

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191712 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.25(51) Int. Cl. A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.12.18

(54) СОЕДИНЕНИЯ ЗАМЕЩЕННОГО 3-((3-АМИНОФЕНИЛ)АМИНО)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА, ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ИХ ПОМОЩЬЮ

(31) 62/782,298; 62/879,900

(32) 2018.12.19; 2019.07.29

(33) US

(86) PCT/US2019/067088

(87) WO 2020/132014 2020.06.25

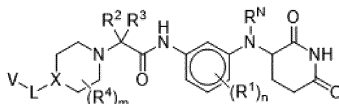
(71) Заявитель:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Аммиранте Массимо, Бахманиар
Соголе, Корреа Мэттью Д., Грэнт
Вирджиния, Хансен Джошуа, Хорн
Эван Дж., Керхер Тимоти С., Мэйн
Кристофер, Нэйджи Марк А., Нарла
Рама Кришна, Наяк Сурендра,
Норрис Стефен, Папа Патрик,
Плантевин-Кренитски Вероник,
Сапьенса Джон Дж., Уайтфилд
Брэндон У., Су Шуйчань (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе представлены соединения пиперидиндиона, имеющие следующую структуру:



где R^N , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L, V, m и n имеют значения, указанные в данном документе, композиции, содержащие эффективное количество соединения пиперидиндиона, и способы лечения или профилактики заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором.

202191712

A1

A1

202191712

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569518EA/018

СОЕДИНЕНИЯ ЗАМЕЩЕННОГО 3-((3-АМИНОФЕНИЛ)АМИНО)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА, ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ИХ ПОМОЩЬЮ РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество предварительных заявок США №№ 62/782 298, поданной 19 декабря 2018 г., и 62/879 900, поданной 29 июля 2019 г., раскрытие каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем документе представлены некоторые соединения 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона, композиции, содержащие эффективное количество подобных соединений, и способы лечения или профилактики заболеваний, опосредованных андрогеновыми рецепторами, включающие введение эффективного количества подобных 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион соединений субъекту, нуждающемуся в этом. В настоящем документе также представлены соединения и композиции для использования в этих способах.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Известно, что передача сигналов рецепторами андрогенов играет решающую роль в патогенезе рака простаты и участвует в развитии других видов рака, положительных по рецепторам андрогенов (Chen Y et al., *Lancet Oncol*, 2009, 10:981-91; Mills I G, *Nat Rev Cancer*, 2014, 14:187-98; Taplin M E, *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4:236-44; Wirth M P et al., *Eur Urol*, 2007, 51(2):306-13). Ингибирование передачи сигналов рецепторов андрогенов с помощью антиандрогенов, которые противодействуют рецепторам андрогенов, было использовано или предложено для лечения рака простаты.

[0004] Рецептор андрогенов обычно находится в цитоплазме и связан с шаперонами, такими как HSP90. (Brinkmann A O et al., *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999, 69:307-13). После связывания дигидротестостерона (ДГТ) рецептор андрогена меняет свою конформацию и перемещается в ядро, где он связывает андроген-чувствительные элементы (AREs), управляя транскрипцией канонических мишеней, таких как KLK3 (также известный как простатспецифический антиген ПСА), TMPRSS2 и KLK2. (Tran C et al., *Science*, 2009, 324:787-90; Murtha P et al., *Biochemistry (Mosc.)*, 1993, 32:6459-64).

[0005] Рак простаты (РПЖ) является одним из наиболее часто диагностируемых нежных видов рака среди мужчин в США и второй по распространенности причиной смерти от рака с более чем 200000 новых случаев и более 30000 смертей ежегодно в Соединенных Штатах.

[0006] Андроген-депривационная терапия (АДТ) является стандартом лечения запущенного РПЖ. Пациенты с запущенным РПЖ подвергаются АДТ либо с помощью агонистов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ), антагонистов ЛГРГ, либо путем двусторонней орхизектомии. Несмотря на первоначальный ответ на АДТ,

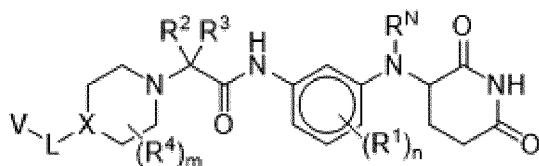
прогрессирование заболевания неизбежно, и рак переходит в кастрационно-резистентный рак простаты (КРРП). До 30% пациентов с раком предстательной железы, прошедших первичное лечение с помощью облучения или хирургического вмешательства, заболевают метастатической болезнью в течение 10 лет после первичного лечения. Примерно у 50 000 пациентов в год разовьется метастатическое заболевание, которое называется метастатическим КРРП (мКРРП).

[0007] По-прежнему существует значительная потребность в безопасных и эффективных методах лечения, профилактики и контроля заболеваний, опосредованных АР, особенно заболеваний, опосредованных АР, которые не поддаются стандартному лечению, например хирургическому вмешательству, лучевой терапии, химиотерапии и гормональной терапии, при одновременном снижении или предотвращении токсичности и/или побочных эффектов, связанных с традиционными способами лечения.

[0008] Цитирование или идентификация любой ссылки в данном разделе данной заявки не должно быть истолковано как признание того, что данная ссылка является известным уровнем техники по отношению к данной заявке.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В данном документе предложены соединения, имеющие следующую формулу (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где R^N , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, L, V, m и n являются такими, как определено в данном документе.

[0010] Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер (каждое из которых упоминается в данном документе как «соединение пиперидиндиона») полезно для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных андрогеновыми рецепторами, у субъекта.

[0011] В одном аспекте, в данном документе предложены соединения пиперидиндиона, как описано в данном раскрытии, такие как, например, в Таблице 1.

[0012] В одном аспекте в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или основу. В одном аспекте в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения пиперидиндиона, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или несущую среду. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция является

пригодной для перорального, парентерального, мукозального, трансдермального или местного введения.

[0013] В одном аспекте в данном документе предложены способы лечения или профилактики заболеваний, опосредованных рецептором андрогенов, у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, как описано в данном документе; и фармацевтически приемлемого носителя, наполнителя или основы. В другом аспекте в данном документе предложены соединения для применения в способах лечения заболеваний, опосредованных рецептором андрогена. В другом аспекте в данном документе предложены соединения пиперидиндиона для применения в способах лечения заболеваний, опосредованных рецептором андрогена.

[0014] В другом аспекте в данном документе предложены способы получения соединений, как описано в данном документе. В другом аспекте в данном документе предложены способы получения соединений пиперидиндиона, как описано в данном документе.

