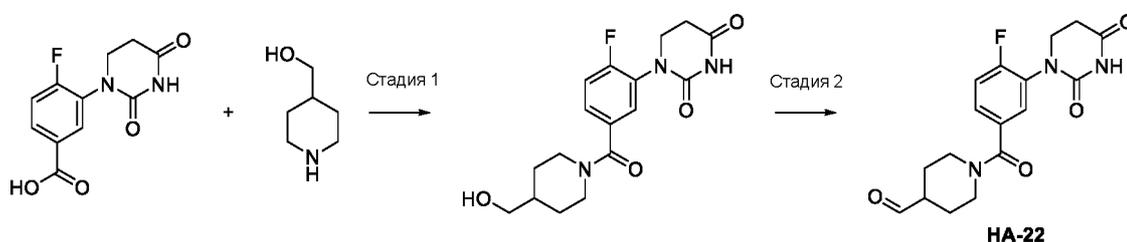
Стадия 1: Во флакон объемом 40 мл добавляли 1-(4-бромфенил)-1,3-дiazинан-2,4-дион (6,40 г, 24 ммоль), карбонат цезия (9,30 г, 28,5 ммоль) и ДМФА (60,00 мл). К реакционной смеси добавляли 4-метоксибензилхлорид (4,17 мл, 4,84 г, 30,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем гасили водой. Продукт экстрагировали ДХМ (3x), сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub> затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью ФХ (330 г диоксида кремния, 0–50% EtOAc / ДХМ).

Полученный очищенный остаток концентрировали при пониженном давлении в аморфное твердое вещество и растирали с гексанами с получением 1-(4-бромфенил)-3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде белого твердого вещества (9,26 г, количественный выход). ЖХМС:  $C_{18}H_{17}BrN_2O_3$  требуется: 388,0, обнаруж.:  $m/z = 389,2 [M+H]^+$ .

Стадия 2: В мензурку с 2 горловинами добавляли 1-(4-бромфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazинан-2,4-дион (550 мг, 1,41 ммоль), 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин (666 мг, 4,24 ммоль), ди-трет-бутил({2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил})фосфан (240 мг, 0,57 ммоль), ацетат палладия (II) (63 мг, 0,28 ммоль), карбонат цезия (1,38 г, 4,24 ммоль) и диоксан (5,00 мл). Реакционную смесь барботировали  $N_2$  в течение 10 мин, затем перемешивали при 95 °С в течение ночи. Неочищенную реакцию смесь разбавляли ДХМ и водой, затем фильтровали через целит. Продукт экстрагировали ДХМ (3х), сушили над  $MgSO_4$ , затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью ФХ (40 г диоксида кремния, 0–100% EtOAc/гексан) с получением 1-(4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде белого твердого вещества (395 мг, 60%). ЖХМС:  $C_{26}H_{31}N_3O_5$  требуется: 465,2, обнаруж.:  $m/z = 466,4 [M+H]^+$ .

Стадия 3: Во флакон объемом 20 мл добавляли 1-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-3-[(4-метоксифенил) метил]-1,3-дiazинан-2,4-дион (395 мг, 0,85 ммоль) и ТФУ (5,00 мл). К реакционной смеси добавляли трифторметансульфоновую кислоту (374 мкл, 636 мг, 4,24 ммоль). Полное превращение через 10 мин. Реакционную смесь разбавляли минимальным количеством воды, затем очищали с помощью ОФ-ФХ (415 г диоксида кремния С18, 0–50% MeCN / вода +0,1% ТФУ) с получением 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида в виде белого твердого вещества (40 мг, 16%). ЖХМС:  $C_{16}H_{21}N_3O_3$  требуется: 301,1, обнаруж.:  $m/z = 302,2 [M+H]^+$ .

**НА-22: 1-(3-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фторбензоил)пиперидин-4-карбальдегид**

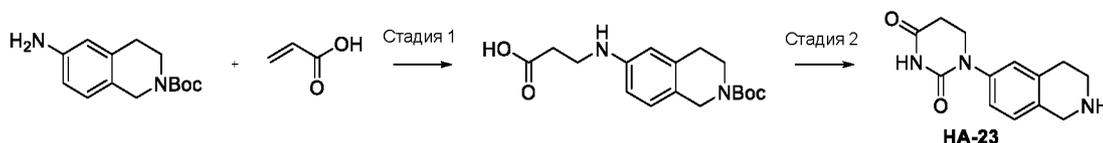


Стадия 1: Во флакон объемом 20 мл добавляли 3-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-4-фторбензойную кислоту (150 мг, 0,59 ммоль), пиперидин-4-илметанол (69 мг, 0,59 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,31 мл, 0,23 г, 1,78 ммоль) и ДМФА (2 мл). К реакционной смеси добавляли раствор [(диметиламино)({[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиримидин-3-илокси})метилиден]диметилазана; гексафтор-лямбда-5-фосфаноид (226 мг, 0,59 ммоль) в ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и неочищенную

реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ФХ (100 г диоксида кремния С18, 0–30% MeCN / вода +0,1% ТФУ) с получением 1-(2-фтор-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона в виде белого твердого вещества (263 мг, количественный выход). ЖХМС: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> требуется: 349,1, обнаруж.: m/z = 350,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Во флакон с 2 горловинами добавляли 1-{2-фтор-5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил]фенил}-1,3-дiazинан-2,4-дион (40 мг, 0,11 ммоль), ДМСО (0,50 мл), ДХМ (1,50 мл) 0 и полипреп ИВХ (1,22 ммоль/г, 0,3 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 дня, затем фильтровали с помощью дополнительных 20 мл ДХМ. Неочищенную смесь концентрировали и переносили на следующую стадию в виде раствора в ДМСО без дополнительной очистки. ЖХМС: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> требуется: 347,1, обнаруж.: m/z = 348,3 [M+H]<sup>+</sup>.

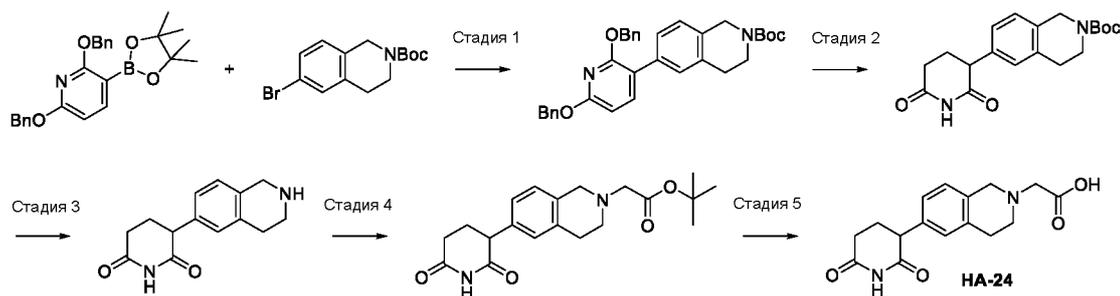
**НА-23:** 1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион



Стадия 1: Синтез 3-((2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)амино)пропановой кислоты: Во флакон объемом 20 мл добавляли трет-бутил-6-амино-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-карбоксилат (1,0 г, 4,0 ммоль), акриловую кислоту (0,28 мл, 290 мг, 4,0 ммоль) и толуол (7,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, затем концентрировали. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> требуется: 320,2, обнаруж.: m/z = 321,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Синтез 1-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)дигидропиримидин-2,4(1Н,3Н)-диона: Во флакон объемом 40 мл добавляли 3-{[2-(трет-бутоксикарбонил)-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-6-ил]амино}пропановую кислоту (1,29 г, 4,0 ммоль), мочевины (0,48 г, 8,1 ммоль) и уксусную кислоту (2,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. К неочищенной реакционной смеси добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем очищали с помощью ОФ-ФХ (415 г диоксида кремния С18, 0–20% MeCN / вода) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (126 мг, 10%). ЖХМС C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> требуется: 245,1, обнаруж.: m/z = 246,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**HA-24:** рац-(R)-2-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)уксусная кислота



Стадия 1: Во флакон объемом 40 мл добавляли трет-бутил-6-бром-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (1,0 г, 3,2 ммоль), 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,47 г, 3,52 ммоль), фосфат трикалия (2,04 г, 9,61 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•ДХМ (0,26 г, 0,32 ммоль), диоксан (7,00 мл) и воду (2,50 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин, затем перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc, затем фильтровали через целит. Продукт экстрагировали EtOAc (3х), сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью ФХ (80 г диоксида кремния, 0–25% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-6-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата в виде бесцветного масла (1,48 г, 88%). ЖХМС: C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> требуется: 522,3, обнаруж.: m/z = 523,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Во флакон объемом 40 мл добавляли трет-бутил 6-[2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (1,48 г, 2,83 ммоль), Pd/C (700 мг), ТГФ (10 мл) и EtOH (10 мл). Реакционную смесь барботировали водородом в течение 5 мин, затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью ФХ (40 г диоксида кремния, 0–10% MeOH / ДХМ) с получением трет-бутил 6-(2,6-бис(бензилокси)пиридин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата в виде белого твердого вещества (852 мг, 87%). ЖХМС: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> требуется: 344,2, обнаруж.: m/z = 345,2 [M+H]<sup>+</sup>.

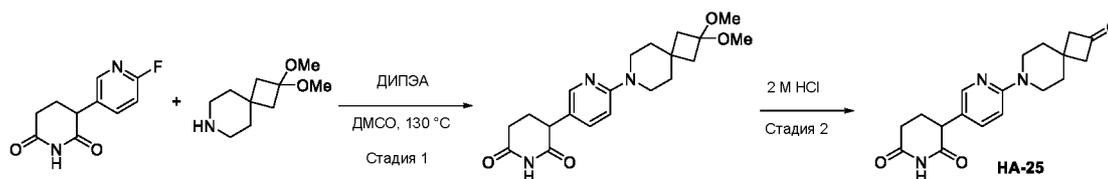
Стадия 3: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-трет-бутил 6-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат (852 мг, 2,47 ммоль) и ДХМ (2,00 мл). К реакционной смеси по каплям добавляли 4 М хлорид водорода в диоксане (6,18 мл, 0,90 г, 24,7 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали с получением трет-бутил 6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата в виде белого твердого вещества (707 мг, количественный выход). ЖХМС: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> требуется: 244,1, обнаруж.: m/z = 245,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: Во флакон с 1 горловиной добавляли рац-(3R)-3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (100 мг, 0,356 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,31 мл, 0,23 г, 1,78 ммоль) и ДМФА (2,00 мл). К реакционной

смеси добавляли трет-бутил 2-бромацетат (53 мкл, 76 мг, 0,39 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ФХ (30 г диоксида кремния С18, 0–50% MeCN / вода +0,1% ТФУ) с получением рац-трет-бутил (R)-2-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)ацетата в виде белого твердого вещества (165 мг, количественный выход). ЖХМС: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> требуется: 358,2, обнаруж.: m/z = 359,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5: Во флакон с 2 горловинами добавляли рац-трет-бутил 2-{6-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил}ацетат (127 мг, 0,36 ммоль), трифторуксусную кислоту (0,50 мл, 0,74 г, 6,5 ммоль) и ДХМ (0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением рац-(R)-2-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (149 мг, количественный выход). ЖХМС: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> требуется: 302,1, обнаруж.: m/z = 303,3 [M+H]<sup>+</sup>.

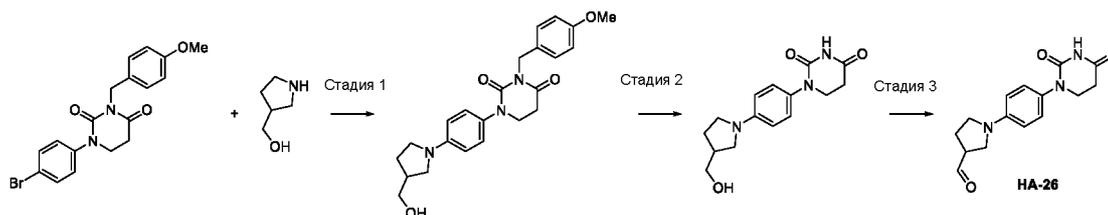
15 **НА-25: рац-(3R)-3-(6-{2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион**



Стадия 1: Во флакон объемом 4 мл добавляли рац-(3R)-3-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (51,5 мг, 0,247 ммоль), 2,2-диметокси-7-азаспиро[3.5]нонан (48 мг, 0,26 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (173 мкл, 0,13 г, 0,99 ммоль) и ДМСО (0,30 мл). Перемешивали при 130 °С в течение 14 ч. Добавляли больше амина (10 мг) и продолжали нагревание в течение ночи. Использовали раствор непосредственно на следующей стадии. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 374,3

Стадия 2: рац-(3R)-3-(6-{2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион. Удаляли избыток ДИПЭА из предыдущей реакции на вращающемся испарителе. Добавляли 2 М водн. HCl (0,25 мл, 18,23 мг, 0,50 ммоль) и перемешивали при к. т. Через час добавляли больше 2М HCl (0,1 мл) и нагревали до 40 °С, затем повышали температуру до 60 °С в течение ночи. Снижали объем на вращающемся испарителе, разбавляли с помощью MeCN и лиофилизировали. Растворяли в ДХМ и очищали на ФХ (4 г диоксида кремния, 20–100% EtOAc в гексанах) с получением рац-(3R)-3-(6-{2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил}пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-диона (20 мг, 25%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 328,3

**HA-26: 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пирролидин-3-карбальдегид**

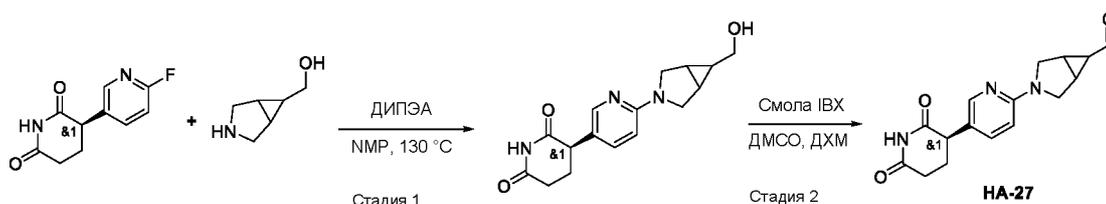


Стадия 1: Во флакон объемом 40 мл добавляли 1-(4-бромфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazинан-2,4-дион (500,00 мг, 1,28 ммоль), рац-(3R)-пирролидин-3-илметанол (259,86 мг, 2,57 ммоль), карбонат калия (1,26 г, 3,85 ммоль), (ацетилокси)палладий ацетат (58 мг, 0,26 ммоль), ди-трет-бутил({2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил})фосфан (0,22 г, 0,51 ммоль) и диоксан (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали EtOAc (3х), сушили над MgSO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью ФХ (24 г диоксида кремния, 0–100% ДХМ / EtOAc) с получением 1-(4-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)-3-(4-метоксибензил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде почти белого твердого вещества (295 мг, 56%). ЖХМС: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> требуется: 409,2, обнаруж.: m/z = 410,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-1-{4-[(3R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]фенил}-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazинан-2,4-дион (645,00 мг, 1,58 ммоль) и ТФУ (10,00 мл). К реакционной смеси добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,70 мл, 1,18 г, 7,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1,5 ч, затем разбавляли водой (прибл. 5 мл). Полученную смесь очищали с помощью ОФ-ФХ (400 г диоксида кремния С18, 0–50% MeCN / вода +0,1% ТФУ) с получением 1-(4-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)дигидропиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде белого твердого вещества (513 мг, количественный выход). ЖХМС: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> требуется: 289,1, обнаруж.: m/z = 290,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Во флакон объемом 40 мл добавляли рац-1-{4-[(3R)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]фенил}-1,3-дiazинан-2,4-дион (456 мг, 1,58 ммоль), ДХМ (7,5 мл) и ДМСО (2,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, затем к реакционной смеси добавляли комплекс триоксида серы пиридина (2,51 г, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали с нагревом до к. т. в течение 1 ч; полное превращение с помощью ЖХМС. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью ОФ-ФХ (100 г диоксида кремния С18, 0–50% MeCN / вода +0,1% ТФУ) с получением 1-(4-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)фенил)пирролидин-3-карбальдегида в виде светло-коричневого твердого вещества (245 мг, 54%). ЖХМС: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> требуется: 287,1, обнаруж.: m/z = 288,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**HA-27:** рац-3-(5-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбальдегид

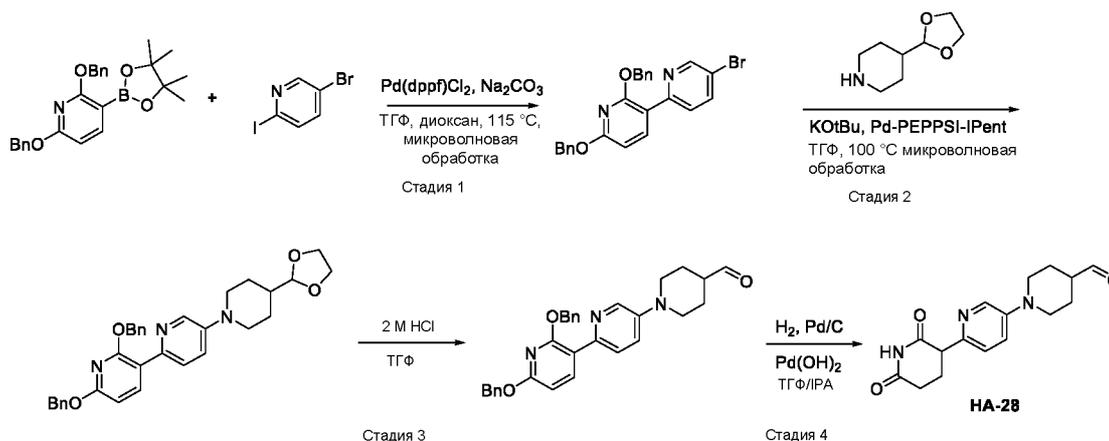


Стадия 1: Во флакон объемом 4 мл добавляли (1R,5S,6R)-3-

5 азабицикло[3.1.0]гексан-6-илметанол (137 мг, 1,22 ммоль), рац-(3R)-3-(6-фторпиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (253 мг, 1,22 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (425 мкл, 0,31 г, 2,4304 ммоль) и NMP (1,0 мл). Перемешивали при 130 °C в течение 14 ч. Избыток ДИПЭА удаляли путем ротационного выпаривания. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, подкисляли ТФУ и очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (30 г диоксида кремния С18, 0–50% MeCN / H<sub>2</sub>O +0,1% ТФУ). Элюировали при прибрл.  
10 25% MeCN. Фракции, содержащие продукт, концентрировали, затем лиофилизировали с получением рац-(3R)-3-(6-(6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-диона (80 мг, 0,20 ммоль, выход 17%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 302,2

15 Стадия 2: Растворяли рац-(3R)-3-(6-(6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-2,6-дион (80 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (4,00 мл) и ДМСО (1,30 мл), затем добавляли смолу IBX и перемешивали при к. т. в течение ночи. (Смола IBX загрузка 1,2 ммоль/г, 3 экв.; 0,80 ммоль; 660 мг) Отфильтровывали смолу и промывали ДХМ (3 x 4 мл). Удаляли ДХМ в вакууме и использовали раствор ДМСО на следующей стадии как есть. ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 300,2

20 **HA-28:** рац-1-{6-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-3-ил}пиперидин-4-карбальдегид



25 Стадия 1: 5-бром-2-йодпиридин (250,00 мг, 0,88 ммоль) и 2,6-бис (бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (367 мг, 0,88 ммоль) объединяли в 1,4-диоксане (2,50 мл) и 2 М карбонате натрия (1,10 мл, 0,23 г, 2,20 ммоль) во флаконе для микроволновой обработки. Реакционную смесь дегазировали азотом, а затем добавляли

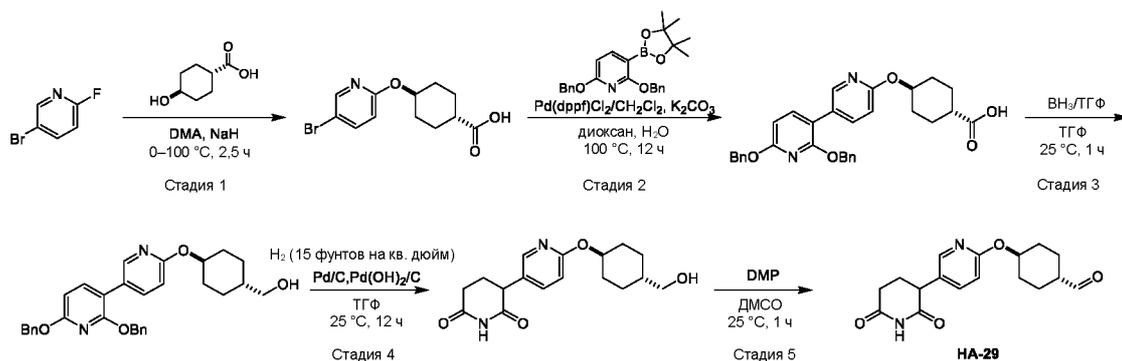
Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (72 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали, герметизировали и нагревали в микроволновой печи в течение 25 мин при 115 °С. Добавляли EtOAc и воду, фильтровали через целит, а затем разделяли слои. Органический слой концентрировали, затем очищали флэш-хроматографией (12 г диоксида кремния, 0–100% EtOAc/гексаны, твердая загрузка) с получением 2',6'-бис(бензилокси)-5-бром-2,3'-бипиридина (320 мг, 0,72 ммоль, выход 81%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 447,2

Стадия 2: 2',6'-бис(бензилокси)-5-бром-2,3'-бипиридин (606 мг, 1,35 ммоль) и 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин (256 мг, 1,63 ммоль) объединяли в ТГФ (8,50 мл) в атмосфере азота во флаконе для микроволновой обработки. Добавляли трет-бутоксид калия (1,63 мл, 0,18 г, 1,6256 ммоль) и 1,3-бис[2,6-бис(пентан-3-ил)фенил]-2H-имидазол; 3-хлорпиперидин; хлорид палладия (Pd-PEPPSI-IPent) (53,76 мг, 0,0677 ммоль), флакон закрывали и нагревали до 100 °С в течение 15 мин в микроволновой печи. Реакцию гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали ДХМ (2X). Материал очищали флэш-хроматографией (4 г диоксида кремния, 5–100% EtOAc/гексаны; продукт элюировали при 65%). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали роторным испарителем с получением 2',6'-бис(бензилокси)-5-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]-2,3'-бипиридина (0,50 г, 0,95 ммоль, выход 70%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 524,4

Стадия 3: Растворенный 2',6'-бис(бензилокси)-5-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]-2,3'-бипиридин (102 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (2,00 мл) и 2M HCl (1,00 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. Добавляли еще ТГФ и HCl, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °С, а затем оставляли на 3 дня при к. т. Распределяли между EtOAc и насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили органический слой сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на роторном испарителе с получением 1-[2',6'-бис(бензилокси)-[2,3'-бипиридин]-5-ила]пиперидин-4-карбальдегида (90 мг, 0,19 ммоль, выход 96%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 480,3

Стадия 4: 1-[2',6'-бис(бензилокси)-[2,3'-бипиридин]-5-ил]пиперидин-4-карбальдегид перемешивали в атмосфере водорода в ТГФ (2,00 мл) и IPA (1,00 мл) с 40 мг Pd/C в течение ночи. Добавляли еще 20 мг Pd/C и продолжали перемешивание в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, затем повторно растворяли в смеси ТГФ / IPA (2 : 1) (6 мл) и перемешивали в атмосфере водорода с 20 мг Pd / C в течение 3 часов. Добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (20 мг) и перемешивали в течение 3 дней в атмосфере водорода. Фильтровали и концентрировали реакционную смесь с получением рац-1-{6-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиперидин-3-ил}пиперидин-4-карбальдегида (14 мг, 0,047 ммоль, выход 25%). ЖХМС: ИЭР(+)[M+H]<sup>+</sup> = 302,2

**HA-29: (1г,4г)-4-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбальдегид**



Стадия 1: К раствору 5-бром-2-фторпиридина (20,0 г, 138 ммоль, 1,00 экв.) в DMA (200 мл) добавляли NaH (11,1 г, 277 ммоль, 60,0% чистота, 2,00 экв.) при 0 °С в атмосфере N<sub>2</sub> перемешивали реакционную смесь при 0 °С в течение 0,5 ч. Затем добавляли (1г,4г)-4-гидроксициклогексан-1-карбоновую кислоту (24,4 г, 139 ммоль, 14,3 мл, 1,00 экв.) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10 °С, разбавляли H<sub>2</sub>O (1,00 л) и добавляли 1 н. HCl (500 мл) для доведения до pH = 3~4, а затем смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл\*4).

Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и сушили роторным испарением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 50/1–25/1–10/1). (1г,4г)-4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновую кислоту (10,0 г, 33,3 ммоль, выход 24,0%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 299,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 2,6, 8,8 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,01–4,89 (м, 1H), 2,40 (тт, J = 3,6, 11,4 Гц, 1H), 2,25–2,17 (м, 2H), 2,16–2,08 (м, 2H), 1,72–1,62 (м, 2H), 1,54–1,43 (м, 2H).

Стадия 2: К раствору (1г,4г)-4-((5-бромпиридин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты (10,0 г, 33,3 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (100 мл) и H<sub>2</sub>O (10,0 мл) добавляли 2,6-бис(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (15,3 г, 36,7 ммоль, 1,10 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,91 г, 49,9 ммоль, 1,50 экв.), затем раствор продували N<sub>2</sub> три раза и к раствору добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,72 г, 3,33 ммоль, 0,100 г экв.). Раствор перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и фильтровали. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (300 мл), затем экстрагировали этилацетатом (300 мл \* 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (500 мл \* 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, петролейный эфир/этилацетат = 25/1–10/1–3/1). (1г,4г)-4-((2',6'-бис(бензилокси)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)окси)циклогексан-1-карбоновую кислоту (14,0 г, 27,4 ммоль, выход 82,3%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: m/z = 511,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30 (с, 1H), 7,83 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,44–7,30 (м, 10H), 6,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,37 (с, 2H), 5,13–4,98 (м, 1H), 2,42 (тт, J =

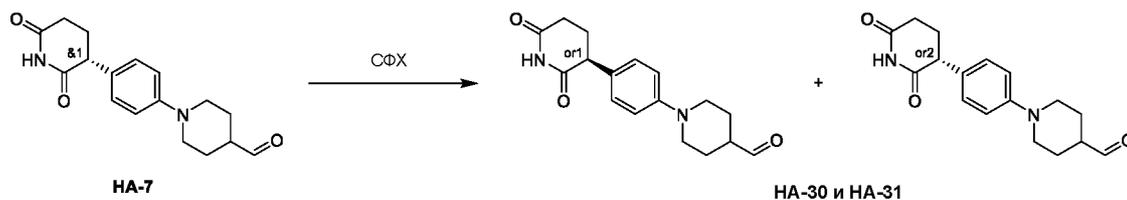
3,4, 11,4 Гц, 1Н), 2,32–2,22 (м, 2Н), 2,14 (д,  $J = 11,0$  Гц, 2Н), 1,79–1,65 (м, 2Н), 1,60–1,47 (м, 2Н).

Стадия 3: К раствору ((1г,4г)-4-((2',6'-бис(бензилокси)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)окси)циклогексан-1-карбоновой кислоты (13,0 г, 25,5 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (130 мл) добавляли  $\text{NH}_3$  / ТГФ (1 М, 76,4 мл, 3,00 экв.) при 25 °С в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. В реакционный раствор медленно по каплям добавляли метанол (250 мл), реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением ((1г,4г)-4-((2',6'-бис(бензилокси)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)окси)циклогексил)метанола (12,6 г, 25,2 ммоль, выход 99,1%, чистота 99,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС:  $m/z = 497,3$  (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,28 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1Н), 7,85 (дд,  $J = 2,4, 8,6$  Гц, 1Н), 7,75 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1Н), 7,46–7,29 (м, 10Н), 6,76 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1Н), 6,55 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1Н), 5,38 (д,  $J = 12,8$  Гц, 4Н), 4,98–4,85 (м, 1Н), 4,43 (т,  $J = 5,2$  Гц, 1Н), 3,24 (уш т,  $J = 5,8$  Гц, 2Н), 2,09 (уш д,  $J = 9,4$  Гц, 2Н), 1,80 (уш д,  $J = 12,0$  Гц, 2Н), 1,38–1,30 (м, 2Н), 1,09–0,98 (м, 2Н).

Стадия 4: К раствору ((1г,4г)-4-((2',6'-бис(бензилокси)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)окси)циклогексил)метанола (12,6 г, 25,2 ммоль, чистота 99,4%, 1,00 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли Pd/C (5,00 г, 25,22 ммоль, чистота 10,0%, 1,00 экв.) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (5,00 г, 25,2 ммоль, чистота 20,0%, 1,00 экв.) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Суспензию дегазировали в вакууме и продували  $\text{H}_2$  три раза. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (15 фунтов/кв. дюйм) при 25 °С в течение 12 ч. Суспензию фильтровали через слой целита и слой промывали ТГФ (50,0 мл \* 2). Раствор концентрировали путем ротационного выпаривания с получением 3-(6-(((1г,4г)-4-(гидроксиметил)циклогексил)окси)пиперидин-3-ил)пиперидин-2,6-диона (6,50 г, 20,1 ммоль, выход 79,7%, чистота 98,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 319,2$  (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,84 (с, 1Н), 7,98 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1Н), 7,54 (дд,  $J = 2,4, 8,6$  Гц, 1Н), 6,70 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1Н), 4,88 (тт,  $J = 4,2, 10,8$  Гц, 1Н), 4,42 (т,  $J = 5,4$  Гц, 1Н), 3,82 (дд,  $J = 4,8, 12,6$  Гц, 1Н), 3,24 (т,  $J = 5,8$  Гц, 2Н), 2,75–2,64 (м, 1Н), 2,57–2,52 (м, 1Н), 2,27–2,16 (м, 1Н), 2,08 (уш д,  $J = 10,2$  Гц, 2Н), 2,03–1,94 (м, 1Н), 1,83–1,76 (м, 2Н), 1,53–1,46 (м, 1Н), 1,40–1,35 (м, 2Н), 1,10–0,96 (м, 2Н).

Стадия 5: К раствору 3-(6-(((1г,4г)-4-(гидроксиметил)циклогексил)окси)пиперидин-3-ил)пиперидин-2,6-диона (6,50 г, 20,1 ммоль, чистота 98,4%, 1,00 экв.) в ДМСО (65,0 мл) медленно добавляли DMP (17,0 г, 40,2 ммоль, 12,4 мл, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь доводили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до pH = 10, и водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл \* 4). Объединенные органические слои промывали раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (200 мл \* 2) и соевым раствором (250 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{O}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением (1г,4г)-4-((5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиперидин-2-ил)окси)циклогексан-1-карбальдегида (5,22 г, 16,3 ммоль, выход 79,5%, чистота 96,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z = 317,2$  (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,84 (с, 1Н), 9,60 (с, 1Н), 7,99 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1Н), 7,55 (дд,  $J = 2,4, 8,6$  Гц, 1Н), 6,73 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1Н), 4,98–4,83 (м, 1Н), 3,83 (дд,  $J = 4,8, 12,5$  Гц, 1Н), 2,76–2,63 (м, 1Н), 2,58–2,52 (м, 1Н), 2,39–2,29

(м, 1H), 2,22 (дк,  $J = 4,4, 12,8$  Гц, 1H), 2,12–2,05 (м, 2H), 2,02–1,95 (м, 3H), 1,50–1,38 (м, 4H).



**(R)-1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид и (S)-1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (HA-30, пик 1, и HA-31, пик 2)**

рац-(R)-1-(4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид (**HA-7**) очищали с помощью препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Neu-IPA]; В%: 65–65%, 4,5; 650 мин) с получением первого пика **HA-30** (13,64 г, 45,41 ммоль, выход 48,7%) в виде желтого твердого вещества и неочищенного пика 2, **HA-31**. Неочищенный пик 2 очищали препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм \* 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [IPA-АЦН]; В%: 65–65%, 4; 580 мин) с получением **HA-31** (8,13 г, 27,07 ммоль, выход 29,04%) в виде почти белого твердого вещества.

**HA-30 (пик 1):**

ЖХМС:  $m/z = 299,1$  (M-H)<sup>-</sup>

СФХ: э.и. %= 98,3% при 220 нм

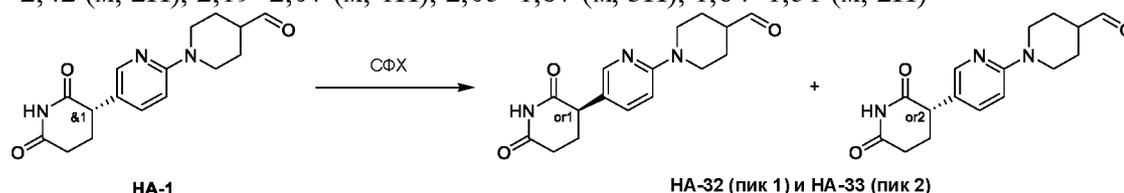
<sup>1</sup>H ЯМР: 400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub> δ 10,78 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 7,04 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,90 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 3,75–3,68 (м, 1H), 3,62–3,52 (м, 2H), 2,86–2,75 (м, 2H), 2,68–2,57 (м, 1H), 2,49–2,40 (м, 2H), 2,18–2,08 (м, 1H), 2,05–1,88 (м, 3H), 1,64–1,51 (м, 2H)

**HA-31 (пик 2):**

ЖХМС:  $m/z = 299,1$  (M-H)<sup>-</sup>

СФХ: э.и. %= 100% при 220 нм

<sup>1</sup>H ЯМР: 400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub> δ 10,75 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 7,07–7,01 (м, 2H), 6,89 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 3,75–3,68 (м, 1H), 3,61–3,53 (м, 2H), 2,85–2,75 (м, 2H), 2,68–2,58 (м, 1H), 2,49–2,42 (м, 2H), 2,19–2,07 (м, 1H), 2,05–1,87 (м, 3H), 1,64–1,51 (м, 2H)



**(R)-1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбальдегид и (S)-1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбальдегид (HA-32, пик 1, и HA-33, пик 2)**

рац-(R)-1-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбальдегид (**HA-1**) очищали с помощью СФХ (колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм\*50 мм,

10 мкм); подвижная фаза: [РА-АЦН]; В%: 60–60%, В2.7; 300 мин) и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток растирали с этилацетатом (60,0 мл) при 20 °С в течение 2 ч, фильтровали и осадок на фильтре концентрировали в вакууме с получением первого пика, **НА-32** (17,79 г, 58,3 ммоль, выход 40,5%) и второго пика, **НА-33** (16,05 г, 52,6 ммоль, выход 36,5%) в виде белых твердых веществ.

**НА-32 (пик 1):**

ЖХМС:  $m/z = 320,0 (M+19)^+$

<sup>1</sup>Н ЯМР: 400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub> δ 10,79 (с, 1Н), 9,61 (с, 1Н), 7,94 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1Н), 7,38 (дд,  $J = 2,4, 8,8$  Гц, 1Н), 6,82 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1Н), 4,13–4,08 (м, 2Н), 3,73–3,70 (м, 1Н), 3,04–2,97 (м, 2Н), 2,67–2,53 (м, 3Н), 2,22–2,12 (м, 1Н). 2,00–1,93 (м, 1Н), 1,90–1,85 (м, 2Н), 1,49–1,45 (м, 2Н).  
СФХ: 100% э.и. при 220 нм.

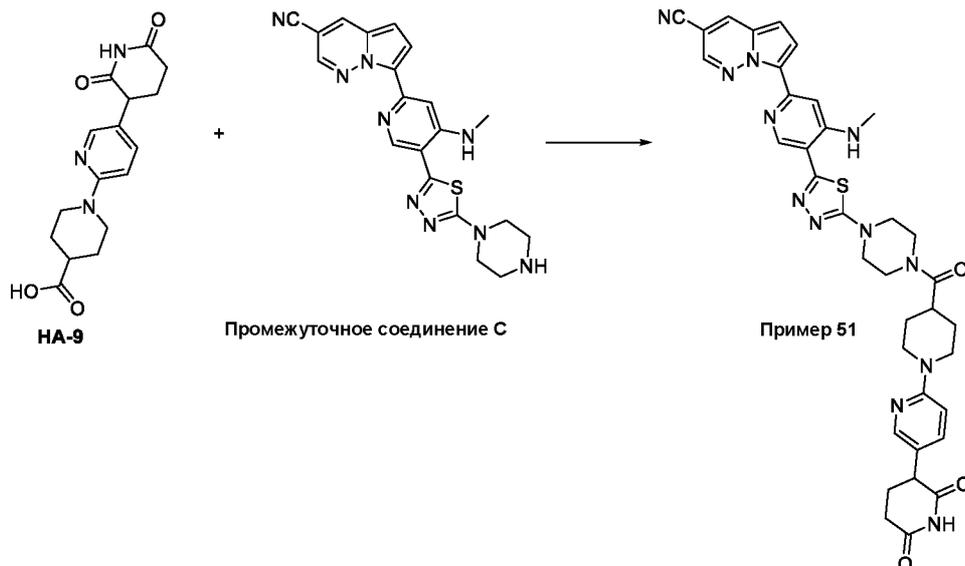
**НА-33 (пик 2):**

ЖХМС:  $m/z = 320,0 (M+19)^+$

<sup>1</sup>Н ЯМР: ЕС5149-12-P2B2, 400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub> δ 10,79 (с, 1Н), 9,61 (с, 1Н), 7,94 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1Н), 7,38 (дд,  $J = 2,4, 8,8$  Гц, 1Н), 6,82 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1Н), 4,13–4,09 (м, 2Н), 3,74–3,70 (м, 1Н), 3,04–2,97 (м, 2Н), 2,67–2,53 (м, 3Н), 2,22–2,12 (м, 1Н). 2,00–1,93 (м, 1Н), 1,90–1,85 (м, 2Н), 1,49–1,46 (м, 2Н).  
СФХ: 100% э.и. при 220 нм.

20 С. **Общие схемы связывания связующего IRAK4 и структурных блоков LHM**

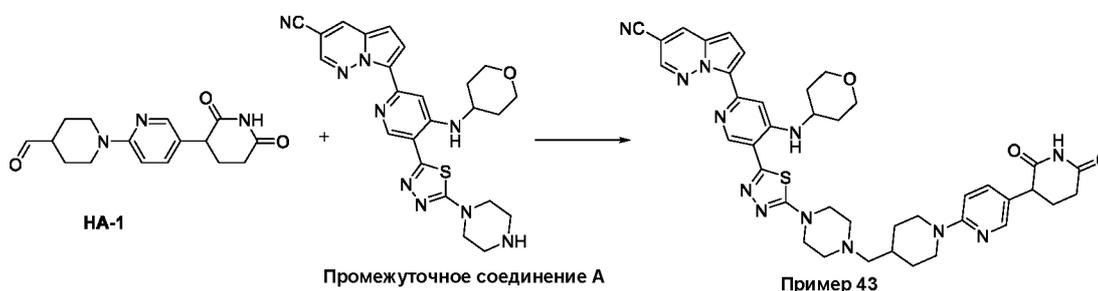
Фрагмент L, как правило, имеет до четырех линкерных сегментов (–L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>–), один из которых образуется путем соединения подходящего структурного блока IRAK4 или **промежуточного соединения (А-АУ)** и подходящего блока LHM или **НА** (от **НА-1** до **НА-33**), описанных в настоящем документе посредством образования связи (например, амида). Следующие общие способы А–D иллюстрируют образования связей, посредством которых структурные блоки могут быть связаны с получением соединений формулы (I).

Общий способ А (амидное сочетание):

Синтез 7-{5-[5-(4-{1-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-4-(метиламино)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрила (пример 51)

5 НАТУ (22 мг, 1,15 экв.) и 1-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоновую кислоту (**HA-9**) (16 мг, 0,05 ммоль) растворяли в ДМФА (0,15 М) и диизопропилэтиламине (0,03 г, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением 7-[4-(метиламино)-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрила (**промежуточное соединение С**) (21 мг, 1,0 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с последующим фильтрованием с помощью шприцевого фильтра и очисткой с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 33%).

15 Общий способ В (восстановительное аминирование):



Синтез 7-(5-{5-[4-({1-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-(оксан-4-иламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрила (пример 43)

20 1-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбальдегид (**HA-1**) (20 мг, 0,07 ммоль) и 7-[4-(оксан-4-иламино)-5-[5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил (**промежуточное соединение**

- А) (32 мг, 1 экв.) объединяли во флаконе и растворяли в дихлорэтано (0,03 М) или другом подходящем растворителе, таком как ДХМ, ДМФА, ДМСО и т. д.) и затем добавляли триэтиламин (0,09 мл, 10 экв.) или другое подходящее основание, такое как ДИПЭА, NMM и т. д. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (35 мг, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1–16 ч с последующим концентрацией на силикагеле и хроматографией (обращенно-фазовая колонка C18, 0–100% ацетонитрила в воде с 0,1% добавкой ТФУ). В альтернативном способе очистки используют нормально-фазовую флэш-хроматографию с подвижной фазой метанол / ДХМ или аналогичной системой растворителей.
- 5
- 10 Общий способ С (параллельное восстановительное аминирование в 96-луночном планшете с глубокими лунками):
- К 200 мкл 0,2 М раствора 0,2 М раствора подходящей **НА** в безводном ДМСО (0,04 ммоль) добавляли 200 мкл 0,2 М безводного раствора ДМСО подходящего **промежуточного соединения** в ДМСО (1 экв.), после чего добавляли
- 15 диизопропилэтиламин (10 экв.)
- Реакционную пластину встряхивали при комнатной температуре в течение 10 минут и реакционную смесь переносили на новый планшет, содержащий боргидрид (поддерживаемый полимером 2,5 ммоль/г, 3 экв.).
- После реакции при комнатной температуре в течение 14 часов, 300 мкл раствора ДМСО переносили в планшет для сбора. После добавления 300 мкл ДМСО исходный планшет встряхивали в течение 5 минут и переносили 300 мкл раствора в планшет для сбора. Операцию повторяли дважды после того, как объединенные фракции очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением ожидаемых соединений в диапазоне от 5% до 40%.
- 20
- 25 Общий способ D (параллельная амидная связь в 96-луночном планшете с глубокими лунками)
- 450 мкл 0,2 М раствора подходящей **НА** в ДМФА (0,09 ммоль) переносили в 2 мл планшет с 96 глубокими лунками, после чего добавляли 150 мкл 1/1 об. раствора ДМФА/ДИЭА (4 экв.) и 270 мкл 0,4 М раствора НАТУ в ДМФА (1,2 экв.). Через 15 минут
- 30 при комнатной температуре к реакционной смеси добавляли 450 мкл 0,2 М подходящего **промежуточного соединения** в ДМФА (1 экв.).
- Реакцию проводили в течение 2 ч при комнатной температуре с последующей очисткой препаративной жидкостной хроматографией с использованием градиента АЦН / вода от 5% до 90% с получением требуемого продукта с выходом в диапазоне от
- 35 5% до 40%.

### Определения

В нижеследующем описании представлены примеры способов, параметров и т. п. Однако следует понимать, что такое описание не предназначено для ограничения объема

настоящего описания, напротив, представлено в качестве описания примеров осуществления.

Тире («-»), которое не стоит между двумя буквами или символами, применяют для указания точки прикрепления заместителя. Например,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  присоединяется через атом углерода. Тире в начале или в конце химической группы ставят для удобства; химические группы можно изображать с одним или более тире или без него без утраты их обычного значения. Волнистой линией, пересекающей линию структуры, указывают точку присоединения группы. Если этого не требуют химические свойства или структура, направленность не указывается и не подразумевается порядком, в котором написана или названа химическая группа.

Префикс «C<sub>u-v</sub>» указывает на то, что следующая за ним группа имеет от *u* до *v* атомов углерода. Например, термин «C<sub>1-6</sub> алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

Ссылка на термин «около» в отношении значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые относятся к этому значению или параметру как таковому. В определенных вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество  $\pm 10\%$ . В других вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество  $\pm 5\%$ . В определенных других вариантах осуществления термин «около» включает указанное количество  $\pm 1\%$ . Кроме того, термин «примерно X» включает описание «X». Также все элементы, указанные в единственном числе, могут быть использованы и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Так, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области.

Термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, не содержащей ненасыщенности. В контексте данного документа алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C<sub>1-20</sub> алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т. е. C<sub>1-12</sub> алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C<sub>1-8</sub> алкил) или от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C<sub>1-6</sub> алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т. е. C<sub>1-4</sub> алкил). Примеры алкильных групп включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий конкретное количество атомов углерода, называется химическим наименованием или идентифицируется молекулярной формулой, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие это количество атомов углерода; так, например, термин «бутил» включает н-бутил (т. е.  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), втор-бутил (т. е.  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), изобутил (т. е.  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) и трет-бутил (т. е.  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); а термин «пропил» включает н-пропил (т. е.  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ) и изопропил (т. е.  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

Термины «алкилен» или «алкиленовая цепь» относятся к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть

молекулы с радикальной группой, не содержащей ненасыщенности и имеющей от 1 до 20 атомов углерода или, более типично, от 1 до 12 атомов углерода. или от 1 до 8 атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен и т. п. Алкиленовая цепь может быть присоединена к остальной части молекулы и к радикальной группе через один атом углерода в цепи или через любые два атома углерода в цепи.

5 Термин «алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C<sub>2-20</sub> алкенил) или, более традиционно, от 2 до 12 атомов углерода (т. е. C<sub>2-12</sub> алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C<sub>2-8</sub> алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C<sub>2-6</sub> алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C<sub>2-4</sub> алкенил). Примеры алкенильных групп включают в себя этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

15 Термины «алкенилен» и «алкениленовая цепь» относятся к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода или, более типично, от 2 до 12 атомов углерода или от 2 до 8 атомов углерода, например, этенилен, пропенилен, *n*-бутенилен и т. п. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и радикальную группу посредством двойной связи или одинарной связи. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и радикальной группы могут проходить через один атом углерода или любые два атома углерода в цепи.

20 Термин «алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C<sub>2-20</sub> алкинил) или, более типично, от 2 до 12 атомов углерода (т. е. C<sub>2-12</sub> алкинил), или, более типично, от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C<sub>2-8</sub> алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C<sub>2-6</sub> алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C<sub>2-4</sub> алкинил). Термин «алкинил» также включает те группы, которые имеют одну тройную связь и одну двойную связь.

30 Термины «алкинилен» и «алкиниленовая цепь» относятся к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, содержащей по меньшей мере одну тройную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода или, что более типично, от 2 до 12 атомов углерода или от 2 до 8 атомов углерода. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и радикальную группу посредством двойной связи или одинарной связи. Точки присоединения алкиниленовой цепи к остальной части молекулы и радикальной группы могут проходить через один атом углерода или любые два атома углерода в цепи.

35 Термин «алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкоксигрупп включают в себя метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, *n*-пентокси, *n*-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

Термин «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе в соответствии с приведенным выше определением, в которой один или более атомов водорода заменены галогеном.

Термин «алкилтио» относится к группе алкил-S-.

5 Термин «амино» относится к группе  $-NR^yR^z$ , где каждый  $R^y$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероциклила, циклоалкила или гетероарила, каждый из которых необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

10 Термин «арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическая) или множество колец (например, бициклическая или трициклическая), включая конденсированные системы. В контексте данного документа арил содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т. е.  $C_{6-20}$  арил), от 6 до 15 атомов углерода в кольце (т. е.  $C_{6-15}$  арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т. е.  $C_{6-10}$  арил). Примеры арильных групп включают в себя фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил не охватывает или никоим образом не перекрывается с гетероарилем, как определено ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарилем, полученная кольцевая система представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероциклилом, полученная кольцевая система представляет собой гетероциклический.

20 «Циано» относится к группе -CN.

Термин «кето» или «оксо» относится к группе =O.

Термин «карбамоил» относится как к группе O-карбамоил, которая относится к группе  $-O-C(O)NR^yR^z$ , так и к группе N-карбамоил, которая относится к группе  $-NR^yC(O)OR^z$ , причем  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, галогеналкила или гетероарила; причем каждый из них может быть 25 необязательно замещен.

Термины «карбоксил» или «карбоновая кислота» относятся к  $-C(O)OH$ .

Термин «эфир» относится как к  $-OC(O)R$ , так и к  $-C(O)OR$ , где R представляет собой заместитель; причем каждый из них может быть необязательно замещен, как 30 определено в настоящем документе.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или множество колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т. е. циклическую группу, содержащую по меньшей 35 мере одну двойную связь). В контексте данного документа циклоалкил имеет от 3 до 15 кольцевых атомов углерода (т. е.  $C_{3-20}$  циклоалкил), от 4 до 12 кольцевых атомов углерода (т. е.  $C_{4-12}$  циклоалкил), от 3 до 10 кольцевых атомов углерода (т. е.  $C_{3-10}$  циклоалкил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т. е.  $C_{3-8}$  циклоалкил) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т. е.  $C_{3-6}$  циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, 40 циклобутил, циклопентил, циклогексил и бицикло[2.2.2]октан-1-ил. Циклоалкил может

быть присоединен к остальной части молекулы с помощью одного кольцевого атома (например, в качестве заместителя) или двух кольцевых атомов (например, в качестве линкера).

5 Термин «этиленгликоль» относится к двухвалентному мономеру, имеющему структуру  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ , который можно повторять и удлинять в более длинную цепь. Линкерный сегмент может иметь до 12 единиц этиленгликоля или более типично до 6 единиц этиленгликоля.

10 Термин «пропиленгликоль» относится к двухвалентному мономеру, имеющему структуру  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{O}-$ , который можно повторять и удлинять в более длинную цепь. Линкерный сегмент может иметь до 12 единиц пропиленгликоля или более типично до 6 единиц пропиленгликоля.

Термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод.

15 Термин «галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе в соответствии с приведенным выше определением, причем один или более атомов водорода заменены галогеном. Например, если остаток замещен более чем одним галогеном, его могут указывать с использованием префикса, соответствующего количеству присоединенных галогеновых функциональных групп. Термины «дигалогеналкил» и «тригалогеналкил» относятся к алкилу, замещенному двумя («ди-») или тремя («три-») галогеновыми группами, которые необязательно могут представлять собой один и тот же галоген. Примеры галогеналкила включают в себя дифторметил ( $-\text{CHF}_2$ ) и трифторметил ( $-\text{CF}_3$ ).

25 Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомами, такими как N, O, S и т. п. Термин «гетероалкил» включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, имеющую углерод и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одними и теми же или разными гетероатомами. Гетероатомные группы включают, без ограничений,  $-\text{N}(\text{R})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$  и т. п., причем R представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил, гетероалкил, гетероарил или гетероцикл, причем каждый из них может быть необязательно замещенным. Примеры гетероалкильных групп включают  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{NRCH}_3$  и  $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$ , причем R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, при этом каждый из них может быть необязательно замещенным. В контексте настоящего документа гетероалкил включает от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

40 Термин «гетероарил» относится к 5–15-членной или более типично 5–12-членной ароматической группе, имеющей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с 1–3 гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В контексте данного документа гетероарил включает от 1 до 12

кольцевых атомов углерода или от 3 до 8 кольцевых атомов углерода; и от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиазолил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, без ограничений, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиазоло[1,5-a]пиридинил и имидазо[1,5-a]пиридинил, причем гетероарил может быть связан с любым кольцом конденсированной системы. Любое ароматическое кольцо, имеющее одно или несколько конденсированных колец, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом независимо от присоединения к остальной части молекулы (т. е. через любое из конденсированных колец). Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом, как определено выше. Гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы с помощью одного кольцевого атома (например в качестве заместителя) или двух кольцевых атомов (например в качестве линкера).

Термин «гетероциклил» относится к 3–15-членной или более типично 5–12-членной, насыщенной или ненасыщенной циклической алкильной группе с 1–3 кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т. е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), бициклические гетероциклильные группы, мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или множество колец, причем множество колец могут быть конденсированными, мостиковыми или спирокольцами. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом независимо от присоединения (т. е. может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин «гетероциклил» должен включать любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, причем кольцо может быть конденсированным с арильным или гетероарильным кольцом независимо от присоединения к остальной части молекулы. В контексте данного документа гетероциклил имеет от 3 до 15 кольцевых атомов (например, 3–15-членный гетероциклил, 4–12-членный гетероциклил, 4–10-членный гетероциклил, 4–8-членный гетероциклил или 4–6-членный гетероциклил; и имеет от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранные из азота, кислорода или серы. Гетероциклил может содержать одну или более оксо- и/или тиоксогрупп. Примеры гетероциклильных групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил, азетидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 4–7-членный сультам, 4–7-членный циклический карбамат, 4–7-членный циклический карбонат и морфолинил. В контексте данного документа гетероциклил может включать

мостиковую структуру (т. е. «мостиковый гетероцикл»), в которой четырех- или десятичленная циклическая группа соединена у двух несмежных атомов гетероцикла с одной или более (например, 1 или 2) четырех-десятичленными циклическими группами, содержащими по меньшей мере один гетероатом, где каждый гетероатом выбран из азота, кислорода и серы. В контексте данного документа мостиковый гетероцикл включает бициклические и трициклические кольцевые системы. Термин «спирогетероцикл», также используемый в настоящем документе, относится к кольцевой системе, в которой гетероцикл из 3–10 членов имеет одно или более дополнительных колец, причем одно или более дополнительных колец представляют собой циклоалкил из 3–10 членов или гетероцикл из 3–10 членов, при этом один атом одного или более дополнительных колец также представляет собой атом гетероцикла из 3–10 членов. Примеры спирогетероциклических колец включают бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклических колец включают, без ограничений, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с]пиридинил, индолинил, 2,3-дигидро-1H-изоиндолил и изоиндолинил, где гетероцикл может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. Примеры мостикового гетероцикла включают, без ограничений, 3,8-дизабикакло[3.2.1]октан-3-ил, 3,9-дизабикакло[3.3.1]нонан-3-ил, 3-окса-7,9-дизабикакло[3.3.1]нонан-7-ил. В контексте данного документа бициклическая гетероциклическая группа представляет собой гетероциклическую группу, присоединенную в двух точках к другой циклической группе, причем другая циклическая группа сама может представлять собой гетероциклическую группу или карбоциклическую группу. Гетероцикл может быть присоединен к остальной части молекулы с помощью одного кольцевого атома (например, в качестве заместителя) или двух кольцевых атомов (например, в качестве линкера), причем кольцевой атом представляет собой атом углерода или гетероатом.

Термин «конденсированный» относится к кольцу, которое соединено с соседним кольцом и имеет два соседних кольцевых атома, которые образуют ковалентную связь.

Термин «мостиковый» относится к конденсации колец, где несмежные атомы на кольце соединены двухвалентным заместителем, таким как алкиленильная группа, причем алкиленильная группа содержит один или два гетероатома, или одним гетероатомом. Примерами мостиковых кольцевых систем являются хинуклидинил и адмантанил.

Термин «спиро» относится к кольцевому заместителю, который соединен посредством двух связей на одном и том же атоме углерода. Примеры спирогрупп включают в себя 1,1-диэтилциклопентан, диметил-диоксолан и 4-бензил-4-метилпиперидин, где циклопентан и пиперидин соответственно являются спирозаместителями.

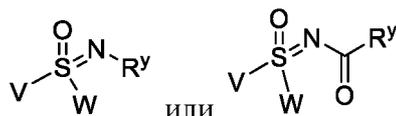
Термин «гидрокси», или «гидроксил», относится к группе –ОН. Термин «гидроксиалкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе в

соответствии с приведенным выше определением, причем один или более атомов водорода заменены гидроксилом.

Термин «нитро» относится к группе  $-\text{NO}_2$ .

5 Термин «имино» относится к группе, которая содержит двойную связь  $\text{C}=\text{N}$ , такую как  $\text{C}=\text{N}-\text{R}^y$  или  $=\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{R}^y$ , где  $\text{R}^y$  выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, циано, галогеналкила или гетероарила; причем каждый из них может быть  
необязательно замещен. Имино может представлять собой линкерный сегмент путем  
присоединения к остальной молекуле по углероду и азоту соответственно.

10 Термины «сульфоксимин» или «сульфоксимино» относится к замещенному или незамещенному фрагменту общей формулы



15 где  $\text{R}^y$  выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, амина, арила, циано, галогеналкила, гетероциклила или гетероарила; каждый из V и W независимо выбран из связи, алкила, амина, арила, галогеналкила, гетероциклила или гетероарила; каждый из которых может быть необязательно замещен, и где  $\text{R}^y$  и V,  $\text{R}^y$  и W, а также V и W вместе с атомами, к которым они присоединены, могут быть соединены вместе с образованием  
кольца. Сульфоксимин может представлять собой линкерный сегмент путем  
присоединения к остальной молекуле по сере и азоту соответственно.

20 Термин «сульфонил» относится к группе  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ , где R представляет собой заместитель или определенную группу.

Термин «алкилсульфонил» относится к группе  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ , где R представляет собой заместитель или определенную группу.

Термин «алкилсульфинил» относится к группе  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ , где R представляет собой заместитель или определенную группу.

25 Термин «тиоцианат» означает  $-\text{SCN}$ .

Термин «тиол» относится к группе  $-\text{SR}$ , где R представляет собой заместитель или определенную группу.

Термин «тиоксо», или «тион», относится к группе  $(=\text{S})$  или  $(\text{S})$ .

30 Можно использовать определенные общепринятые альтернативные химические наименования. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т. д., также может называться «алкиленовой» группой или «алкиленильной» группой, «ариленовой» или «ариленильной» группой соответственно. Кроме того, если явно не указано иное, когда комбинации групп называются в данном документе одним фрагментом, например, арилалкил, упоминаемая  
35 последней группа содержит атом, посредством которого фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает

случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда этого не происходит. Кроме того, термин «необязательно замещенный» относится к любому одному или более атомам водорода на определенном атоме или группе, которые могут быть заменены или не заменены функциональной группой, отличной от водорода. Термин «необязательно замещенный» может означать от нуля до максимального количества возможных замещений, при этом каждый случай замещения рассматривается независимо от других. Когда используется термин «замещенный», то это замещение должно быть произведено по замещаемому атому водорода указанного заместителя. Необязательная замещение может быть таким же или отличаться от (обязательного) замещения.

Когда фрагмент «необязательно замещен» и делается ссылка на общий термин, такой как любой «алкил», «алкенил», «алкинил», «галогеналкил», «циклоалкил», «арил» или «гетероарил», тогда общий термин может относиться к любому предшествующему конкретному термину, такому как (C<sub>1-3</sub> алкил), (C<sub>4-6</sub> алкил), -O(C<sub>1-4</sub> алкил), (C<sub>3-10</sub> циклоалкил), O-(C<sub>3-10</sub> циклоалкил) и т. п. Например, «любой арил» включает как «арил», так и «-O(арил)», а также примеры арила, такие как фенил или нафтил и т. п. Кроме того, термин «любой гетероциклил» включает как термины «гетероциклил», так и O-(гетероциклил)», а также примеры гетероциклилов, таких как оксетанил, тетрагидропиридил (оксанил), морфолино, пиперидинил и т. п. Аналогичным образом термин «любой гетероарил» включает в себя термины «гетероарил» и «O-(гетероарил)», а также конкретные гетероарилы, такие как пиридин и т. п.

Некоторые соединения формулы (I) могут существовать в виде «стереоизомера» или смеси стереоизомеров. Термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, которые соединены такими же связями, но имеют разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут образовывать энантиомеры (два стереоизомера, молекулы которых являются несовпадающими зеркальными отражениями друг друга), диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)-. Предполагается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемическую смесь (т. е. равные количества (*R*) и (*S*)-энантиомеров) и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методов, таких как ВЭЖХ с использованием хиральной колонки.

В предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров. Возможно, хотя и не обязательно, разделить рацематы на два чистых энантиомера стандартными способами, например химическим разделением с использованием оптически активной кислоты или основания или хроматографией на хиральных адсорбентах, например жидкостной хроматографией высокого давления на ацетилцеллюлозе. В некоторых вариантах

осуществления один энантиомер биологически гораздо менее активен (дистомер), тогда как другой энантиомер обладает высокой биоактивностью (эутомер).

Настоящее описание также включает «дейтерированные аналоги» соединений формулы I, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, замещаются дейтерием, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму, и поэтому их используют для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы I при введении млекопитающему, такому как человек. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524–527 (1984). Такие соединения синтезируют хорошо известными из уровня техники способами, например с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были заменены дейтерием.

Меченые или замещенные дейтерием терапевтические соединения по изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизм и фармакокинетика лекарственных средств), связанные с распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные повышенной метаболической стабильностью, например больший период полувыведения *in vivo*, потребность в меньшей дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение, меченное  $^{18}\text{F}$ , можно применять для исследований способами ПЭТ или ОФЭКТ. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению можно по существу получать путем проведения методик, описанных ниже в схемах или в примерах и способах приготовления, путем замещения не меченного изотопами реагента легко доступным реагентом, мечеными изотопами. Следует понимать, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединении формулы I.

Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, можно определять с помощью коэффициента изотопного обогащения. В соединениях по настоящему изобретению любой атом, не обозначенный конкретно как определенный изотоп, должен представлять собой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда позиция обозначена конкретно как H, или «водород», следует понимать, что в этой позиции водород имеет распространенный в природе изотопный состав. Соответственно, в соединениях настоящего описания любой атом, обозначенный конкретно как дейтерий (D), представляет собой дейтерий.

Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли благодаря наличию amino- и/или карбоксильных групп или аналогичных им групп.

Предложены также фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты соединений, описанных в настоящем документе. Термин «фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые используют для получения

фармацевтической композиции, приемлемой для ветеринарии или фармацевтического применения для человека.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются нежелательными с биологической или какой-либо другой точки зрения. Например, термин «фармацевтически приемлемые соли» или «физиологически приемлемые соли» включает соли неорганических кислот и соли органической кислоты. Кроме того, если описанные в настоящем документе соединения получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена путем растворения свободного основания в приемлемом органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными методиками получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области будут известны различные методики синтеза, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Соли, полученные из органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Аналогичным образом фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, исключительно в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, без ограничений, соли первичных, вторичных и третичных аминов, такие как алкиламины (т. е.  $\text{NH}_2(\text{алкил})$ ), диалкиламины (т. е.  $\text{HN}(\text{алкил})_2$ ), триалкиламины (т. е.  $\text{N}(\text{алкил})_3$ ), замещенные алкиламины (т. е.  $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$ ), ди(замещенные алкил)амины (т. е.  $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$ ), три(замещенные алкил)амины (т. е.  $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$ ), алкениламины (т. е.  $\text{NH}_2(\text{алкенил})$ ), диалкениламины (т. е.  $\text{HN}(\text{алкенил})_2$ ), триалкениламины (т. е.  $\text{N}(\text{алкенил})_3$ ), замещенные алкениламины (т. е.  $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$ ), ди(замещенные алкенил)амины (т. е.  $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$ ), три(замещенные алкенил)амины (т. е.  $\text{N}(\text{замещенный алкенил})_3$ ), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т. е.  $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$ ,  $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$ ,  $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$ ), моно-, ди- или триариламины (т. е.  $\text{NH}_2(\text{арил})$ ,  $\text{HN}(\text{арил})_2$ ,  $\text{N}(\text{арил})_3$ ) или смешанные амины и т. п. Конкретные примеры

подходящих аминов включают, исключительно в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т. п.

5 Термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе замещены одним или более заместителями, отличными от водорода, при условии, что не превышена нормальная валентность этого обозначенного атома. Один или более заместителей включают, без ограничений, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, amino, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, карбоксильный эфир, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, карбоксильный эфир, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, гетероалкил, гетероарил, гетероциклил, гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации. Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, присоединяемыми *ad infinitum* (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т. д.), не должны включаться в настоящий документ. Если не указано иное, максимальное число последовательных замен в соединениях, описанных в настоящем документе, составляет три. Например, последовательные замены замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены ((замещенным арилом)замещенным арилом)замещенным арилом. Аналогичным образом, приведенные выше определения не должны включать недопустимые шаблоны замены (например, метил, замещенный 5 атомами фтора, или гетероарильные группы, имеющие два смежных атома кислорода в кольце). Такие недопустимые шаблоны замены хорошо известны специалисту в данной области. Термин «замещенный», если его применяют для модификации химической группы, может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе. Если не указано иное, когда группа описана как необязательно замещенная, любые заместители группы сами по себе являются незамещенными. Например, в некоторых вариантах осуществления термин «замещенный алкил» относится к алкильной группе, имеющей один или более заместителей, включая гидроксил, галоген, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил. В других вариантах осуществления один или более заместителей могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых замещен. В других вариантах осуществления заместители могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, алкокси, гидроксидом, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых не замещен. Специалисту в данной области будет понятно, что заместители и другие фрагменты соединений общей формулы в данном документе должны быть выбраны для того, чтобы получить соединение, которое является достаточно стабильным для получения фармацевтически полезного соединения, которое может быть включено в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию.

Предполагается, что соединения, обладающие такой стабильностью, входят в объем настоящего изобретения. Специалисту в данной области должно быть понятно, что любая комбинация определений и заместителей, описанных выше, не должна приводить к неработоспособным соединениям.

5 В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие всасывание агенты и т. п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За  
10 исключением тех случаев, когда какая-либо стандартная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предусмотрено его применение в терапевтических композициях. В композиции могут также быть включены вспомогательные активные ингредиенты.

«Сольват» образуется путем взаимодействия растворителя и соединения. Также предложены сольваты солей соединений, описанных в данном документе. Также  
15 предложены гидраты соединений, описанных в данном документе.

#### Фармацевтическая композиция и применение бифункциональных соединений формулы (I)

Показано, что бифункциональные соединения формулы (I) разрушают IRAK4 и, следовательно, полезны для лечения заболеваний или нарушений, связанных с функцией IRAK4, такой как передача сигналов или поддержка.

20 В различных вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции соединения формулы (I) или любой из подструктур или соединений примеров 1–147 и фармацевтически приемлемый носитель.

В дополнительных вариантах предложены способы лечения рака, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний или метаболических нарушений, включающие  
25 введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любой из подструктур или соединений примеров 1–147.

Примеры рака, который можно лечить, включают лимфомы, лейкозы, включая, например, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС) и т. д.

30 Примеры нарушений обмена веществ включают, без ограничений, диабет, включая диабет типа I и типа II, метаболический синдром, дислипидемию, ожирение, непереносимость глюкозы, гипертонию, повышенный уровень холестерина в сыворотке и повышенный уровень триглицеридов.

35 Примеры воспалительных заболеваний включают ревматоидный артрит (РА), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит, некротизирующий энтероколит, подагру, болезнь Лайма, артрит, псориаз, воспалительные заболевания органов малого таза, системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена, воспаление, связанное с желудочно-кишечными инфекциями, включая *C. difficile*, вирусный миокардит, острое и хроническое повреждение тканей, неалкогольный

стеатогепатит (НАСГ), алкогольный гепатит и заболевание почек, включая хроническое заболевание почек и диабетическую болезнь почек.

В дополнительном варианте осуществления предложен способ лечения заболевания или состояния, связанного с воспалением, или метаболического нарушения, желудочно-кишечного нарушения или рака и т. п., включающий введение соединения формулы (I) в комбинации с одним или более соединениями, которые подходят для лечения таких заболеваний у субъекта, особенно у субъекта-человека, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению составлено совместно с одним или более дополнительными активными ингредиентами. В некоторых вариантах осуществления другой активный ингредиент вводят примерно в то же время в отдельной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления другой активный ингредиент вводят последовательно и можно вводить в разное время по сравнению с соединением по настоящему изобретению.

15

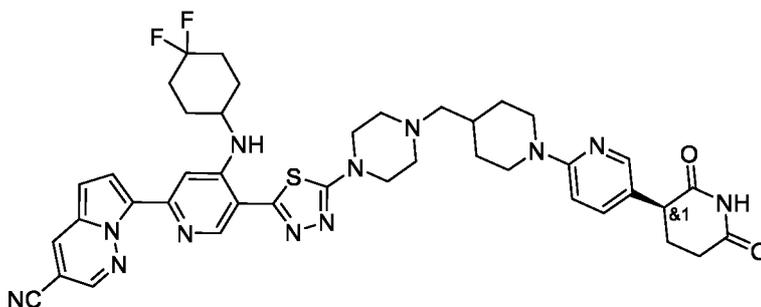
### ПРИМЕРЫ

#### Изображение химических структур

Структуры примеров изображены с использованием расширенного стереохимического представления V3000 для обозначения известной(-ых) или неизвестной(-ых) конфигурации(-й) каждого стереоцентра. Используются следующие обозначения: «abs» означает, что абсолютная конфигурация известна, «ог1» означает, что стереоцентр является абсолютным, но неизвестной конфигурации, каждый из «&1» и «&2» обозначает рацемический стереоцентр, и если каждое обозначение содержится в одной и той же молекуле, это означает, что между рацемическими центрами нет известной связи и, следовательно, он будет состоять из смеси 4 диастереомеров.

25 Получение соединений формулы (I)

#### ПРИМЕР 1



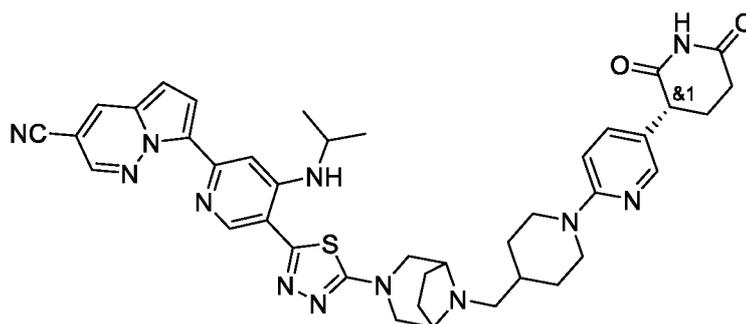
рац-7-{4-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

30

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения S** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{41}H_{44}F_2N_{12}O_2S$  требуется: 806,3, обнаруж.:  $m/z = 807,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,86 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,92 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,85 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,94 (д,  $J = 3,0$  Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,19 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,28 (д,  $J = 13,0$  Гц, 2H), 3,11 (пд,  $J = 8,5, 4,3$  Гц, 3H), 2,96 (с, 2H), 2,75–2,61 (м, 1H), 2,20–2,09 (м, 8H), 1,97 (дт,  $J = 13,5, 4,1$  Гц, 1H), 1,85 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 1,70 (д,  $J = 10,3$  Гц, 2H), 1,32–1,21 (м, 3H), 1,17 (т,  $J = 7,3$  Гц, 2H).

### ПРИМЕР 2

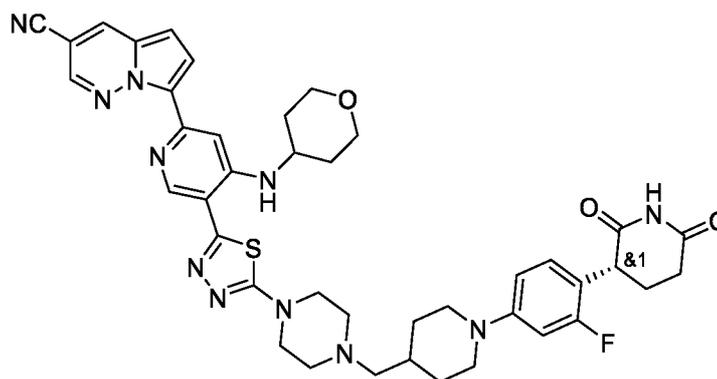


рац-7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-гиадиазол-2-ил)-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения R** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{40}H_{44}N_{12}O_2S$  требуется: 756,3, обнаруж.:  $m/z = 757,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,87 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,95 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,82 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,59 (д,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,00 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,21 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,31 (д,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,15–4,10 (м, 1H), 3,95 (д,  $J = 13,4$  Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,81 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 2,70 (ддд,  $J = 17,5, 12,6, 5,3$  Гц, 1H), 2,57 (т,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 2,30–2,18 (м, 2H), 2,16 (с, 1H), 2,00 (дд,  $J = 17,9, 8,4$  Гц, 2H), 1,93 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 1,38 (д,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,34–1,28 (м, 2H).

### ПРИМЕР 3



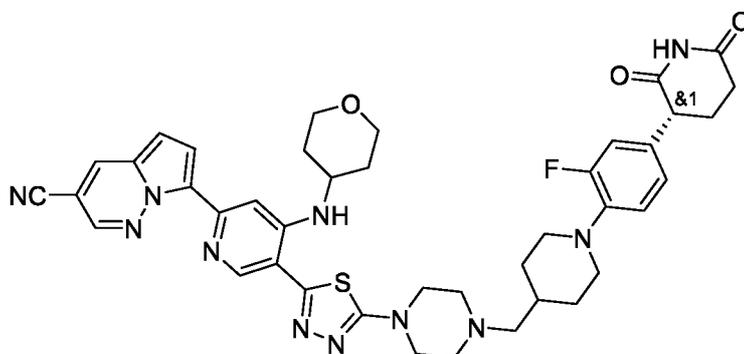
**рац-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-3-фторфенил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

5 **А** и **НА-3** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{41}H_{44}FN_{11}O_3S$  требуется: 789,3, обнаруж.:  $m/z = 790,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,82 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,93 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,83 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,20 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,10 (т,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 6,81–6,73 (м, 2H), 4,13 (д,  $J = 13,8$  Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,98–3,86 (м, 3H), 3,80  
10 (д,  $J = 12,4$  Гц, 2H), 3,67 (с, 6H), 3,65–3,57 (м, 1H), 3,16 (с, 2H), 2,80–2,68 (м, 3H), 2,54 (с, 1H), 2,15 (ддт,  $J = 18,5, 13,6, 6,4$  Гц, 3H), 2,05 (с, 1H), 1,97 (ддд,  $J = 10,3, 6,9, 3,3$  Гц, 1H), 1,84 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 1,61 (ддт,  $J = 13,3, 9,8, 5,2$  Гц, 2H), 1,38–1,29 (м, 2H).

**ПРИМЕР 4**



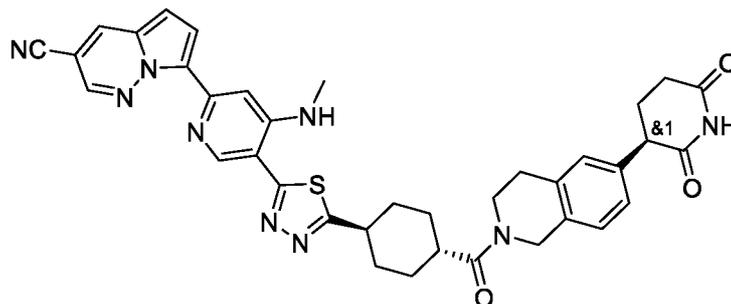
15 **рац-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-2-фторфенил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

**А** и **НА-4** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

20 ЖХМС:  $C_{41}H_{44}FN_{11}O_3S$  требуется: 789,3, обнаруж.:  $m/z = 790,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,83 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,83 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,19 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,08–6,95 (м, 3H), 4,13 (д,  $J = 13,5$  Гц, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,94 (дт,  $J = 11,8, 3,9$  Гц, 2H), 3,82 (дд,  $J = 11,8, 4,9$  Гц, 1H), 3,68–3,58 (м, 2H), 3,40 (д,  $J = 11,5$  Гц, 2H), 2,75–2,64 (м, 3H), 2,21 (кд,  $J = 12,5, 4,3$  Гц, 1H), 2,12 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 2,05–1,97 (м, 2H), 1,88 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 1,61 (дд,  $J = 13,8, 9,9$  Гц, 2H), 1,44 (д,  $J = 12,4$  Гц, 2H).

## ПРИМЕР 5



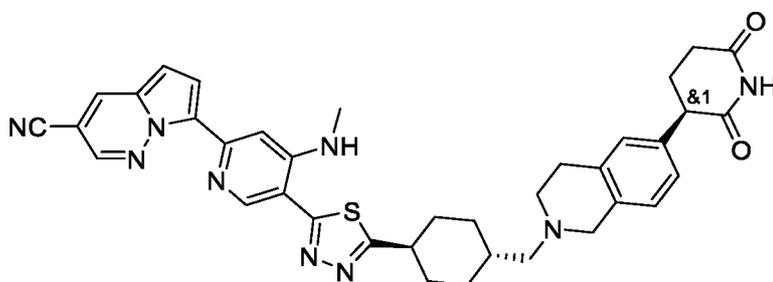
7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1r,4r)-4-{6-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил}циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

**О** и **НА-5** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

$C_{37}H_{35}N_9O_3S$  требуется: 685,3, обнаруж.:  $m/z = 686,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,82 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,04 (д,  $J = 9,9$  Гц, 2H), 7,23–7,13 (м, 2H), 7,05 (д,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 4,75 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,80 (дк,  $J = 10,8, 5,3$  Гц, 2H), 3,69 (с, 1H), 3,30 (с, 1H), 3,19 (д,  $J = 4,7$  Гц, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,75 (с, 1H), 2,71–2,63 (м, 1H), 2,21 (д,  $J = 12,7$  Гц, 4H), 2,06–1,98 (м, 1H), 1,90–1,75 (м, 3H), 1,73 (д,  $J = 12,5$  Гц, 1H), 1,64 (к,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 1,24 (с, 1H).

## ПРИМЕР 6



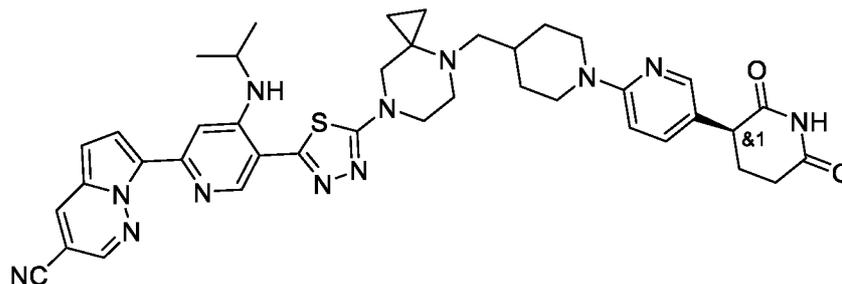
7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1r,4r)-4-({6-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил}метил)циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

**Н** и **НА-5** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{37}H_{37}N_9O_2S$  требуется: 671,3, обнаруж.:  $m/z = 672,3 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,86 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,23–7,12 (м, 4H), 4,61 (д,  $J = 15,3$  Гц, 1H), 4,32 (дд,  $J = 15,6, 8,0$  Гц, 1H), 3,86 (дд,  $J = 11,7, 4,9$  Гц, 1H), 3,77 (с, 1H), 3,15 (д,  $J = 5,2$  Гц, 7H), 3,08 (с, 1H), 2,75–2,65 (м, 1H), 2,23 (д,  $J = 12,9$  Гц, 4H), 2,03 (с, 4H), 1,96 (с, 1H), 1,69 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 1,35–1,19 (м, 3H).

## ПРИМЕР 7

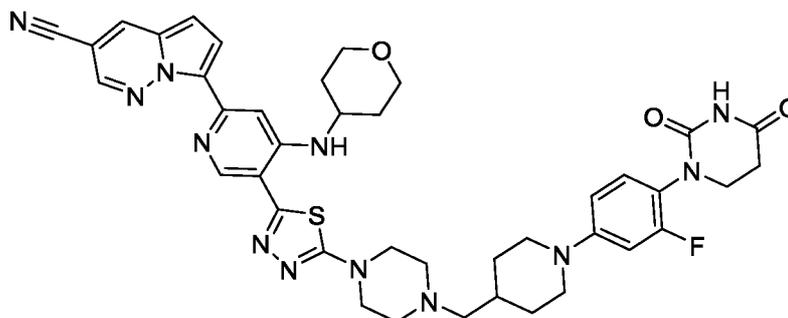


рац-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения Т** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{40}H_{44}N_{12}O_2S$  требуется: 756,3, обнаруж.:  $m/z = 757,7 [M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,81 (с, 1H), 8,85 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,74 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,59 (д,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,47–7,32 (м, 1H), 7,13 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,80 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 4,27 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 4,15–4,06 (м, 4H), 3,94 (д,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 3,73 (дд,  $J = 12,0, 4,9$  Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,39 (с, 5H), 3,21–3,16 (м, 8H), 3,05 (с, 2H), 2,77 (т,  $J = 12,4$  Гц, 3H), 2,70–2,61 (м, 3H), 2,24–2,11 (м, 2H), 2,04–1,87 (м, 2H), 1,74 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 1,63 (с, 2H), 1,36 (д,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,25 (с, 7H), 1,17–1,02 (м, 6H), 0,87 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 0,62 (д,  $J = 9,3$  Гц, 5H).

## ПРИМЕР 8



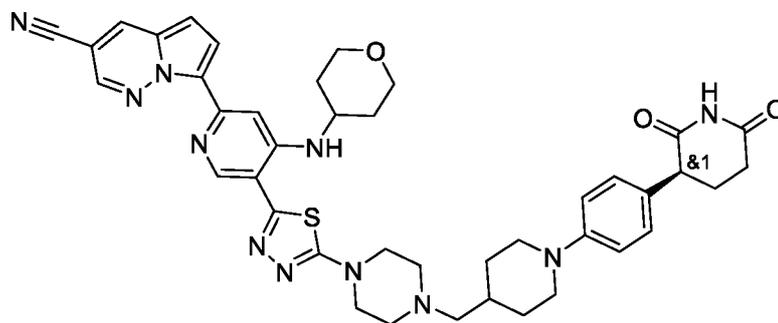
7-(5-{5-[4-({1-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-3-фторфенил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-6** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{40}H_{43}FN_{12}O_3S$  требуется: 790,3, обнаруж.:  $m/z = 791,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,38 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,83 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,25–7,17 (м, 2H), 6,87 (дд,  $J = 14,1, 2,7$  Гц, 1H), 6,79 (дд,  $J = 9,0, 2,7$  Гц, 1H), 4,02 (с, 1H), 3,93 (дт,  $J = 11,9, 4,0$  Гц, 2H), 3,82 (д,  $J = 12,7$  Гц,

2H), 3,68–3,57 (м, 8H), 3,15 (с, 2H), 2,78 (т,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 2,70 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,14–2,08 (м, 2H), 1,93–1,73 (м, 2H), 1,65–1,54 (м, 2H), 1,31 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H).

#### ПРИМЕР 9

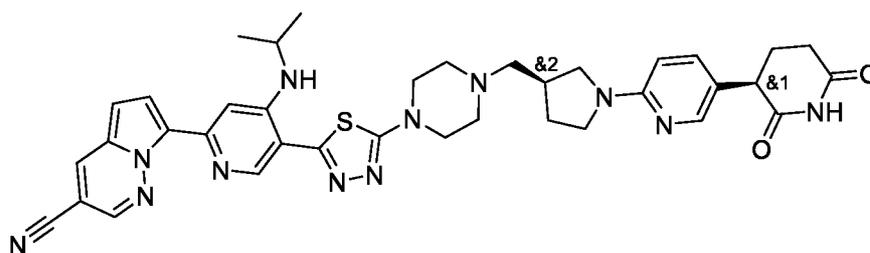


5 **рац-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

10 ЖХМС:  $C_{41}H_{45}N_{11}O_3S$  требуется: 771,3, обнаруж.:  $m/z = 722,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,77 (с, 1H), 8,84 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,76 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,66 (д,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,84 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 7,12 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 7,03 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 6,89 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 3,97–3,80 (м, 3H), 3,72 (дд,  $J = 10,8, 5,0$  Гц, 1H), 3,68 (с, 1H), 3,66 (с, 1H), 3,64–3,53 (м, 6H), 3,29 (с, 3H), 2,69–2,58 (м, 3H), 2,25 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H),  
15 2,12 (д,  $J = 12,6$  Гц, 3H), 2,04–1,97 (м, 1H), 1,82 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 1,71 (с, 1H), 1,62–1,57 (м, 1H), 1,56 (с, 1H), 1,23 (с, 4H).

#### ПРИМЕР 10



20 **7-[5-[5-(4-{[(3RS)-1-{5-[(3RS&)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пирролидин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**

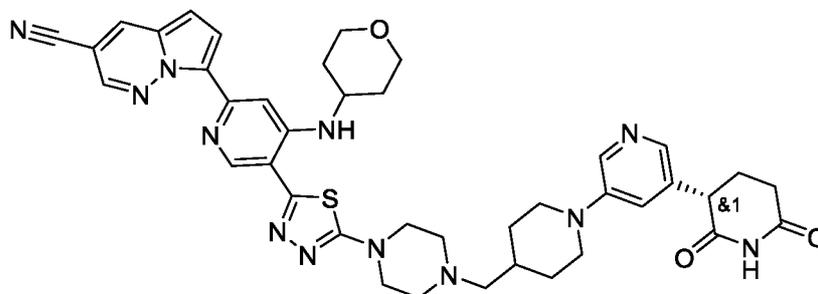
Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения В** и **НА-12** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

25 ЖХМС:  $C_{37}H_{40}N_{12}O_2S$  требуется: 716,3, обнаруж.:  $m/z = 717,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,77 (к,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,69 (т,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,58 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,10 (дд,  $J = 5,2, 2,0$  Гц, 1H), 8,00 (дт,  $J = 9,3, 2,3$  Гц, 1H), 7,91 (дт,  $J = 10,7, 2,8$  Гц, 2H), 7,25 (дд,  $J = 5,0, 2,2$  Гц, 1H), 7,14 (дд,  $J = 9,5, 2,0$  Гц, 1H), 4,31 (ддк,  $J = 10,8, 6,5, 4,4, 3,4$  Гц, 1H),

4,07–3,90 (м, 6H), 3,90–3,74 (м, 1H), 3,68 (к,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,49 (дт,  $J = 21,6, 13,0$  Гц, 5H), 3,11–2,99 (м, 1H), 2,80 (дддд,  $J = 20,2, 17,4, 15,0, 5,3, 2,3$  Гц, 2H), 2,49 (тт,  $J = 7,0, 3,9$  Гц, 1H), 2,40–2,23 (м, 1H), 2,21 (ддт,  $J = 10,2, 5,1, 2,8$  Гц, 1H), 2,12–1,92 (м, 1H), 1,49 (дд,  $J = 6,4, 2,0$  Гц, 7H).