[0015] Настоящие варианты осуществления можно понять более полно, обратившись к подробному описанию и примерам, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов осуществления.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0016] В контексте данного документа термины «содержащий» и «включающий» могут использоваться взаимозаменяемо. Термины «содержащий» и «включающий» следует толковать как указывающие наличие указанных признаков или компонентов, согласно изложенному, но не исключающие наличие или добавление одного или более признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины «содержащий» и «включающий» предназначены для включения примеров, охватываемых термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» может использоваться вместо терминов «содержащий» и «включающий» для обеспечения более конкретных вариантов осуществления изобретения.

[0017] Термин «состоящий из» означает, что предмет имеет по меньшей мере 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из объема любого последующего изложения любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

[0018] В контексте данного документа термин «или» следует интерпретировать как включающий «или», означающее любую одну или любую комбинацию. Следовательно,

«А, В или С» означает любое из следующего: «А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С». Исключение из этого определения будет иметь место только в том случае, если комбинация элементов, функций, этапов или действий является в некотором роде взаимоисключающей.

[0019] «Алкильная» группа представляет собой насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный, неразветвленный или разветвленный, ациклический углеводород, имеющий от 1 до 10 атомов углерода, как правило, от 1 до 8 атомов углерода, или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 2 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой насыщенную алкильную группу. Типичные насыщенные алкильные группы включают -метил, -этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил и -н-гексил; в то время как насыщенные разветвленные алкилы включает -изопропил, -втор-бутил, -изобутил, -трет-бутил, -изопентил, -неопентил, трет-пентил, -2-метилпентил, -3-метилпентил, -4-метилпентил, -2,3-диметилбутил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой ненасыщенную алкильную группу, также называемую алкенильной или алкинильной группой. «Алкенильная» группа представляет собой алкильную группу, которая содержит одну или более двойных углерод-углеродных связей «Алкинильная» группа представляет собой алкильную группу, которая содержит одну или более тройных углерод-углеродных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, аллил, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ и $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, среди прочих. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Когда алкильные группы, описанные в данном документе, указываются как «замещенные», они могут являться замещенными любым заместителем или заместителями, как те, что встречаются в иллюстративных соединениях и вариантах осуществления, описанных в данном документе, а так же как галоген; гидроксиль; алкоксиль; циклоалкилоксиль, арилоксиль, гетероциклилоксиль, гетероарилоксиль, гетероциклоалкилоксиль; циклоалкилалкилоксиль, аралкилоксиль, гетероциклилалкилоксиль, гетероариалалкилоксиль, гетероциклоалкилалкилоксиль, оксо ($=\text{O}$); амино, алкиламино, циклоалкиламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероариламино, гетероциклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, аралкилиамино, гетероциклилалкиламино, гетероаралкиламино, гетероциклоалкилалкиламино; имино; имидо; амидино; гуанидино; енамино; ациламино; сульфониламино; мочевино, нитромочевина; оксим; гидроксиламино; алкоксиамино; аралкоксиамино; гидразино; гидразидо; гидразино; азидо; нитро; тио ($-\text{SH}$), алкилтио; $=\text{S}$; сулфинил; сульфонил; аминосульфонил; фосфонат; фосфинил; ацил; формил; карбоксиль; сложный эфир; карбамат; амидо; циано; изоцианато; изотиоцианато; цианато; тиоцианато; или $-\text{B}(\text{OH})_2$. В определенных вариантах осуществления, когда описанные в данном документе алкильные группы называют «замещенными», они могут быть замещены любым заместителем или заместителями, такими как те, которые указаны в иллюстративных соединениях и

вариантах осуществления, описанных в данном документе а также галоген (хлор, йод, бром или фтор); алкил; гидроксил; алкокси; алкоксиалкил; amino; алкиламино; карбокси; нитро; циано; тиол; тиозфир; имин; имид; амидин; гуанидин; енамин; аминокарбонил; ациламино; фосфонат; фосфин; тиокарбонил; сульфенил; сульфон; сульфонамид; кетон; альдегид; сложный эфир; карбамид; уретан; оксим; гидроксиламин; алкоксиамин; аралкоксиамин, N-оксид; гидразин; гидразид; гидразон; азид; изоцианат; изотиоцианат; цианат; тиоцианат; B(OH)_2 или $\text{O(алкил)аминокарбонил}$.

[0020] «Циклоалкильная» группа представляет собой насыщенную или частично насыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, имеющую одно циклическое кольцо или несколько конденсированных или мостиковых колец, которые могут быть необязательно замещены. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 8 членов в кольце, тогда как в других вариантах осуществления количество атомов углерода в кольце составляет от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 7. в некоторых вариантах осуществления циклоалкильные группы представляют собой насыщенные циклоалкильные группы. Такие насыщенные циклоалкильные группы включают, в качестве примера, одиночные кольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропил, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил и тому подобное, или множественные или мостиковые кольцевые структуры, такие как 1-бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, адамантил и тому подобное. В других вариантах осуществления циклоалкильные группы представляют собой ненасыщенные циклоалкильные группы. Примеры ненасыщенных циклоалкильных групп включают, среди прочего, циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил. Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Такие замещенные циклоалкильные группы включают, например, циклогексанол и тому подобное.

[0021] «Арильная» группа представляет собой ароматическую карбоциклическую группу из 6-14 атомов углерода, имеющую одно кольцо (*например*, фенил) или несколько конденсированных колец (*например*, нафтил или антрил). В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат 6-14 атомов углерода, а в других - от 6 до 12 или даже от 6 до 10 атомов углерода в кольцевых частях групп. Конкретные арилы включают фенил, бифенил, нафтил и тому подобное. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Фраза «арильные группы» также включает группы, содержащие конденсированные кольца, такие как конденсированные ароматико-алифатические кольцевые системы (*например*, инданил, тетрагидронафтил и тому подобное).