5

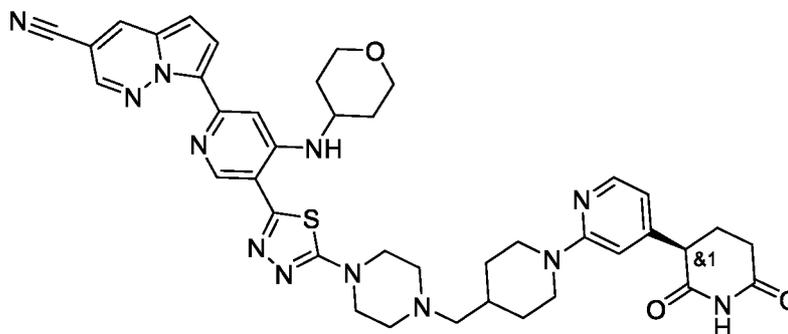
## ПРИМЕР 11



**рац-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-3-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

10 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-13** восстановительным аминированием с использованием общего способа С.  
ЖХМС:  $C_{40}H_{44}N_{12}O_3S$  требуется: 772,3, обнаруж.:  $m/z = 773,3 [M+H]^+$ .

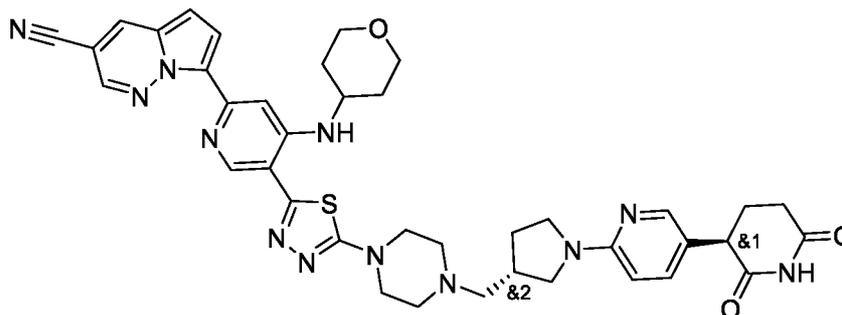
## ПРИМЕР 12



15 **рац-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

20 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-20** восстановительным аминированием с использованием общего способа С.  
ЖХМС:  $C_{40}H_{44}N_{12}O_3S$  требуется: 772,3, обнаруж.:  $m/z = 773,2 [M+H]^+$ .

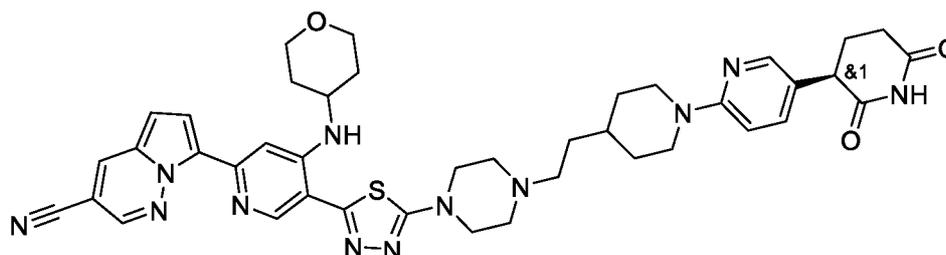
## ПРИМЕР 13



7-{5-[5-(4-((3RS)-1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)метил}пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-12** восстановительным аминированием с использованием общего способа С.  
ЖХМС:  $C_{39}H_{42}N_{12}O_3S$  требуется: 758,3, обнаруж.:  $m/z = 759,3 [M+H]^+$ .

## ПРИМЕР 14



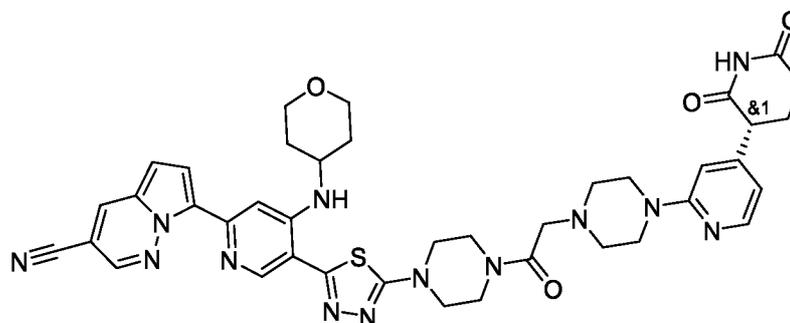
10

рац-7-[5-(5-{4-[2-(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)этил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-14** восстановительным аминированием с использованием общего способа С.  
ЖХМС:  $C_{41}H_{46}N_{12}O_3S$  требуется: 786,4, обнаруж.:  $m/z = 787,3 [M+H]^+$ .

15

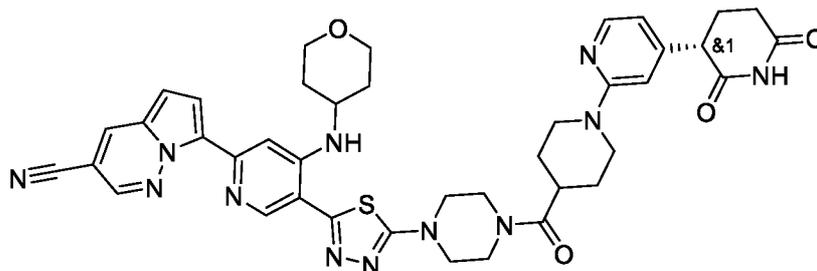
## ПРИМЕР 15



рац-7-[5-(5-{4-[2-(4-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)ацетил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

- 5 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-14** путем амидного сочетания с использованием общего способа D. ЖХМС:  $C_{40}H_{43}N_{13}O_4S$  требуется: 801,3, обнаруж.:  $m/z = 802,3 [M+H]^+$ .

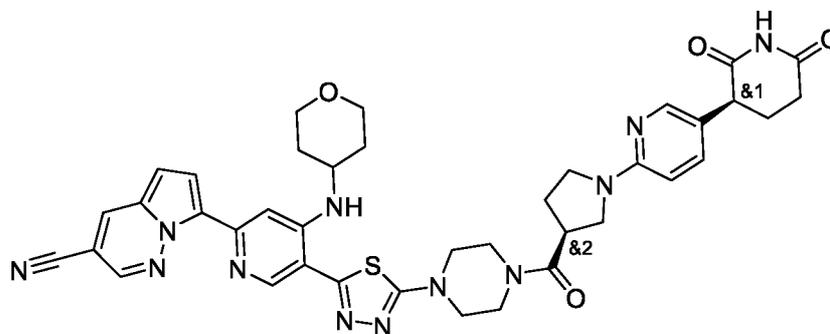
ПРИМЕР 16



- 10 рац-7-(5-{5-[4-(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-15** путем амидного сочетания с использованием общего способа D. ЖХМС:  $C_{40}H_{42}N_{12}O_4S$  требуется: 786,3, обнаруж.:  $m/z = 787,3 [M+H]^+$ .

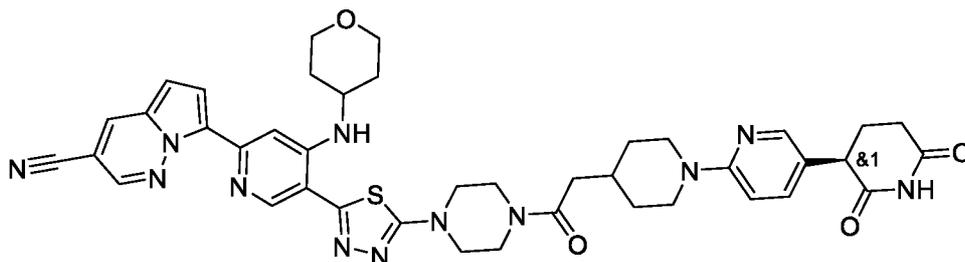
- 15 ПРИМЕР 17



- 20 7-[5-(5-{4-[(3RS)-1-{5-[(3RS&)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пирролидин-3-карбонил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-16** путем амидного сочетания с использованием общего способа D. ЖХМС:  $C_{39}H_{40}N_{12}O_4S$  требуется: 772,3, обнаруж.:  $m/z = 773,2 [M+H]^+$ .

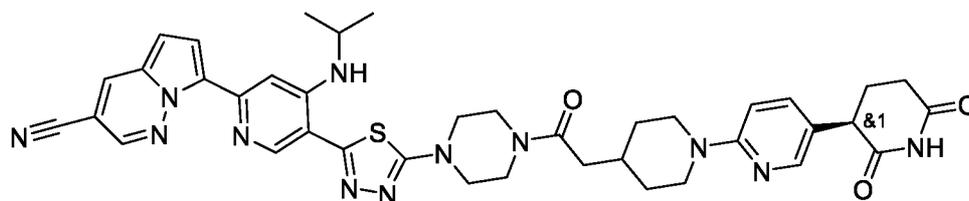
## ПРИМЕР 18



5 рац-7-[5-(5-{4-[2-(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)ацетил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-8** путем амидного сочетания с использованием общего способа D. ЖХМС:  $C_{41}H_{44}N_{12}O_4S$  требуется: 800,3, обнаруж.:  $m/z = 801,4 [M+H]^+$ .

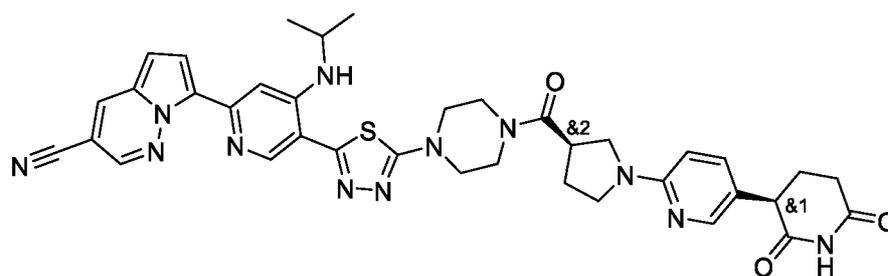
## ПРИМЕР 19



10 рац-7-[5-(5-{4-[2-(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)ацетил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

15 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения В** и **НА-8** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:  $C_{39}H_{42}N_{12}O_3S$  требуется: 758,3, обнаруж.:  $m/z = 759,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,78 (т,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,10 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 7,98 (дт,  $J = 9,8, 1,9$  Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,85 (т,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 7,26 (дд,  $J = 5,1, 1,4$  Гц, 1H), 4,32 (п,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 4,22 (д,  $J = 13,6$  Гц, 2H), 3,96 (дд,  $J =$   
20 12,8, 4,9 Гц, 1H), 3,88–3,63 (м, 9H), 2,79 (к,  $J = 6,4, 4,7$  Гц, 2H), 2,53 (д,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,41–2,13 (м, 3H), 2,04 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 1,49 (дд,  $J = 6,3, 1,3$  Гц, 8H).

## ПРИМЕР 20



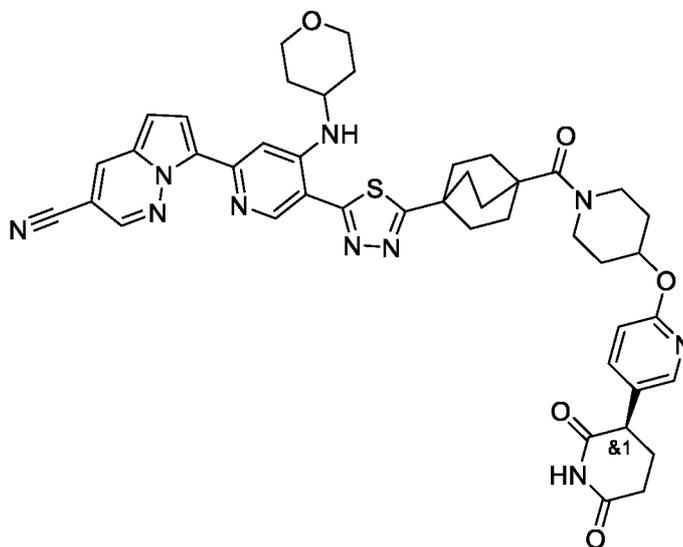
**7-[5-(5-{4-[(3RS)-1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пирролидин-3-карбонил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-гиадиазол-2-ил)-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

5 **В** и **НА-17** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

$C_{37}H_{38}N_{12}O_3S$  требуется: 730,3, обнаруж.:  $m/z = 731,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,80 (тд,  $J = 4,9, 4,3, 2,1$  Гц, 1H), 8,71 (тд,  $J = 5,0, 4,4, 2,1$  Гц, 1H), 8,55 (т,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 8,10 (к,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,99 (ддт,  $J = 11,3, 5,8, 2,7$  Гц, 1H), 7,92 (т,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,87 (дт,  $J = 5,9, 2,9$  Гц, 1H), 7,27 (к,  $J = 4,9, 4,5$  Гц, 1H), 7,18 (дт,  $J = 9,5, 4,7$  Гц, 1H), 4,38–4,28  
10 (м, 1H), 4,01–3,81 (м, 11H), 3,75 (д,  $J = 5,6$  Гц, 4H), 2,85–2,73 (м, 2H), 2,60–2,46 (м, 1H), 2,43–2,29 (м, 2H), 2,23 (к,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 1,55–1,47 (м, 7H).

ПРИМЕР 21



**рац-7-[5-(5-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}окси)пиперидин-1-карбонил]бицикло[2.2.2]октан-1-ил}-1,3,4-гиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

15

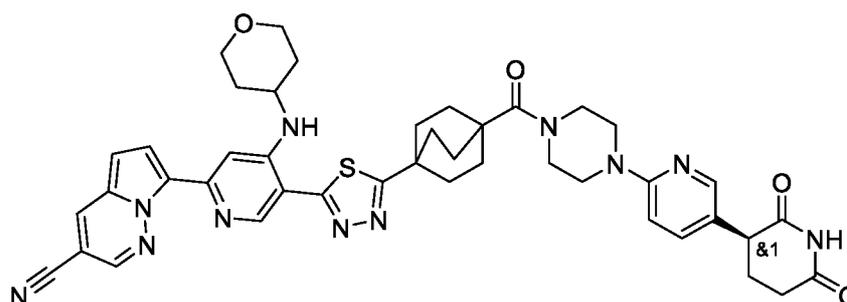
Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

**Е** и **НА-18** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

$C_{44}H_{46}N_{10}O_5S$  требуется: 826,3, обнаруж.:  $m/z = 827,7 [M+H]^+$ .

20

ПРИМЕР 22



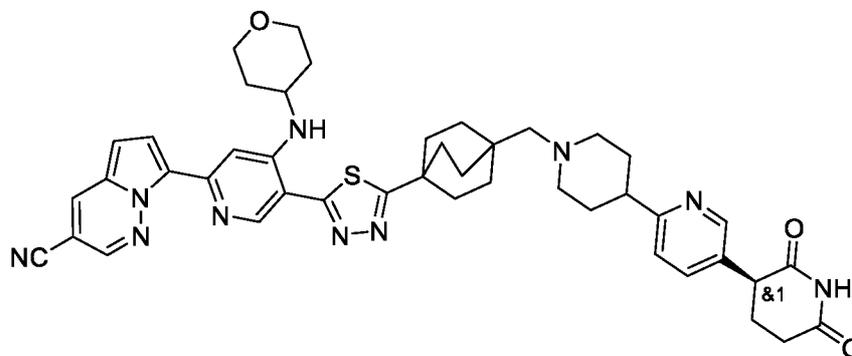
рац-7-(5-{5-[4-(4-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

5 **Е** и **НА-10** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

$C_{43}H_{45}N_{11}O_4S$  требуется: 811,3, обнаруж.:  $m/z = 812,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,80 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,71 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,99 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,87 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 7,25 (дд,  $J = 12,9, 7,2$  Гц, 2H), 4,34 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,07 (д,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 3,99–3,88 (м, 5H), 3,82–3,64 (м, 7H), 3,04  
10 (д,  $J = 16,4$  Гц, 1H), 2,85–2,71 (м, 2H), 2,31 (тт,  $J = 12,8, 6,5$  Гц, 2H), 2,20 (д,  $J = 10,4$  Гц, 15H), 1,88–1,76 (м, 2H).

### ПРИМЕР 23



рац-7-[5-(5-{4-[4-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]бицикло[2.2.2]октан-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

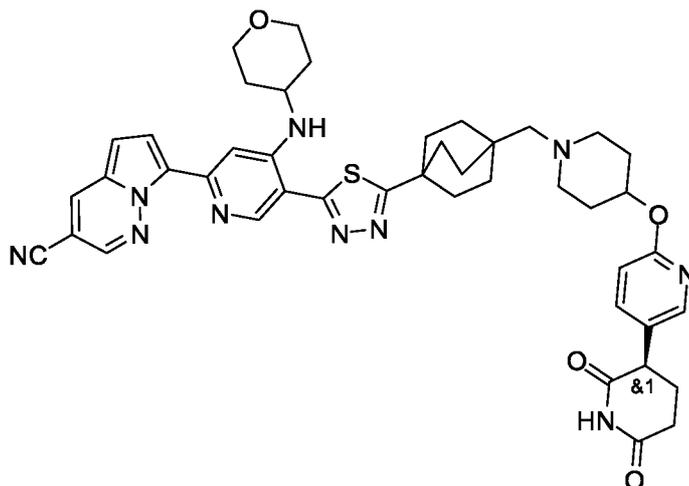
15

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **D** и **НА-2** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{44}H_{48}N_{10}O_3S$  требуется: 796,4, обнаруж.:  $m/z = 797,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  8,87–8,75 (м, 2H), 8,71 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,14 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,49–7,37 (м, 1H), 7,26 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,34 (тт,  $J = 9,4, 4,3$  Гц, 1H), 4,16–3,94 (м, 4H), 3,88–3,68 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,91–2,67 (м, 3H), 2,42–2,26 (м, 4H), 2,23 (дд,  $J = 10,5, 5,0$  Гц, 12H), 1,98–1,75 (м, 9H).

20

## ПРИМЕР 24

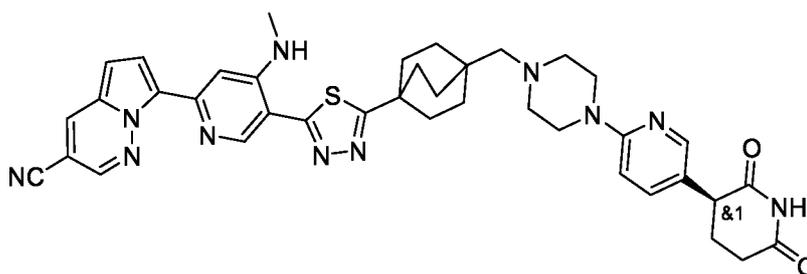


5 рац-7- $\{5-[5-(4-\{4-(5-[(3R)-2,6\text{-диоксопиперидин-3-ил}]пиридин-2\text{-ил})\text{окси})пиперидин-1\text{-ил}\}\text{метил}\}\text{бицикло}[2.2.2]\text{октан-1-ил}-1,3,4\text{-тиадиазол-2-ил}-4-[(\text{оксан-4-ил})\text{амино}]\text{пиридин-2-ил}\}\text{пирроло}[1,2\text{-b}]\text{пиридазин-3-карбонитрил}$

Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения D и HA-18 восстановительным аминированием с использованием общего способа B.  
ЖХМС:  $C_{44}H_{48}N_{10}O_4S$  требуется: 812,4, обнаруж.:  $m/z = 813,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  8,83–8,74 (м, 2H), 8,71 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,70–7,61 (м, 1H), 7,26 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 6,93–6,79 (м, 1H), 5,44–5,23 (м, 1H), 4,33 (дт,  $J = 9,7, 5,3$  Гц, 1H), 4,07 (дт,  $J = 12,0, 4,0$  Гц, 2H), 3,90 (дд,  $J = 12,2, 5,0$  Гц, 1H), 3,75 (ддд,  $J = 12,3, 10,2, 2,5$  Гц, 4H), 3,58 (д,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,20 (д,  $J = 9,3$  Гц, 2H), 2,88–2,63 (м, 2H), 2,43 (д,  $J = 13,5$  Гц, 1H), 2,28 (дт,  $J = 12,3, 6,7$  Гц, 4H), 2,26–2,13 (м, 10H), 1,97–1,78 (м, 9H), 1,57–1,44 (м, 2H).

15

## ПРИМЕР 25



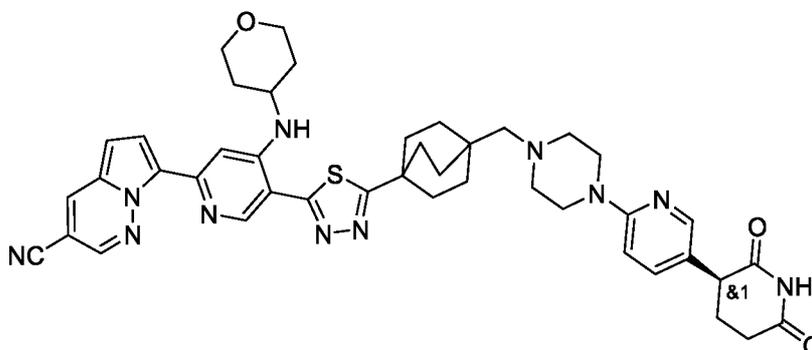
20

рац-7- $\{5-(5-\{4-[(4-\{5-[(3R)-2,6\text{-диоксопиперидин-3-ил}]пиридин-2\text{-ил})\}\text{метил})\}\text{бицикло}[2.2.2]\text{октан-1-ил}-1,3,4\text{-тиадиазол-2-ил}-4-(\text{метиламино})\text{пиридин-2-ил}\}\text{пирроло}[1,2\text{-b}]\text{пиридазин-3-карбонитрил}$

Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения U и HA-10 восстановительным аминированием с использованием общего способа B.  
ЖХМС:  $C_{39}H_{41}N_{11}O_2S$  требуется: 727,3, обнаруж.:  $m/z = 728,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  8,80 (с, 1H), 8,77–8,67 (м, 2H), 8,20–8,05 (м, 2H), 7,92 (д,  $J = 4,2$  Гц, 1H), 7,62 (д,  $J$

= 8,9 Гц, 1H), 7,26 (д,  $J = 6,7$  Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,87 (д,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,89–2,61 (м, 2H), 2,23 (д,  $J = 8,5$  Гц, 9H), 1,90 (д,  $J = 10,8$  Гц, 6H).

## ПРИМЕР 26



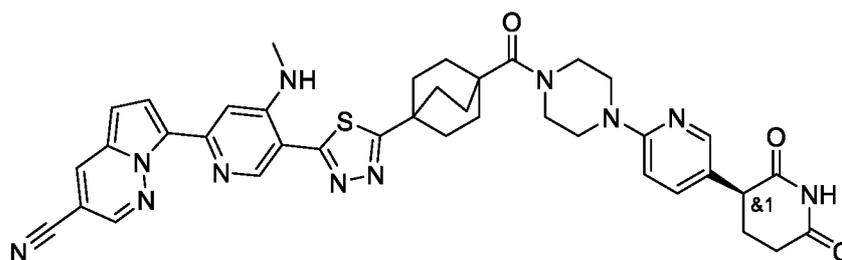
5 рац-7-[5-(5-{4-[(4-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]бицикло[2.2.2]октан-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения D** и **НА-10** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

10 ЖХМС:  $C_{43}H_{47}N_{11}O_3S$  требуется: 797,4, обнаруж.:  $m/z = 798,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  8,79 (д,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 8,72 (с, 1H), 8,19–8,07 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,63 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,02 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,07 (д,  $J = 11,4$  Гц, 3H), 3,87 (дд,  $J = 12,1, 5,3$  Гц, 1H), 3,75 (т,  $J = 11,2$  Гц, 3H), 3,17 (с, 2H), 2,88–2,65 (м, 2H), 2,37–2,14 (м, 11H), 1,98–1,86 (м, 6H), 1,86–1,74 (м, 2H).

15

## ПРИМЕР 27

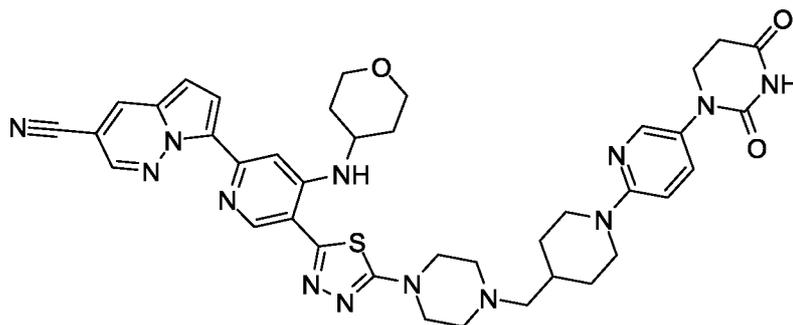


рац-7-(5-{5-[4-(4-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперазин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил

20 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения M** и **НА-10** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:  $C_{39}H_{39}N_{11}O_3S$  требуется: 741,3, обнаруж.:  $m/z = 742,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  8,80 (с, 1H), 8,72 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 8,12 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,26 (д,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 3,94 (с, 5H), 3,70 (с, 4H), 2,92–2,50 (м, 4H), 2,31 (д,  $J = 13,3$  Гц, 1H), 2,20 (д,  $J = 12,4$  Гц, 14H), 2,06 (с, 1H), 1,40 (с, 1H).

25

## ПРИМЕР 28

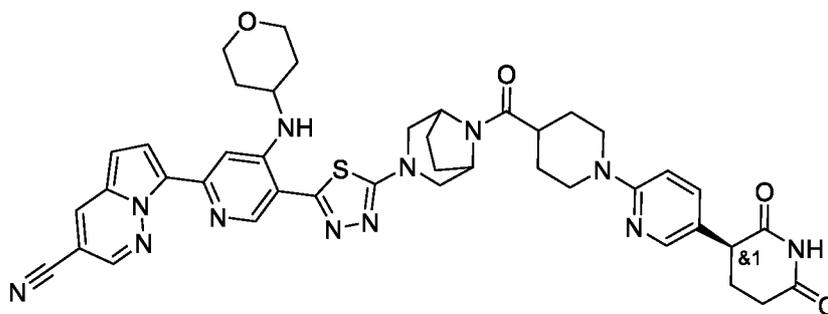


5 7-(5-{5-[4-({1-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-19** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{39}H_{43}N_{13}O_3S$  требуется: 773,3, обнаруж.:  $m/z = 774,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,36 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,06 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,55–7,50 (м, 1H), 7,18 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 6,92 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,96–3,89 (м, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,88 (т,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 2,71 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 2,11 (д,  $J = 13,0$  Гц, 3H), 1,82 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 1,59 (д,  $J = 11,2$  Гц, 2H), 1,24 (с, 4H).

## ПРИМЕР 29



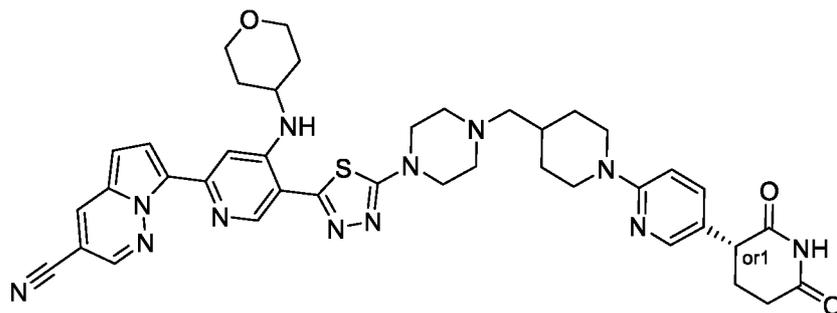
15 рац-7-(5-{5-[8-(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбонил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

20 **Г** и **НА-9** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

$C_{42}H_{44}N_{12}O_4S$  требуется: 812,3, обнаруж.:  $m/z = 813,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,84–8,77 (м, 1H), 8,72 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,61–8,55 (м, 1H), 8,17–8,08 (м, 1H), 8,00–7,87 (м, 3H), 7,38 (д,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 7,27 (дд,  $J = 7,2, 5,0$  Гц, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,30 (д,  $J = 10,7$  Гц, 4H), 4,16–3,89 (м, 5H), 3,79 (дт,  $J = 21,8, 11,2$  Гц, 4H), 3,61 (д,  $J = 12,1$  Гц, 3H), 3,42 (д,  $J = 12,5$  Гц, 3H), 3,16 (с, 1H), 2,81 (д,  $J = 18,3$  Гц, 2H), 2,34 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 2,23 (д,  $J = 12,5$  Гц, 5H), 2,16–1,67 (м, 12H).

## ПРИМЕР 30

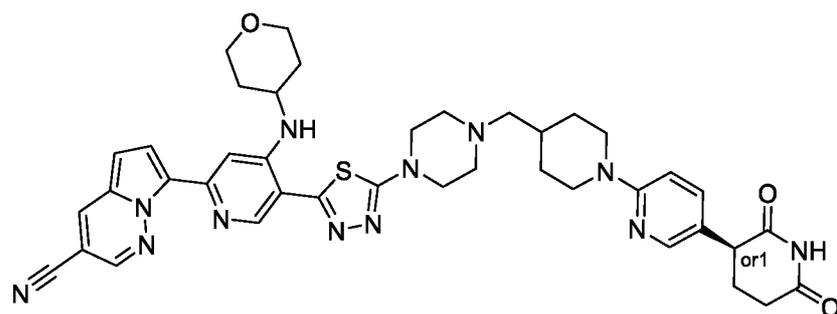


5 7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В и очищали хиральной СФХ. ЖХМС:  $C_{40}H_{44}N_{12}O_3S$  требуется: 772,3, обнаруж.:  $m/z = 773,5 [M+H]^+$ .

10

## ПРИМЕР 31

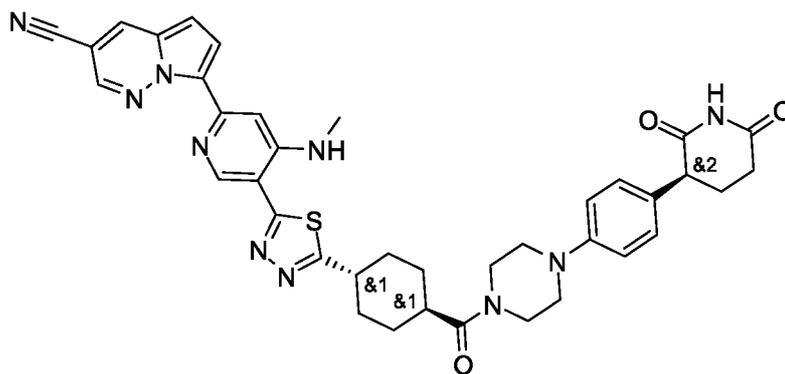


15

7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В и очищали хиральной СФХ. ЖХМС:  $C_{40}H_{44}N_{12}O_3S$  требуется: 772,3, обнаруж.:  $m/z = 773,4 [M+H]^+$ .

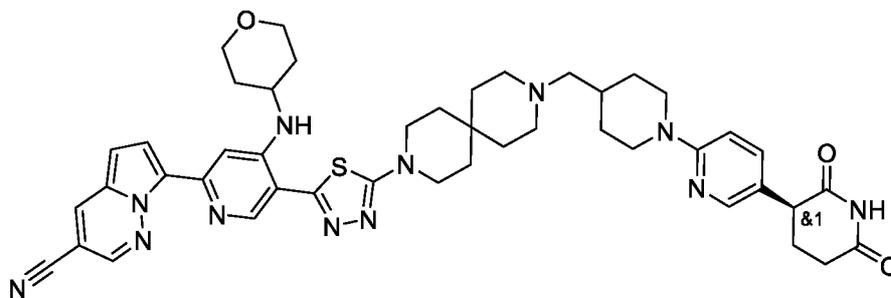
## ПРИМЕР 32



5 7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1rs&4rs&)-4-(4-{4-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил} пиперазин-1-карбонил)циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **О** и **НА-10** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:  $C_{38}H_{38}N_{10}O_3S$  требуется: 714,3, обнаруж.:  $m/z = 715,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  10,79 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,84 (с, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,06 (д,  $J = 17,8$  Гц, 2H), 7,22 (д,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 7,10 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 6,95 (д,  $J = 8,4$  Гц, 3H), 3,67 (д,  $J = 38,3$  Гц, 5H), 3,27–3,01 (м, 6H), 2,82 (д,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 2,72–2,57 (м, 2H), 2,19 (дд,  $J = 32,4, 12,3$  Гц, 4H), 2,02 (дд,  $J = 12,7, 5,7$  Гц, 2H), 1,87 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 1,83–1,70 (м, 2H), 1,65 (т,  $J = 12,1$  Гц, 2H).

## ПРИМЕР 33

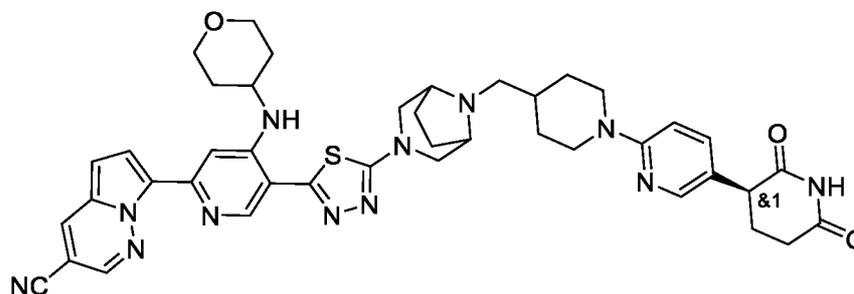


15 рац-7-[5-(5-{9-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **Q** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В. ЖХМС:  $C_{45}H_{52}N_{12}O_3S$  требуется: 840,4, обнаруж.:  $m/z = 841,9 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  8,79 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,13 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 8,03–7,92 (м, 2H), 7,90 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,29 (т,  $J = 11,6$  Гц, 3H), 4,06 (дт,  $J = 12,2, 4,1$  Гц, 3H), 3,96 (дд,  $J = 12,9, 4,9$  Гц, 1H), 3,79–3,69 (м, 6H), 3,58 (д,  $J = 13,0$  Гц, 2H), 3,25–3,11 (м, 4H), 2,86–2,72 (м, 2H), 2,32 (кд,  $J =$

12,5, 5,2 Гц, 2H), 2,20 (к,  $J = 6,6$  Гц, 3H), 2,08 (т,  $J = 12,6$  Гц, 5H), 1,95 (д,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 1,90–1,65 (м, 7H), 1,51 (к,  $J = 12,4$  Гц, 2H).

## ПРИМЕР 34



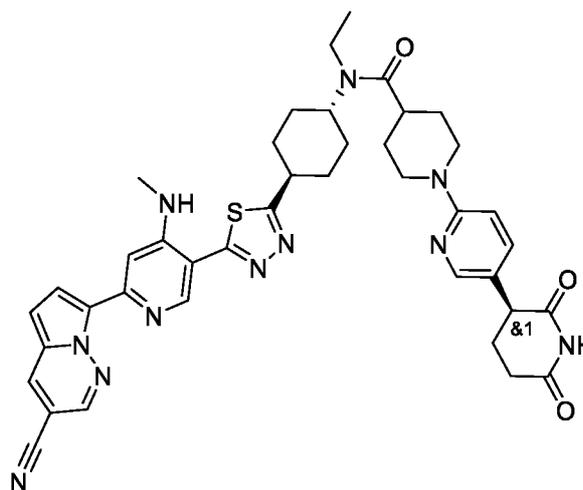
5 **рац-7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения F** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

10 ЖХМС:  $C_{42}H_{46}N_{12}O_3S$  требуется: 798,4, обнаруж.:  $m/z = 799,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  8,79 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,13 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,90 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,38–4,26 (м, 5H), 4,12–4,04 (м, 4H), 4,02–3,91 (м, 4H), 3,74 (ддд,  $J = 12,2, 10,2, 2,5$  Гц, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,87–2,68 (м, 2H), 2,44 (д,  $J = 10,8$  Гц, 3H), 2,32 (кд,  $J = 13,3,$

15 5,7 Гц, 2H), 2,25–2,07 (м, 8H), 1,80 (дтд,  $J = 13,8, 10,0, 4,1$  Гц, 2H), 1,56 (д,  $J = 10,3$  Гц, 2H).

## ПРИМЕР 35

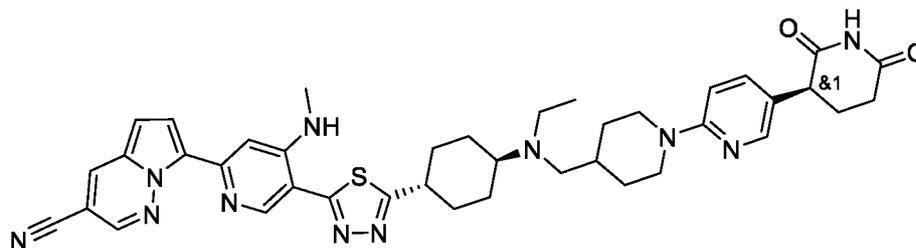


1-**{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}-N-этил-N-[(1r,4r)-4-[5-(6-{3-циано-пирроло[1,2-в]пиридазин-7-ил]-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклогексил]пиперидин-4-карбоксамид**

20

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения P** и **НА-9** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:  $C_{40}H_{43}N_{11}O_3S$  требуется: 757,3, обнаруж.:  $m/z = 758,5 [M+H]^+$ .

## ПРИМЕР 36

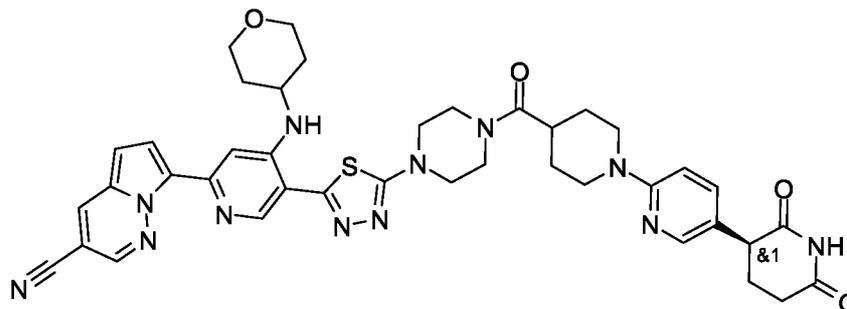


7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1r,4r)-4-[(1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил) метил](этил)амино}циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения Р** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{40}H_{45}N_{11}O_2S$  требуется: 743,3, обнаруж.:  $m/z = 744,2 [M+H]^+$

## ПРИМЕР 37



10

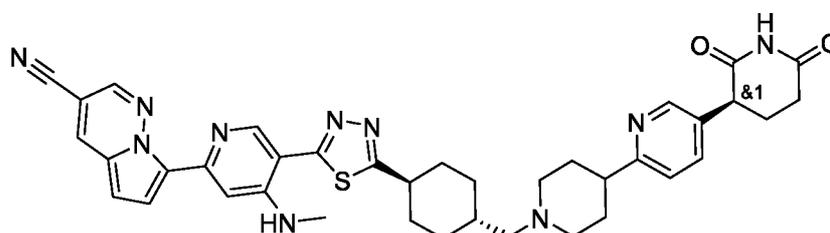
рац-7-(5-{5-[4-(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-9** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

$C_{40}H_{42}N_{12}O_4S$  требуется: 786,3, обнаруж.:  $m/z = 787,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,79 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,12 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,89 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,38–4,18 (м, 4H), 4,05 (дд,  $J = 10,2, 5,9$  Гц, 3H), 4,00–3,90 (м, 3H), 3,85 (д,  $J = 17,2$  Гц, 5H), 3,79–3,66 (м, 6H), 3,50–3,39 (м, 3H), 3,23 (д,  $J = 10,7$  Гц, 2H), 2,83–2,75 (м, 2H), 2,33 (кд,  $J = 12,7, 5,4$  Гц, 1H), 2,21 (д,  $J = 12,2$  Гц, 4H), 2,07–1,96 (м, 3H), 1,96–1,72 (м, 6H).

20

## ПРИМЕР 38



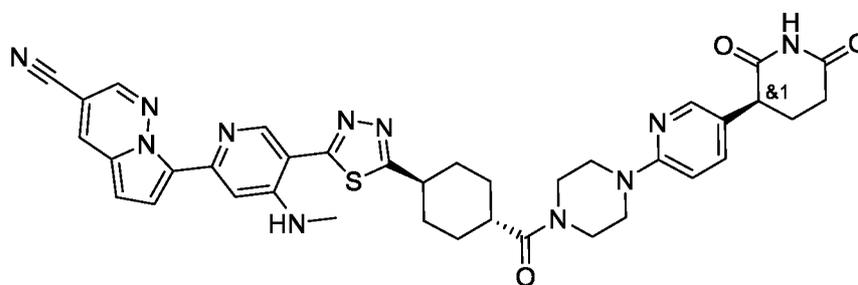
7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-[(4-{5-[(3*RS*)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

5 **N** и **НА-2** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС: C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S требуется: 700,3, обнаруж.: m/z = 701,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,80 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,76–8,66 (м, 2H), 8,49 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,13 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,86–7,64 (м, 1H), 7,48–7,32 (м, 1H), 7,27 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 4,00 (дд, *J* = 12,5, 5,0 Гц, 1H), 3,80 (д, *J* = 12,4 Гц, 3H), 3,56 (д, *J* = 36,8 Гц, 1H), 3,22–3,10 (м, 10  
5H), 2,87–2,60 (м, 3H), 2,46–2,30 (м, 4H), 2,30–2,17 (м, 5H), 2,11 (д, *J* = 11,9 Гц, 4H), 1,84 (к, *J* = 12,2, 11,7 Гц, 3H), 1,42 (к, *J* = 12,6 Гц, 2H).

ПРИМЕР 39



15 7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1*r*,4*r*)-4-(4-{5-[(3*RS*)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-карбонил)циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

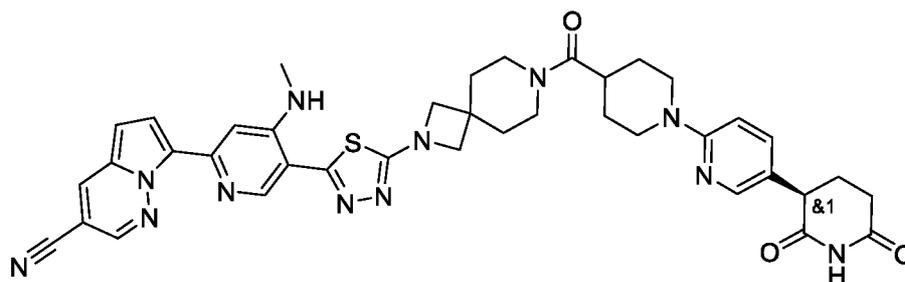
Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

**O** и **НА-10** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

С<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 715,3, обнаруж.: m/z = 716,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,74–8,65 (м, 2H), 8,12 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,79 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,16 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,94–3,61 (м, 9H), 3,07–2,95 (м, 2H), 2,90 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 2,83–2,65 (м, 2H), 2,38 (д, *J* = 12,2 Гц, 2H), 2,35–2,22 (м, 1H), 2,22–2,14 (м, 1H), 2,03 (д, *J* = 12,7 Гц, 2H), 1,87–1,66 (м, 4H), 1,31 (с, 1H).

25

ПРИМЕР 40



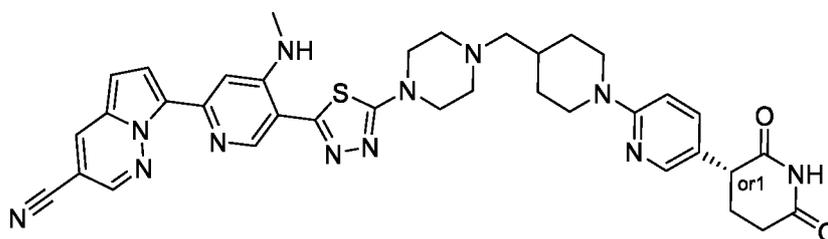
рац-7-(5-{5-[7-(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбонил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

5 **G** и **НА-9** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

$C_{39}H_{40}N_{12}O_3S$  требуется: 756,3, обнаруж.:  $m/z = 757,1 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,88 (с, 3H), 8,97 (с, 2H), 8,84 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,02 (д,  $J = 28,7$  Гц, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,23 (д,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,25 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 3,99 (д,  $J = 6,9$  Гц, 4H), 3,53 (д,  $J = 49,2$  Гц, 16H), 3,19 (д,  $J = 4,6$  Гц, 3H), 1,99 (д,  $J = 9,2$  Гц, 2H), 1,87 (с, 2H), 1,74 (д,  $J = 28,1$  Гц, 3H), 1,60 (д,  $J = 12,0$  Гц, 2H).