[0022] «Гетероарильная» группа представляет собой ароматическую кольцевую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов в качестве кольцевых атомов в гетероароматической кольцевой системе, где остальные атомы представляют собой атомы углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы содержат от 3

до 6 атомов углерода, а в других - от 6 до 9 или даже от 6 до 10 атомов углерода в кольцевых частях групп. Подходящие гетероатомы включают кислород, серу и азот. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная кольцевая система является моноциклической или бициклической. Неограничивающие примеры включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, бензизоксазолил (например, бензо[d]изоксазолил), тиазолил, пиролил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, тиофенил, бензотиофенил, фуранил, бензофуранил, индолил (например, индолил-2-онил или изоиндолин-1-онил), азаиндолил (пирролопиридил или 1H-пирроло[2,3-b]пиридил), индазолил, бензимидазолил (например, 1H-бензо [d]имидазолил), имидазопиридил (например, азабензимидазолил или 1H-имидазо[4,5-b]пиридил), пиразолопиридил, триазолопиридил, бензотриазолил (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолил), бензоксазолил (например, бензо[d]оксазолил), бензотиазолил, бензотиадиазолил, изоксазолпиридил, тианафталинил, пуринил, ксантинил, аденинил, гуанинил, хинолинил, изохинолинил (например, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-онил), тетрагидрохинолинил, хиноксалинил и хиназолинильные группы. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0023] «Гетероциклил» представляет собой ароматический (также называемый гетероарилем) или неароматический циклоалкил, в котором от одного до четырех кольцевых атомов углерода независимо заменены гетероатомом из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклильные группы включают от 3 до 10 членов в кольце, тогда как другие такие группы имеют от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 8 членов в кольце. Гетероциклилы также могут быть связаны с другими группами по любому атому кольца (то есть по любому атому углерода или гетероатому гетероциклического кольца). Гетероциклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Гетероциклильные группы включают ненасыщенные, частично насыщенные и насыщенные кольцевые системы, такие как, например, имидазолил, имидазолинил и имидазолидинил (например, имидазолидин-4-он или имидазолидин-2,4-дионил) группы. Фраза гетероциклил включает конденсированные кольцевые формы, включая те, которые содержат конденсированные ароматические и неароматические группы, такие как, например, 1- и 2-аминотетралин, бензотриазолил (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолил), бензимидазолил (например, 1H-бензо[d]имидазолил), 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил и бензо[1,3]диоксолил. Фраза также включает мостиковые полициклические кольцевые системы, содержащие гетероатом, такой как, но не ограничиваясь этим, хинуклидил. Типичные примеры гетероциклильной группы включают, но не ограничиваются ими, азиридилил, азетидинил, азепанил, оксетанил, пирролидил, имидазолидинил (например, имидазолидин-4-онил или имидазолидин-2,4-дионил), пиразолидинил, тиазолидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидрофуранил, диоксолил, фуранил, тиофенил, пирролил, пирролинил, имидазолил, имидазолинил, пиразолил, пиразолинил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, бензизоксазолил

(например, бензо[d]изоксазол), тиазол, тиазолин, изотиазол, тиадиазол, оксадиазол, пиперидин, пиперазин (например, пиперазин-2-он), морфолин, тиоморфолин, тетрагидропиранил (например, тетрагидро-2H-пиранил), тетрагидротиопиранил, оксатиан, диоксил, дитиан, пиранил, пиридин, пиримидин, пиридазин, пиазин, триазин, дигидропиридин, дигидродитиен, дигидродитион, 1,4-диоксаспиро[4.5]декан, гомопиперазин, хинуклид, индол, (например, индол-2-он или изоиндол-1-он), индолин, изоиндол, изоиндолин, азаиндол (пирролопиридин или 1H-пирроло[2,3-b]пиридин), индазол, индолизин, бензотриазол (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазол), бензимидазол (например, 1H-бензо[d]имидазол или 1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он), бензофуран, бензотиофен, бензотиазол, бензоксадиазол, бензоксазин, бензодитин, бензоксатин, бензотиазин, бензоксатин, бензоксазол (например, бензо[d]оксазол), бензотиазол, бензотиадиазол, бензо[1,3]диоксол, пиазолопиридин (например, 1H-пиазоло[3,4-b]пиридин, 1H-пиазоло[4,3-b]пиридин), имидазопиридин (например, азабензимидазол или 1H-имидазо[4,5-b]пиридин), триазолопиридин, изоксазолопиридин, пурин, ксантин, аденин, гуанин, хинолин, изохинолин (например, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он), хинолизин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, фтазазин, нафтиридин, птеридин, тиафталин, дигидробензотиазин, дигидробензофуран, дигидроиндол, дигидробензодиоксин, тетрагидроиндол, тетрагидроиндазол, тетрагидробензимидазол, тетрагидробензотриазол, тетрагидропирролопиридин, тетрагидропиазолопиридин, тетрагидроимидазопиридин, тетрагидротриазолопиридин, тетрагидропиримидин-2(1H)-он и тетрагидрохинолиновые группы. Типичные неароматические гетероциклические группы не включают конденсированные кольцевые соединения, которые содержат конденсированную ароматическую группу. Примеры неароматических гетероциклических групп включают азиридины, азетидины, азепаны, пирролидин, имидазолидин (например, имидазолидин-4-он или имидазолидин-2,4-дион), пиазолидин, тиазолидин, тетрагидротиофен, тетрагидрофуран, пиперидин, пиперазин (например, пиперазин-2-он), морфолин, тиоморфолин, тетрагидропиранил (например, тетрагидро-2H-пиранил), тетрагидротиопиранил, оксатиан, дитиан, 1,4-диоксаспиро[4.5]декан, гомопиперазин, хинуклид или тетрагидропиримидин-2 (1H)-он. Типичные замещенные гетероциклические группы могут быть монозамещенными или замещенными более одного раза, например, без ограничения, пиридиновые или морфолиновые группы, которые являются 2-, 3-, 4-, 5- или 6-замещенными или дизамещенными различными заместителями, такими как перечисленные ниже.

[0024] В контексте данного документа, если не указано иное, «циклоалкилалкильная» группа представляет собой радикал формулы -алкилциклоалкил, где алкил и циклоалкил определены выше. Замещенные циклоалкилалкильные группы могут быть замещены в алкильной, циклоалкильной или как алкильной, так и

циклоалкильной частях группы. Типичные циклоалкилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропилметил, циклобутилметил, цикlopентилметил, циклогексилметил, циклопропилэтил, циклобутилэтил, цикlopентилэтил, циклогексилэтил, цикlopентилпропил, циклогексилпропил и тому подобное.

[0025] В контексте данного документа, если не указано иное, «аралкильная» группа представляет собой радикал формулы: -алкиларил, где алкил и арил определены выше. Замещенные аралкильные группы могут быть замещены в алкильной, арильной или как алкильной, так и арильной частях группы. Типичные аралкильные группы включают, но не ограничиваются ими, бензильные и фенетильные группы и аралкильные группы, в которых арильная группа конденсирована с циклоалкильной группой, такой как индан-4-ил-этил.