#### ПРИМЕР 41



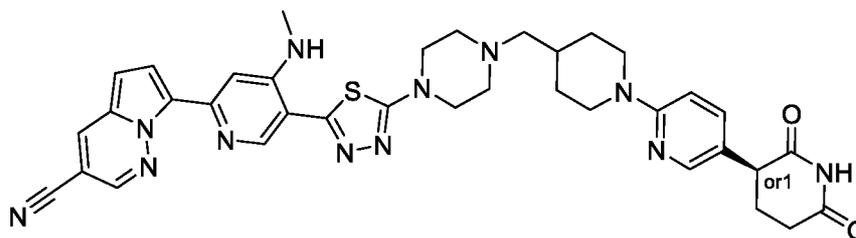
7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

15 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

**C** и **НА-1** путем восстановительного аминирования с использованием общего способа В с последующей хиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС:  $C_{38}H_{38}N_{12}O_2S$  требуется: 702,3, обнаруж.:  $m/z = 703,4 [M+H]^+$ .

20

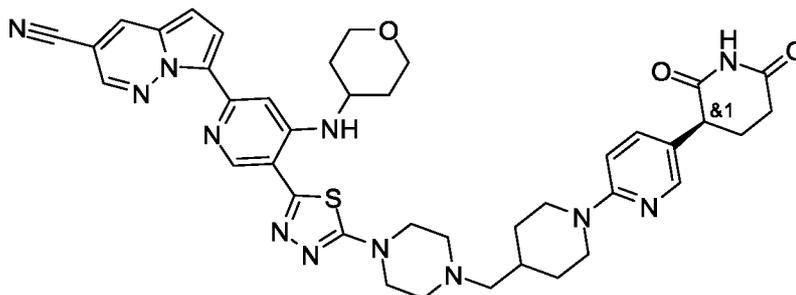
#### ПРИМЕР 42



7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

25 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **C** и **НА-1** путем восстановительного аминирования с использованием общего способа В с последующей хиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС:  $C_{36}H_{38}N_{12}O_2S$  требуется: 702,3, обнаруж.:  $m/z = 703,4 [M+H]^+$ .

## ПРИМЕР 43



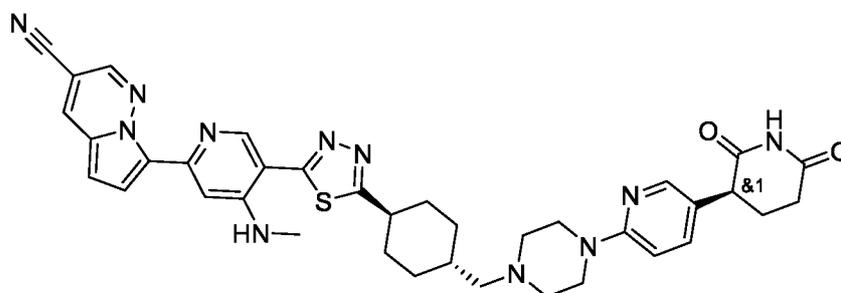
5 **рац-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{40}H_{44}N_{12}O_3S$  требуется: 772,3, обнаруж.:  $m/z = 773,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  8,78 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,14 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 8,05–7,93 (м, 2H), 7,89 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 7,25 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,39–4,21 (м, 3H), 4,05 (дт,  $J = 12,3, 4,1$  Гц, 6H), 4,02–3,89 (м, 2H), 3,74 (ддд,  $J = 12,2, 10,2, 2,5$  Гц, 3H), 3,61 (с, 4H), 3,39 (д,  $J = 11,7$  Гц, 2H), 3,25 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H), 2,86–2,70 (м, 2H), 2,52–2,39 (м, 1H), 2,33 (кд,  $J = 12,8, 5,3$  Гц, 1H), 2,21 (ддт,  $J = 8,0, 5,6, 2,9$  Гц, 3H), 2,12 (д,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 1,80 (дтд,  $J = 13,7, 9,9, 4,1$  Гц, 2H), 1,54 (кд,  $J = 12,5, 4,0$  Гц, 2H).

15

## ПРИМЕР 44

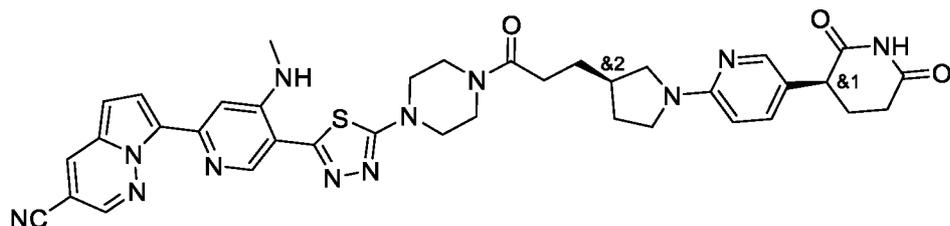


20 **7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1r,4r)-4-[(4-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)метил]циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения N** и **НА-10** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{37}H_{39}N_{11}O_2S$  требуется: 701,3, обнаруж.:  $m/z = 702,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, MeOD)  $\delta$  8,80 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,71 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,12 (дд,  $J = 7,8, 3,8$  Гц, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,61 (дд,  $J = 8,8, 2,5$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 7,01 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,86 (дд,  $J = 12,0, 5,1$  Гц, 1H), 3,37 (с, 4H), 3,24 (к,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 3,18 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3H), 2,84–2,66 (м, 3H), 2,39 (д,  $J = 13,0$  Гц, 2H), 2,33–2,15 (м, 3H), 2,15–2,05 (м, 4H), 1,84 (к,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 1,41 (к,  $J = 11,8$  Гц, 2H), 1,34 (т,  $J = 7,4$  Гц, 2H).

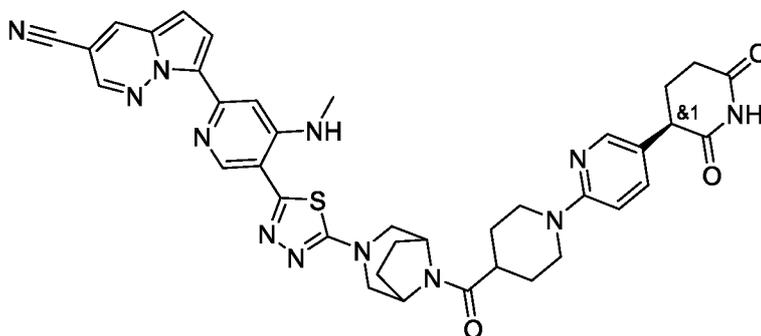
## ПРИМЕР 45



7-{5-[5-(4-{3-[(3RS)-1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пирролидин-3-ил]пропаноил}пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-4-(метиламино)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения С** и **НА-11** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:  $C_{37}H_{38}N_{12}O_3S$  требуется: 730,3, обнаруж.:  $m/z = 731,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,79 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,12 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,95 (д,  $J = 9,4$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J = 11,5$  Гц, 2H), 7,26 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 9,4$  Гц, 1H), 3,95 (дд,  $J = 12,8, 4,9$  Гц, 2H), 3,89–3,73 (м, 9H), 3,71 (т,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 3,61 (к,  $J = 9,1$  Гц, 2H), 2,85–2,71 (м, 2H), 2,64 (к,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 2,60–2,45 (м, 1H), 2,45–2,23 (м, 3H), 2,21 (с, 1H), 1,97–1,79 (м, 3H).

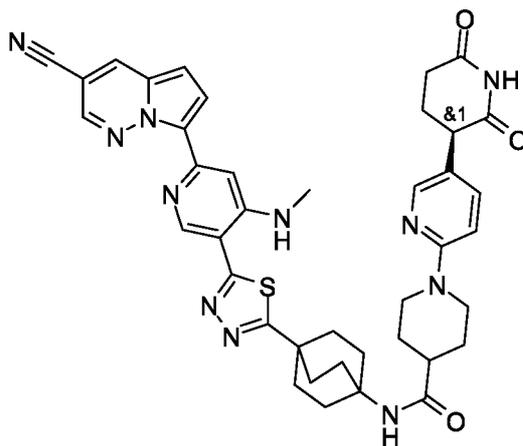
## ПРИМЕР 46



15 рац-7-(5-{5-[8-(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-(метиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения L** и **НА-9** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:  $C_{38}H_{38}N_{12}O_3S$  требуется: 742,3, обнаруж.:  $m/z = 743,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,79 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,11 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,99–7,91 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,38 (д,  $J = 9,4$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,27 (т,  $J = 13,7$  Гц, 2H), 4,05–3,84 (м, 3H), 3,81 (д,  $J = 11,9$  Гц, 1H), 3,58 (т,  $J = 12,8$  Гц, 4H), 3,42 (д,  $J = 12,7$  Гц, 3H), 3,14 (д,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 2,83–2,71 (м, 2H), 2,32 (кд,  $J = 12,7, 5,1$  Гц, 1H), 2,21 (с, 2H), 2,12–1,78 (м, 8H).

## ПРИМЕР 47

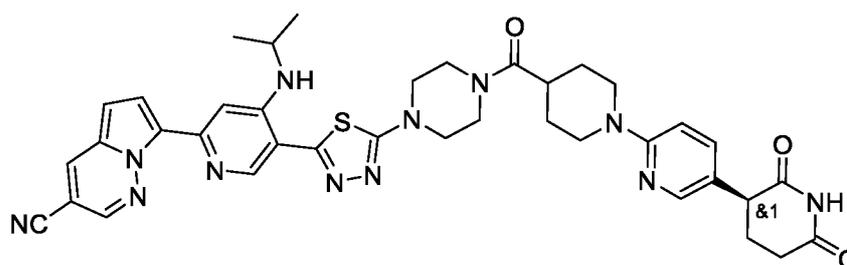


рац-N-{4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]бицикло[2.2.2]октан-1-ил}-1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения К** и **НА-9** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

$C_{40}H_{41}N_{11}O_3S$  требуется: 755,3, обнаруж.:  $m/z = 756,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 8,72 (д,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 8,13 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 7,91 (дд,  $J = 18,3, 5,6$  Гц, 2H), 7,67 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 7,43 (т,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 4,25 (д,  $J = 13,3$  Гц, 2H), 3,97 (дд,  $J = 13,0, 5,5$  Гц, 1H), 2,92–2,65 (м, 3H), 2,63 (д,  $J = 11,2$  Гц, 1H), 2,33 (тт,  $J = 10,9, 5,5$  Гц, 3H), 2,26–2,11 (м, 12H), 1,97 (д,  $J = 13,6$  Гц, 2H), 1,85 (т,  $J = 12,0$  Гц, 2H).

## ПРИМЕР 48



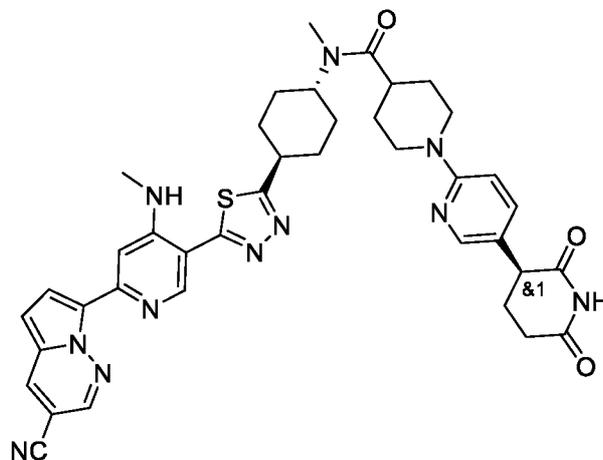
рац-7-(5-{5-[4-(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения В** и **НА-9** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

$C_{38}H_{40}N_{12}O_3S$  требуется: 744,3, обнаруж.:  $m/z = 745,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,79 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,54 (дд,  $J = 3,3, 1,6$  Гц, 1H), 8,09 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 7,99 (д,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 7,90 (д,  $J = 13,5$  Гц, 2H), 7,51–7,34 (м, 1H), 7,26 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,43–4,16 (м, 3H), 4,06–3,89 (м, 3H), 3,84 (д,  $J = 19,4$  Гц, 4H), 3,71 (д,  $J = 5,3$  Гц,

2H), 3,43 (д,  $J = 13,1$  Гц, 4H), 3,25 (с, 1H), 2,88–2,66 (м, 2H), 2,32 (тт,  $J = 12,8, 5,2$  Гц, 1H), 2,26–2,16 (м, 1H), 2,12–1,96 (м, 2H), 1,96–1,81 (м, 2H), 1,50 (д,  $J = 6,3$  Гц, 6H).

## ПРИМЕР 49

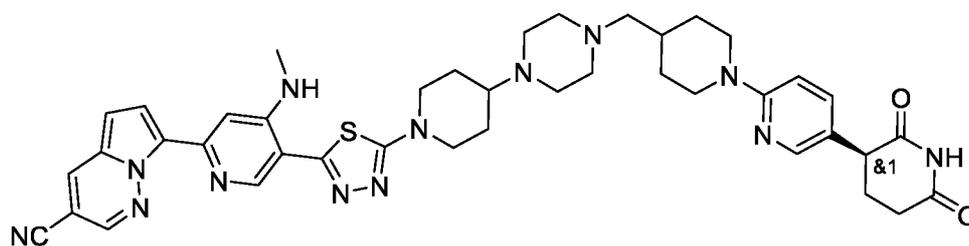


- 5 **1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}-N-метил-N-[(1r,4r)-4-[5-(6-{3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил}-4-(метиламино)пиридин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]циклогексил]пиперидин-4-карбоксамид**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения I** и **НА-9** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

- 10  $C_{39}H_{41}N_{11}O_3S$  требуется: 743,3, обнаруж.:  $m/z = 744,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,78 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,75–8,66 (м, 2H), 8,12 (дд,  $J = 5,1, 2,3$  Гц, 1H), 8,01–7,91 (м, 2H), 7,89 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J = 9,5, 5,1$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 4,32–4,14 (м, 2H), 4,06 (с, 1H), 3,95 (дд,  $J = 12,8, 4,9$  Гц, 2H), 3,42 (т,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 3,11 (с, 3H), 2,91 (с, 1H), 2,86–2,67 (м, 2H), 2,42 (д,  $J = 17,1$  Гц, 2H), 2,32 (тт,  $J = 12,5, 6,2$  Гц, 1H), 2,21 (дтд,  $J = 11,3, 6,2, 5,7, 3,3$  Гц, 2H), 2,09–1,90 (м, 6H), 1,86 (дт,  $J = 16,3, 7,9$  Гц, 5H).
- 15

## ПРИМЕР 50



- 7-[5-(5-{4-[4-({1-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиперидин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил
- 20

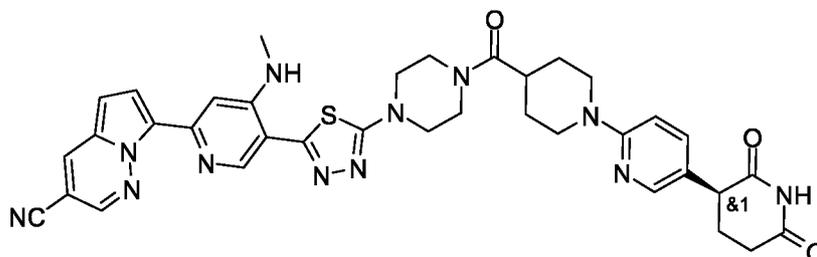
Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения J** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{41}H_{47}N_{13}O_2S$  требуется: 785,4, обнаруж.:  $m/z = 786,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,79 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,70 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,12 (д,  $J =$

5,0 Гц, 1H), 7,96 (дд,  $J = 9,5, 2,4$  Гц, 1H), 7,86 (д,  $J = 14,3$  Гц, 2H), 7,40 (д,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,23 (т,  $J = 11,7$  Гц, 4H), 3,95 (дд,  $J = 13,0, 4,8$  Гц, 1H), 2,89–2,67 (м, 5H), 2,41–2,09 (м, 6H), 2,05 (д,  $J = 13,4$  Гц, 3H), 1,87 (тт,  $J = 12,6, 7,1$  Гц, 3H), 1,42 (к,  $J = 12,8, 11,8$  Гц, 2H).

5

## ПРИМЕР 51



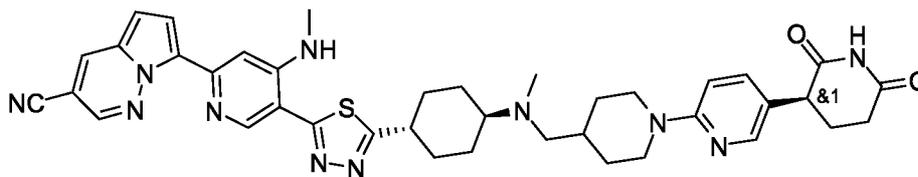
7-{5-[5-(4-{1-[5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбонил}пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-4-(метиламино)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил

10 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения С** и **НА-9** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

$C_{36}H_{36}N_{12}O_3S$  требуется: 716,3, обнаруж.:  $m/z = 717,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,78 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,15–8,05 (м, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,34 (д,  $J = 9,4$  Гц, 1H), 7,25 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,27 (д,  $J = 13,6$  Гц, 3H), 3,94 (д,  $J = 16,2$  Гц, 4H), 3,84 (д,  $J = 19,2$  Гц, 5H), 3,71 (с, 3H), 3,22 (с, 2H), 2,79 (д,  $J = 18,2$  Гц, 2H), 2,31 (дд,  $J = 15,8, 11,0$  Гц, 1H), 2,21 (с, 1H), 2,00 (д,  $J = 13,6$  Гц, 2H), 1,89 (к,  $J = 13,6, 12,9$  Гц, 2H), 1,48 (с, 1H), 1,36 (д,  $J = 41,4$  Гц, 1H), 0,12 (с, 1H).

15

## ПРИМЕР 52



20 7-[4-(метиламино)-5-{5-[(1r,4r)-4-{(1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил](метил)амино}циклогексил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил

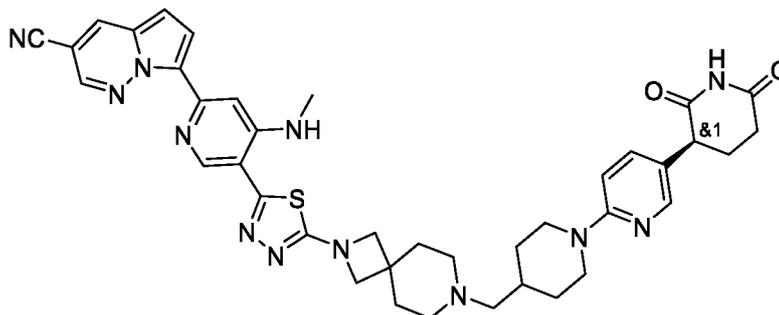
Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения I** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

25 ЖХМС:  $C_{39}H_{43}N_{11}O_2S$  требуется: 729,3, обнаруж.:  $m/z = 730,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,79 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,13 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 7,87 (д,  $J = 9,4$  Гц, 1H), 7,28 (дд,  $J = 22,0, 7,2$  Гц, 2H), 4,32 (д,  $J = 13,4$  Гц, 3H), 3,93 (дд,  $J = 12,8, 5,0$  Гц, 2H), 3,52 (к,  $J = 6,7$  Гц, 10H), 3,12 (с, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,84–2,65 (м, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,37–2,23 (м, 5H), 2,23–1,80 (м, 9H), 1,51 (с, 3H), 1,21 (т,  $J = 7,0$  Гц, 9H).

30



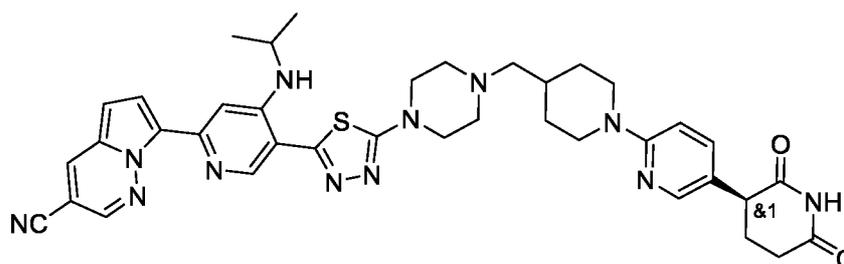
## ПРИМЕР 55



рац-7-[5-(5-{7-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Синтезировали из промежуточного соединения **G** и **НА-1** путем восстановительного аминирования с использованием общего способа В. ЖХМС:  $C_{39}H_{42}N_{12}O_2S$  требуется: 742,3, обнаруж.:  $m/z = 743,7 [M+H]^+$ .

## ПРИМЕР 56

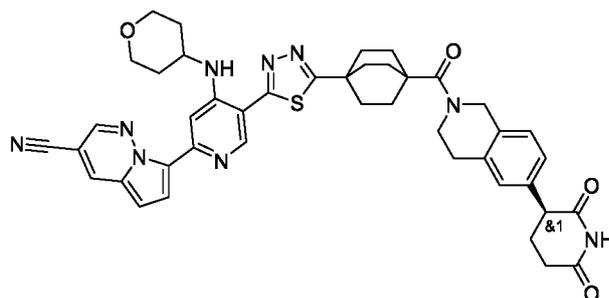


рац-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения **B** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{38}H_{42}N_{12}O_2S$  требуется: 730,3, обнаруж.:  $m/z = 731,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,88 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,22 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,29 (д,  $J = 13,1$  Гц, 3H), 4,13 (д,  $J = 6,6$  Гц, 4H), 3,82 (с, 6H), 3,13 (с, 4H), 2,99 (с, 5H), 2,69 (д,  $J = 12,3$  Гц, 3H), 2,34–2,10 (м, 4H), 1,99 (дт,  $J = 13,4, 4,5$  Гц, 2H), 1,87 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 1,38 (д,  $J = 6,2$  Гц, 8H), 1,28 (к,  $J = 12,4$  Гц, 3H).

## ПРИМЕР 57

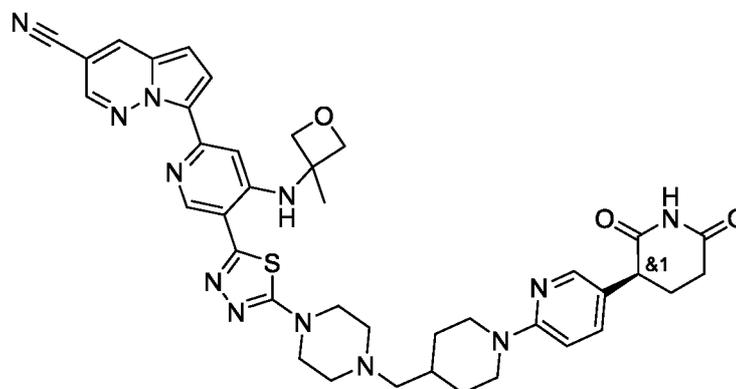


5 рац-7-[5-[5-(4-{6-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил}бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения Е и НА-5 путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

10  $C_{43}H_{43}N_9O_4S$  требуется: 781,3, обнаруж.:  $m/z = 782,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,82 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,83 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,19 (дд,  $J = 10,6, 6,3$  Гц, 2H), 7,07–7,00 (м, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,95 (дт,  $J = 11,7, 3,8$  Гц, 2H), 3,86 (д,  $J = 6,1$  Гц, 2H), 3,80 (дд,  $J = 11,5, 4,9$  Гц, 1H), 3,65–3,56 (м, 2H), 2,81 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 2,65 (дт,  $J = 17,0, 5,8$  Гц, 1H), 2,23–2,09 (м, 3H), 2,09–1,98 (м, 16H), 1,73–1,58 (м, 2H), 1,23 (с, 1H).

## ПРИМЕР 58



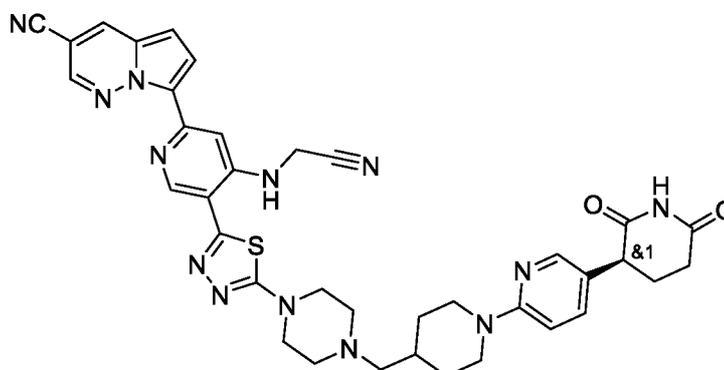
15 рац-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

20 Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения W и НА-1 восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

25 ЖХМС:  $C_{39}H_{42}N_{12}O_3S$  требуется: 758,3, обнаруж.:  $m/z = 759,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,90 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,93–8,87 (м, 2H), 8,62 (с, 1H), 7,93 (д,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,17 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,79 (д,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 4,74 (д,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 4,26 (д,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,86 (дд,  $J = 12,5, 4,9$  Гц, 1H), 3,67 (с, 5H), 3,14 (с, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,69 (ддд,  $J = 17,7, 12,8, 5,4$  Гц, 1H), 2,59–2,52 (м, 1H), 2,31–

2,22 (м, 1H), 2,18 (с, 2H), 2,00–1,94 (м, 1H), 1,93–1,85 (м, 2H), 1,81 (с, 3H), 1,37–1,20 (м, 2H).

## ПРИМЕР 59



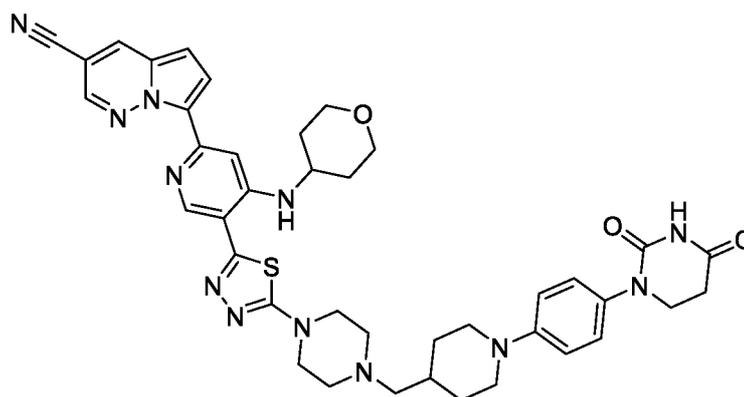
- 5 **рац-7-{4-[(цианометил)амино]-5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения X** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

- 10 ЖХМС:  $C_{37}H_{37}N_{13}O_2S$  требуется: 727,3, обнаруж.:  $m/z = 728,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,85 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 8,89 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,69 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,90 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,73 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 4,29 (д,  $J = 12,9$  Гц, 2H), 4,11 (д,  $J = 13,4$  Гц, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,91 (с, 1H), 1,84 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 1,25 (д,  $J = 12,8$  Гц, 5H).

15

## ПРИМЕР 60



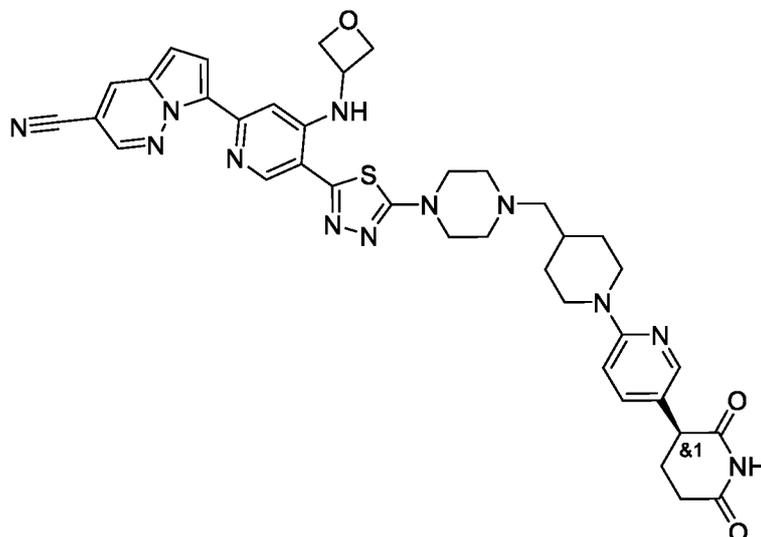
- 7-(5-{5-[4-({1-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил) фенил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

- 20 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-21** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{40}H_{44}N_{12}O_3S$  требуется: 772,3, обнаруж.:  $m/z = 773,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,27 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,91

(с, 1H), 7,16 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 6,97 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 4,12 (д,  $J = 13,4$  Гц, 2H), 3,93 (д,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,16 (с, 2H), 2,73 (с, 2H), 2,69 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 2,11 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 2,03 (с, 1H), 1,85 (д,  $J = 12,9$  Гц, 2H), 1,58 (д,  $J = 11,0$  Гц, 2H), 1,35 (д,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 1,24 (с, 1H).

5

## ПРИМЕР 61



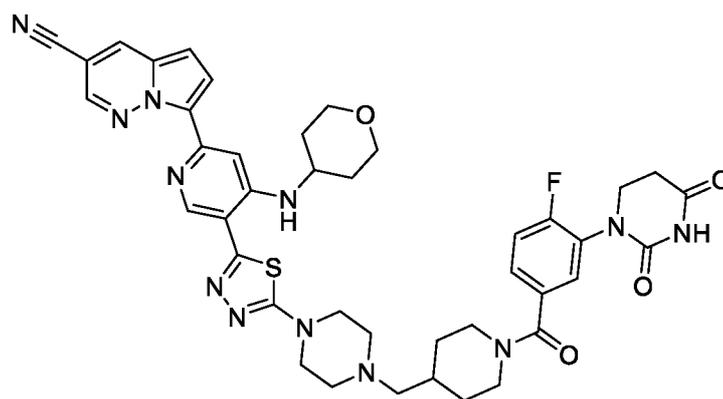
рац-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

10 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения Y** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{38}H_{40}N_{12}O_3S$  требуется: 744,3, обнаруж.:  $m/z = 745,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,80 (с, 1H), 8,94 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 8,86–8,79 (м, 2H), 8,55 (с, 1H), 7,96–7,89 (м, 2H), 7,85 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,36 (дд,  $J = 8,9, 2,4$  Гц, 1H), 7,12 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 5,06 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 4,91–4,84 (м, 1H), 4,59 (т,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 4,27 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 3,72 (дд,  $J = 12,1, 4,9$  Гц, 1H), 3,57 (т,  $J = 5,1$  Гц, 4H), 2,78 (т,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 2,73–2,63 (м, 1H), 2,23 (д,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,16 (дд,  $J = 14,4, 10,4$  Гц, 1H), 1,97 (д,  $J = 14,3$  Гц, 1H), 1,79 (д,  $J = 12,5$  Гц, 3H), 1,23 (с, 1H), 1,11 (к,  $J = 12,4$  Гц, 2H).

15

## ПРИМЕР 62



20

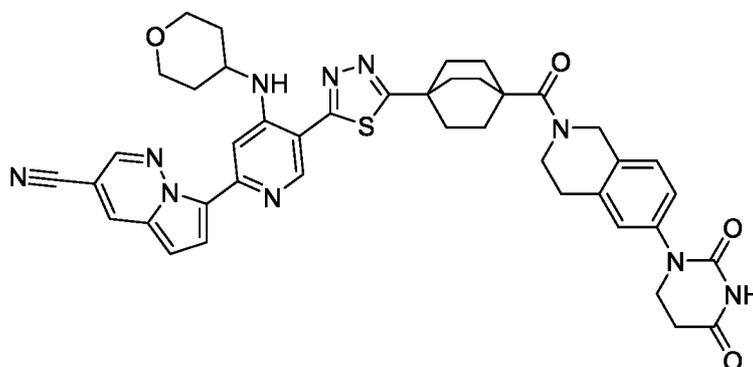
**7-(5-{5-[4-({1-[3-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-4-фторбензоил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

5 **А** и **НА-22** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{41}H_{43}FN_{12}O_4S$  требуется: 818,3, обнаруж.:  $m/z = 819,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,54 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,81 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,51 (д,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,17 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,98 (с, 1H), 3,93 (дт,  $J = 11,9, 3,9$  Гц, 2H), 3,76 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,59 (д,  $J = 10,7$  Гц, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,84 (с, 2H), 2,74 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,11 (д,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 1,86 (с, 1H), 1,73 (с, 1H), 1,62–1,55 (м, 2H), 1,24 (д,  $J = 4,5$  Гц, 2H).

ПРИМЕР 63

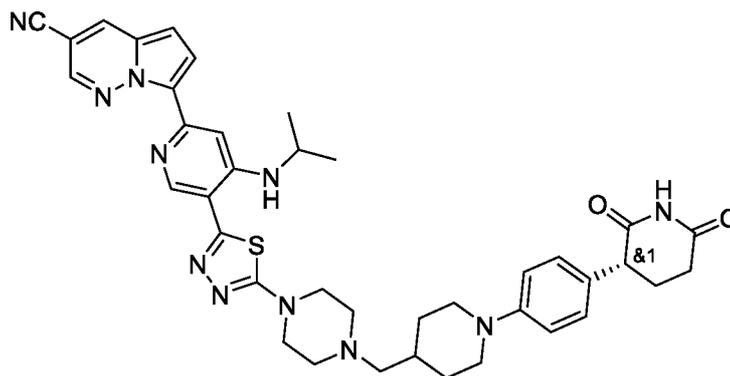


15 **7-[5-(5-{4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил]бицикло[2.2.2]октан-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **Е** и **НА-23** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:

20  $C_{42}H_{42}N_{10}O_4S$  требуется: 782,3, обнаруж.:  $m/z = 783,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,34 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,81 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,27 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,16 (дд,  $J = 11,1, 6,6$  Гц, 3H), 4,74 (с, 2H), 3,95 (д,  $J = 11,6$  Гц, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,76 (т,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 3,61 (т,  $J = 10,9$  Гц, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,70 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,13 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 2,09–2,00 (м, 13H), 1,63 (д,  $J = 10,8$  Гц, 2H), 1,24 (с, 2H).

## ПРИМЕР 64

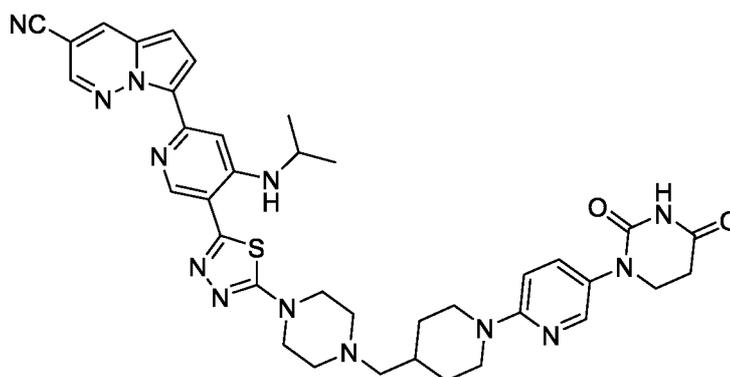


рац-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения В** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{39}H_{43}N_{11}O_2S$  требуется: 729,3, обнаруж.:  $m/z = 730,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,14 (д,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,01–7,96 (м, 1H), 7,20 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,95 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,78–3,71 (м, 3H), 3,17 (с, 2H), 2,74 (с, 1H), 2,65 (тд,  $J = 12,1, 5,6$  Гц, 1H), 2,21–2,09 (м, 1H), 2,06–1,97 (м, 2H), 1,86 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 1,37 (д,  $J = 6,3$  Гц, 7H).

## ПРИМЕР 65



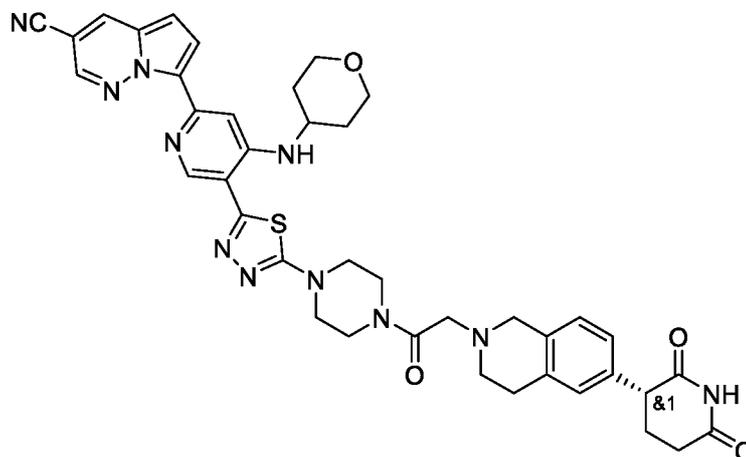
7-(5-{5-[4-({1-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения В** и **НА-19** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{37}H_{41}N_{13}O_2S$  требуется: 731,3, обнаруж.:  $m/z = 732,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,37 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,94 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,81 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,07 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7,99 (д,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 9,0, 2,8$  Гц, 1H), 7,21 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 4,33 (д,  $J = 13,0$  Гц, 2H),

4,12 (с, 3H), 3,81 (с, 2H), 3,71 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 3,67 (с, 10H), 3,17–3,13 (м, 2H), 2,89 (т,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 2,72 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 2,14 (с, 1H), 1,84 (д,  $J = 11,5$  Гц, 2H), 1,38 (д,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,25 (с, 2H).

## ПРИМЕР 66



5

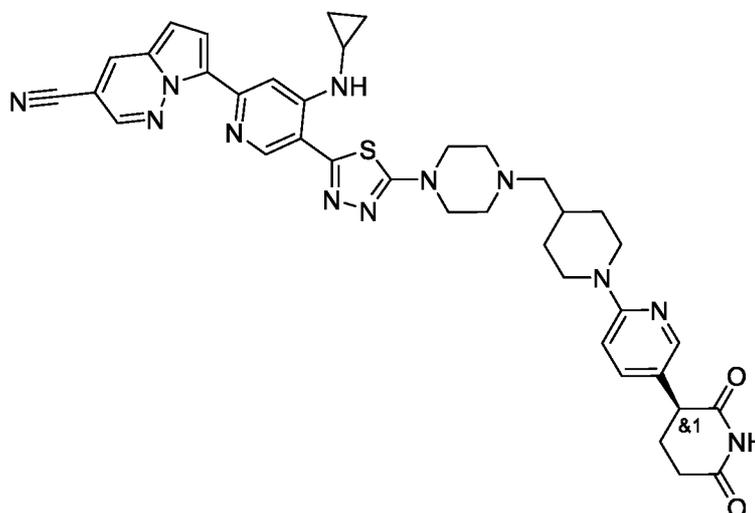
рац-7-(5-{5-[4-(2-{6-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил}ацетил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

10 **А** и **НА-24** путем амидного сочетания с использованием общего способа А. ЖХМС:  $C_{40}H_{41}N_{11}O_4S$  требуется: 771,3, обнаруж.:  $m/z = 772,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,86 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,92 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,82 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,19 (д,  $J = 12,3$  Гц, 0H), 7,19 (с, 2H), 7,14 (д,  $J = 6,1$  Гц, 2H), 4,58 (д,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,35 (д,  $J = 14,2$  Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,93 (дт,  $J = 11,9, 3,8$  Гц, 2H), 3,86 (дд,  $J = 11,8, 4,9$  Гц, 1H), 3,76 (д,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 3,70 (д,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 3,68–3,56 (м, 7H), 3,45 (с, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,75–2,64 (м, 1H), 2,27–2,16 (м, 1H), 2,14–2,05 (м, 2H), 2,05–1,98 (м, 1H), 1,61 (дд,  $J = 12,3, 8,5$  Гц, 2H).

15

## ПРИМЕР 67



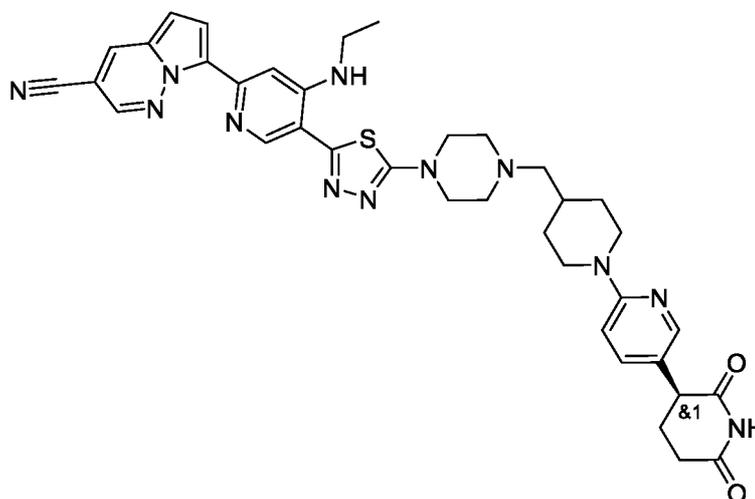
рац-7-[4-(циклопропиламино)-5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

5 **Z** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{38}H_{40}N_{12}O_2S$  требуется: 728,3, обнаруж.:  $m/z = 729,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,80 (с, 1H), 8,85 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,77 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,94 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 7,87 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,39–7,33 (м, 1H), 7,13 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 4,26 (д,  $J = 12,9$  Гц, 2H), 3,72 (дд,  $J = 12,2, 4,9$  Гц, 1H), 3,54 (д, 10  $J = 5,6$  Гц, 4H), 2,78 (т,  $J = 12,4$  Гц, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,52 (с, 7H), 2,25–2,15 (м, 3H), 1,79 (д,  $J = 12,7$  Гц, 3H), 1,10 (д,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 1,00 (д,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 0,64 (с, 2H).

#### ПРИМЕР 68



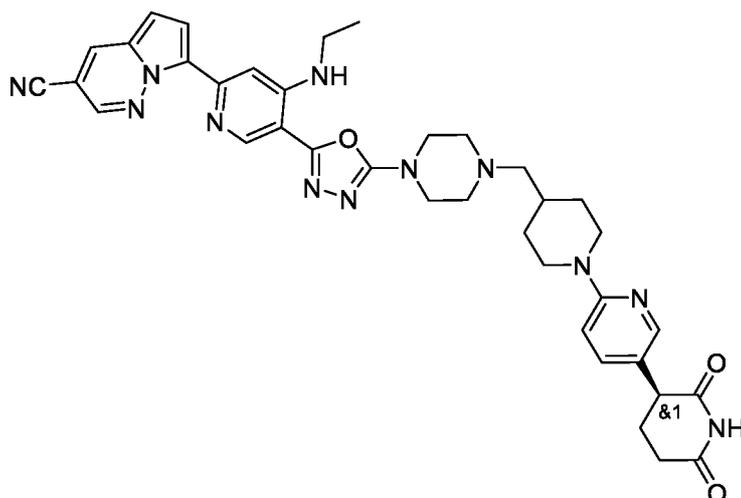
15 рац-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(этиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

**АА** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{37}H_{40}N_{12}O_2S$  требуется: 716,3, обнаруж.:  $m/z = 717,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,80 (с, 1H), 8,83 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,73 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,55–8,47 (м, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,94 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,36 (дд,  $J = 8,9, 2,5$  Гц, 1H), 7,12 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,27 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 3,72 (дд,  $J = 12,1, 4,9$  Гц, 1H), 3,58–3,53 (м, 4H), 3,44 (п,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 2,78 (т,  $J = 12,1$  Гц, 2H), 2,68 (тд,  $J = 12,2, 6,2$  Гц, 1H), 2,26–2,21 (м, 2H), 2,17 (дт,  $J = 12,4, 6,2$  Гц, 1H), 2,01–1,94 (м, 1H), 1,79 (д, 25  $J = 12,6$  Гц, 3H), 1,34 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1,11 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H).