[0026] В контексте данного документа, если не указано иное, группа «гетероциклилалкил» представляет собой радикал формулы: -алкил-гетероциклил, где алкил и гетероциклил определены выше. Группа «гетероариалалкил» представляет собой радикал формулы: -алкил-гетероарил, где алкил и гетероарил определены выше. Группа «гетероциклоалкилалкил» представляет собой радикал формулы: -алкил-гетероциклоалкил, где алкил и гетероциклоалкил определены выше. Замещенные гетероциклилалкильные группы могут быть замещены в алкильной, гетероциклильной или как алкильной, так и гетероциклильной частях группы. Типичные гетероциклилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, морфолин-4-ил-этил, морфолин-4-ил-пропил, фуран-2-ил-метил, фуран-3-ил-метил, пиридин-3-ил-метил, тетрагидрофуран-2-ил-этил и индол-2-ил-пропил.

[0027] «Галоген» представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

[0028] «Гидроксиалкильная» группа представляет собой описанную выше алкильную группу, замещенную одной или более гидроксигруппами.

[0029] «Алкокси» группа представляет собой -O-(алкил), где алкил определен выше.

[0030] «Алкоксиалкильная» группа представляет собой -(алкил)-O-(алкил), где алкил определен выше.

[0031] «Аминогруппа» представляет собой радикал формулы: -NH_2 , $\text{-NH(R}^\#)$ или $\text{-N(R}^\#)_2$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил (например, гетероарил или гетероциклоалкил) или гетероциклилалкил (например, гетероариалалкил или гетероциклоалкилалкил) группу, определенную выше, каждая из которых независимо является замещенной или незамещенной.

[0032] В одном варианте осуществления «амино» группа представляет собой «алкиламино» группу, которая представляет собой радикал формулы: -NH-алкил или -N(алкил)_2 , где каждый алкил независимо определен выше. Термин «циклоалкиламино», «ариламино», «гетероциклиламино», «гетероариламино», «гетероциклоалкиламино» или тому подобное отражает приведенное выше описание для «алкиламино», где термин

«алкил» заменен на «циклоалкил», «арил» , «гетероциклил», «гетероарил», «гетероциклоалкил» и т.п., соответственно.

[0033] «Карбоксильная» группа представляет собой радикал формулы $-C(O)OH$.

[0034] В контексте данного документа, если не указано иное, «ацильная» группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)(R^{\#})$ или $-C(O)H$, где $R^{\#}$ определен выше. «Формильная» группа представляет собой радикал формулы $-C(O)H$.

[0035] В контексте данного документа, если не указано иное, «амидо» группа представляет собой радикал формулы: $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(R^{\#})$, $-C(O)-N(R^{\#})_2$, $-NH-C(O)H$, $-NH-C(O)-(R^{\#})$, $-N(R^{\#})-C(O)H$, или $-N(R^{\#})-C(O)-(R^{\#})$, где каждый $R^{\#}$ независимо определен выше.

[0036] В одном варианте осуществления «амидо» группа представляет собой «аминокарбонильную» группу, которая представляет собой радикал формулы: $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(R^{\#})$, $-C(O)-N(R^{\#})_2$, где каждый $R^{\#}$ независимо определен выше.

[0037] В одном варианте осуществления «амидо» группа представляет собой «ациламино» группу, которая представляет собой радикал формулы: $-NH-C(O)H$, $-NH-C(O)-(R^{\#})$, $-N(R^{\#})-C(O)H$, или $-N(R^{\#})-C(O)-(R^{\#})$, где каждый $R^{\#}$ независимо определен выше.

[0038] Группа «сульфониламино» представляет собой радикал формулы: $-NHSO_2(R^{\#})$ или $-N(алкил)SO_2(R^{\#})$, где каждый алкил и $R^{\#}$ определены выше.

[0039] «Мочевинная» группа представляет собой радикал формулы: $-N(алкил)C(O)N(R^{\#})_2$, $-N(алкил)C(O)NH(R^{\#})$, $-N(алкил)C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(R^{\#})_2$, $-NHC(O)NH(R^{\#})$, или $-NH(CO)NH_2$, где каждый алкил и $R^{\#}$ независимо определены выше.

[0040] Когда описанные в данном документе группы, за исключением алкильной группы, называют «замещенными», они могут быть замещены любым подходящим заместителем или заместителями. Иллюстративными примерами заместителей являются те соединения, которые приведены в данном описании и вариантах осуществления в качестве примера, а также галоген (хлор, йод, бром или фтор); алкил; гидроксил; алкокси; алкоксиалкил; amino; алкиламино; карбокси; нитро; циано; тиол; тиоэфир; имин; имид; амидин; гуанидин; енамин; аминокарбонил; ациламин; фосфонат; фосфин; тиокарбонил; сульфинил; сульфон; сульфонамид; кетон; альдегид; сложный эфир; карбамид; уретан; оксим; гидроксиламин; алкоксиамин; арилоксиламин, аралкоксиамин; N-оксид; гидразин; гидразид; гидразон; азид; изоцианат; изотиоцианат; цианат; тиоцианат; кислород ($=O$); $B(OH)_2$, $O(алкил)аминокарбонил$; циклоалкил, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил) или гетероциклил, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, пирролидил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил или тиазинил); моноциклический или конденсированный или неконденсированный полициклический арил или гетероарил (например, фенил, нафтил, пирролил, индолил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, пиразолил,

пиридил, хиолинил, изохиолинил, акридинил, пиазинил, пириадинил, пиаимидил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил) арилокси; аралкилокси; гетероциклилокси; и гетероциклилалкокси.

[0041] В контексте данного документа термин «соединение пиперидиндиона» относится к соединениям формулы (I), а также к дополнительным вариантам осуществления, представленным в данном документе. В одном варианте осуществления «соединение пиперидиндиона» представляет собой соединение, указанное в таблице 1. Термин «соединение пиперидиндиона» включает фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи и стереоизомеры соединений, представленных в данном документе.

[0042] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемая соль (соли)» относится к соли, полученной из фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты или основания, включая неорганическую кислоту и основание и органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований соединений формулы (I) включают, но не ограничиваются ими, соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамин, меглумин(N-метилглюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксичные кислоты включают, но не ограничиваются ими, неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антраниловая, бензенсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фурановая, галактурановая, глюконовая, глюкуроновая, глютаминовая, гликолевая, бромистоводородная, соляная, изетионовая, молочная, малеиновая, яблочная, манделиновая, метансульфоновая, муциновая, азотная, памоиновая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная, пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная и п-толуолсульфоновая кислоты. Характерные нетоксичные кислоты включают соляную, бромистоводородную, малеиновую, фосфорную, серную и метансульфоновую кислоты. Примеры характерных солей, таким образом, включают гидрохлорид муравьиной кислоты и мезилатные соли. Другие хорошо известны в данной области, см., например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) или *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

[0043] В контексте данного документа и, если не указано иное, термин «стереоизомер» или «стереоизомерно чистый» означает один стереоизомер соединения пиперидиндиона, который по существу не содержит других стереоизомеров этого соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр, по существу не будет содержать противоположный энантиомер соединения. Стереоизомерно чистое соединение, имеющее два хиральных центра, по существу не будет содержать других диастереомеров соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение содержит больше чем около 80% по весу одного стереоизомера соединения и

меньше чем около 20% по весу других стереоизомеров соединения, больше чем около 90% по весу одного стереоизомера соединения и меньше чем около 10% по массе других стереоизомеров соединения, более около 95% по массе одного стереоизомера соединения и менее около 5% по массе других стереоизомеров соединения или более около 97% по массе одного стереоизомера соединения и менее около 3% по массе других стереоизомеров соединения. Соединения пиперидиндиона могут иметь хиральные центры и могут встречаться в виде рацематов, индивидуальных энантиомеров или диастереомеров и их смесей. Все такие изомерные формы, включая их смеси, включены в раскрытые в данном документе варианты осуществления.

[0044] Использование стереоизомерно чистых форм таких пиперидиндионовых соединений, а также использование смесей этих форм охватываются раскрытыми в данном документе вариантами осуществления. Например, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров конкретного соединения пиперидиндиона, могут применяться в способах и композициях, раскрытых в данном документе. Эти изомеры можно синтезировать асимметрично или разделять с использованием стандартных методик таких как хиральные колонки или хиральные разделяющие агенты. *См., например*, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., *Separation Of Enantiomers : Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011).

[0045] Следует также отметить, что пиперидиндионовые соединения могут включать E и Z изомеры или их смеси, а также цис- и транс-изомеры или их смеси. В некоторых вариантах осуществления пиперидиндионовые соединения выделяют в виде или E- или Z-изомера. В других вариантах осуществления пиперидиндионовые соединения представляют собой смесь изомеров E и Z.

[0046] «Таутомеры» относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрации изомерных форм будут зависеть от окружающей среды, в которой находится соединение, и могут отличаться в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе пиразолы могут иметь следующие изомерные формы, которые называются таутомерами друг друга:



[0047] Как легко понять специалисту в данной области, широкий спектр функциональных групп и других структур может проявлять таутомерию, и все таутомеры соединений формулы (I) входят в объем настоящего изобретения.

[0048] Следует также отметить, что пиперидиндионовые соединения могут содержать несвойственные пропорции атомных изотопов при одном или нескольких атомах. Например, соединения могут быть помечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I), сера-35 (^{35}S), или углерод-14 (^{14}C), или могут быть обогащены изотопами, например дейтерием (^2H), углеродом-13 (^{13}C) или азотом-15 (^{15}N). В контексте данного документа «изотополог» означает изотопно обогащенное соединение. Термин «изотопно обогащенный» относится к атому, имеющему изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. «Изотопно обогащенное» может также относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, имеющий изотопный состав, отличный от природного изотопного состава данного атома. Термин «изотопный состав» относится к количеству каждого изотопа, присутствующего в данном атоме. Радиоактивно меченные и обогащенные изотопами соединения полезны в качестве терапевтических агентов, например, противораковых терапевтических агентов, исследовательских реагентов, например, реагентов для анализа связывания, и диагностических агентов, например, агентов визуализации *in vivo*. Предполагается, что все изотопные варианты соединений пиперидиндиона, как описано в данном документе, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, входят в объем вариантов осуществления, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены изотопологи пиперидиндионовых соединений, например, изотопологи представляют собой обогащенные дейтерием, углеродом-13 и/или азотом-15 соединения пиперидиндиона. В контексте данного документа термин «дейтерированный» означает соединение, в котором по меньшей мере один водород (H) заменен дейтерием (обозначенным D или ^2H), то есть соединение обогащено дейтерием по меньшей мере в одном положении.

[0049] Понятно, что независимо от стереоизомерного или изотопного состава каждое соединение пиперидиндиона, упомянутое в данном документе, может быть предоставлено в форме любой из фармацевтически приемлемых солей, обсуждаемых в данном документе. В равной степени понятно, что изотопный состав может варьироваться независимо от стереоизомерного состава каждого соединения пиперидиндиона, упомянутого в данном документе. Кроме того, изотопный состав, будучи ограниченным теми элементами, которые присутствуют в соответствующем соединении пиперидиндиона или его соли, может в иных случаях варьироваться независимо от выбора фармацевтически приемлемой соли соответствующего соединения пиперидиндиона.

[0050] Следует отметить, что если есть несоответствие между изображенной структурой и названием этой структуры, изображенной структуре придается большее значение.

[0051] «Лечение» в контексте данного документа означает облегчение, полностью или частично, расстройства, заболевания или состояния, или одного или более симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или состоянием, или замедление или остановку дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или облегчение или устранение причины (причин) расстройства, заболевания или самого состояния. В одном варианте осуществления нарушение представляет собой заболевание, опосредованное рецептором андрогена, как описано в данном документе, или его симптом.

[0052] «Предупреждение», в контексте данного документа, означает способ задержки и/или предотвращения возникновения, рецидива или распространения, полностью или частично, расстройства, заболевания или состояния; предотвращения приобретения субъектом расстройства, заболевания или состояния; или снижения риска приобретения субъектом расстройства, заболевания или состояния. В одном варианте осуществления нарушение представляет собой заболевание, опосредованное рецептором андрогена, как описано в данном документе, или его симптомы.

[0053] Термин «эффективное количество» в связи с соединением пиперидиндиона означает количество, способное лечить или предотвращать расстройство, заболевание или состояние или их симптомы, описанные в данном документе.

[0054] Термины «субъект» и «пациент» в контексте данного документа включают животное, включая, но не ограничиваясь этим, животное, такое как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, в одном варианте осуществления млекопитающее, в другом варианте осуществления человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека, имеющего или подверженного риску заболевания, опосредованного рецептором андрогена, или его симптом.

[0055] Термин «рецептор андрогена», или «AR», или «NR3C4» в контексте данного документа относится к рецептору ядерного гормона, активируемому связыванием андрогенных гормонов, включая тестостерон или дигидротестостерон. Термин «рецептор андрогена» может относиться к нуклеотидной последовательности или последовательности белка андрогенного рецептора человека (например, Entrez 367, Uniprot P10275, RefSeq NM_000044 или RefSeq NP_000035).