## ПРИМЕР 69

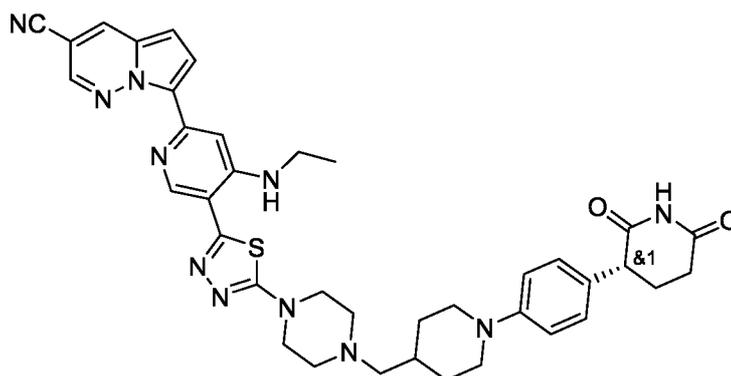


5 **рац-7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(этиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АВ** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{37}H_{40}N_{12}O_3$  требуется: 700,3, обнаруж.:  $m/z = 701,3 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,88 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,83 (д,  $J = 15,3$  Гц, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,03–7,89 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,23–7,18 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,27 (д,  $J = 13,1$  Гц, 2H), 3,61 (т,  $J = 7,1$  Гц, 4H), 3,11 (с, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,88 (д,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 2,75–2,61 (м, 2H), 2,31–2,11 (м, 2H), 1,97 (д,  $J = 12,4$  Гц, 1H), 1,87 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 1,38–1,22 (м, 6H).

## ПРИМЕР 70



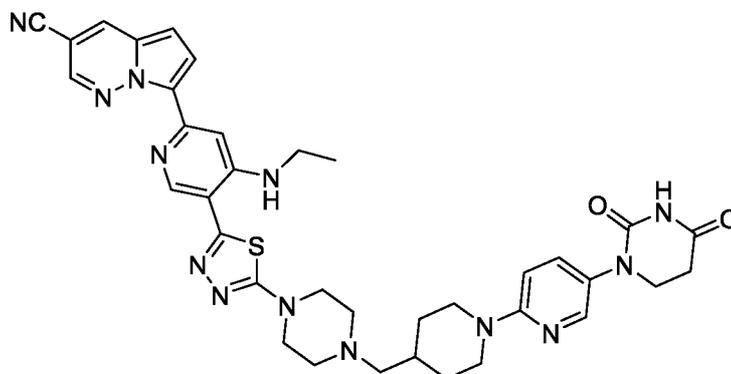
15 **рац-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(этиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АА** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

20 ЖХМС:  $C_{38}H_{41}N_{11}O_2S$  требуется: 715,3, обнаруж.:  $m/z = 716,3 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,80 (с, 1H), 9,39–9,08 (м, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,60 (д,  $J = 3,1$  Гц, 1H),

8,07 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,22 (к,  $J = 6,6, 5,3$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 6,97 (с, 2H), 3,74 (д,  $J = 12,4$  Гц, 3H), 3,68 (с, 4H), 3,29 (с, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,15 (д,  $J = 12,4$  Гц, 1H), 2,03 (с, 2H), 1,87 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 1,37 (к,  $J = 9,0, 7,9$  Гц, 5H).

#### ПРИМЕР 71



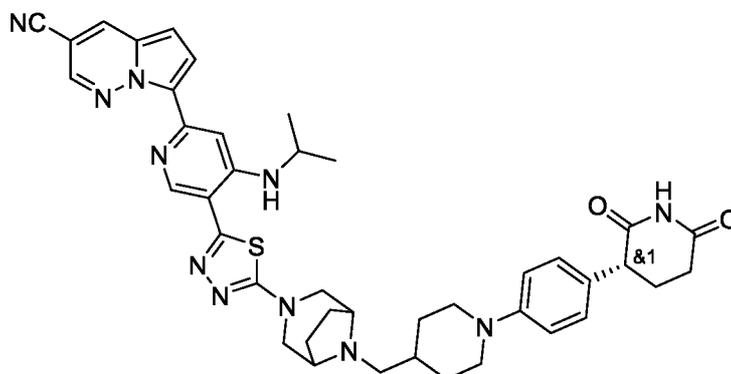
5

**7-(5-{5-[4-({1-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-(этиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

10 **АА** и **НА-19** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{36}H_{39}N_{13}O_2S$  требуется: 717,3, обнаруж.:  $m/z = 718,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,38 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 9,80 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,62 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,07 (дд,  $J = 6,9, 3,3$  Гц, 2H), 8,03 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,57 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 7,24 (т,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 4,33 (д,  $J = 12,9$  Гц, 2H), 4,13 (с, 2H),  
15 3,81 (с, 1H), 3,71 (к,  $J = 11,4, 9,7$  Гц, 4H), 3,66–3,58 (м, 3H), 3,29 (с, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,91 (с, 1H), 2,76–2,69 (м, 2H), 2,15 (с, 1H), 1,85 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 1,36 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,29 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 1,24 (д,  $J = 12,2$  Гц, 1H).

#### ПРИМЕР 72



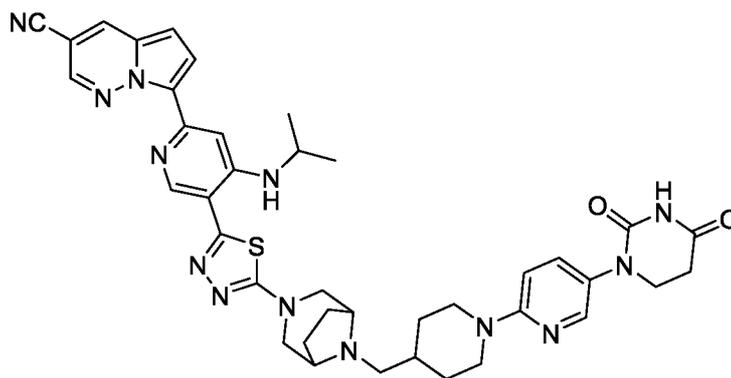
20 **рац-7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

**Р** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{41}H_{45}N_{11}O_2S$  требуется: 755,3, обнаруж.:  $m/z = 756,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 9,19 (с, 2H), 8,95 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,20 (д,  $J = 10,6$  Гц, 2H), 7,08 (д,  $J = 7,7$  Гц, 3H), 6,97 (т,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,82 (д,  $J = 13,4$  Гц, 3H), 3,74 (д,  $J = 11,8$  Гц, 4H), 3,04 (с, 2H), 2,75 (д,  $J = 15,5$  Гц, 3H), 2,63 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 2,29 (с, 2H), 2,14 (д,  $J = 12,0$  Гц, 1H), 2,01 (с, 5H), 1,92 (д,  $J = 12,4$  Гц, 2H), 1,41 (с, 1H), 1,36 (д,  $J = 6,2$  Гц, 8H).

### ПРИМЕР 73



10

7-(5-{5-[8-({1-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадiazол-2-ил}-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

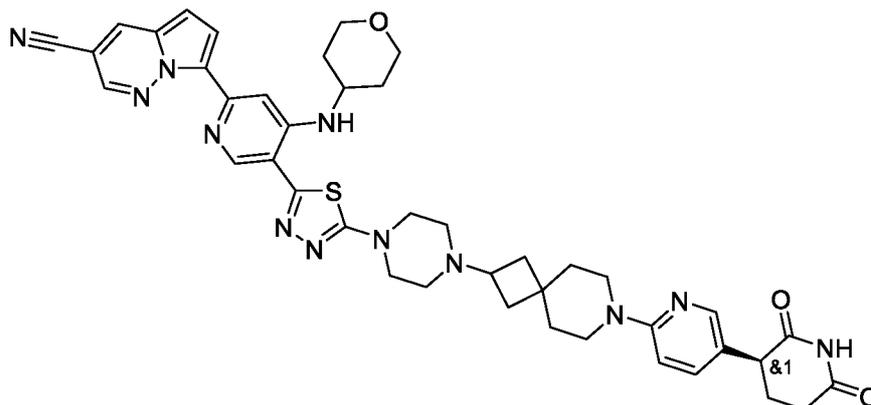
Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

15 **Р** и **НА-19** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{39}H_{43}N_{13}O_2S$  требуется: 757,3, обнаруж.:  $m/z = 758,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,38 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,62 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 8,06 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 7,57 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 4,35 (д,  $J = 13,0$  Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,18 (с, 1H), 3,95 (д,  $J = 13,3$  Гц, 2H), 3,84 (д,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 3,72 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 3,04 (с, 2H), 2,91 (с, 1H), 2,72 (т,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 2,30 (с, 2H), 2,15 (с, 1H), 2,01 (д,  $J = 9,7$  Гц, 2H), 1,91 (д,  $J = 12,4$  Гц, 2H), 1,38 (д,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,29 (к,  $J = 16,1, 14,5$  Гц, 3H).

20

## ПРИМЕР 74

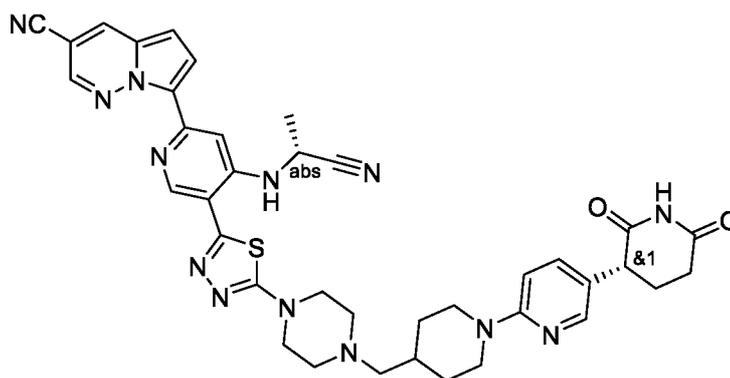


рац-7-(5-{5-[4-(7-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-25** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{42}H_{46}N_{12}O_3S$  требуется: 798,4, обнаруж.:  $m/z = 799,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,81 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,67 (д,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,85 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,94 (д,  $J = 11,4$  Гц, 2H), 3,87 (с, 1H), 3,77–3,70 (м, 1H), 3,61 (т,  $J = 10,9$  Гц, 2H), 3,57 (с, 4H), 3,50 (с, 2H), 2,83–2,76 (м, 1H), 2,68 (с, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,17 (д,  $J = 27,5$  Гц, 2H), 2,11 (с, 1H), 2,04 (д,  $J = 9,6$  Гц, 2H), 1,59 (д,  $J = 20,2$  Гц, 6H), 1,53 (с, 2H).

## ПРИМЕР 75



7-(4-[(1R)-1-цианоэтил]амино)-5-(5-{4-[(1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

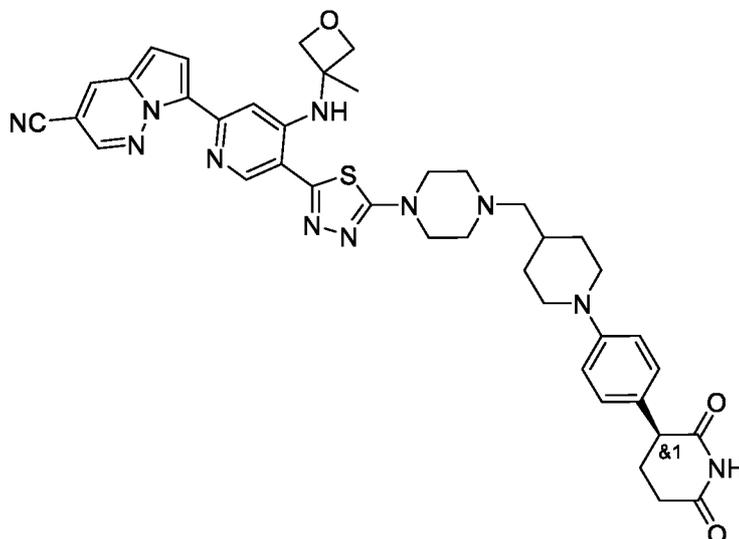
Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АС** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{38}H_{39}N_{13}O_2S$  требуется: 741,3, обнаруж.:  $m/z = 742,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,81 (с, 1H), 8,90–8,83 (м, 2H), 8,68 (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J = 4,7$  Гц,

1H), 6,80 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 5,05 (т,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 4,28 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 3,73 (дд,  $J = 12,2, 4,8$  Гц, 1H), 3,58 (т,  $J = 4,6$  Гц, 4H), 2,79 (т,  $J = 12,4$  Гц, 2H), 2,74–2,66 (м, 1H), 2,55 (д,  $J = 4,4$  Гц, 3H), 2,24 (д,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,22–2,13 (м, 1H), 1,98 (д,  $J = 12,6$  Гц, 1H), 1,80 (т,  $J = 9,0$  Гц, 6H), 1,25 (с, 2H), 1,12 (к,  $J = 12,3$  Гц, 2H).

5

## ПРИМЕР 76



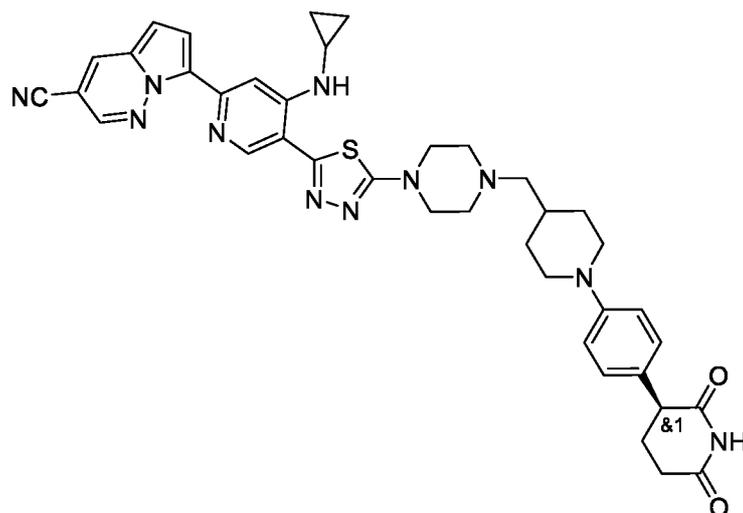
рац-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

10            Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения W** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{40}H_{43}N_{11}O_3S$  требуется: 757,3, обнаруж.:  $m/z = 758,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,89 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 8,60 (с, 1H), 7,91 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,16 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 6,97 (с, 2H),

15            4,79 (д,  $J = 6,2$  Гц, 2H), 4,73 (д,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,72 (д,  $J = 12,2$  Гц, 3H), 3,27 (с, 2H), 3,16 (с, 2H), 2,74 (д,  $J = 15,0$  Гц, 2H), 2,14 (д,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 2,01 (д,  $J = 13,6$  Гц, 2H), 1,86 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 1,80 (с, 3H), 1,37 (д,  $J = 12,4$  Гц, 2H).

## ПРИМЕР 77

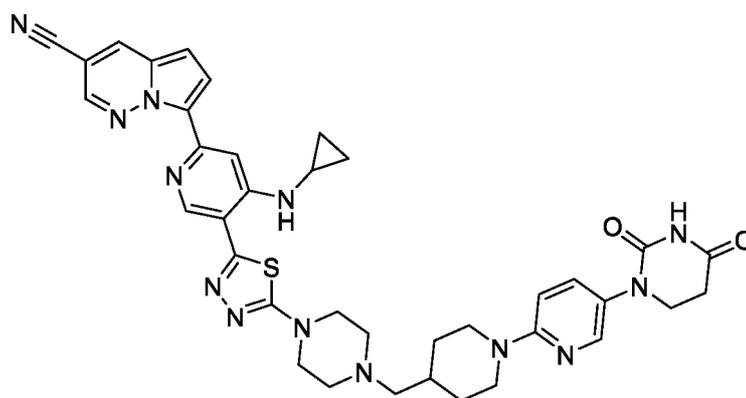


5 рац-7-[4-(циклопропиламино)-5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения Z** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{39}H_{41}N_{11}O_2S$  требуется: 727,3, обнаруж.:  $m/z = 728,3 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 7,98 (д,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 7,23–7,18 (м, 1H), 7,09 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 6,97 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,15 (с, 2H), 2,84 (с, 1H), 2,75 (д,  $J = 16,2$  Гц, 2H), 2,63 (д,  $J = 11,9$  Гц, 1H), 2,14 (д,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 2,01 (д,  $J = 12,6$  Гц, 3H), 1,86 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 1,37 (к,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 1,06 (д,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 0,69 (с, 2H).

## ПРИМЕР 78



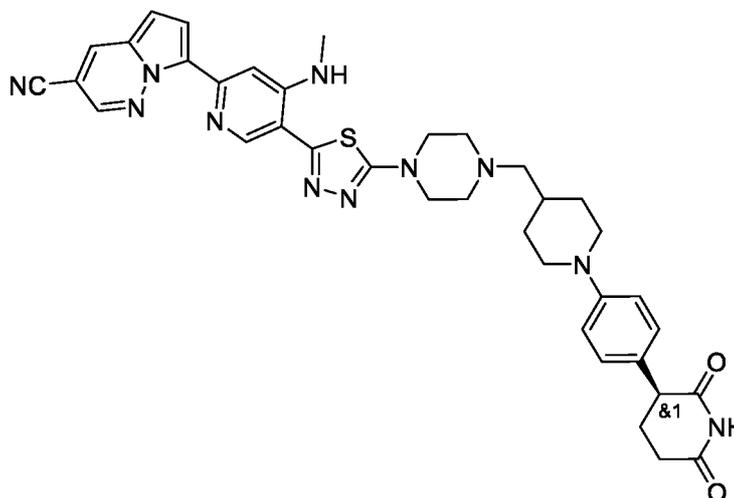
15 7-[4-(циклопропиламино)-5-{5-[4-({1-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил} метил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

20 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения Z** и **НА-19** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{37}H_{39}N_{13}O_2S$  требуется: 729,3, обнаруж.:  $m/z = 730,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,

ДМСО)  $\delta$  10,37 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,59 (д,  $J=$  8,7 Гц, 2H), 8,06 (д,  $J=$  3,2 Гц, 1H), 7,99 (д,  $J=$  4,8 Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=$  9,1 Гц, 1H), 7,21 (д,  $J=$  4,7 Гц, 1H), 6,95 (д,  $J=$  9,1 Гц, 1H), 4,31 (д,  $J=$  13,0 Гц, 2H), 4,09 (с, 4H), 3,70 (т,  $J=$  6,9 Гц, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,94–2,83 (м, 4H), 2,75–2,68 (м, 2H), 2,13 (с, 1H), 1,83 (д,  $J=$  12,6 Гц, 2H), 1,24 (д,  $J=$  11,8 Гц, 2H), 1,07 (д,  $J=$  6,7 Гц, 2H), 0,70 (с, 2H).

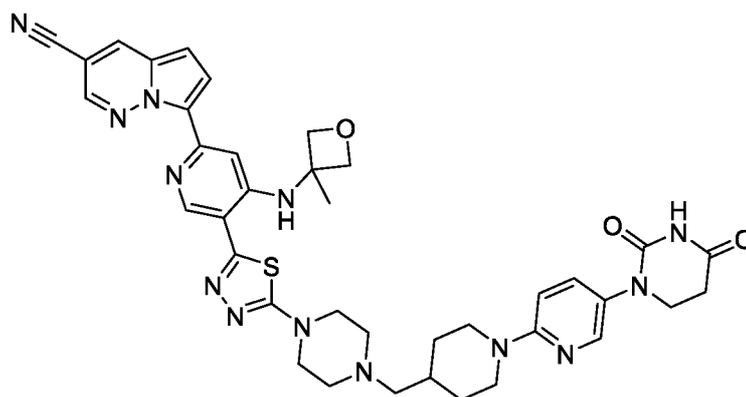
## ПРИМЕР 79



10 рац-7-[5-(5-{4-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения С** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 ЖХМС:  $C_{37}H_{39}N_{11}O_2S$  требуется: 701,3, обнаруж.:  $m/z = 702,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,57 (д,  $J=$  2,7 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,23 (т,  $J=$  3,8 Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=$  7,9 Гц, 2H), 6,96 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,72 (д,  $J=$  12,6 Гц, 4H), 3,28 (с, 3H), 3,19 (т,  $J=$  3,6 Гц, 3H), 3,16 (с, 2H), 2,74 (д,  $J=$  11,3 Гц, 3H), 2,14 (д,  $J=$  12,3 Гц, 1H), 2,01 (с, 2H), 1,86 (д,  $J=$  12,6 Гц, 2H), 1,37 (д,  $J=$  12,5 Гц, 2H).

## ПРИМЕР 80



20

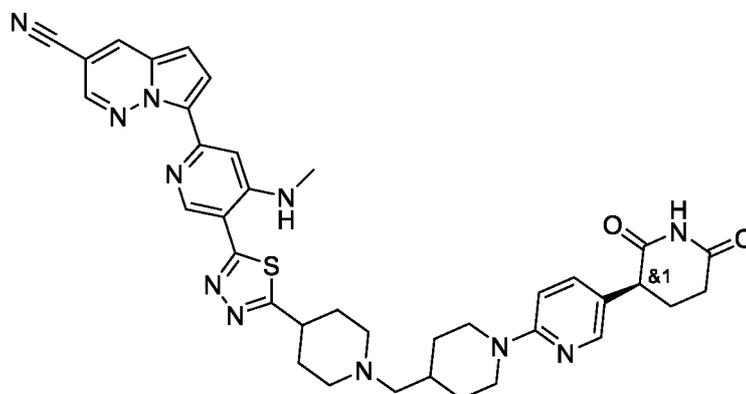
7-(5-{5-[4-({1-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(3-метилоксетан-3-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

5 **W** и **HA-19** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{38}H_{41}N_{13}O_3S$  требуется: 759,3, обнаруж.:  $m/z = 760,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,33 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,83 (д,  $J = 4,0$  Гц, 2H), 8,55 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,85 (д,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 7,47 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,12 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,84 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 4,78 (д,  $J = 6,2$  Гц, 2H), 4,71 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 4,28 (д,  $J = 12,9$  Гц, 2H), 3,69 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 3,56 (с, 4H), 3,29 (с, 1H), 2,81 (т,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 2,70 (т,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 2,54 (с, 2H), 2,23 (д,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 1,80 (д,  $J = 10,7$  Гц, 6H), 1,11 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H).

ПРИМЕР 81



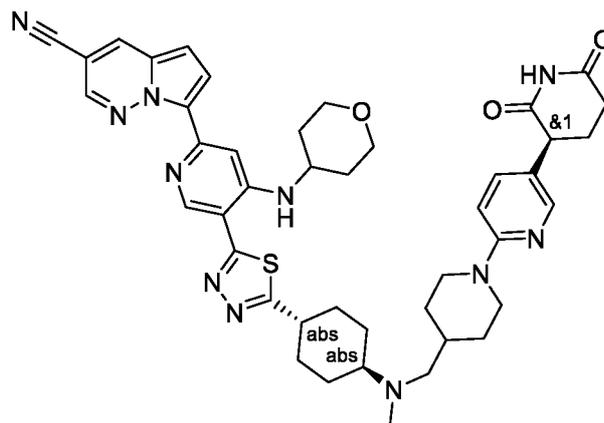
15 рац-7-[5-(5-{1-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперидин-4-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(метиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

**AD** и **HA-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

20 ЖХМС:  $C_{37}H_{39}N_{11}O_2S$  требуется: 701,3, обнаруж.:  $m/z = 702,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,89 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,81 (д,  $J = 24,7$  Гц, 1H), 8,18–7,88 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,35–7,17 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,29 (д,  $J = 13,0$  Гц, 2H), 3,78 (дд,  $J = 60,9, 12,4$  Гц, 4H), 3,26–3,06 (м, 3H), 2,95 (д,  $J = 48,7$  Гц, 1H), 2,72 (д,  $J = 19,1$  Гц, 1H), 2,38 (д,  $J = 13,8$  Гц, 2H), 2,17 (тт,  $J = 29,5, 14,7$  Гц, 2H), 2,05–1,82 (м, 2H), 1,40–1,12 (м, 2H).

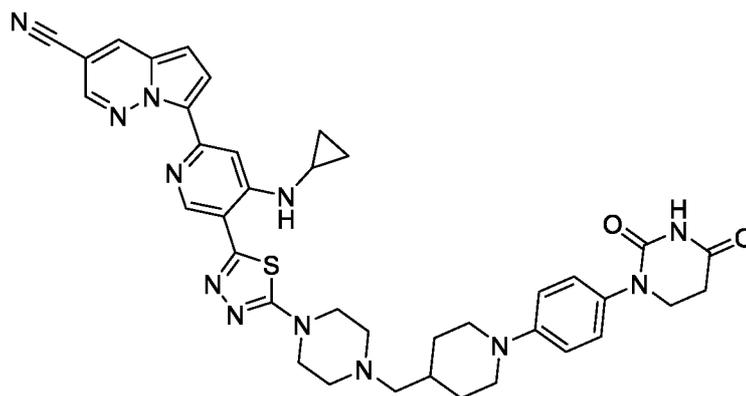
## ПРИМЕР 82



7-[4-[(оксан-4-ил)амино]-5-{5-[(1r,4r)-4-[(1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил) метил](метил)амино} циклогексил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиридин-2-ил} пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АЕ** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 ЖХМС:  $C_{43}H_{49}N_{11}O_3S$  требуется: 799,4, обнаруж.:  $m/z = 800,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,88 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,87–8,72 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,29 (д,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 4,06–3,88 (м, 2H), 3,83 (с, 1H), 3,62 (т,  $J = 11,1$  Гц, 1H), 3,43 (с, 1H), 3,30 (с, 1H), 3,19 (д,  $J = 12,8$  Гц, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,82 (с, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,97 (с, 2H), 1,78 (д,  $J = 25,0$  Гц, 2H), 1,63 (д,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 1,26 (д,  $J = 20,4$  Гц, 2H).

## ПРИМЕР 83

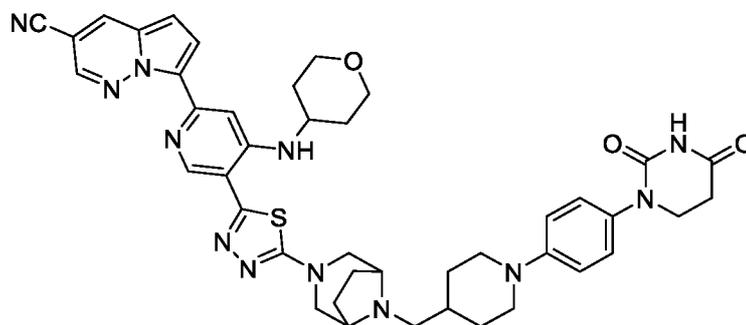


7-[4-(циклопропиламино)-5-{5-[4-({1-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)фенил]пиперидин-4-ил} метил)пиперазин-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил} пиридин-2-ил] пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения Z** и **НА-21** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 ЖХМС:  $C_{38}H_{40}N_{12}O_2S$  требуется: 728,3, обнаруж.:  $m/z = 729,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,28 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,19 (с, 3H), 6,99 (с, 2H), 4,09 (д,  $J = 13,6$  Гц, 2H), 3,71 (дд,  $J = 17,9, 10,6$  Гц,

7H), 3,66 (с, 1H), 3,15 (с, 2H), 2,83 (с, 1H), 2,75 (с, 1H), 2,69 (т,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 2,54 (с, 2H), 2,05 (с, 1H), 1,90 (с, 2H), 1,38 (с, 2H), 1,06 (с, 2H), 0,69 (с, 2H).

## ПРИМЕР 84

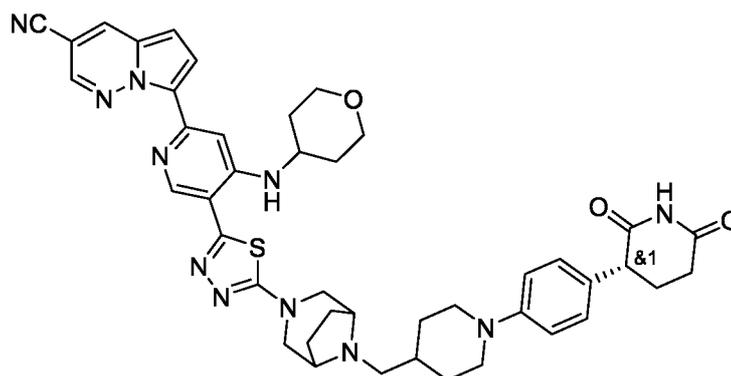


- 5 7-(5-{5-[8-({1-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazinan-1-ил) фенил]пиперидин-4-ил} метил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения F** и **НА-21** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

- 10 ЖХМС:  $C_{42}H_{46}N_{12}O_3S$  требуется: 798,4, обнаруж.:  $m/z = 799,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,27 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,18 (с, 3H), 6,99 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,93 (д,  $J = 9,4$  Гц, 5H), 3,75 (д,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 3,69 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 3,60 (т,  $J = 11,3$  Гц, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,75 (с, 2H), 2,69 (д,  $J = 14,7$  Гц, 1H), 2,69 (с, 2H), 2,54 (с, 8H), 2,28 (с, 2H), 2,11 (д,  $J = 13,4$  Гц, 3H), 2,01 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 1,95
- 15 (с, 4H), 1,60 (с, 2H), 1,41 (с, 2H).

## ПРИМЕР 85



- рац-7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил]пиперидин-4-ил} метил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил
- 20

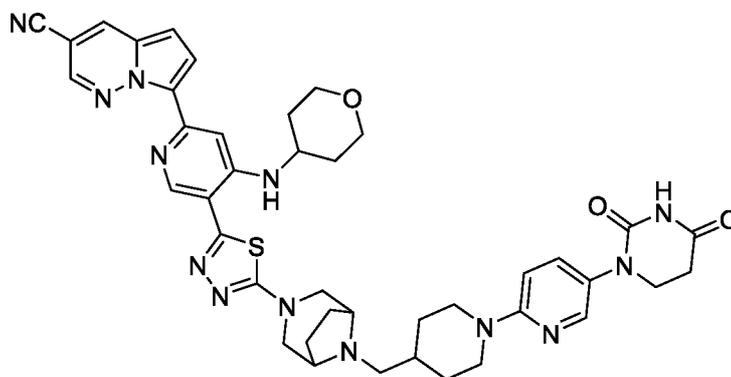
Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения F** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{43}H_{47}N_{11}O_3S$  требуется: 797,4, обнаруж.:  $m/z = 798,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,79 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,20

(с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,20 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 6,97 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,94 (д,  $J = 11,5$  Гц, 4H), 3,84 (д,  $J = 13,3$  Гц, 2H), 3,75 (д,  $J = 11,5$  Гц, 3H), 3,05 (с, 2H), 2,75 (с, 2H), 2,30 (с, 2H), 2,12 (д,  $J = 13,9$  Гц, 3H), 2,02 (д,  $J = 10,8$  Гц, 4H), 1,93 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 1,61 (к,  $J = 11,4$  Гц, 2H), 1,41 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H).

5

## ПРИМЕР 86



7-(5-{5-[8-({1-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)]пиперидин-2-ил} метил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил

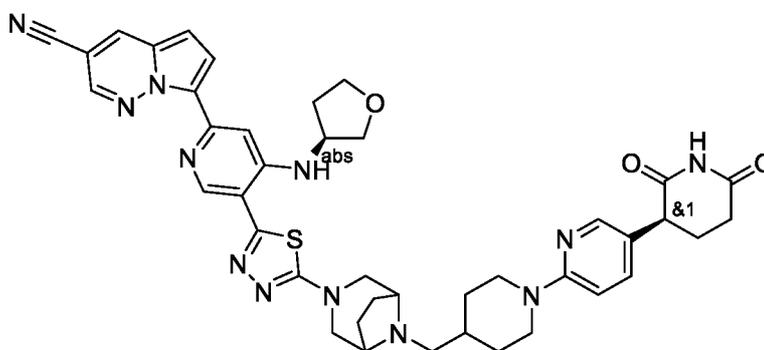
10 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

**F** и **НА-19** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{41}H_{45}N_{13}O_3S$  требуется: 799,3, обнаруж.:  $m/z = 800,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,39 (д,  $J = 15,5$  Гц, 1H), 9,77 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,96 (д,  $J = 13,5$  Гц, 1H), 8,86 (д,  $J = 11,0$  Гц, 1H), 8,63 (д,  $J = 14,2$  Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (д,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,55 (д,  $J = 11,1$  Гц, 1H), 7,21 (д,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J = 10,7$  Гц, 1H), 4,35 (д,  $J = 12,9$  Гц, 3H), 4,26 (с, 3H), 3,95 (д,  $J = 11,6$  Гц, 6H), 3,04 (с, 2H), 2,92 (д,  $J = 12,9$  Гц, 4H), 2,74 (т,  $J = 8,1$  Гц, 3H), 2,32–2,28 (м, 3H), 2,12 (д,  $J = 15,0$  Гц, 7H), 2,03 (с, 2H), 1,90 (д,  $J = 13,4$  Гц, 4H), 1,62 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

15

## ПРИМЕР 87



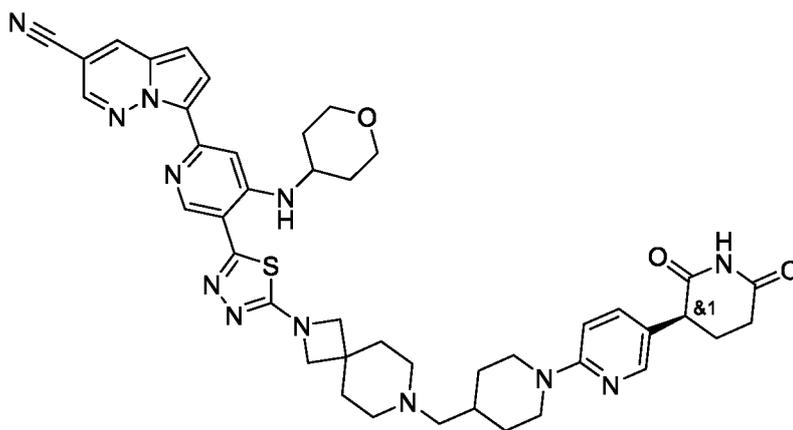
20

7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил) метил]-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(3S)-оксолан-3-ил]амино} пиридин-2-ил) пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** АФ и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{41}H_{44}N_{12}O_3S$  требуется: 784,3, обнаруж.:  $m/z = 785,8 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,87 (с, 1H), 9,91 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 9,14 (д,  $J = 44,6$  Гц, 3H), 8,93 (д,  $J = 1,9$  Гц, 2H), 8,83 (д,  $J = 2,2$  Гц, 2H), 8,60 (д,  $J = 5,6$  Гц, 3H), 8,32–8,09 (м, 2H), 7,96 (к,  $J = 3,7, 2,9$  Гц, 3H), 7,20 (д,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,51 (с, 3H), 4,38–4,13 (м, 7H), 4,13–3,69 (м, 18H), 3,69–3,54 (м, 4H), 3,00 (д,  $J = 28,8$  Гц, 4H), 2,80–2,64 (м, 2H), 2,35–2,18 (м, 3H), 1,98 (дд,  $J = 12,6, 9,1$  Гц, 7H).

#### ПРИМЕР 88



10

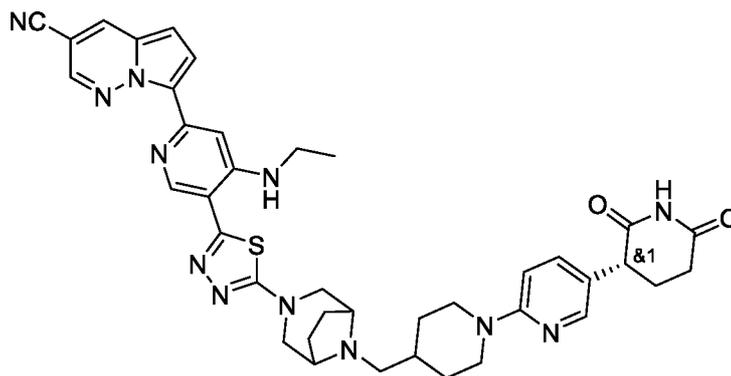
рац-7-[5-(5-{7-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

15 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** АГ и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{43}H_{48}N_{12}O_3S$  требуется: 812,4, обнаруж.:  $m/z = 814,0 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,82 (с, 1H), 8,85 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,78 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,65 (д,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,84 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,13–3,83 (м, 4H), 3,74 (дд,  $J = 12,1, 4,9$  Гц, 1H), 3,61 (т,  $J = 10,9$  Гц, 1H), 3,50 (с, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,69 (с, 2H), 2,30–2,18 (м, 2H), 2,13 (д,  $J = 13,1$  Гц, 2H), 2,07–1,94 (м, 2H), 1,92 (с, 2H), 1,84–1,65 (м, 2H), 1,57 (д,  $J = 10,3$  Гц, 2H).

20

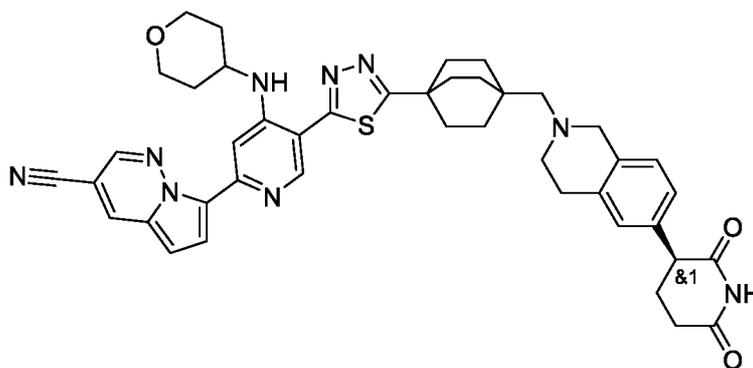
## ПРИМЕР 89



5 **рац-7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(этиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АН** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 ЖХМС: C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S требуется: 742,3, обнаруж.: m/z = 743,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,89 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,84 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,93 (дд, J = 13,4, 2,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,23 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,33 (д, J = 13,0 Гц, 2H), 4,26 (с, 1H), 4,13 (д, J = 13,0 Гц, 2H), 3,90 (д, J = 12,6 Гц, 2H), 3,63–3,57 (м, 2H), 3,02 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,70 (ддд, J = 17,7, 12,6, 5,3 Гц, 1H), 2,29 (с, 1H), 2,26 (д, J = 13,6 Гц, 3H), 2,00 (к, J = 12,2, 9,5 Гц, 5H), 1,36 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,33 (с, 1H).

## ПРИМЕР 90



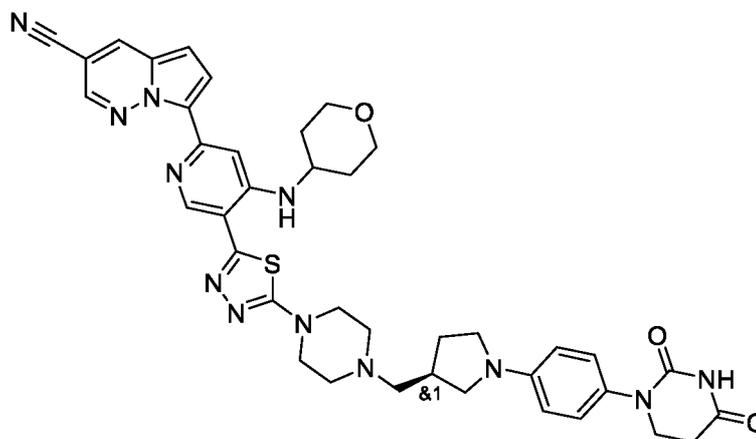
15

**рац-7-(5-{5-[4-({6-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидизохинолин-2-ил}метил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил**

20 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения D** и **НА-5** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 ЖХМС: C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 767,3, обнаруж.: m/z = 768,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,85 (с, 1H), 9,25 (с, 2H), 8,92 (с, 1H), 8,83 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,94 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,23–7,13 (м, 4H), 4,56 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 15,6, 6,8 Гц, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,94 (дт, J = 11,7, 3,9 Гц, 2H), 3,86 (дд, J = 11,8, 4,9 Гц, 1H),

3,74–3,68 (м, 1H), 3,65–3,57 (м, 2H), 3,50 (с, 1H), 3,21 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 3,13–3,06 (м, 2H), 2,69 (ддд,  $J = 17,3, 12,0, 5,3$  Гц, 1H), 2,21 (тд,  $J = 11,8, 5,9$  Гц, 1H), 2,15–1,97 (м, 10H), 1,83–1,75 (м, 7H), 1,68–1,57 (м, 2H).

## ПРИМЕР 91



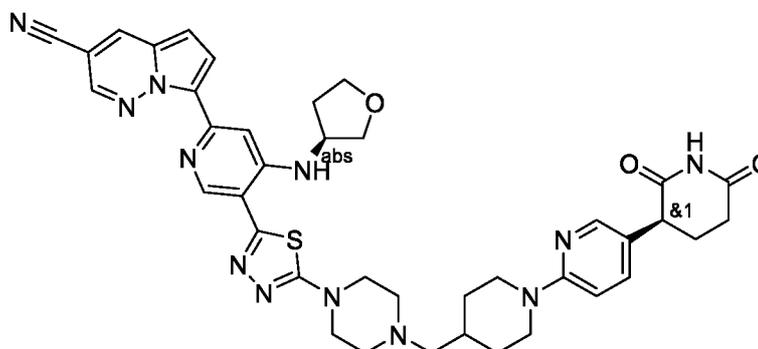
5

рац-7-[5-[5-(4-[(3R)-1-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)фенил]пирролидин-3-ил]метил]пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

10 **А** и **НА-26** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{39}H_{42}N_{12}O_3S$  требуется: 758,3, обнаруж.:  $m/z = 759,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,22 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,83 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,19 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 6,55 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 4,15 (с, 3H), 4,03 (с, 10H), 3,93 (дт,  $J = 11,9, 3,9$  Гц, 3H), 3,70–3,56 (м, 6H), 3,05 (т,  $J =$   
15 8,5 Гц, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,68 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 2,25 (с, 1H), 2,14–2,05 (м, 4H), 1,80 (с, 1H), 1,59 (д,  $J = 11,1$  Гц, 3H).

## ПРИМЕР 92

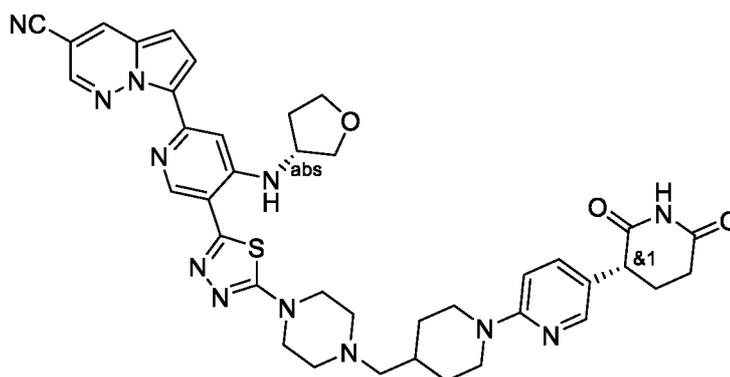


7-[5-(5-[4-[(1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-4-[(3S)-оксолан-3-ил]амино}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АI** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС: C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 758,3, обнаруж.: m/z = 759,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,94–8,86 (м, 1H), 8,80 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,04–7,79 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,16 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,31 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 4,25–4,02 (м, 3H), 4,02–3,81 (м, 2H), 3,76 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 3,66 (д, J = 10,8 Гц, 3H), 3,15 (с, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,74–2,61 (м, 1H), 2,41–2,33 (м, 1H), 2,25–2,04 (м, 2H), 1,97 (д, J = 19,9 Гц, 2H), 1,84 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 1,26 (д, J = 9,8 Гц, 2H).