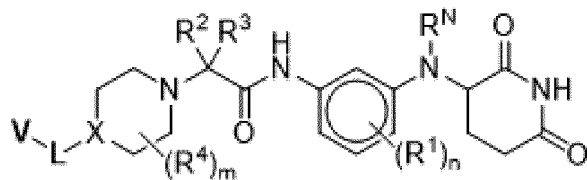
[0056] Термин «AR-полноразмерный» (AR-FL) в контексте данного документа относится к белку AR, который содержит все четыре функциональных домена, включая N-концевой домен трансактивации (NTD, экзон 1), ДНК-связывающий домен (DBD, экзоны 2-3), шарнирный домен (экзон 4) и C-концевой лиганд-связывающий домен (LBD, экзоны 4-8).

[0057] Термин «кастрационно-резистентный рак простаты» (КРРП) относится к прогрессирующему раку простаты, который ухудшается или прогрессирует, пока пациент продолжает принимать андрогенную депривационную терапию или другие методы лечения, направленные на снижение уровня тестостерона, или раку простаты, который считается гормонорезистентным, гормонально наивным, андрогеннезависимым или

устойчивым к химической или хирургической кастрации. Кастрационно-резистентный рак простаты (КРРП) представляет собой запущенный рак простаты, который развился несмотря на продолжающуюся АДТ и/или хирургическую кастрацию. Кастрационно-резистентный рак простаты определяется как рак простаты, который продолжает прогрессировать, ухудшаться или негативно влиять на здоровье пациента, несмотря на предшествующую хирургическую кастрацию, продолжающееся лечение агонистами гонадотропин-релизинг гормона (например, лейпролид) или антагонисты (например, дегареликс или абареликс), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, энзалутамид, кетоконазол, аминоклутетамид), химиотерапевтические агенты (например, доцетаксел, паклитаксел, кабацитаксел, адриамицин, митоксантрон, эстрамустин, циклофосфамид), ингибиторы киназы (иматиниб (Gleevec®) или гефитиниб (Iressa®), кабозантиниб (Cometriq®, также известный как XL184)) или другие методы лечения рака простаты (например, вакцины (сипулеуцел-Т (Provenge®), GVAX и т.п.), растительные (PC-SPES) ингибиторы и ингибитор лиазы (абиратерон)), как подтверждается увеличением или повышением уровня в сыворотке специфического антигена простаты (ПСА), метастазов, метастазов в кости, боли, поражения лимфатических узлов, увеличения размера или сывороточных маркеров роста опухоли, ухудшения диагностических маркеров прогноза или состояния пациента.

Соединения пиперидиндиона

[0058] В данном документе предложены соединения, имеющие следующую формулу (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры,

где:

R^N представляет собой H;

каждый R^1 независимо выбран из галогена, CN, и C_{1-3} алкила;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, и C_{1-3} алкила, или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

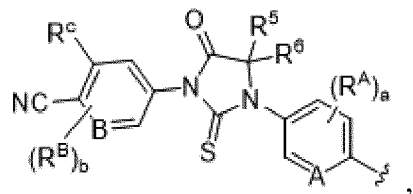
X представляет собой N;

L представляет собой $-O(C_{1-6} \text{ алкил})-$ или $-(C_{1-9} \text{ алкил})-$;

n равно 0-4;

m равно 0-8;

V представляет собой



где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

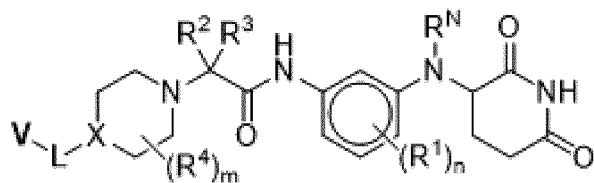
R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил, или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[0059] В данном документе предложены соединения, имеющие следующую формулу (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры,

где:

R^N представляет собой H;

Каждый R^1 независимо выбран из галогена, CN и C_{1-3} алкила;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, и C_{1-3} алкила, или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними

атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

X представляет собой N;

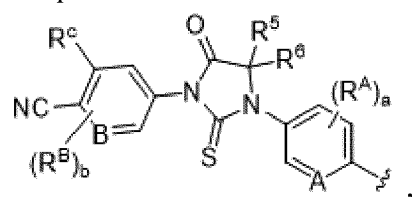
L представляет собой $-O(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_p$;

n равно 0-4;

m равно 0-8;

p равно 1-3;

V представляет собой



где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

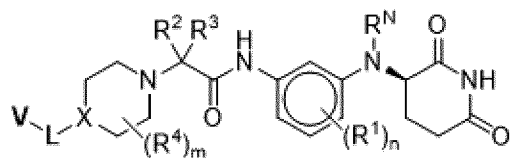
R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-5} циклоалкил или 3-5-членный гетероцикл;

a равно 0-3; и

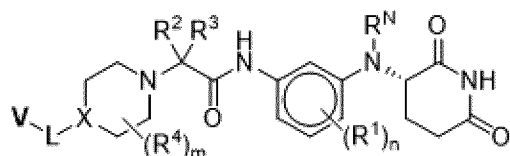
b равно 0-2.

[0060] В одном варианте осуществления соединения формулы (I), соединение представляет собой



(IIa).

[0061] В другом варианте осуществления соединения формулы (I), соединение представляет собой

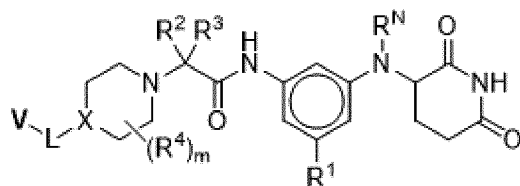


(IIb).

[0062] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (IIa) и (IIb) каждый R^1 независимо выбран из галогена и C_{1-3} алкила. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (IIa) и (IIb) каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, Br, CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и изопропила. В других вариантах осуществления каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, CN и $-CH_3$. В некоторых других вариантах осуществления каждый R^1 независимо выбран из Cl, F и CN.

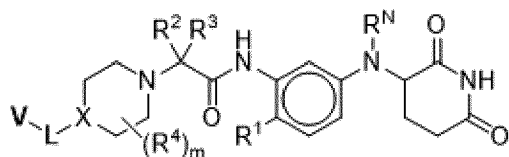
[0063] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) n равно 0. В других вариантах осуществления n равно 1 или 2.

[0064] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) соединение представляет собой



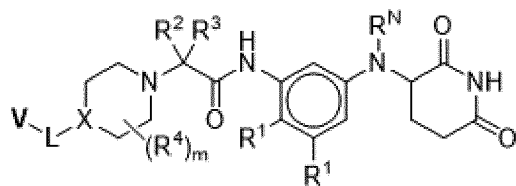
(III).