## ПРИМЕР 93



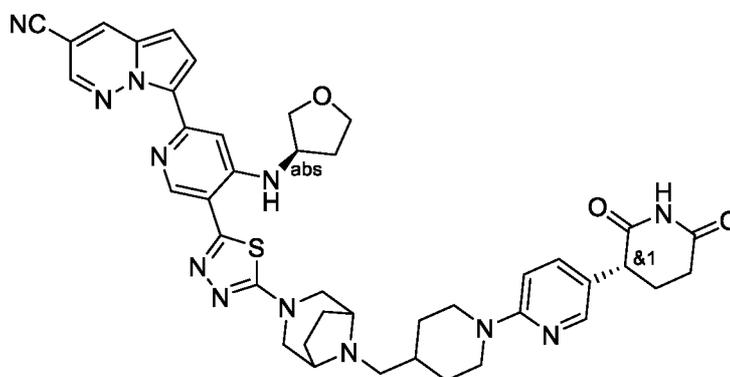
7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(3R)-оксолан-3-ил]амино} пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АJ** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС: C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 758,3, обнаруж.: m/z = 759,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,89 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,20 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,31 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 4,12 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 4,05 (дд, J = 9,5, 5,4 Гц, 1H), 3,97–3,91 (м, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,93–3,83 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,81 (дд, J = 23,4, 7,1 Гц, 1H), 3,72–3,65 (м, 2H), 3,27 (д, J = 11,5 Гц, 3H), 3,13 (с, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,71 (тд, J = 13,5, 12,1, 6,4 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,96 (с, 5H).

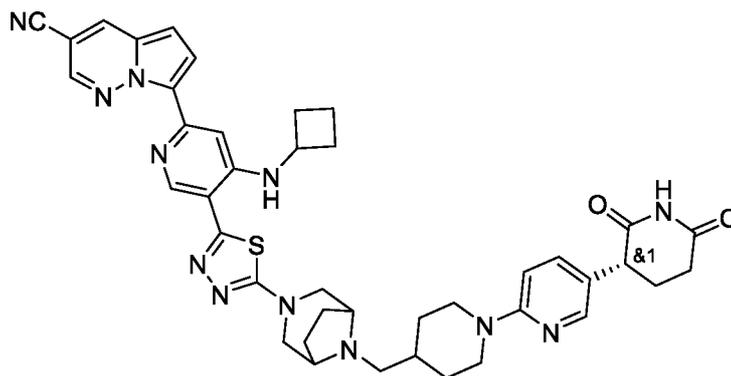
20

## ПРИМЕР 94





## ПРИМЕР 96

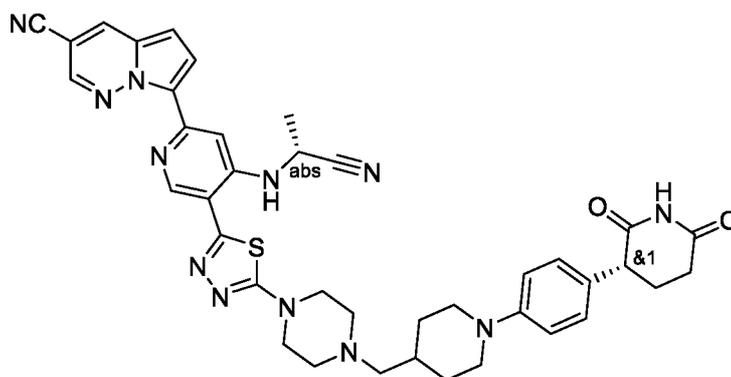


5 рац-7-[4-(циклобутиламино)-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АМ** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{41}H_{44}N_{12}O_2S$  требуется: 768,3, обнаруж.:  $m/z = 769,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,90 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,58 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 4,33 (д,  $J = 13,0$  Гц, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,92 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,62 (с, 2H), 2,52 (с, 5H), 2,27 (с, 4H), 2,07 (д,  $J = 10,3$  Гц, 3H), 2,01 (д,  $J = 10,3$  Гц, 6H), 1,92 (г,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,25 (с, 2H).

## ПРИМЕР 97



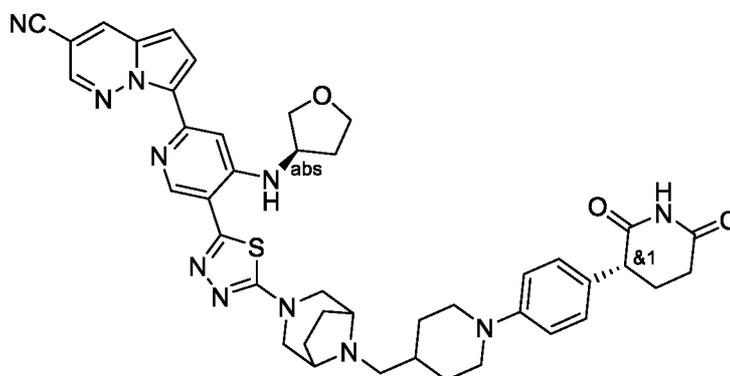
15 7-(4-{{(1R)-1-цианоэтил}амино}-5-(5-{4-[(1-{4-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил} пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АС** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

20 ЖХМС:  $C_{39}H_{40}N_{12}O_2S$  требуется: 740,3, обнаруж.:  $m/z = 741,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,82 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,93 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,73 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,93 (д,  $J = 36,0$  Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,09 (с, 3H), 5,15 (с, 1H), 4,13 (д,  $J = 14,1$  Гц, 2H), 3,79 (д,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 3,29 (д,  $J = 10,9$  Гц, 3H), 3,17 (с,

2H), 2,48 (с, 2H), 2,25–2,07 (м, 1H), 2,03 (дт,  $J = 13,4, 4,8$  Гц, 1H), 1,80 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H), 1,47 (с, 3H).

### ПРИМЕР 98

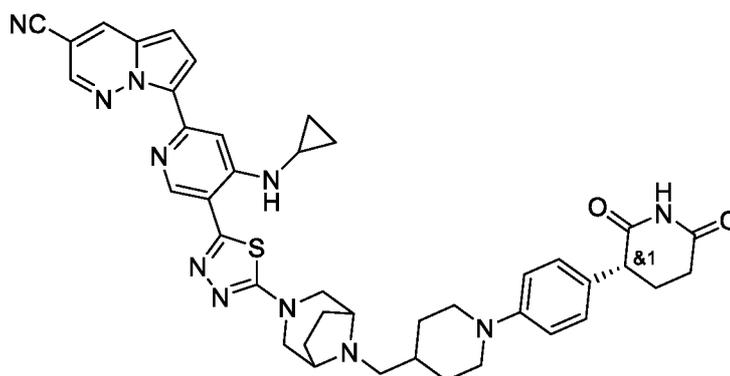


- 5 7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-  
диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[[3R]-оксолан-3-  
ил]амино}пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АК** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

- 10 ЖХМС:  $C_{42}H_{45}N_{11}O_3S$  требуется: 783,3, обнаруж.:  $m/z = 784,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,86 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 9,00–8,96 (м, 1H), 8,87 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,60 (д,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,24 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,16 (с, 4H), 4,59 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,15 (д,  $J = 12,9$  Гц, 1H), 4,04 (дд,  $J = 9,5, 5,3$  Гц, 1H), 3,93 (тд,  $J = 13,6, 11,4, 7,8$  Гц, 2H), 3,89–3,77 (м, 2H), 3,72 (д,  $J = 11,9$  Гц, 2H), 3,05 (с, 1H), 2,85 (с, 1H), 2,72–2,62 (м, 1H),  
15 2,51 (с, 1H), 2,48 (с, 1H), 2,30 (с, 1H), 2,21–2,14 (м, 2H), 2,09–1,94 (м, 6H), 1,71 (с, 1H), 1,51 (с, 2H), 1,25 (с, 1H).

### ПРИМЕР 99

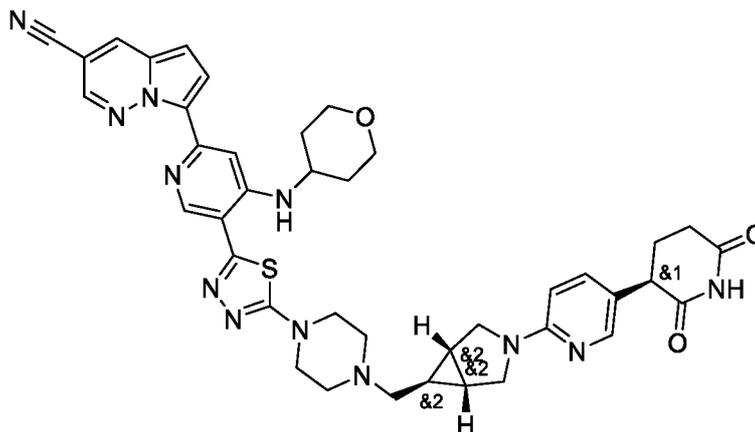


- 10 рац-7-[4-(циклопропиламино)-5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-  
ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-  
тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АЛ** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС: C<sub>41</sub>H<sub>43</sub>N<sub>11</sub>O<sub>2</sub>S требуется: 753,3, обнаруж.: m/z = 754,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,82 (д, J = 17,4 Гц, 2H), 10,47 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,22 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,12 (с, 4H), 6,99 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,90 (д, J = 12,6 Гц, 3H), 3,74 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,04 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,86 (с, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,69–2,61 (м, 1H), 2,29 (д, J = 11,3 Гц, 2H), 2,21–2,13 (м, 2H), 2,06–1,98 (м, 7H), 1,85 (с, 1H), 1,46 (с, 4H), 1,25 (с, 4H), 1,08 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,87 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 0,72 (с, 3H).

## ПРИМЕР 100

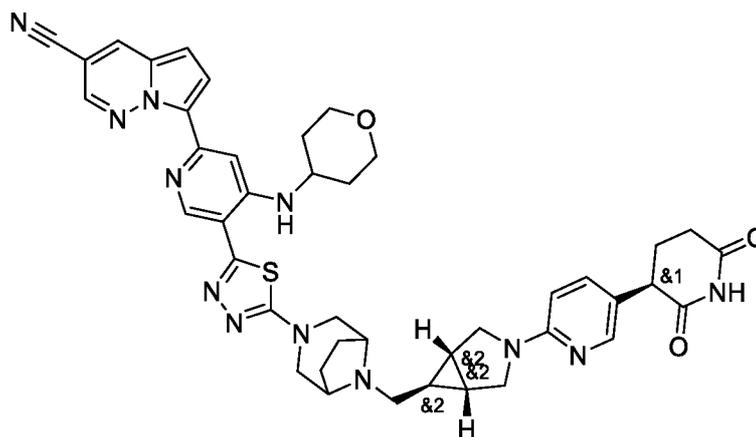


10 7-{5-[5-(4-{{(1RS&,5SR&,6RS&)-3-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]метил}пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения А и НА-27 восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

15 ЖХМС: C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 770,3, обнаруж.: m/z = 771,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,93 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,98–8,93 (м, 1H), 8,85 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,00 (дд, J = 11,9, 4,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,22 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,17 (с, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,94 (дт, J = 11,9, 3,9 Гц, 2H), 3,83 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,61 (т, J = 10,7 Гц, 4H), 3,33 (с, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,23 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 2,76–2,65 (м, 1H), 2,34–2,22 (м, 1H), 2,11 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,66–1,55 (м, 2H), 1,12 (с, 1H).

## ПРИМЕР 101



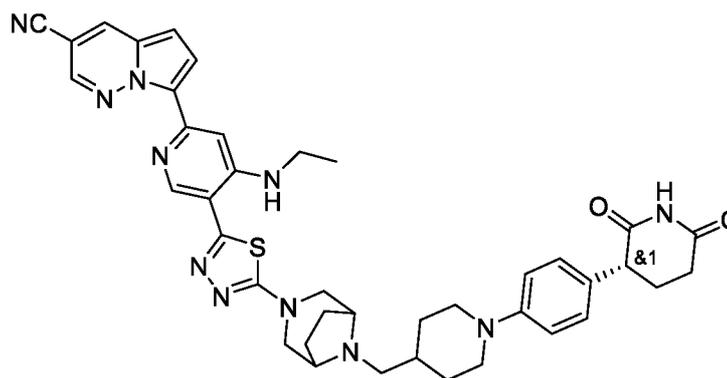
7-**{5-[5-(8-**{(1RS&,5SR&,6RS&)-3-**{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил** метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил} пирроло[1,2-**b**]пиридазин-3-карбонитрил****

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **Г** и **НА-27** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{42}H_{44}N_{12}O_3S$  требуется: 796,3, обнаруж.:  $m/z = 797,3 [M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,92 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,95 (т,  $J = 3,3$  Гц, 1H), 8,85 (т,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,61 (д,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 8,19 (д,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 7,99 (т,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 7,92 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,21 (т,  $J = 4,3$  Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,06 (с, 1H), 4,01–3,76 (м, 6H), 3,61 (т,  $J = 11,7$  Гц, 4H), 3,13 (с, 1H), 2,76–2,66 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,11 (д,  $J = 12,6$  Гц, 3H), 2,03 (с, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,99 (дд,  $J = 13,5, 9,1$  Гц, 1H), 1,66–1,58 (м, 2H), 1,14 (с, 1H).

15

## ПРИМЕР 102



рац-7-**{5-(5-**{8-[(1-**{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил} пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(этиламино)пиридин-2-ил} пирроло[1,2-**b**]пиридазин-3-карбонитрил******

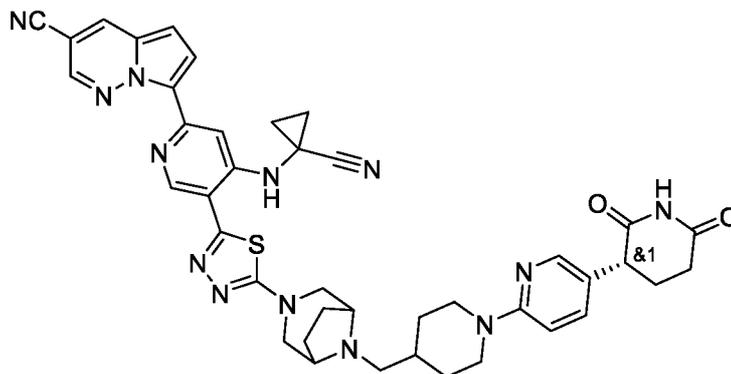
Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **АН** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{40}H_{43}N_{11}O_2S$  требуется: 741,3, обнаруж.:  $m/z = 742,3 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,80 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,59 (д,  $J = 9,4$  Гц, 1H), 8,06

20

(с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,22 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,97 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,94 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 3,83 (д,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 3,79–3,72 (м, 3H), 3,06 (с, 2H), 2,75 (с, 2H), 2,71–2,60 (м, 1H), 2,30 (с, 2H), 2,23–2,10 (м, 1H), 2,08 (с, 1H), 2,02 (дк,  $J = 8,4, 5,1$  Гц, 3H), 1,93 (д,  $J = 12,1$  Гц, 2H), 1,41 (д,  $J = 11,7$  Гц, 2H), 1,35 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,25 (с, 1H).

## ПРИМЕР 103

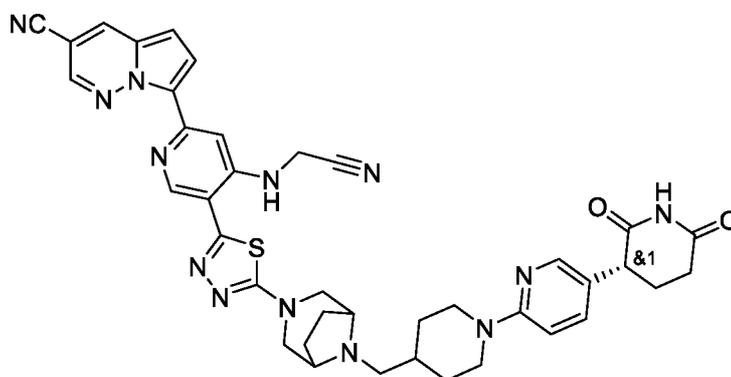


рац-7-{4-[(1-цианоциклопропил)амино]-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения **АН** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{41}H_{41}N_{13}O_2S$  требуется: 779,3, обнаруж.:  $m/z = 780,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,92 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,90 (дд,  $J = 18,0, 2,3$  Гц, 2H), 8,87 (с, 1H), 8,69 (д,  $J = 11,2$  Гц, 1H), 7,99–7,91 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,19 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,33 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 4,26 (д,  $J = 4,3$  Гц, 2H), 4,06 (д,  $J = 12,9$  Гц, 1H), 3,90 (д,  $J = 12,1$  Гц, 3H), 3,11 (с, 2H), 3,05–2,99 (м, 2H), 2,76–2,65 (м, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,31–2,22 (м, 5H), 2,00 (тд,  $J = 13,3, 11,5, 6,3$  Гц, 5H), 1,91 (к,  $J = 5,4, 4,9$  Гц, 2H), 1,52 (к,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 1,36 (д,  $J = 12,1$  Гц, 2H), 1,25 (с, 2H).

20

## ПРИМЕР 104



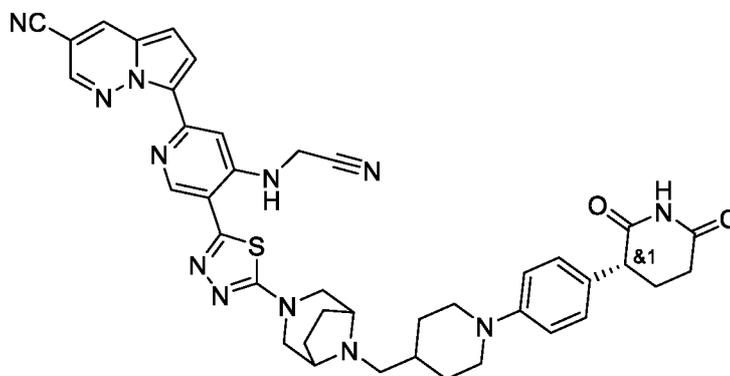
рац-7-{4-[(цианометил)амино]-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

5 **АО** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{39}H_{39}N_{13}O_2S$  требуется: 753,3, обнаруж.:  $m/z = 754,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,86 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,90 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,73–8,65 (м, 2H), 8,32 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,91 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 7,18 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,74 (д,  $J = 6,1$  Гц, 2H), 4,32 (д,  $J = 13,3$  Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,94 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 3,82 (д,  $J = 13,1$  Гц, 2H), 3,04 (с, 2H),  
10 2,69 (д,  $J = 13,2$  Гц, 1H), 2,28 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,14 (с, 1H), 2,04 (д,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 1,99 (с, 2H), 1,91 (д,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 1,30 (с, 2H), 1,25 (с, 2H).

#### ПРИМЕР 105



рац-7-{4-[(цианометил)амино]-5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

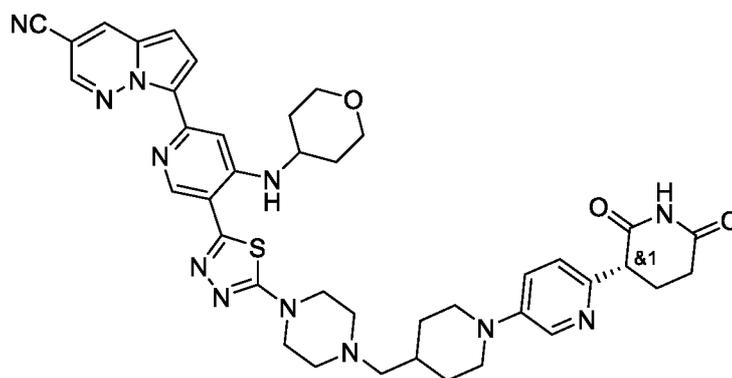
15

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **АО** и **НА-7** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{40}H_{40}N_{12}O_2S$  требуется: 752,3, обнаруж.:  $m/z = 753,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,79 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,17 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 6,96 (с, 2H), 4,73 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 4,26 (с, 3H), 3,93 (д,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 2,72 (с, 4H), 2,30 (д,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 2,08 (с, 7H), 2,03 (с, 4H), 1,92 (д,  $J = 11,0$  Гц, 2H), 1,40 (с, 2H), 1,25 (с, 5H).

20

#### ПРИМЕР 106

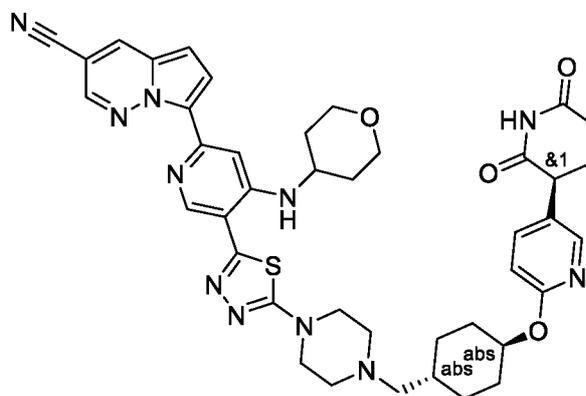


рац-7-[5-(5-{4-[(1-{6-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-3-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

5 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-28** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{40}H_{44}N_{12}O_3S$  требуется: 772,3, обнаруж.:  $m/z = 773,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,06 (с, 1H), 11,01 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,88 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,57 (с, 2H), 7,25 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,13 (д,  $J = 13,9$  Гц, 4H), 3,98–3,85 (м, 5H), 3,83–3,73 (м, 1H), 3,72–3,58 (м, 4H), 2,88 (д,  $J = 11,4$  Гц, 2H), 2,61 (д,  $J = 4,2$  Гц, 1H), 2,34 (с, 1H), 2,12 (дт,  $J = 19,0, 6,9$  Гц, 4H), 2,01 (дд,  $J = 18,3, 10,1$  Гц, 2H), 1,77 (д,  $J = 12,6$  Гц, 1H), 1,64 (тт,  $J = 10,4, 5,4$  Гц, 2H), 1,46 (д,  $J = 12,9$  Гц, 1H), 1,37 (с, 2H), 1,25 (с, 6H), 0,87 (т,  $J = 6,7$  Гц, 1H).

#### ПРИМЕР 107



15

7-{4-[(оксан-4-ил)амино]-5-[5-(4-{[(1*r*,4*r*)-4-({5-[(3*RS*)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}окси)циклогексил)метил}пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиридин-2-ил}пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

20 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-29** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{41}H_{45}N_{11}O_4S$  требуется: 787,3, обнаруж.:  $m/z = 788,3 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,87 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,83 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,00 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58 (дд,  $J = 8,6, 2,5$  Гц, 1H), 7,18 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 6,75 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4,95 (т,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 4,13 (д,  $J = 13,3$  Гц, 2H), 3,97–3,91 (м,



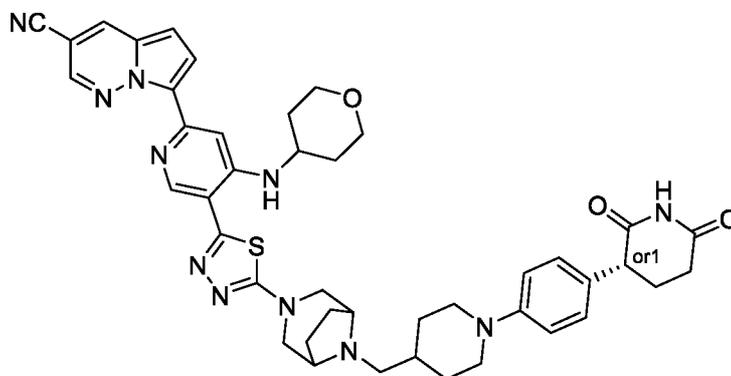
7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-  
 5 диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-  
 2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

5 **F** и **НА-30** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС: C<sub>43</sub>H<sub>47</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 797,4, обнаруж.: m/z = 798,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  
 ДМСО) δ 10,81 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,60 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 8,17  
 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,23 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 7,08 (с, 3H), 4,27 (с, 2H), 4,12 (д, J  
 = 12,7 Гц, 2H), 3,93 (тд, J = 10,7, 9,5, 5,2 Гц, 4H), 3,79 (с, 1H), 3,73 (д, J = 12,0 Гц, 3H), 3,61  
 10 (т, J = 10,8 Гц, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,72–2,61 (м, 1H), 2,32–2,26 (м, 2H), 2,14 (дд, J  
 = 27,7, 11,7 Гц, 5H), 2,07–1,98 (м, 4H), 1,69–1,58 (м, 2H), 1,25 (с, 3H).

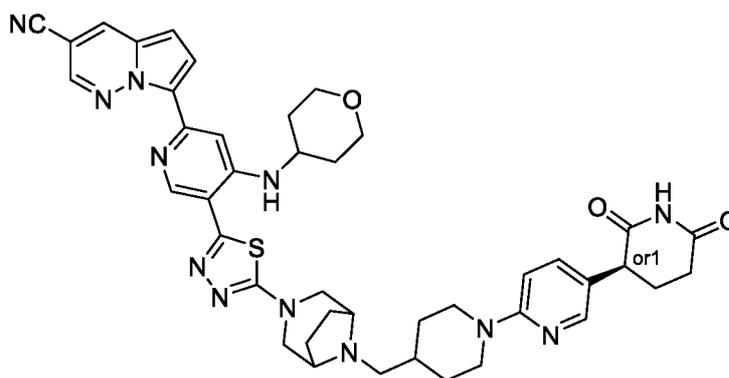
ПРИМЕР 110



7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-  
 15 диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-  
 2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**  
**F** и **НА-30** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС: C<sub>43</sub>H<sub>47</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 797,4, обнаруж.: m/z = 798,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  
 20 ДМСО) δ 10,82 (с, 1H), 8,99 (с, 0H), 8,88 (д, J = 2,2 Гц, 0H), 8,61 (д, J = 10,0 Гц, 0H), 8,14  
 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 5,0 Гц, 0H), 7,15 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,12 (д, J  
 = 13,0 Гц, 1H), 3,98–3,90 (м, 2H), 3,79 (с, 1H), 3,73 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,61 (т, J = 10,9 Гц,  
 1H), 3,05 (с, 1H), 2,82 (с, 1H), 2,30 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 2,11 (д, J =  
 13,4 Гц, 1H), 2,04 (дд, J = 10,1, 5,3 Гц, 1H), 2,04–1,98 (м, 1H), 1,63 (тт, J = 10,3, 5,9 Гц, 1H),  
 25 1,52 (с, 1H).

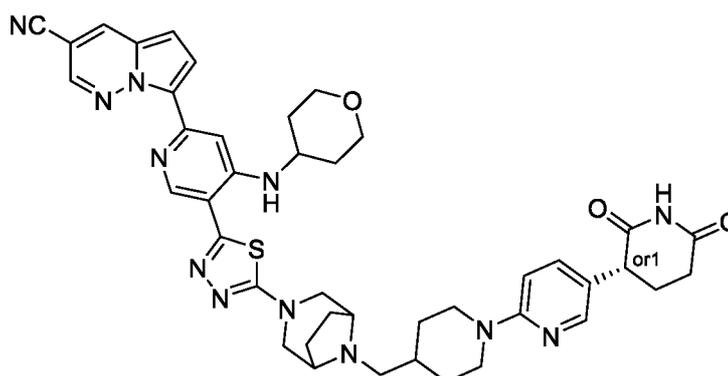


## ПРИМЕР 111

7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения F** и **НА-1** путем восстановительного аминирования с использованием общего способа В с последующей хиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС:  $C_{42}H_{46}N_{12}O_3S$  требуется: 798,4, обнаруж.:  $m/z = 799,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,81 (с, 1H), 8,85 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,77 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,69 (д,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,37 (дд,  $J = 8,7, 2,5$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,29 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 3,93 (дд,  $J = 9,7, 6,1$  Гц, 2H), 3,87 (с, 1H), 3,73 (дд,  $J = 12,2, 4,9$  Гц, 1H), 3,61 (т,  $J = 10,9$  Гц, 2H), 3,54 (д,  $J = 11,7$  Гц, 2H), 3,39 (д,  $J = 11,2$  Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,79 (т,  $J = 12,4$  Гц, 2H), 2,69 (тд,  $J = 12,2, 6,1$  Гц, 1H), 2,28 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,24–2,07 (м, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,87 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 1,72 (с, 1H), 1,59 (ддд,  $J = 22,8, 12,8, 7,1$  Гц, 3H), 1,15 (т,  $J = 12,3$  Гц, 2H).

## ПРИМЕР 112

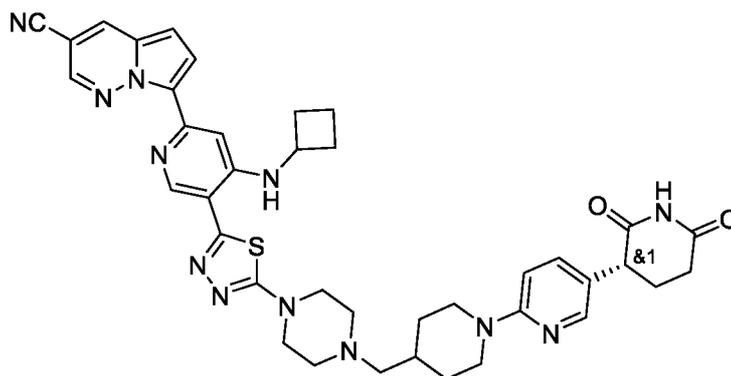


7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения F** и **НА-1** путем восстановительного аминирования с использованием общего способа В с последующей хиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС:

$C_{42}H_{46}N_{12}O_3S$  требуется: 798,4, обнаруж.:  $m/z = 799,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,81 (с, 1H), 8,85 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,77 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,68 (д,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,95 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 7,37 (дд,  $J = 8,9, 2,5$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,29 (д,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 3,94 (дт,  $J =$   
 5 11,8, 3,9 Гц, 2H), 3,73 (дд,  $J = 12,1, 4,9$  Гц, 1H), 3,65–3,56 (м, 2H), 3,53 (д,  $J = 11,2$  Гц, 2H), 3,39 (д,  $J = 11,1$  Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,79 (т,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 2,74–2,66 (м, 1H), 2,28 (д,  $J =$   
 7,0 Гц, 2H), 2,24–2,12 (м, 2H), 2,11 (с, 1H), 1,96 (с, 2H), 1,87 (д,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 1,72 (с, 1H), 1,59 (ддд,  $J = 23,4, 12,8, 7,1$  Гц, 3H), 1,16 (д,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 1,11 (д,  $J = 11,5$  Гц, 1H).

## ПРИМЕР 113

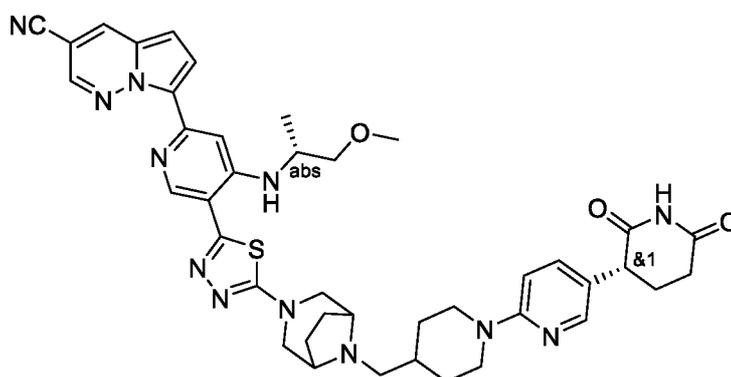


10

рац-7-[4-(циклобутиламино)-5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**  
 15 **АР** и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 ЖХМС:  $C_{39}H_{42}N_{12}O_2S$  требуется: 742,3, обнаруж.:  $m/z = 743,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,90 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,07–7,97 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,28–7,19 (м, 1H), 4,31 (д,  $J = 13,6$  Гц, 4H), 4,15–4,09 (м, 3H), 3,86 (д,  $J =$   
 14,0 Гц, 4H), 3,69 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,13 (с, 2H), 3,06 (с, 4H), 2,76–2,59 (м, 1H), 2,65–2,56  
 20 (м, 3H), 2,29–2,21 (м, 3H), 2,08 (т,  $J = 9,6$  Гц, 2H), 2,02–1,86 (м, 7H), 1,31 (д,  $J =$   
 12,3 Гц, 3H).

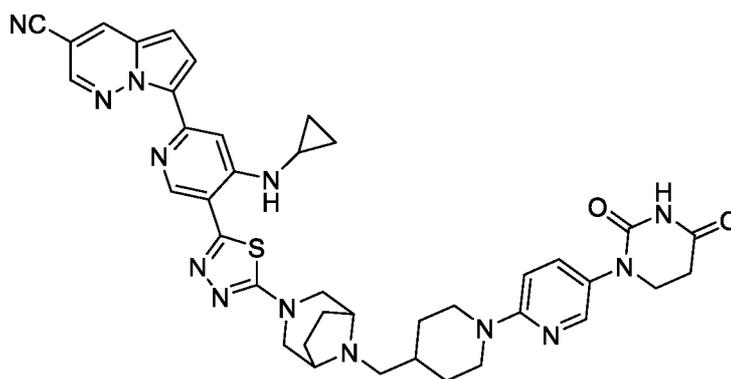
## ПРИМЕР 114



7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3RS)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(2R)-1-метоксипропан-2-ил]амино}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** AQ и **НА-1** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС: C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 786,4, обнаруж.: m/z = 787,5 [M+H]<sup>+</sup>

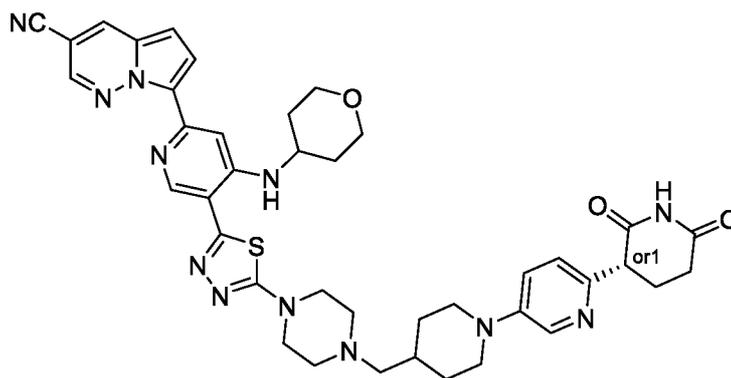
#### ПРИМЕР 115



7-[4-(циклопропиламино)-5-{5-[8-((1-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** AL и **НА-19** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС: C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>N<sub>13</sub>O<sub>2</sub>S требуется: 755,3, обнаруж.: m/z = 756,5 [M+H]<sup>+</sup>

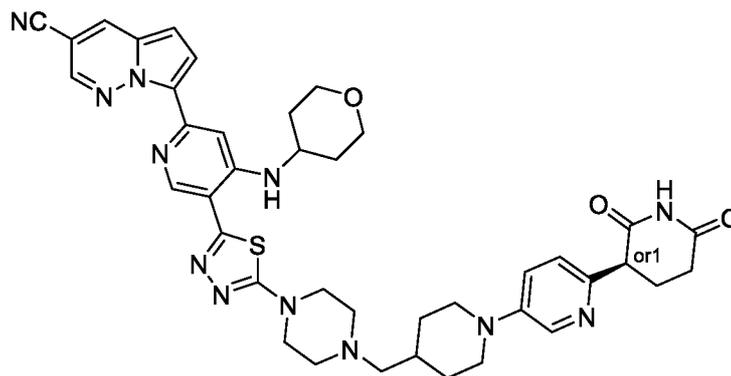
#### ПРИМЕР 116



7-[5-(5-{4-[(1-{6-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-3-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** A и **НА-28** путем восстановительного аминирования с использованием общего способа В с последующей хиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения.  
ЖХМС: C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 772,3, обнаруж.: m/z = 773,4 [M+H]<sup>+</sup>

## ПРИМЕР 117



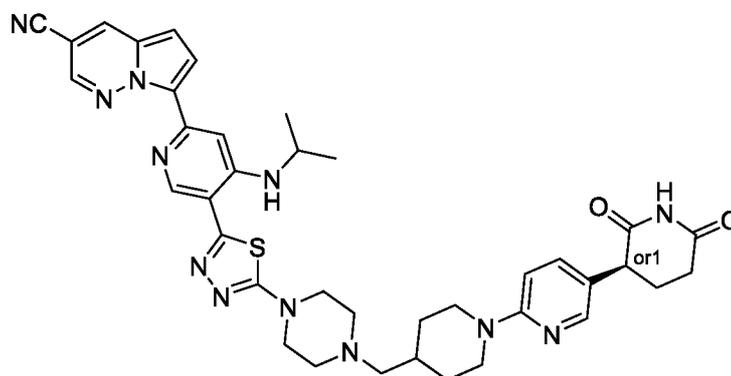
7-[5-(5-{4-[(1-{6-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-3-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения А** и **НА-28** путем восстановительного аминирования с использованием общего способа В с последующей хиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХМС:  $C_{40}H_{44}N_{12}O_3S$  требуется: 772,3, обнаруж.:  $m/z = 773,3 [M+H]^+$

10

## ПРИМЕР 118



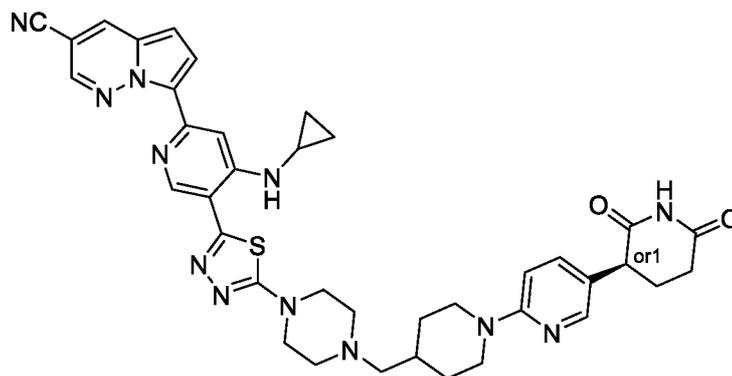
7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(пропан-2-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения В** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{38}H_{42}N_{12}O_2S$  требуется: 730,3, обнаруж.:  $m/z = 731,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,89 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,21 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 4,31 (д,  $J = 13,0$  Гц, 2H), 4,12 (д,  $J = 13,7$  Гц, 3H), 3,81 (с, 4H), 3,68 (д,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,13 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,72–2,65 (м, 1H), 2,28–2,19 (м, 3H), 1,98 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 1,93 (с, 2H), 1,38 (д,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,29 (с, 2H), 0,08 (с, 1H).

20

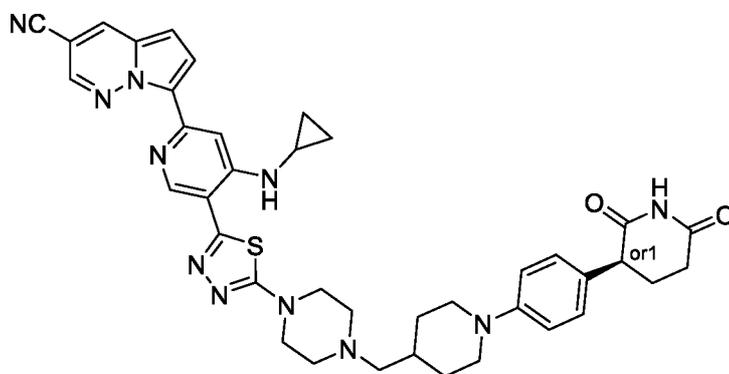
## ПРИМЕР 119



7-[4-(циклопропиламино)-5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

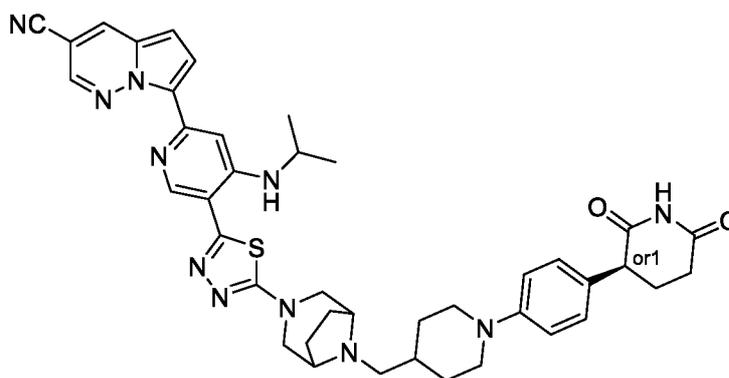
- 5 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения Z** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{38}H_{40}N_{12}O_2S$  требуется: 728,3, обнаруж.:  $m/z = 729,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,91 (с, 1H), 10,75 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,22 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J = 13,1$  Гц, 2H), 4,10 (д,  $J = 13,8$  Гц, 2H), 3,87 (д,  $J = 14,3$  Гц, 3H), 3,69 (д,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 3,27 (д,  $J = 11,3$  Гц, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,86 (с, 1H), 2,76–2,65 (м, 1H), 2,30–2,21 (м, 2H), 1,98 (д,  $J = 12,6$  Гц, 3H), 1,32 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 1,08 (д,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 0,72 (с, 2H).

ПРИМЕР 120



- 15 7-[4-(циклопропиламино)-5-(5-{4-[(1-{4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

- Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения Z** и **НА-30** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
20 ЖХМС:  $C_{39}H_{41}N_{11}O_2S$  требуется: 727,3, обнаруж.:  $m/z = 728,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,30 (с, 1H), 10,86 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,37–8,17 (м, 1H), 7,28 (т,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 4,12 (д,  $J = 13,7$  Гц, 2H), 3,94 (дд,  $J = 29,7, 17,0$  Гц, 5H), 3,42–3,07 (м, 7H), 2,95 (с, 2H), 2,69 (ддд,  $J = 17,6, 12,1, 5,7$  Гц, 2H), 2,30–1,91 (м, 6H), 1,77 (с, 2H), 1,23–0,94 (м, 2H), 0,78 (т,  $J = 4,8$  Гц, 2H).



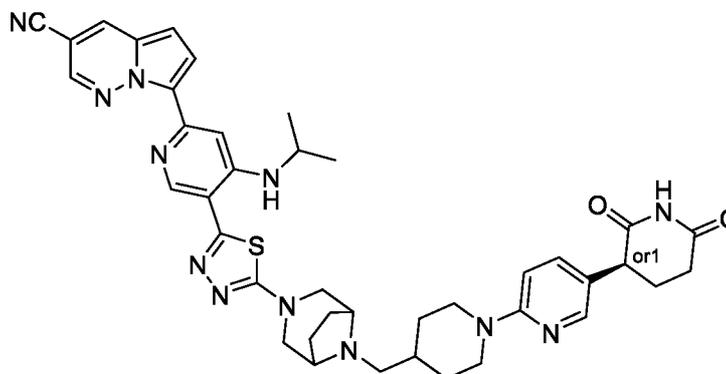
## ПРИМЕР 121

7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-  
 10 диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(пропан-2-  
 ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил

5 Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения R** и **НА-30** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{41}H_{45}N_{11}O_2S$  требуется: 755,4, обнаруж.:  $m/z = 756,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,38 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,55 (д,  $J = 4,0$  Гц, 1H), 8,24 (т,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,36–7,10 (м, 4H), 4,44–4,06 (м, 5H), 4,06–  
 10 3,78 (м, 4H), 3,70 (д,  $J = 11,8$  Гц, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,69 (тд,  $J = 11,8, 6,0$  Гц, 2H), 2,46–2,10 (м, 7H), 2,03 (дт,  $J = 17,9, 6,8$  Гц, 4H), 1,39 (д,  $J = 6,3$  Гц, 7H).