[0065] В других вариантах осуществления соединений формулы (I) соединение представляет собой



(IV).

[0066] В еще других вариантах осуществления соединений формулы (I) соединение представляет собой



(V).

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (III), (IV) или (V), где каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, CN и CH_3 . В некоторых подобных вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (III), (IV) или (V) где R^1 представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III) R^1 представляет собой F, Cl или CN. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (IV) R^1 представляет собой F.

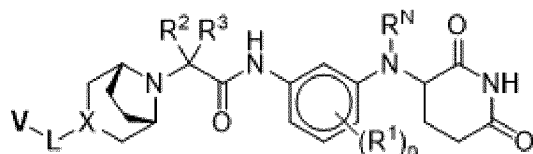
[0068] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, замещенного или незамещенного метила и этила, или R^2

и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил, циклобутил или цикlopентил. В некоторых подобных вариантах осуществления каждый R^2 и R^3 независимо выбран из H и метила или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил. В некоторых подобных вариантах осуществления R^2 и R^3 оба представляют собой H или метил, или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^2 и R^3 представляют собой H.

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) каждый R^4 независимо выбран из замещенного или незамещенного метила и этила, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил или циклобутил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный метил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил. В других вариантах осуществления каждый R^4 независимо выбран из метила, CF_3 и CH_2OH , или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил. В еще других вариантах осуществления R^4 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой этил.

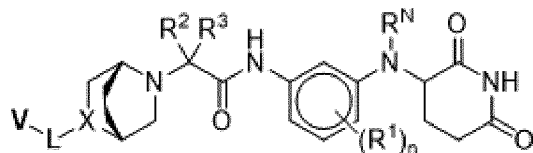
[0070] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) m равно 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1, или 2.

[0071] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) две группы R^4 вместе с несмежными атомами атом углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный 4-7-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

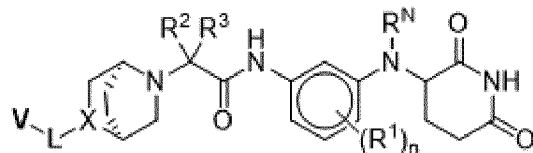


(VI).

[0072] В некоторых подобных вариантах осуществления соединение представляет собой

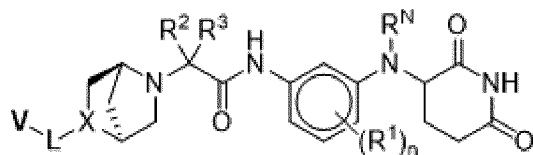


(VII), или



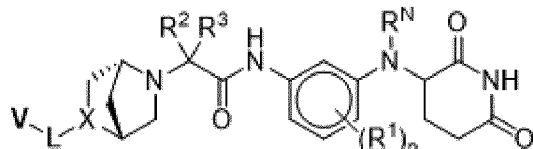
(VIII).

[0073] В некоторых таких вариантах осуществления соединение представляет собой



(IX)

или



(X).

[0074] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (IIa), (IIb), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) и (X), типичные L-группы включают, но не ограничиваются ими, $-O(CH_2)(CH_2)-$, $-O(CH_2)(CH(CH_3))-$, $-O(CH_2)(C(CH_3)_2)-$, $-O(CH(CH_3))(CH_2)-$, $-O(C(CH_3)_2)(CH_2)-$, $-O(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$, $-O(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)-$, $-O(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))-$, $-(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)-$,

$-(CH(CH_3))-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)-$, $-(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))-$, $-(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)-$, $-(CH_3)(CH_3)(CH(CH_3))-$, $-(CH_2)(CH(CH_3))(CH_2)-$, $-(CH(CH_3))(CH_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)(C(CH_3)_2)-$, $-(CH_2)(C(CH_3)_2)(CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)(CH_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3))(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3))(CH(CH_3))(CH_2)-$, $-(CH(CH_3))(CH_2)(CH(CH_3))-$, $-(CH_2)(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))(CH_2)(C(CH_3)_2)-$, $-(C(CH_3)_2)(CH_2)(C(CH_3)_2)-$, $-(CH_2)(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)-$, $-(CH_2)(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)(CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)(CH_2)(CH(CH_3))-$, $-(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))(CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)(CH_2)-$, $-(CH(CH_3))(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)-$, $-(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))-$, $-(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))-$, $-(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$ и $-(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)-$.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) L представляет собой $-O(CH_2)(CH_2)-$, $-O(CH_2)(CH(CH_3))-$, $-O(CH_2)(C(CH_3)_2)-$, $-O(CH(CH_3))(CH_2)-$, $-O(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$, $-O(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)-$, $-O(C(CH_3)_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)-$ или $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) L представляет собой $-O(CH_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)-$ или $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$. В других вариантах осуществления L представляет собой $-O(CH_2)(CH_2)-$ или $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$. В еще других вариантах осуществления L представляет собой $-O(CH_2)(CH_2)-$. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) L представляет собой $-O(CH_2)(CH_2)-$, $-O(CH_2)(CH(CH_3))-$, $-O(CH(CH_3))(CH_2)-$ или $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) A представляет собой СН. В некоторых других вариантах осуществления соединений формулы (I) В представляет собой СН. В некоторых других вариантах осуществления В представляет собой N.

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) а равно 0, 1 или 2.

[0078] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 , $\text{CF}(\text{CH}_3)_2$, CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, циклопропила, циклобутила и циклопентила. В некоторых подобных вариантах осуществления каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, изобутила, втор-бутила, CF_3 , CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, циклопропила, циклобутила и циклопентила. В некоторых вариантах осуществления, где В представляет собой СН, каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, изобутила, втор-бутила, CF_3 , CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , циклопропила, циклобутила и циклопентила. В других вариантах осуществления, где В представляет собой N, каждый R^A независимо выбран из Cl, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, втор-бутила, CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, циклопропила и циклобутила. В некоторых подобных вариантах осуществления каждый R^A независимо выбран из этила, изопропила и циклопропила.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) b равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) R^B представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) R^C представляет собой CF_3 или Cl.

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) R^5 и R^6 представляют собой метил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 представляют собой метил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил или тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 представляют собой метил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил, циклопентил, циклогексил или тетрагидрофуранил.