## ПРИМЕР 122

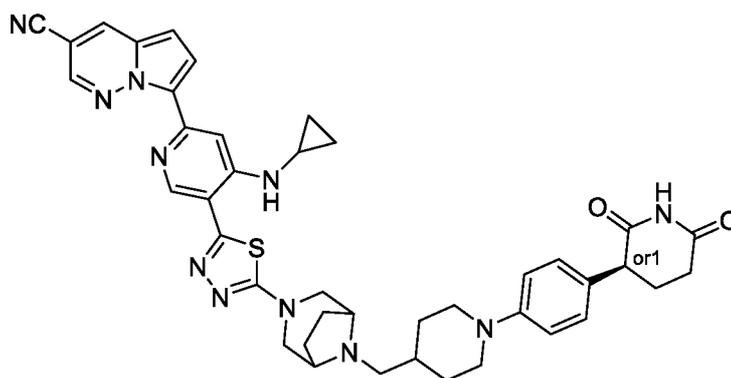


7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-  
 15 ил)метил]-3,8-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(пропан-2-  
 ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения R** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{40}H_{44}N_{12}O_2S$  требуется: 756,3, обнаруж.:  $m/z = 757,3 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,92 (с, 2H), 8,99 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,58 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,12 (д,  $J = 25,3$  Гц, 2H), 7,92 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,24 (д,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 4,41–4,00 (м, 10H), 3,91 (д,  $J = 12,4$  Гц, 5H), 3,20–2,92 (м, 5H), 2,77–2,61 (м, 2H), 2,40–2,10 (м, 6H), 2,10–  
 20 1,86 (м, 8H), 1,60 (д,  $J = 11,6$  Гц, 1H).

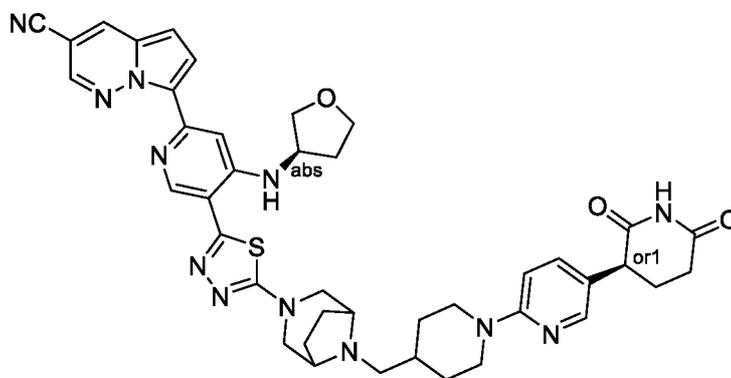
## ПРИМЕР 123



7-[4-(циклопропиламино)-5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

- 5           Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **АL** и **НА-30** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{41}H_{43}N_{11}O_2S$  требуется: 753,3, обнаруж.:  $m/z = 754,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,81 (с, 2H), 9,66 (с, 1H), 8,93 (д,  $J = 46,4$  Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,19 (д,  $J = 48,8$  Гц, 8H), 4,26 (с, 3H), 3,60 (д,  $J = 12,1$  Гц, 5H), 3,05 (с, 3H), 2,89 (с, 2H), 2,65 (дд,  $J = 3,9, 2,1$  Гц, 5H), 2,29 (с, 3H), 2,21–2,09 (м, 4H), 2,02 (д,  $J = 13,6$  Гц, 10H), 1,70 (с, 2H), 1,25 (с, 2H), 1,09 (с, 2H), 0,73 (с, 2H).
- 10

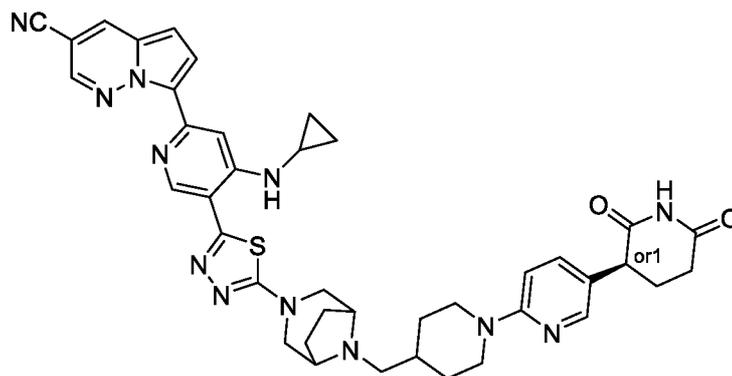
#### ПРИМЕР 124



- 7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(3R)-оксолан-3-ил]амино}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил
- 15

- Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **АК** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{41}H_{44}N_{12}O_3S$  требуется: 784,3, обнаруж.:  $m/z = 785,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,89 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,60 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,97 (д,  $J = 29,2$  Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,45–4,19 (м, 5H), 4,05 (дд,  $J = 9,6, 5,6$  Гц, 3H), 3,92 (д,  $J = 12,2$  Гц, 3H), 3,90–3,73 (м, 5H), 3,09–2,93 (м, 3H), 2,82–2,63 (м, 3H), 2,27 (с, 4H), 1,96 (д,  $J = 35,7$  Гц, 6H), 1,33 (с, 2H).
- 20

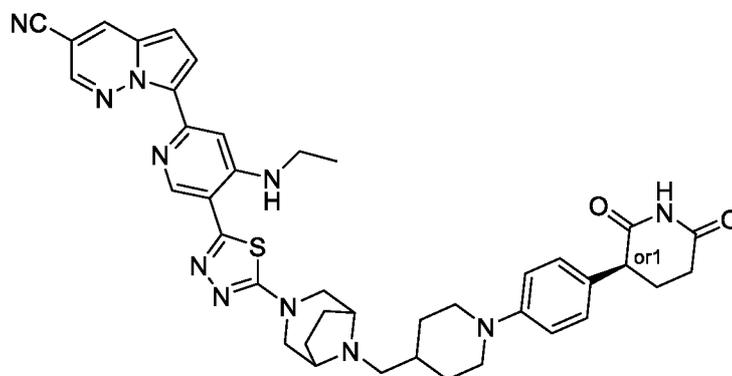
#### ПРИМЕР 125



7-[4-(циклопропиламино)-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

5           Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **АL** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{40}H_{42}N_{12}O_2S$  требуется: 754,3, обнаруж.:  $m/z = 755,2 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,88 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,93 (д,  $J = 17,8$  Гц, 2H), 7,19 (с, 1H), 4,39–4,16 (м, 5H), 4,09 (д,  $J = 13,9$  Гц, 2H), 3,91 (с, 7H), 3,02 (с, 4H), 2,81 (с, 3H), 2,65 (с, 7H), 2,27 (с, 4H), 2,14–1,85 (м, 8H), 1,28 (д,  $J = 32,5$  Гц, 5H), 1,06 (д,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 0,69 (с, 2H).

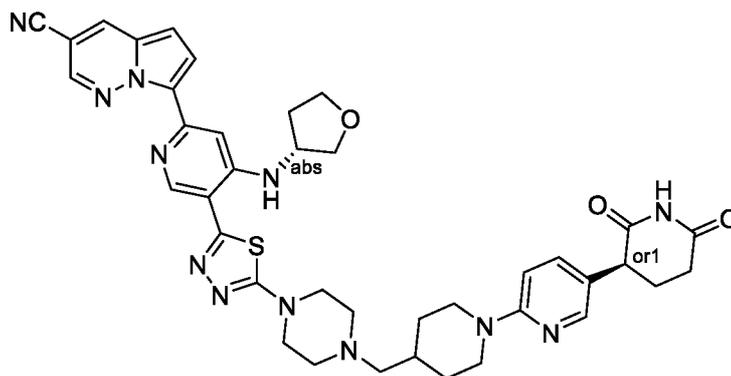
#### ПРИМЕР 126



7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(этиламино)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

15           Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **АН** и **НА-30** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{40}H_{43}N_{11}O_2S$  требуется: 741,3, обнаруж.:  $m/z = 742,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,80 (с, 1H), 8,89 (д,  $J = 64,0$  Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,22 (с, 2H), 7,09 (с, 2H), 6,96 (с, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,75 (д,  $J = 11,5$  Гц, 4H), 3,33 (с, 3H), 3,05 (с, 1H), 2,65 (с, 40H), 2,30 (с, 2H), 2,23–2,08 (м, 2H), 2,10–1,87 (м, 6H), 1,82 (с, 2H), 1,43 (с, 1H), 1,36 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

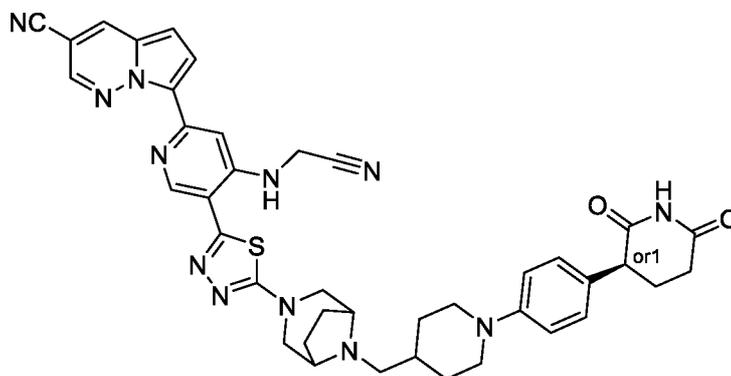
#### ПРИМЕР 127



7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(3R)-оксолан-3-ил]амино}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил

- 5           Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АJ** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС: C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 758,3, обнаруж.: m/z = 759,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,91 (с, 1H), 10,74 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,22 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,32 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 4,12 (д, J = 13,5 Гц, 2H), 4,05 (дд, J = 9,4, 5,3 Гц, 1H), 3,94 (к, J = 7,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,85 (тд, J = 8,3, 5,1 Гц, 2H), 3,80 (дд, J = 9,4, 2,7 Гц, 1H), 3,69 (д, J = 12,2 Гц, 2H), 3,27 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,70 (ддд, J = 17,6, 12,8, 5,3 Гц, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,30–2,21 (м, 3H), 1,99 (дд, J = 11,4, 6,5 Гц, 4H), 1,35–1,29 (м, 2H).

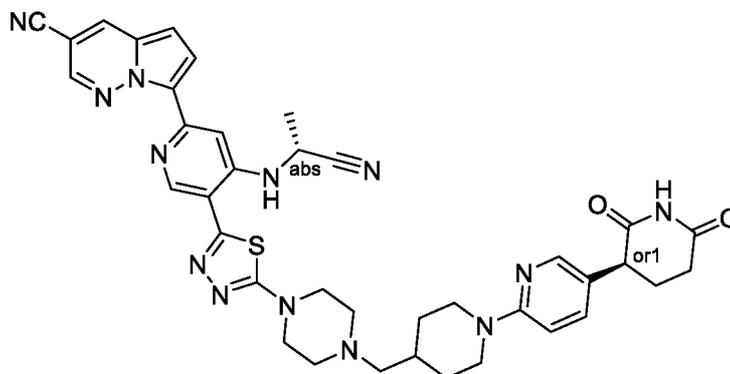
#### ПРИМЕР 128



- 15           7-{4-[(цианометил)амино]-5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил
- 20           Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АО** и **НА-30** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС: C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>N<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S требуется: 752,3, обнаруж.: m/z = 753,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,81 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,96–8,92 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,68 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,02–7,98 (м, 1H), 7,21 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 4H), 4,78 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 4,27 (с, 1H), 4,06 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 3,91 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 3,76 (д, J =

15,6 Гц, 3H), 3,72 (с, 1H), 3,06 (с, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,72–2,61 (м, 1H), 2,30 (д,  $J = 9,7$  Гц, 2H), 2,19–2,14 (м, 3H), 2,07–2,00 (м, 5H), 1,50 (с, 3H), 1,25 (с, 1H), 0,08 (с, 1H).

## ПРИМЕР 129

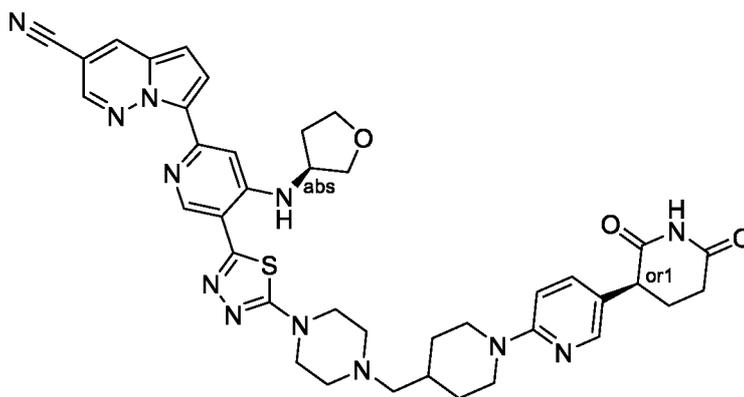


- 5 7-(4-{{(1R)-1-цианоэтил}амино}-5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АС** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

- 10 ЖХМС:  $C_{38}H_{39}N_{13}O_2S$  требуется: 741,3, обнаруж.:  $m/z = 742,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,92 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 8,92 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,73 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,96 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,92 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,19 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 5,17–5,10 (м, 1H), 4,31 (д,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 4,12 (д,  $J = 13,7$  Гц, 2H), 3,85 (с, 1H), 3,75 (с, 1H), 3,69 (д,  $J = 12,2$  Гц, 2H), 3,28 (д,  $J = 11,3$  Гц, 3H), 3,13 (с, 4H), 2,71 (тд,  $J = 12,7, 6,5$  Гц, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,02–1,95 (м, 3H), 1,80 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H), 1,33 (д,  $J = 11,9$  Гц, 3H).

## ПРИМЕР 130

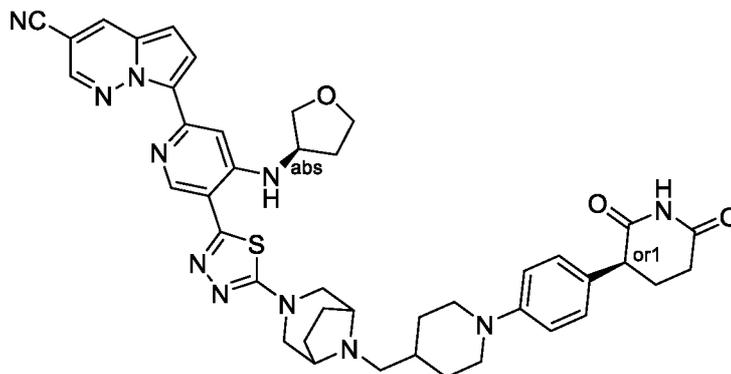


- 20 7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-{{(3S)-оксолан-3-ил}амино}пиридин-2-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АІ** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС: C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 758,3, обнаруж.: m/z = 759,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,90 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,21 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,31 (д, *J* = 13,1 Гц, 2H), 4,22–3,97 (м, 2H), 3,93 (к, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,27 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,13 (с, 2H), 2,77–2,62 (м, 1H), 2,24 (с, 1H), 1,97 (с, 2H), 1,31 (с, 2H).

## ПРИМЕР 131

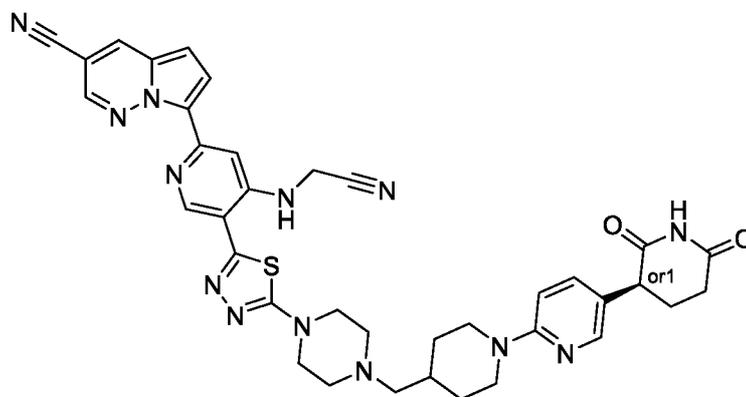


7-[5-(5-{8-[(1-{4-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]фенил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-  
 10 диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-{{{(3R)-оксолан-3-  
 ил}амино}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения АК и НА-30 восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС: C<sub>42</sub>H<sub>45</sub>N<sub>11</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 783,3, обнаруж.: m/z = 784,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,80 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,61 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H),  
 15 7,99 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (с, 2H), 6,97 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,26 (с, 3H), 4,06 (дд, *J* = 9,4,  
 5,4 Гц, 2H), 3,92 (дд, *J* = 9,9, 5,9 Гц, 5H), 3,86 (дд, *J* = 8,4, 5,4 Гц, 2H), 3,76 (т, *J* = 13,7 Гц,  
 7H), 3,05 (с, 3H), 2,85–2,58 (м, 6H), 2,29 (с, 3H), 2,20–1,84 (м, 9H), 1,44 (с, 2H).

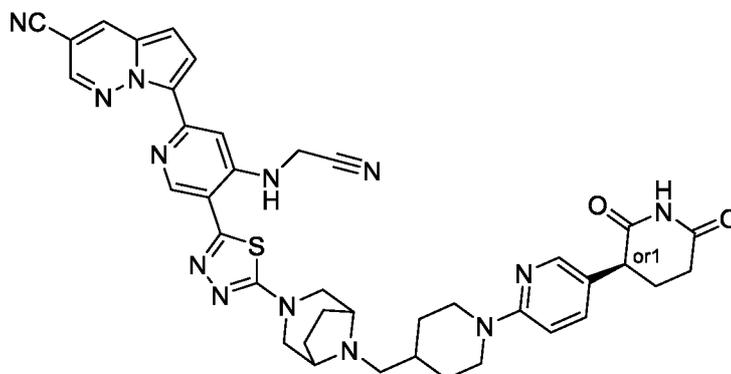
## ПРИМЕР 132



7-{4-[(цианометил)амино]-5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-  
 ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-  
 ил}пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** X и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{37}H_{37}N_{13}O_2S$  требуется: 727,3, обнаруж.:  $m/z = 728,8 [M+H]^+$ .

## ПРИМЕР 133



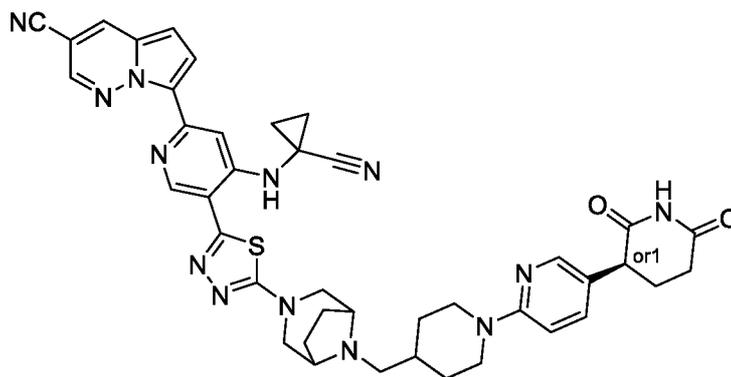
5

7-{4-[(цианометил)амино]-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

10 **АО** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{39}H_{39}N_{13}O_2S$  требуется: 753,3, обнаруж.:  $m/z = 754,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,92 (с, 1H), 10,85 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,94 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,76–8,72 (м, 1H), 8,68 (д,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,01–7,98 (м, 1H), 7,93 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,20 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,78 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,33 (д,  $J = 12,9$  Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 4,11 (д,  
15  $J = 12,7$  Гц, 2H), 3,90 (д,  $J = 12,3$  Гц, 3H), 3,13 (с, 2H), 3,03 (д,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 2,70 (ddd,  $J = 17,6, 12,7, 5,3$  Гц, 1H), 2,28 (д,  $J = 11,5$  Гц, 5H), 2,07–1,94 (м, 6H), 1,40–1,34 (м, 2H).

## ПРИМЕР 134



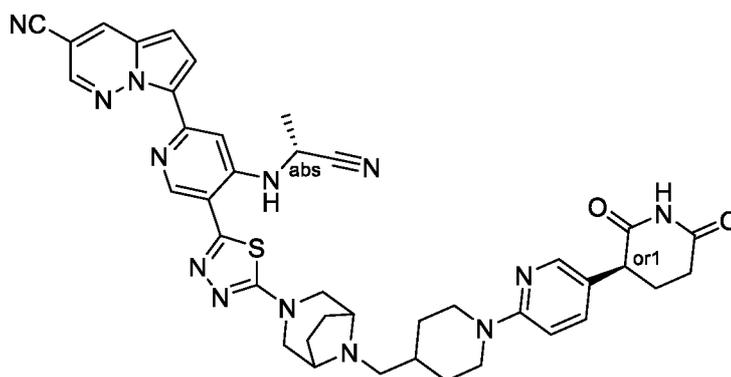
7-{4-[(1-цианоциклопропил)амино]-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

20

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** AN и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС: C<sub>41</sub>H<sub>41</sub>N<sub>13</sub>O<sub>2</sub>S требуется: 779,3, обнаруж.: m/z = 780,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,92 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,90 (дд, J = 18,0, 2,2 Гц, 2H), 8,69 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 23,3, 3,7 Гц, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,19 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,33 (д, J = 13,0 Гц, 2H), 4,26 (с, 1H), 4,11 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 3,89 (д, J = 12,7 Гц, 3H), 3,13 (с, 2H), 3,02 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,70 (ддд, J = 17,6, 12,7, 5,4 Гц, 1H), 2,34–2,25 (м, 5H), 2,01 (к, J = 16,8, 16,3 Гц, 6H), 1,91 (к, J = 5,4, 5,0 Гц, 2H), 1,52 (к, J = 5,4 Гц, 2H), 1,37 (д, J = 12,8 Гц, 2H).

## ПРИМЕР 135



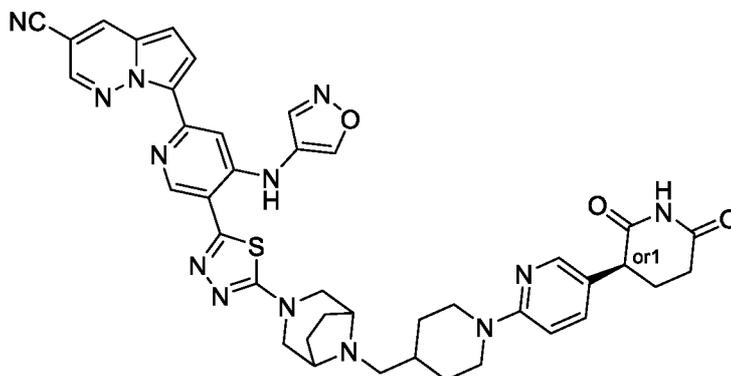
7-(4-{{(1R)-1-цианоэтил}амино}-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

**AU** и **HA-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС: C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>N<sub>13</sub>O<sub>2</sub>S требуется: 767,3, обнаруж.: m/z = 768,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,93 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,92 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,75–8,67 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,96 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,94–7,90 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,19 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 5,14 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,34 (д, J = 13,0 Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,14 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 3,91 (д, J = 12,6 Гц, 3H), 3,14 (с, 2H), 3,02 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,70 (ддд, J = 17,6, 12,7, 5,2 Гц, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,28 (д, J = 12,5 Гц, 5H), 2,02 (тд, J = 15,6, 10,4 Гц, 5H), 1,79 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,37 (д, J = 12,6 Гц, 2H).

## ПРИМЕР 136

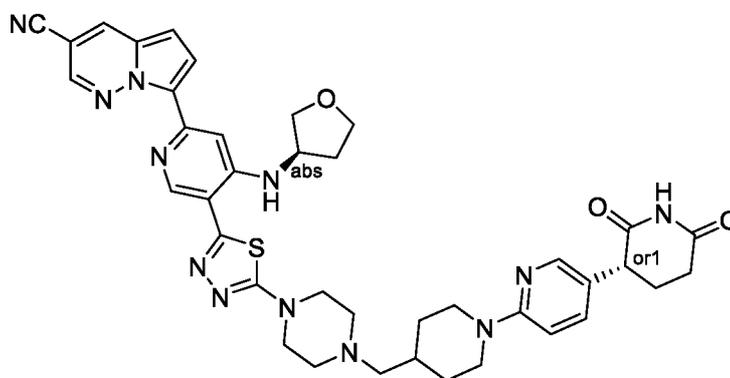


7-[5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(1,2-оксазол-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

- 5 **AV** и **HA-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 ЖХМС:  $C_{40}H_{39}N_{13}O_3S$  требуется: 781,3, обнаруж.:  $m/z = 782,4 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,14 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,03 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 8,89 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,79–8,67 (м, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,01–7,80 (м, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,17 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 4,42–4,14 (м, 6H), 3,90 (д,  $J = 13,1$  Гц, 3H), 3,19 (с, 3H), 3,03 (с, 2H),  
 10 2,78–2,64 (м, 2H), 2,42–2,19 (м, 4H), 2,03 (к,  $J = 14,2$  Гц, 5H), 1,39 (д,  $J = 12,4$  Гц, 2H).

#### ПРИМЕР 137

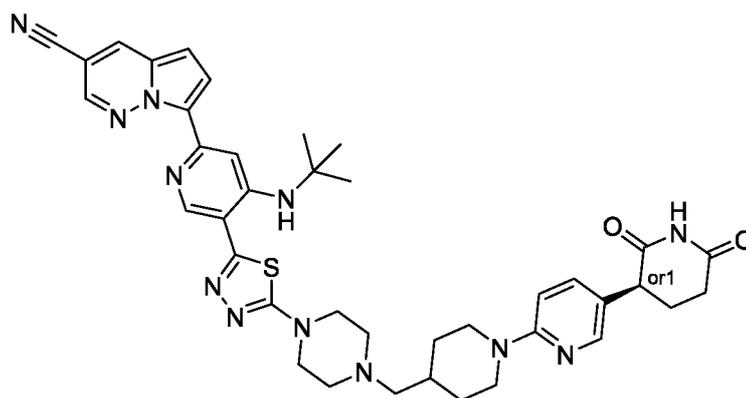


- 7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(3R)-оксолан-3-ил]амино}пиридин-2-ил]пирроло[1,2-в]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

- AJ** и **HA-33** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 ЖХМС:  $C_{39}H_{42}N_{12}O_3S$  требуется: 758,3, обнаруж.:  $m/z = 759,7 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  11,02 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,97 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,86 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,92 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,23 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,33 (д,  $J = 13,2$  Гц, 2H), 4,12 (д,  $J = 13,7$  Гц, 2H), 4,05 (дд,  $J = 9,5, 5,3$  Гц, 1H), 3,94 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,83 (ддт,  $J = 23,4, 9,4, 4,1$  Гц, 2H), 3,69 (д,  $J = 12,1$  Гц, 2H), 3,32–3,27 (м, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,12 (с, 4H), 2,70 (ддд,  $J = 17,7, 12,8, 5,3$  Гц, 1H), 2,57 (д,  $J = 18,6$  Гц, 1H), 2,51 (с, 1H), 2,33–2,23 (м, 2H), 2,05–1,93 (м, 4H),  
 20 1,33 (д,  $J = 12,4$  Гц, 2H).  
 25

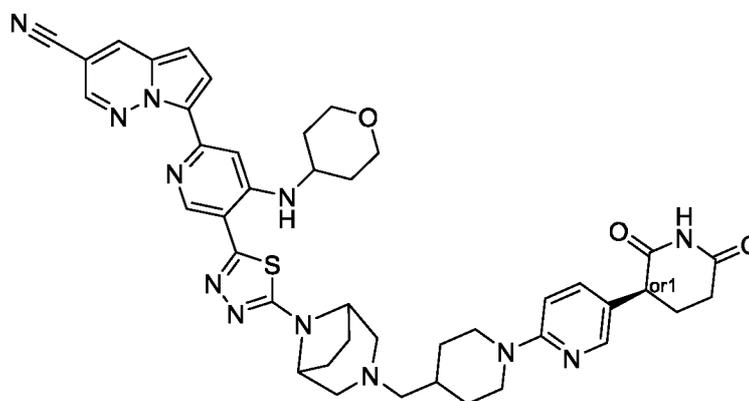
#### ПРИМЕР 138



7-[4-(трет-бутиламино)-5-(5-{4-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

- 5           Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **AR** и **HA-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 ЖХМС: C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>N<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S требуется 744,9, обнаруж. m/z = 745,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,81 (с, 1H), 8,90–8,82 (м, 2H), 8,76 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,86 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 4,9 Гц, 1H),  
 10 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 3,79–3,67 (м, 2H), 3,54 (д, J = 13,6 Гц, 5H), 2,81 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 2,22 (с, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,80 (д, J = 12,3 Гц, 3H), 1,56 (с, 9H), 1,13 (с, 3H), 0,85 (д, J = 7,2 Гц, 2H).

#### ПРИМЕР 139

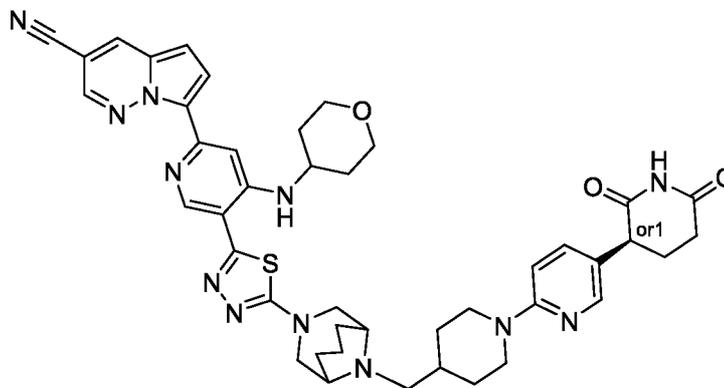


- 15 7-[5-(5-{3-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

- Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **AS** и **HA-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 20 ЖХМС: C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 798,4, обнаруж.: m/z = 799,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,90 (д, J = 19,8 Гц, 1H), 8,95 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,58 (д, J = 20,9 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,91 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,57 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 4,34 (с, 1H), 4,24 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,98–3,92 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,62 (с, 4H),

3,06 (с, 2H), 2,75 (д,  $J = 11,6$  Гц, 1H), 2,29 (с, 1H), 2,19–2,09 (м, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,26 (д,  $J = 13,3$  Гц, 3H), 1,17 (с, 1H).

## ПРИМЕР 140



5

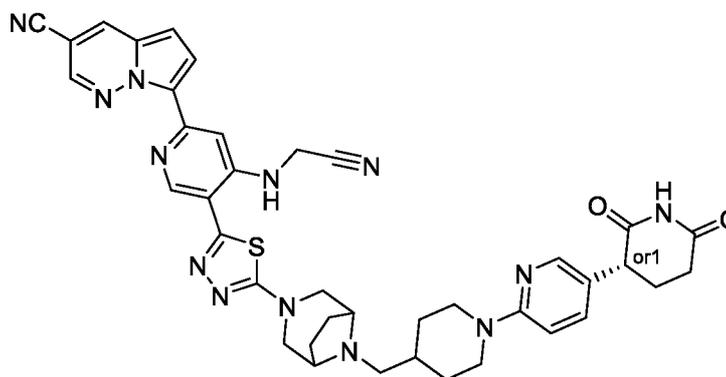
7-(5-{5-[(1R,5S)-9-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,9-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

10 **АТ** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
ЖХМС:  $C_{43}H_{48}N_{12}O_3S$  требуется 812,4, обнаруж.  $m/z = 813,5 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,37 (с, 1H), 10,95 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 9,02 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,91 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 8,58 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,18 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,27 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,41 (дд,  $J = 28,3, 13,1$  Гц, 3H), 4,15 (д,  $J = 13,4$  Гц, 3H), 4,08–3,89 (м, 7H), 3,62 (т,  $J = 10,9$  Гц, 4H), 3,39 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,23 (т,  $J = 12,5$  Гц, 2H), 2,71–2,57 (м, 3H), 2,18–1,82 (м, 8H), 1,65 (д,  $J = 11,9$  Гц, 3H), 1,43 (д,  $J = 11,8$  Гц, 2H).

15

## ПРИМЕР 141



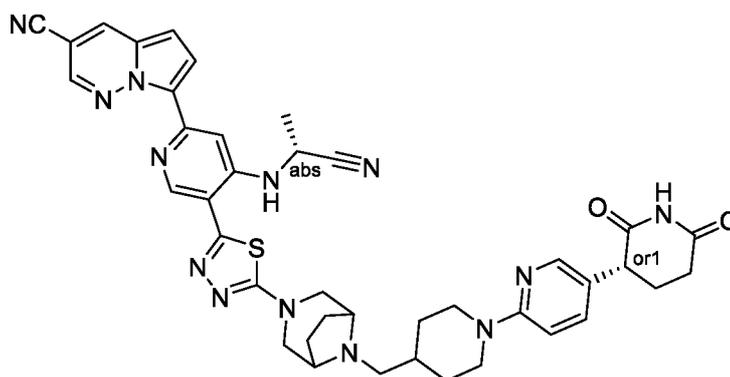
20

7-{4-[(цианометил)амино]-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **АО** и **НА-33** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{39}H_{39}N_{13}O_2S$  требуется: 753,3, обнаруж.:  $m/z = 754,6 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,91 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,68 (д,  $J = 10,7$  Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,20 (д,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 4,77 (д,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 4,33 (д,  $J = 12,9$  Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,08 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 3,90 (д,  $J = 12,4$  Гц, 3H),  
 5 3,73 (с, 5H), 3,10 (с, 2H), 3,02 (т,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 2,70 (ддд,  $J = 17,6, 12,5, 5,2$  Гц, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,28 (с, 5H), 2,02 (с, 5H), 1,36 (с, 2H).

## ПРИМЕР 142



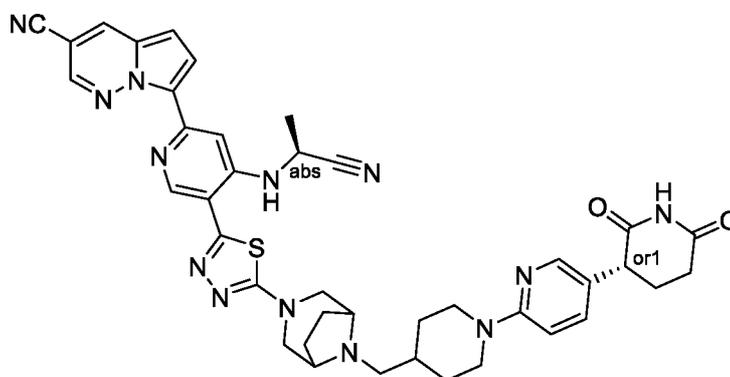
7-(4-{{(1R)-1-цианоэтил}амино}-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АУ** и **НА-33** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

ЖХМС:  $C_{40}H_{41}N_{13}O_2S$  требуется: 767,3, обнаруж.:  $m/z = 768,0 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,92 (с, 1H), 8,94–8,90 (м, 1H), 8,74–8,67 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,97–7,91 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,19 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 5,16–5,09 (м, 1H), 4,34 (д,  $J = 13,0$  Гц, 2H), 4,26 (с, 1H), 4,13 (д,  $J = 12,8$  Гц, 1H), 3,91 (д,  $J = 12,6$  Гц, 3H), 3,20–2,96 (м, 4H), 2,76–2,65 (м, 1H), 2,61–2,54 (м, 1H), 2,31–2,25 (м, 5H), 2,07–1,95 (м, 6H), 1,79 (д,  $J = 6,8$  Гц, 3H), 1,44–1,20 (м, 4H).

20

## ПРИМЕР 143

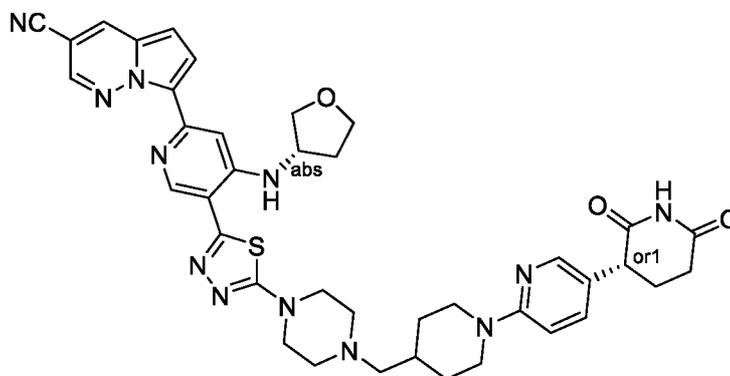


7-(4-{{(1S)-1-цианоэтил}амино}-5-(5-{8-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения**

- 5 **AW** и **HA-33** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 ЖХМС: C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>N<sub>13</sub>O<sub>2</sub>S требуется: 767,3, обнаруж.: m/z = 768,7 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,91 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 8,92 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,74–8,67 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,94 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,19 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 5,15–5,09 (м, 1H), 4,36–4,25 (м, 4H), 4,07 (д, J = 12,3 Гц, 2H), 3,91 (д, J = 12,9 Гц, 3H), 3,09 (с, 3H), 3,02 (т, J = 6,2 Гц, 2H),  
 10 2,70 (ддд, J = 17,8, 12,7, 5,3 Гц, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,28 (с, 5H), 2,02 (д, J = 11,9 Гц, 5H), 1,79 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,38–1,32 (м, 2H).

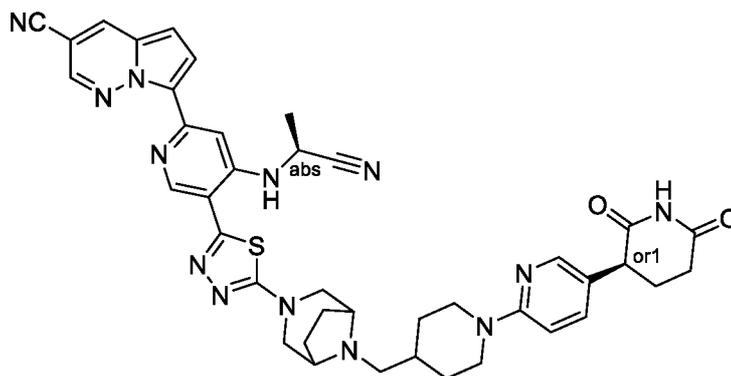
ПРИМЕР 144



- 7-[5-(5-{4-[(1-{5-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-{{(3S)-оксолан-3-ил}амино}пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения** **AI** и **HA-33** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.

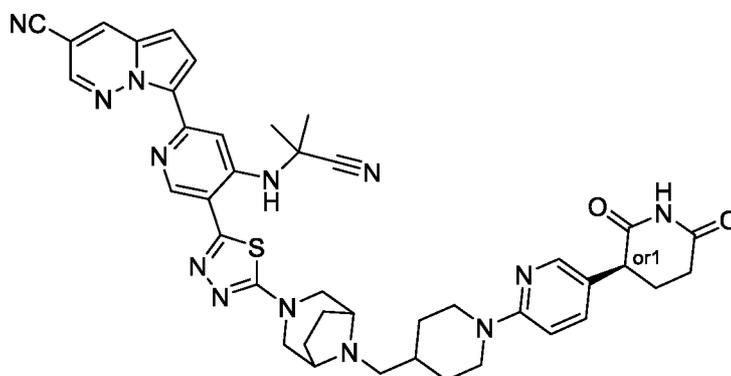
- ЖХМС: C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S требуется: 758,3, обнаруж.: m/z = 759,7 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,92 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,22 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,31 (д, J = 13,1 Гц, 2H), 4,12 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 4,05 (дд, J = 9,5, 5,4 Гц, 1H), 3,94 (к, J = 7,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 8H), 3,89–3,77 (м, 3H), 3,72–3,59 (м, 3H), 3,29 (с, 1H), 3,14 (тд, J = 8,0, 4,5 Гц, 3H), 2,70 (тд, J = 12,7, 6,4 Гц, 1H), 2,30–2,23 (м, 3H), 2,02–1,95 (м, 4H), 1,27 (дт, J = 7,5, 5,8 Гц, 6H).



7-(4-{{(1S)-1-цианоэтил}амино}-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

- 5        Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения AW** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В. ЖХМС: C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>N<sub>13</sub>O<sub>2</sub>S требуется: 767,3, обнаруж.: m/z = 768,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,89 (с, 1H), 8,91 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,70 (д, J = 10,7 Гц, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,97–7,89 (м, 2H), 7,18 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,33 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 4,24 (д, J = 15,3 Гц, 3H), 3,94 (с, 5H), 3,84 (с, 1H), 3,77 (с, 1H), 3,03 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,72 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 2,28 (д, J = 12,3 Гц, 6H), 2,03 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 1,98 (с, 5H), 1,79 (д, J = 6,9 Гц, 4H), 1,32 (с, 3H), 1,25 (с, 1H).

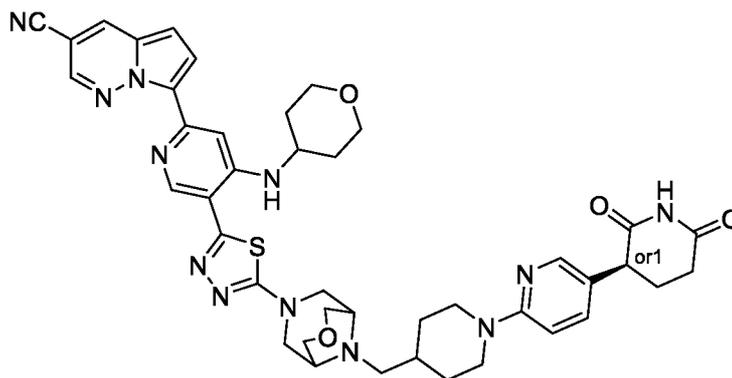
#### ПРИМЕР 146



- 15    7-{4-[(1-циано-1-метилэтил)амино]-5-(5-{8-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиридин-2-ил}пирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

- Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения AX** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В. ЖХМС: C<sub>41</sub>H<sub>43</sub>N<sub>13</sub>O<sub>2</sub>S требуется: 781,3, обнаруж.: m/z = 782,7 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,90 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,91 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,75–8,68 (м, 3H), 7,96–7,90 (м, 2H), 7,18 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,32 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,92 (д, J = 12,9 Гц, 2H), 3,02 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,72–2,65 (м, 1H), 2,27 (с, 7H), 2,04–1,96 (м, 6H), 1,94 (с, 6H), 1,35 (с, 2H).

## ПРИМЕР 147



7-[5-(5-{9-[(1-{5-[(3S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)метил]-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-[(оксан-4-ил)амино]пиридин-2-ил]пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение синтезировали из **промежуточного соединения АУ** и **НА-32** восстановительным аминированием с использованием общего способа В.  
 ЖХМС: C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>N<sub>12</sub>O<sub>4</sub>S требуется: 814,3, обнаруж.: m/z = 815,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,81 (с, 1H), 8,85 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,78 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,72 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 12,6 Гц, 2H), 3,94 (дт, J = 12,2, 4,0 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,77 (дд, J = 12,8, 4,4 Гц, 2H), 3,76–3,66 (м, 2H), 3,61 (т, J = 10,8 Гц, 2H), 2,84 (с, 2H), 2,79 (т, J = 12,4 Гц, 2H), 2,68 (дд, J = 16,8, 9,7 Гц, 3H), 2,16 (дд, J = 27,9, 12,8 Гц, 3H), 1,98 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 1,84 (д, J = 12,6 Гц, 2H), 1,75 (с, 1H), 1,59 (тд, J = 10,1, 6,6 Гц, 2H), 1,14 (г, J = 9,6, 8,9 Гц, 2H).

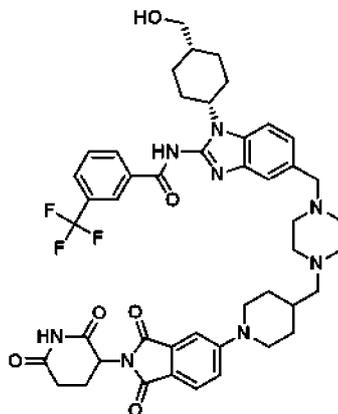
Биологические данные

## БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

## АНАЛИЗ HiViT НА ДЕГРАДАЦИЮ IRAK4

Серию разведений соединений (11-точечные, 3,16-кратные разведения в ДМСО, колонки 1–11 и 12–22) при 500-кратном конечном необходимом концентрировании готовили в 384-луночных планшетах Labcyte LDV (№ по кат. LP-0200) с использованием пипетирующего манипулятора Labcyte Echo 550. 500-кратные растворы варьировались от 5 мкМ до 0,5 мкМ (конечный диапазон концентрации анализа от 10 мкМ до 0,1 нМ). Используя Echo, 500-кратные растворы штамповали в белые 384-луночные аналитические планшеты (Corning, № по кат. 3570) при концентрации 60 нл/лунку. Следующие аналитические планшеты также были проштампованы при концентрации 60 нл/лунку: ДМСО в лунках E23–P23 (NC, отрицательный контроль, максимальный сигнал), 5 мМ раствор контрольного соединения **a1** в лунках A23–D23 и M24–P24 (AC, активный контроль, минимальный сигнал/фон, конечная концентрация анализа 10 мкМ), серия разведений контрольного соединения **a1** в лунках A23–D23 (12-точечные, 4-кратные

разведения). С-концевые HiBiT-меченные клетки Jurkat (поликлональная клеточная линия или клон 8D5) высевали в концентрации 1x10<sup>6</sup> клеток/мл, 30 мкл/лунку (3x10<sup>4</sup> клеток/лунку) в полной среде RPMI (10% FBS, 1% L-глутамин). Клетки инкубировали в течение 4 ч при 32 °C/6% CO<sub>2</sub>. Соединение **a1** имеет следующую структуру:



5

После инкубации добавляли 30 мкл полного реагента для литического обнаружения Nano-Glo HiBiT (литический буфер Nano-Glo HiBiT с литическим субстратом Nano-Glo HiBiT 1:50 и белком LgBiT 1:100; Promega № по кат. N3040). Клетки дополнительно инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре (к. т.).

10 Единицы люминесценции (LU) считывали на планшет-ридере EnVision (Perkin Elmer, 0,1 сек на лунку). Процент оставшегося IRAK4 на образец рассчитывали следующим образом:

$$\text{Оставшийся \% IRAK4} = \left[ \frac{\text{выборка } LU - \text{среднее значение } AC \text{ } LU}{\text{среднее значение } NC \text{ } LU - \text{среднее значение } AC \text{ } LU} \right] \times 100$$

15 Используя Graphpad Prism, были построены графики оставшихся значений % IRAK4 в зависимости от концентрации соединения. Для определения значений DC<sub>50</sub> и D<sub>max</sub> полученные кривые были аппроксимированы уравнением аппроксимации кривой призмы «логарифм (ингибитор) в зависимости от отклика — переменный наклон (четыре параметра)» (заявленное значение наилучшего соответствия IC<sub>50</sub>, используемое в качестве DC<sub>50</sub>). В таблице 1 приведены биологические данные соединений примеров 1–137 и 142–  
20 145, полученные в результате анализов, описанных в настоящем документе.

Таблица 1

ПРИМЕР	DC50 (мкМ)	Dmax (%)
1	0,860	96
2	0,053	67
3	0,055	93
4	0,065	90
5	0,021	79
6	0,070	36
7	0,129	17

ПРИМЕР	DC50 (мкМ)	Dmax (%)
8	0,029	110
9	0,069	90
10	0,041	71
11	0,032	77
12	0,036	60
13	0,032	66
14	0,070	81
15	0,015	60
16	0,026	62
17	0,012	100
18	0,012	103
19	0,029	103
20	0,020	98
21	0,060	91
22	0,023	84
23	0,018	90
24	0,077	83
25	0,053	106
26	0,120	80
27	0,012	101
28	0,015	107
29	0,009	79
30	0,040	104
31	0,160	53
32	0,010	54
33	0,045	101
34	0,024	97
35	0,027	105
36	0,020	105
37	0,013	108
38	0,012	109
39	0,019	108
40	0,019	114
41	1,050	83

ПРИМЕР	DC50 (мкМ)	Dmax (%)
42	0,016	115
43	0,014	111
44	0,012	114
45	0,013	113
46	0,006	111
47	0,015	111
48	0,023	109
49	0,013	112
50	0,091	111
51	0,010	112
52	0,019	113
53	0,064	114
54	0,095	112
55	0,061	109
56	0,160	102
57	0,071	104
58	0,021	113
59	0,007	120
60	0,016	86
61	0,018	111
62	0,012	41
63	0,029	95
64	0,123	76
65	0,043	110
66	0,008	110
67	0,038	85
68	0,187	103
69	1,004	84
70	0,042	112
71	0,006	110
72	0,045	60
73	0,029	105
74	0,023	71
75	0,009	111

ПРИМЕР	DC50 (мкМ)	Dmax (%)
76	0,023	111
77	0,053	90
78	0,019	111
79	0,021	115
80	0,084	90
81	0,010	116
82	0,008	114
83	0,052	80
84	0,024	77
85	0,025	73
86	0,012	111
87	0,047	61
88	0,011	115
89	0,024	112
90	0,064	25
91	0,097	32
92	0,024	114
93	0,016	115
94	0,010	114
95	0,027	108
96	0,083	103
97	0,018	111
98	0,016	105
99	0,056	73
100	0,020	95
101	0,007	55
102	0,042	107
103	0,012	106
104	0,004	115
105	0,006	112
106	0,021	99
107	0,065	111
108	0,040	87
109	0,052	94

ПРИМЕР	DC50 (мкМ)	Dmax (%)
110	0,050	50
111	0,032	110
112	0,033	92
113	0,239	105
114	0,100	110
115	0,048	109
116	0,100	111
117	0,075	106
118	0,049	110
119	0,030	111
120	0,068	109
121	0,073	88
122	0,058	105
123	0,080	96
124	0,008	110
125	0,030	106
126	0,043	108
127	0,009	113
128	0,006	111
129	0,005	113
130	0,022	112
131	0,021	110
132	0,013	111
133	0,013	110
134	0,020	111
135	0,005	108
136	0,025	113
137	0,104	88
142	0,012	96
143	0,072	99
144	0,166	87
145	0,022	113

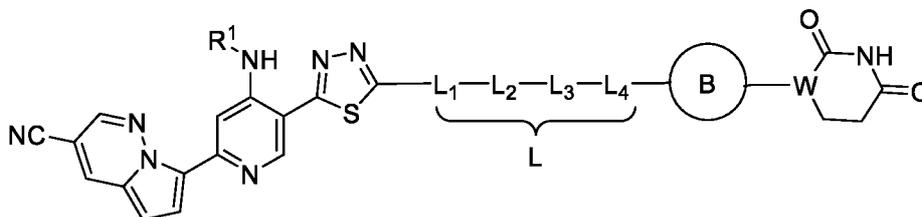
Различные варианты осуществления, описанные выше, могут быть объединены для создания дополнительных вариантов осуществления. Все патенты США, публикации заявок на патенты США, заявки на патенты США, иностранные патенты, заявки на

иностранные патенты и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании и/или перечисленные в информационном листке заявки, полностью включены в настоящий документ путем ссылки. Аспекты вариантов осуществления могут быть модифицированы, если необходимо использовать концепции различных патентов, заявок и публикаций для обеспечения дополнительных вариантов осуществления.

Эти и другие изменения могут быть внесены в варианты осуществления в свете приведенного выше подробного описания. В целом, в приведенной ниже формуле изобретения используемые термины не следует толковать как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, описанными в описании и формуле изобретения, но следует считать как включающие все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, на которые претендует такая формула изобретения. Соответственно, формула изобретения не ограничивается настоящим описанием.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



Формула (I)

5 или его фармацевтически приемлемая соль, изотопная форма, выделенный стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:

$R^1$  представляет собой  $C_{1-10}$  алкил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ;  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ; или 4–12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ; или 5–12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3  $R^a$ ;

L представляет собой  $-L_1-L_2-L_3-L_4-$ , причем каждый  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$ , и  $L_4$  независимо представляет собой следующее:

- a)  $C_{3-12}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- b)  $C_{6-12}$  арил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- 15 c) 4–12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- d) 5–12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;
- e) прямая связь;
- f)  $C_{1-12}$  алкиленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $R^d$ ;
- g)  $C_{2-12}$  алкениленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $R^d$ ;
- 20 h)  $C_{2-12}$  алкинильная цепь, необязательно замещенная от 1 до 3  $R^d$ ;
- i) 1–6 единиц этиленгликоля;
- j) 1–6 единиц пропиленгликоля; или
- k)  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^c)-$ ,  $-S-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(S)-O-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)=N-$ ,  $-S(O)_2NH-$ ,  $-C(O)-N(R^c)-$ ,  $-C=N-$ ,  $-O-C(O)-N(R^c)-$ , или  $-O-C(O)-O-$ ;

25 каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный от 1 до 3  $R^d$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3  $R^d$  или  $-OR^c$ ;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил,  $C_{3-15}$  циклоалкил,  $C_{1-8}$  галогеналкил,  $C_{6-12}$  арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероцикл,  $-O-R^c$ ,  $-C(O)-R^c$ ,  $-C(O)O-R^c$ ,  $-C(O)-N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)C(O)-R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)O-R^c$ ,  $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2(R^c)$ ,  $-NR^cS(O)_2N(R^c)(R^c)$ ,  $-N(R^c)S(O)_2O(R^c)$ ,  $-OC(O)R^c$ ,  $-OC(O)-N(R^c)(R^c)$ ,  $-Si(R^c)_3$ ,  $-S-R^c$ ,  $-S(O)R^c$ ,  $-S(O)(NH)R^c$ ,  $-S(O)_2R^c$  или  $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$ , где

каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>3-15</sub> циклоалкила, C<sub>1-8</sub> галогеналкила, C<sub>6-12</sub> арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероциклила может быть необязательно замещен от 1 до 3 R<sup>d</sup>;

каждый R<sup>c</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

5 каждый R<sup>d</sup> независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или C<sub>3-8</sub> циклоалкил или -O-C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора;

W представляет собой -C(R<sup>g</sup>)- или -N-;

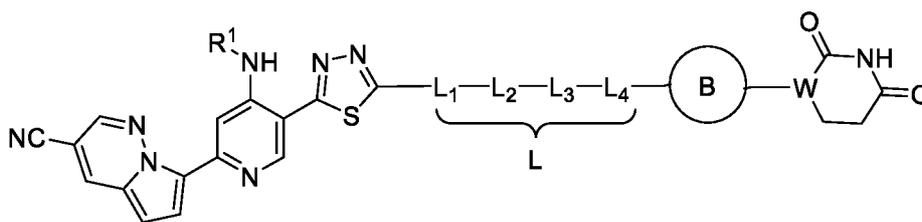
10 кольцо В представляет собой C<sub>6-12</sub> арил, 5–12-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3 R<sup>j</sup>;

каждый R<sup>j</sup> независимо представляет собой водород, оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро, -CN, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>6-12</sub> арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероциклил, -O-R<sup>g</sup>, -C(O)-R<sup>g</sup>, -C(O)O-R<sup>g</sup>, -C(O)-N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), -N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), -N(R<sup>g</sup>)C(O)-R<sup>g</sup>, -N(R<sup>g</sup>)C(O)O-R<sup>g</sup>, -N(R<sup>g</sup>)C(O)N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), -N(R<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>g</sup>), -NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), -N(R<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>g</sup>), -OC(O)R<sup>g</sup>, -OC(O)-N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), -Si(R<sup>g</sup>)<sub>3</sub>, -S-R<sup>g</sup>, -S(O)R<sup>g</sup>, -S(O)(NH)R<sup>g</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup> или -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), где  
15 каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>3-15</sub> циклоалкила, C<sub>1-8</sub> галогеналкила, C<sub>6-12</sub> арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероциклила может быть необязательно замещен от 1 до 3 R<sup>k</sup>;

20 R<sup>g</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил; и

каждый R<sup>k</sup> независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или C<sub>3-8</sub> циклоалкил или -O-C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора.

2. Соединение формулы (I) по п. 1:



25

Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, изотопная форма, выделенный стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:

30 R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-10</sub> алкил, необязательно замещенный 1–3 R<sup>a</sup>; C<sub>3-10</sub> циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 R<sup>a</sup>; или 4–12-членный гетероциклил, необязательно замещенный 1–3 R<sup>a</sup>;

L представляет собой -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>-, причем каждый L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, и L<sub>4</sub> независимо представляет собой следующее:

- a) C<sub>3-12</sub> циклоалкил, необязательно замещенный 1–3 R<sup>b</sup>;
- b) C<sub>6-12</sub> арил, необязательно замещенный 1–3 R<sup>b</sup>;
- c) 4–12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1–3 R<sup>b</sup>;
- d) 5–12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3 R<sup>b</sup>;
- 5 e) прямая связь;
- f) C<sub>1-12</sub> алкиленовая цепь, необязательно замещенная 1–3 R<sup>d</sup>;
- g) C<sub>2-12</sub> алкениленовая цепь, необязательно замещенная 1–3 R<sup>d</sup>;
- h) C<sub>2-12</sub> алкинильная цепь, необязательно замещенная от 1 до 3 R<sup>d</sup>;
- i) 1–6 единиц этиленгликоля;
- 10 j) 1–6 единиц пропиленгликоля; или
- k) -C(O)-, -C(O)O-, -O-, -N(R<sup>c</sup>)-, -S-, -C(S)-, -C(S)-O-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)=N-, -S(O)<sub>2</sub>NH-, -C(O)-N(R<sup>c</sup>)-, -C=N-, -O-C(O)-N(R<sup>c</sup>)-, или -O-C(O)-O-;

каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой галоген, -CN, C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный от 1 до 3 R<sup>d</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, необязательно замещенный от 1 до 3 R<sup>d</sup> или -OR<sup>c</sup>;

15

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро, -CN, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>6-12</sub> арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероцикл, -O-R<sup>c</sup>, -C(O)-R<sup>c</sup>, -C(O)O-R<sup>c</sup>, -C(O)-N(R<sup>c</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>c</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>c</sup>)C(O)-R<sup>c</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O)O-R<sup>c</sup>, -N(R<sup>c</sup>)C(O)N(R<sup>c</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>c</sup>), -NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>c</sup>), -N(R<sup>c</sup>)S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>c</sup>), -OC(O)R<sup>c</sup>, -OC(O)-N(R<sup>c</sup>)(R<sup>c</sup>), -Si(R<sup>c</sup>)<sub>3</sub>, -S-R<sup>c</sup>, -S(O)R<sup>c</sup>, -S(O)(NH)R<sup>c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>c</sup>)(R<sup>c</sup>), где каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>3-15</sub> циклоалкила, C<sub>1-8</sub> галогеналкила, C<sub>6-12</sub> арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероцикла может быть необязательно замещен от 1 до 3 R<sup>d</sup>;

20

каждый R<sup>c</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил;

25

каждый R<sup>d</sup> независимо представляет собой галоген, оксо, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или C<sub>3-8</sub> циклоалкил или -O-C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный 1–3 атомами фтора;

W представляет собой -C(R<sup>g</sup>)- или -N-;

30 кольцо V представляет собой C<sub>6-12</sub> арил, 5–12-членный гетероарил или 4-12-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен от 1 до 3 R<sup>j</sup>;

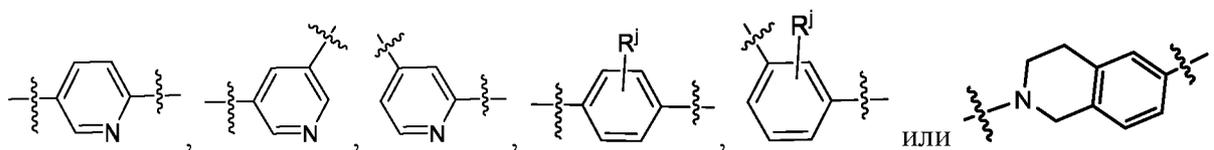
каждый R<sup>j</sup> независимо представляет собой водород, оксо, имино, сульфоксимино, галоген, нитро, -CN, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>3-15</sub> циклоалкил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, C<sub>6-12</sub> арил, 5–12 членный гетероарил, 4–12-членный гетероцикл, -O-R<sup>g</sup>, -C(O)-R<sup>g</sup>, -C(O)O-R<sup>g</sup>, -C(O)-N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), -N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), -N(R<sup>g</sup>)C(O)-R<sup>g</sup>, -N(R<sup>g</sup>)C(O)O-R<sup>g</sup>, -N(R<sup>g</sup>)C(O)N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), -N(R<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>g</sup>), -NR<sup>g</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), -N(R<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>g</sup>), -OC(O)R<sup>g</sup>, -OC(O)-N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), -Si(R<sup>g</sup>)<sub>3</sub>, -S-R<sup>g</sup>, -S(O)R<sup>g</sup>, -S(O)(NH)R<sup>g</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup> или -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g</sup>), где каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>3-15</sub> циклоалкила, C<sub>1-8</sub> галогеналкила, C<sub>6-12</sub> арила, 5–12-членного гетероарила и 4–12 членного гетероцикла может быть необязательно замещен от 1 до 3 R<sup>k</sup>;

35

40

$R^g$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил; и  
 каждый  $R^k$  независимо представляет собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  алкил,  
 необязательно замещенный 1–3 атомами фтора или  $C_{3-8}$  циклоалкил или  $-O-C_{1-6}$  алкил,  
 необязательно замещенный 1–3 атомами фтора.

- 5 3. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором  
 кольцо В имеет одну из следующих структур:



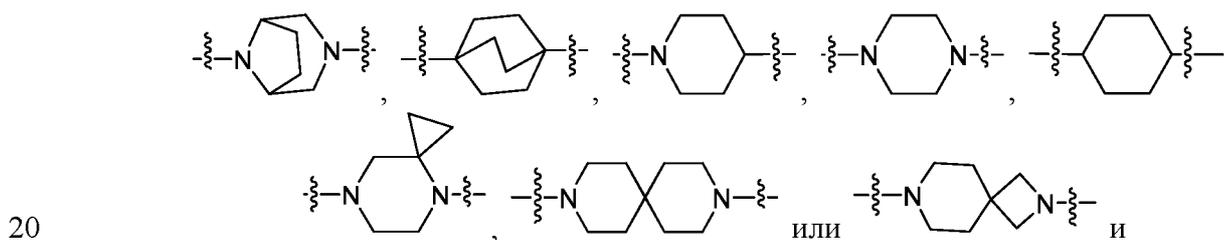
каждый  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_3$  и  $L_4$  независимо представляет собой следующее:

- 10 a)  $C_{3-12}$  циклоалкил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 b)  $C_{6-12}$  арил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 c) 4–12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 d) 5–12-членный гетероарил, необязательно замещенный 1–3  $R^b$ ;  
 e) прямая связь;  
 15 f)  $C_{1-12}$  алкиленовая цепь, необязательно замещенная 1–3  $R^d$ ; или  
 g)  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-N(R^c)-$  или  $-C(O)-N(R^c)-$ .

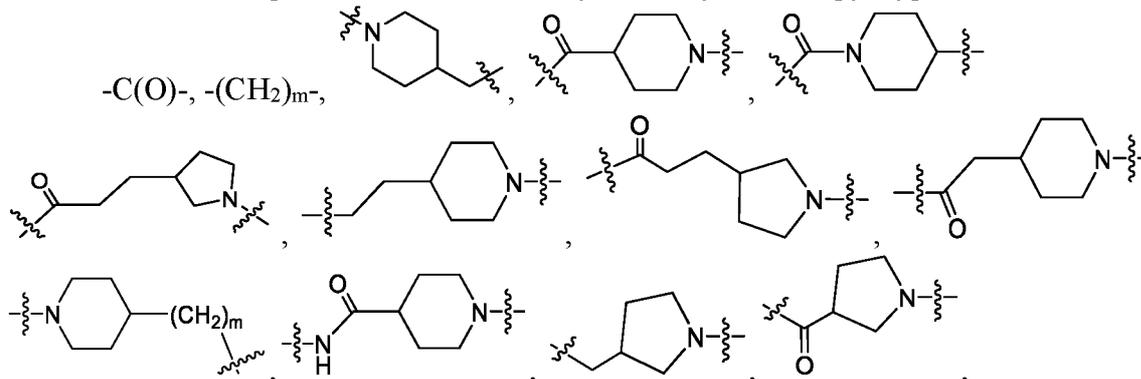
4. Соединение по п. 1, п. 2 или п. 3, в котором W представляет собой  $-CH-$ .

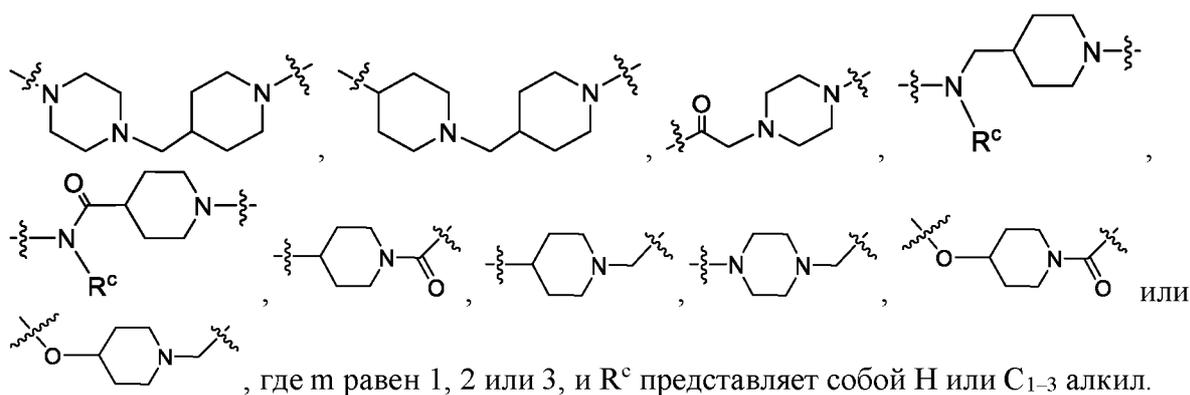
5. Соединение по п. 1, п. 2 или п. 3, в котором W представляет собой  $-N-$ .

6. Соединение по любому из пп. 2–5, в котором  $L_1$  представляет собой



$-L_2-L_3-L_4-$  представляет собой одну из следующих структур:

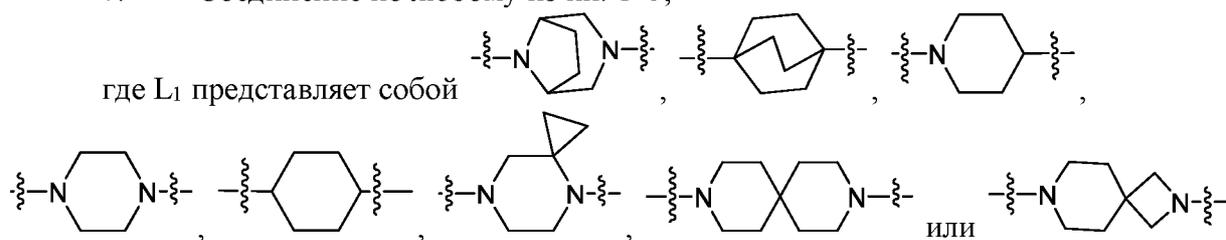




7. Соединение по любому из пп. 1–5,

5

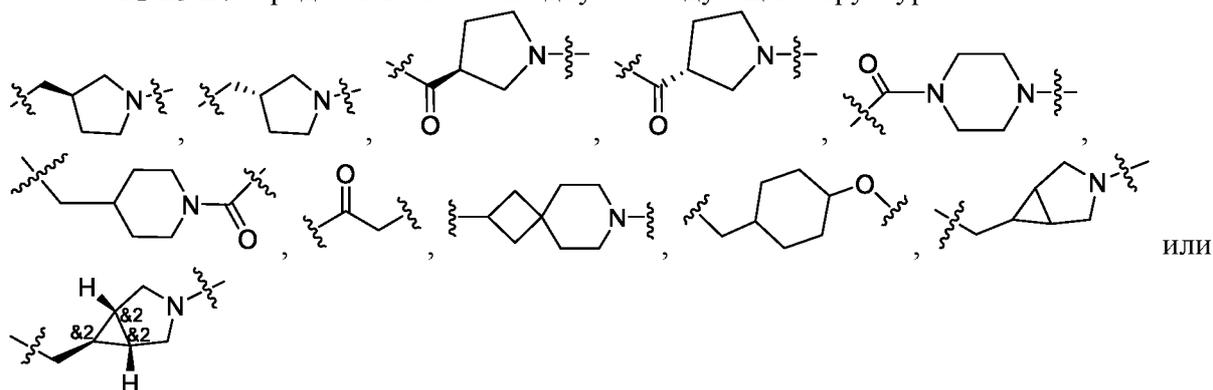
где  $L_1$  представляет собой



и

$-L_2-L_3-L_4-$  представляет собой одну из следующих структур:

10

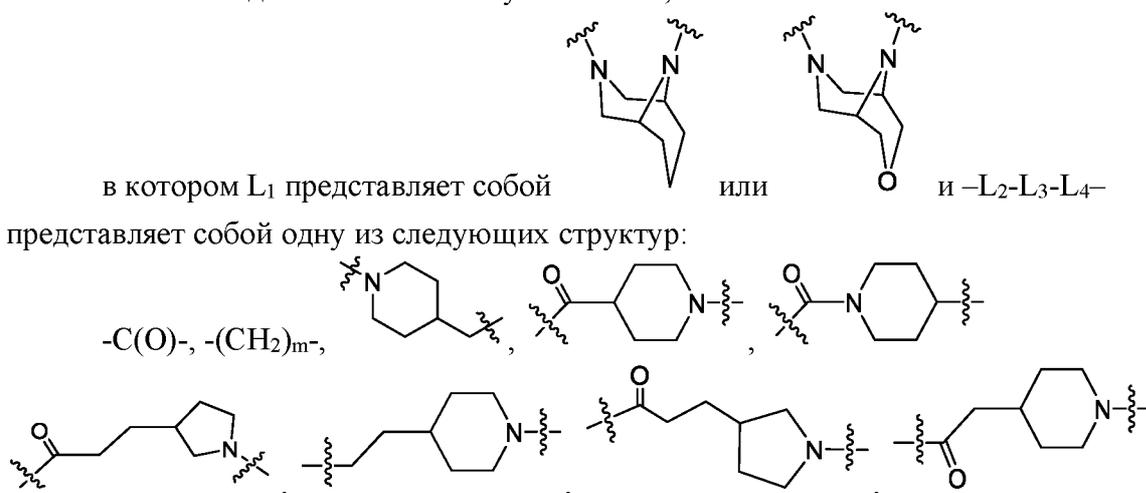


8. Соединение по любому из пп. 1–5,

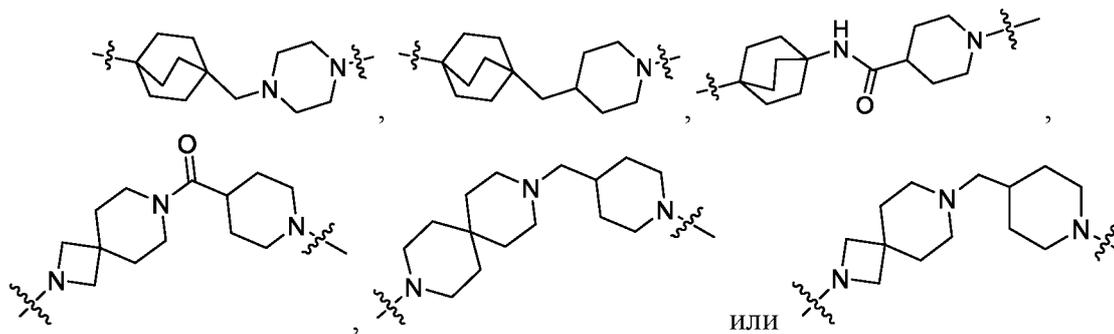
в котором  $L_1$  представляет собой

представляет собой одну из следующих структур:

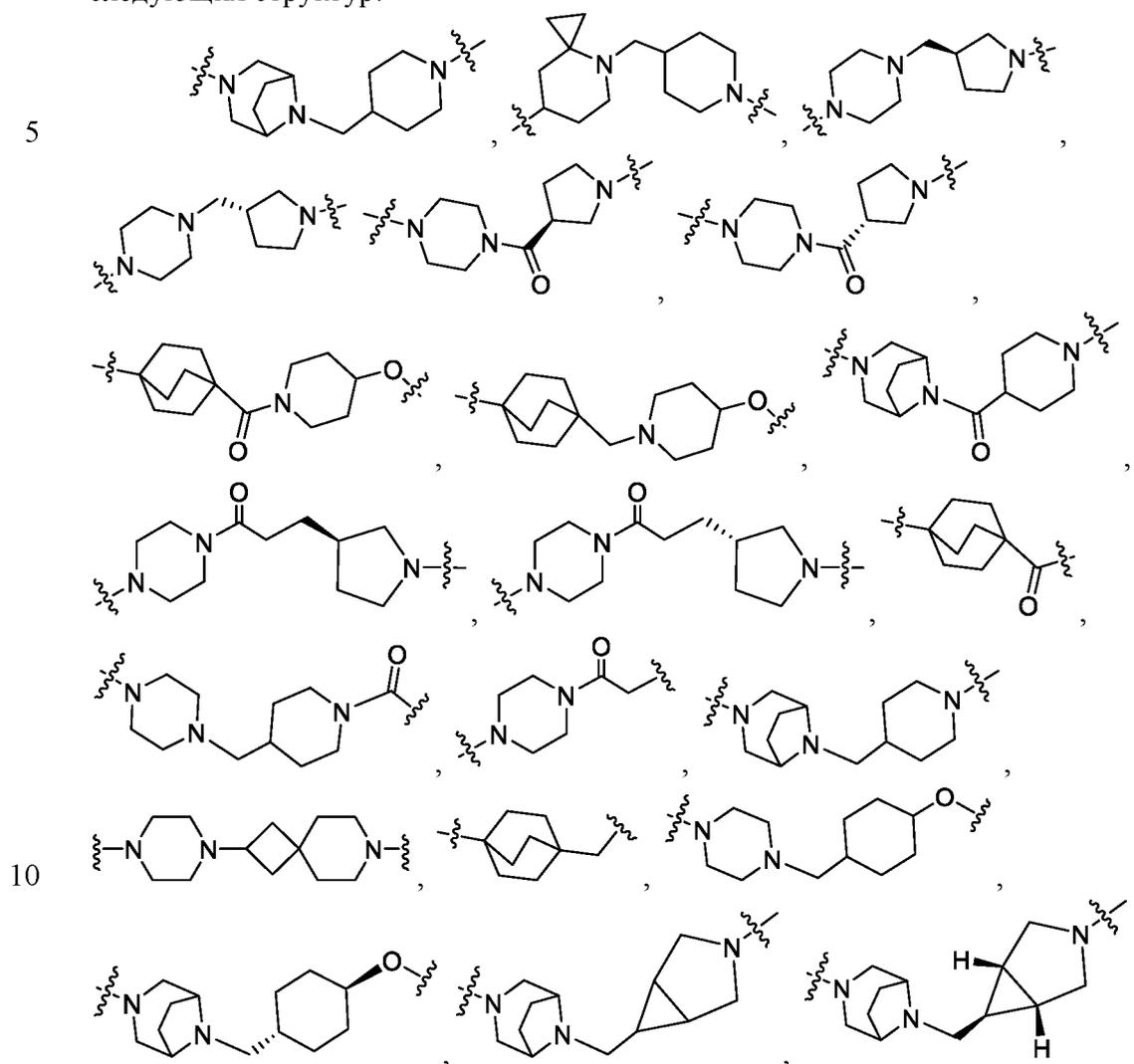
15

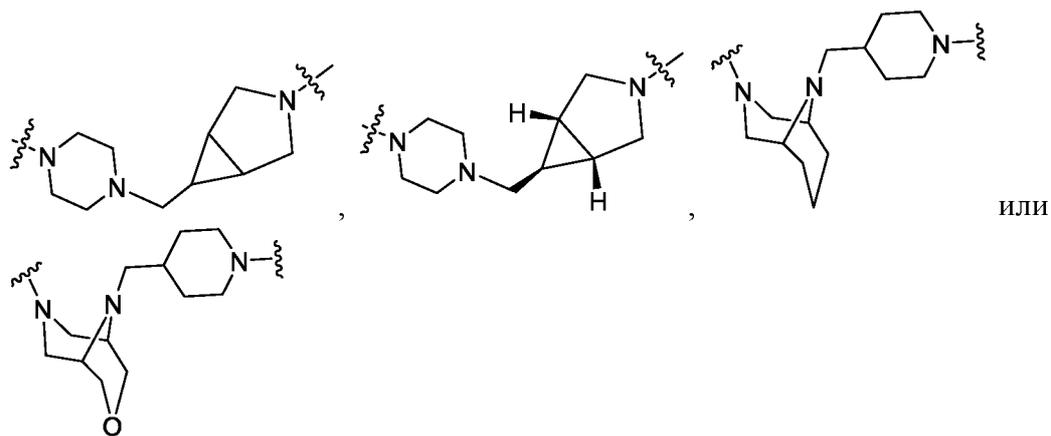






10. Соединения по любому из пп. 1–5, в которых L имеет одну из следующих структур:





11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^1$  представляет собой:

- 5           а)  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$  алкила и  $-CN$ ;
- б) 4–8-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-5}$  алкила,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$  алкила и  $-CN$ ;
- 10           в)  $C_{3-10}$ -циклоалкил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-5}$  алкила,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$  алкила и  $-CN$ ;
- д) 5–6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-5}$  алкила,  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$  алкила и  $-CN$ .
- 15

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R^1$  представляет собой:

- а)  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный галогеном,  $-OH$  или  $-CN$ ;
- б) 4–8-членный гетероцикл, необязательно замещенный галогеном,  $C_{1-5}$  алкилом,  $-OH$  или  $-CN$ ;
- 20           в)  $C_{3-10}$  циклоалкил, необязательно замещенный галогеном,  $C_{1-5}$  алкилом,  $-OH$  или  $-CN$ .

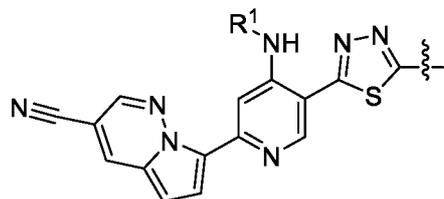
13. Соединение по п. 12, в котором  $R^1$  представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидро-2*H*-пиранил, циклобутил, циклогексил, циклопропил, изоксазолил или  $C_{1-4}$  алкил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $F$ ,  $C_{1-3}$  алкила,  $-OH$ ,  $-OCH_3$  или  $-CN$ .

25

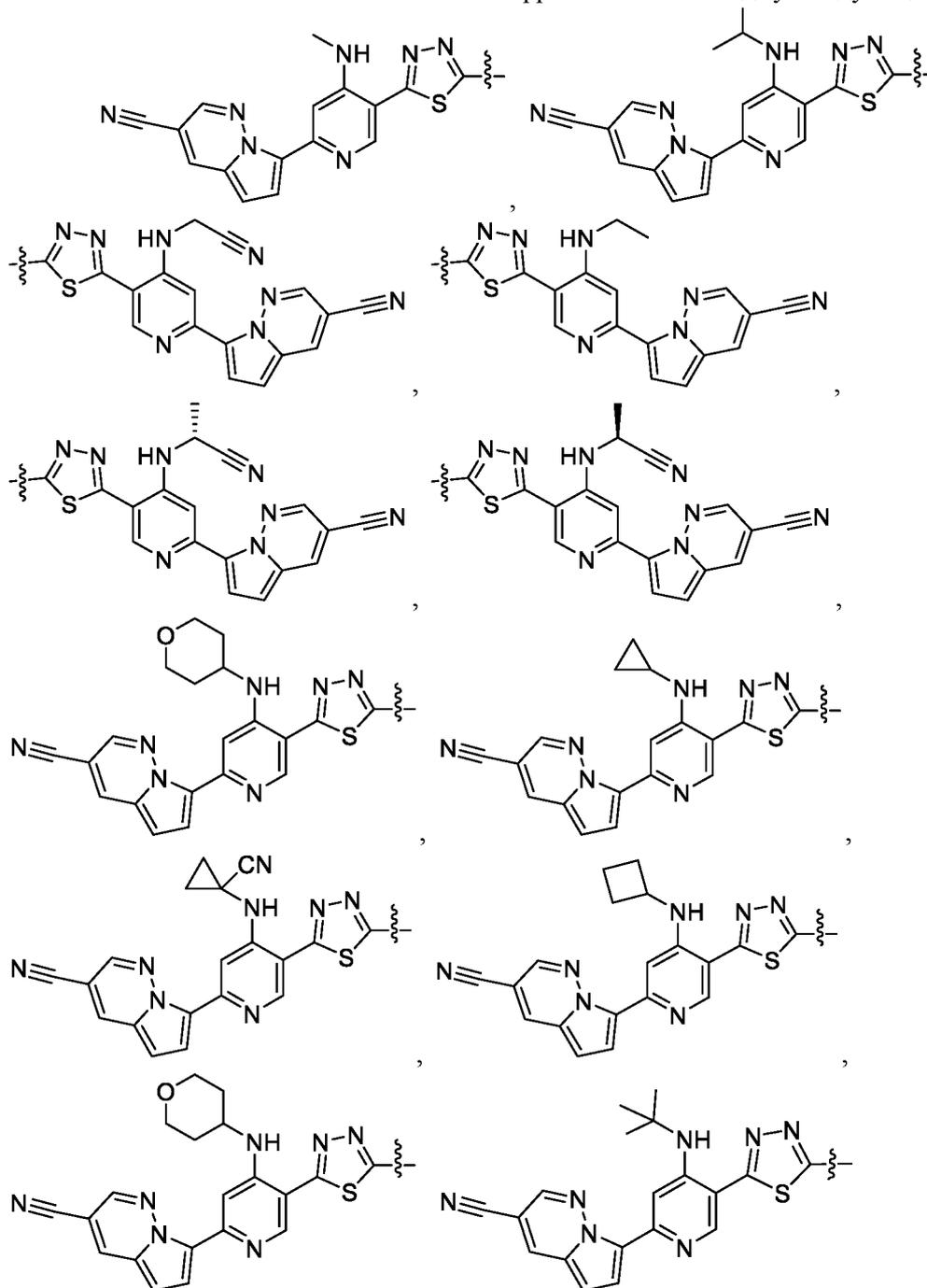
14. Соединение по п. 11, в котором  $R^1$  представляет собой тетрагидрофуранил, циклогексил или  $C_{1-3}$  алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или более

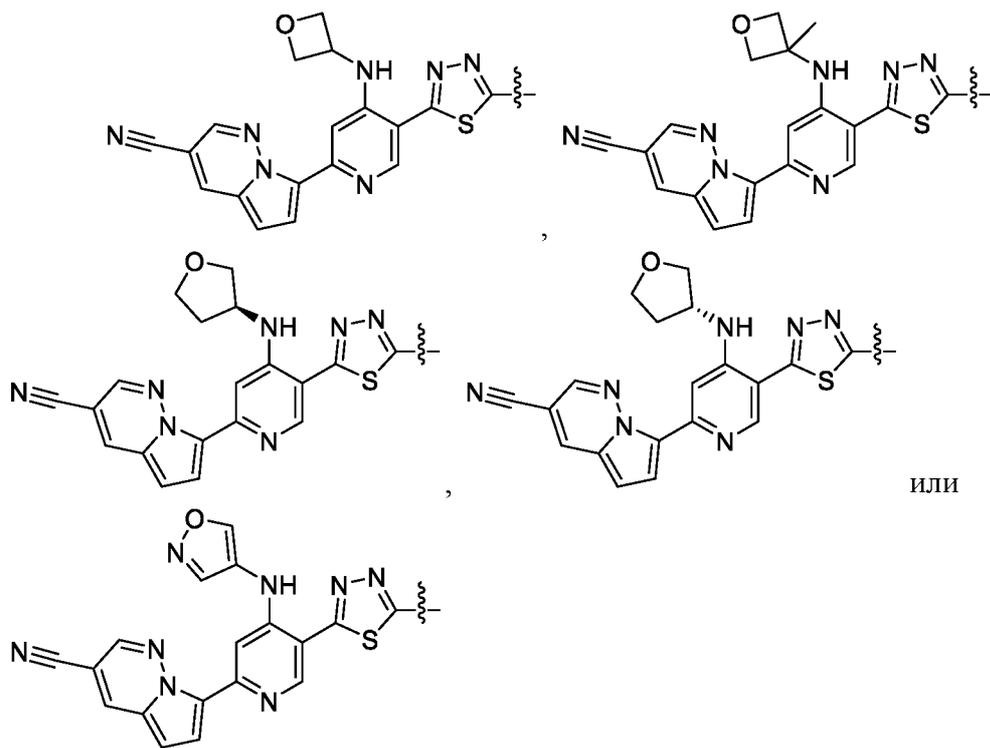
заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, C<sub>1-3</sub> алкила, -OH, -OCH<sub>3</sub> или -CN.

15. Соединение по любому из пп. 11–14, в котором



фрагмент имеет одну следующие структуры:





16. Соединение, имеющее структуру по любому из примеров 1–147.
- 5 17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–16 и фармацевтически приемлемый носитель.
18. Соединение по любому из пп. 1–16 или фармацевтическая композиция по п. 17 для лечения рака.
- 10 19. Соединение по п. 18, в котором рак представляет собой лимфомы, лейкоз, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС).
20. Соединение по любому из пп. 1–16 или фармацевтическая композиция по п. 17 для лечения нарушений обмена веществ.
- 15 21. Соединение по п. 20, в котором нарушение обмена веществ представляет собой диабет (диабет I и II типа), метаболический синдром, дислипидемию, ожирение, непереносимость глюкозы, гипертонию, повышенный уровень холестерина в сыворотке крови и повышенный уровень триглицеридов.
22. Соединение по любому из пп. 1–16 фармацевтической композиции по п. 17 для лечения воспалительных заболеваний.

23. Соединение по п. 22, в котором воспалительные заболевания включают ревматоидный артрит (РА), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона, язвенный колит, некротизирующий энтероколит, подагру, болезнь Лайма, артрит, псориаз, воспалительные заболевания органов малого таза, системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена, воспаление, связанное с желудочно-кишечными инфекциями, включая *C. difficile*, вирусный миокардит, острое и хроническое повреждение тканей, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), алкогольный гепатит и заболевание почек, включая хроническое заболевание почек и диабетическую болезнь почек.