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (III), (IV) или (V) каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, CN и CH_3 , и R^2 и R^3 представляют собой H. В некоторых подобных вариантах осуществления каждый R^4 независимо выбран из метила, CF_3 и CH_2OH , или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил. В некоторых подобных вариантах осуществления R^4 представляет собой метил. В некоторых подобных вариантах

осуществления R^4 представляет собой этил. В некоторых других вариантах осуществления L представляет собой $-O(CH_2)(CH_2)-$ или $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$. В некоторых других вариантах осуществления L представляет собой $-O(CH_2)(CH(CH_3))-$, $-O(CH(CH_3))(CH_2)-$. В других подобных вариантах осуществления, дополнительном аспекте A представляет собой CH. В еще других подобных вариантах осуществления B представляет собой CH, и каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, n-пропила, изопропила, изобутила, втор-бутила, CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , циклопропила, циклобутила и циклопентила. В других подобных вариантах осуществления, B представляет собой N, и каждый R^A независимо выбран из Cl, F, метила, этила, n-пропила, изопропила, втор-бутила, CF_2CH_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2OH , $CH(CH_3)OH$ и циклопропила. В некоторых других подобных вариантах осуществления каждый R^A представляет собой этил, изопропил или циклопропил. В других подобных вариантах осуществления R^5 и R^6 представляют собой метил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил или тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 представляют собой метил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил, циклопентил, циклогексил или тетрагидрофуранил.

[0082] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (IIa) и (IIb), R^N представляет собой H;

каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, Br, CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и изопропила;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из H, замещенного или незамещенного метила и этила, или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил, циклобутил или циклопентил;

каждый R^4 независимо выбран из замещенного или незамещенного метила или этила, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил или циклобутил, или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

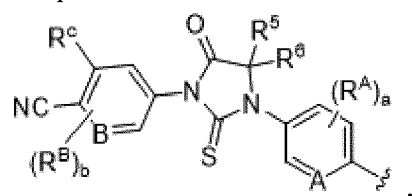
X представляет собой N;

L представляет собой $-O(C_{1-5} \text{ алкил})-$ или $-(C_{1-5} \text{ алкил})-$;

n равно 0-4;

m равно 0-2;

V представляет собой



где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2OH , $CH(CH_3)OH$, CH_2CH_2OH , $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH_2CH(CH_3)OH$, циклопропила, циклобутила и цикlopентила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и метила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой метил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклобутил, цикlopентил, циклогексил или тетрагидрофуранил;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[0083] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (IIa) и (IIb), R^N представляет собой H;

каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, Br, CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и изопропила;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из H, замещенного или незамещенного метила и этила, или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил, циклобутил или цикlopентил;

каждый R^4 независимо выбран из замещенного или незамещенного метила или этила, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил или циклобутил, или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

X представляет собой N;

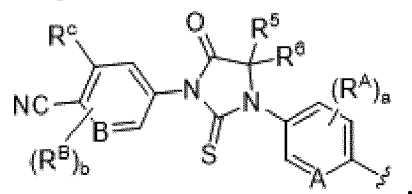
L представляет собой $-O(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_p-$;

n равно 0-4;

m равно 0-2;

p равно 1-3;

V представляет собой



где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 , CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, циклопропила, циклобутила и цикlopентила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и метила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой метил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклобутил или тетрагидрофуранил;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[0084] В некоторых вариантах реализации соединений формулы (III), (IV) и (V),

R^N представляет собой H;

каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, Br, CN, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ и изопропила;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из H, замещенного или незамещенного метила и этила, или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил, циклобутил или цикlopентил;

каждый R^4 независимо выбран из замещенного или незамещенного метила или этила, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил или циклобутил, или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

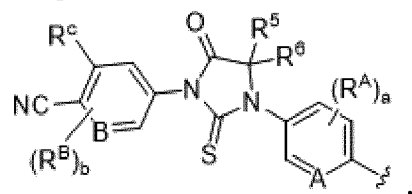
X представляет собой N;

L представляет собой $-\text{O}(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})-$ или $-(\text{C}_{1-5} \text{ алкил})-$;

n равно 0-4;

m равно 0, 1 или 2;

V представляет собой



где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 , CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, циклопропила, циклобутила и цикlopентила;

каждый R^{B} независимо выбран из галогена и метила;

R^{C} представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой метил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклобутил, цикlopентил, циклогексил или тетрагидрофуранил;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[0085] В некоторых вариантах реализации соединений формулы (III), (IV) и (V),

R^{N} представляет собой H;

каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, Br, CN, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ и изопропила;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из H, замещенного или незамещенного метила и этила, или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил, циклобутил или цикlopентил;

каждый R^4 независимо выбран из замещенного или незамещенного метила или этила, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил или циклобутил, или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный иетероцикл;

X представляет собой N;

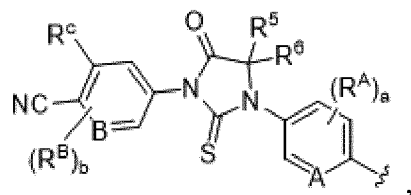
L представляет собой $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ или $-(\text{CH}_2)_p-$;

n равно 0-4;

m равно 0, 1 или 2;

p равно 1-3;

V представляет собой



где

A представляет собой N, CH, или CR^{A} ;

B представляет собой N, CH, или CR^{B} ;

каждый R^{A} независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, n-пентила, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 , CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, циклопропила, циклобутила и цикlopентила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и метила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой метил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклобутил или тетрагидрофуранил;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[0086] Дополнительные варианты осуществления, представленные в данном документе, включают любую комбинацию одного или более конкретных вариантов осуществления, изложенных выше.

[0087] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) соединение представляет собой соединение из Таблицы 1.

[0088] Типичные соединения формулы (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) или (X) представлены в таблице 1.

[0089] Соединения пиперидиндиона, представленные в таблице 1, были протестированы в AP-опосредованных анализах, описанных в данном документе, и было установлено, что они обладают активностью в них. В одном варианте осуществления соединение пиперидиндиона представляет собой соединение, как описано в данном документе, причем соединение в концентрации 1 мкМ приводит к деградации белка AP по меньшей мере примерно на 50% или более.

Способы получения соединений пиперидиндиона

[0090] Описанные в данном документе соединения пиперидиндиона могут быть получены с использованием обычных органических синтезов и коммерчески доступных исходных материалов или способов, представленных в данном документе. В качестве примера, но не ограничения, соединения пиперидиндиона формулы (I), где R^N , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^A , R^B , R^C , L, V, X, n, m, p, a и b имеют значения, указанные в данном документе, могут быть получены, как представлено на схемах 1-8, показанных ниже, а также в примерах, изложенных в данном документе. Следует отметить, что специалисту в данной области техники будет понятно, как изменить методики, изложенные в иллюстративных схемах и примерах, чтобы получить желаемые продукты.

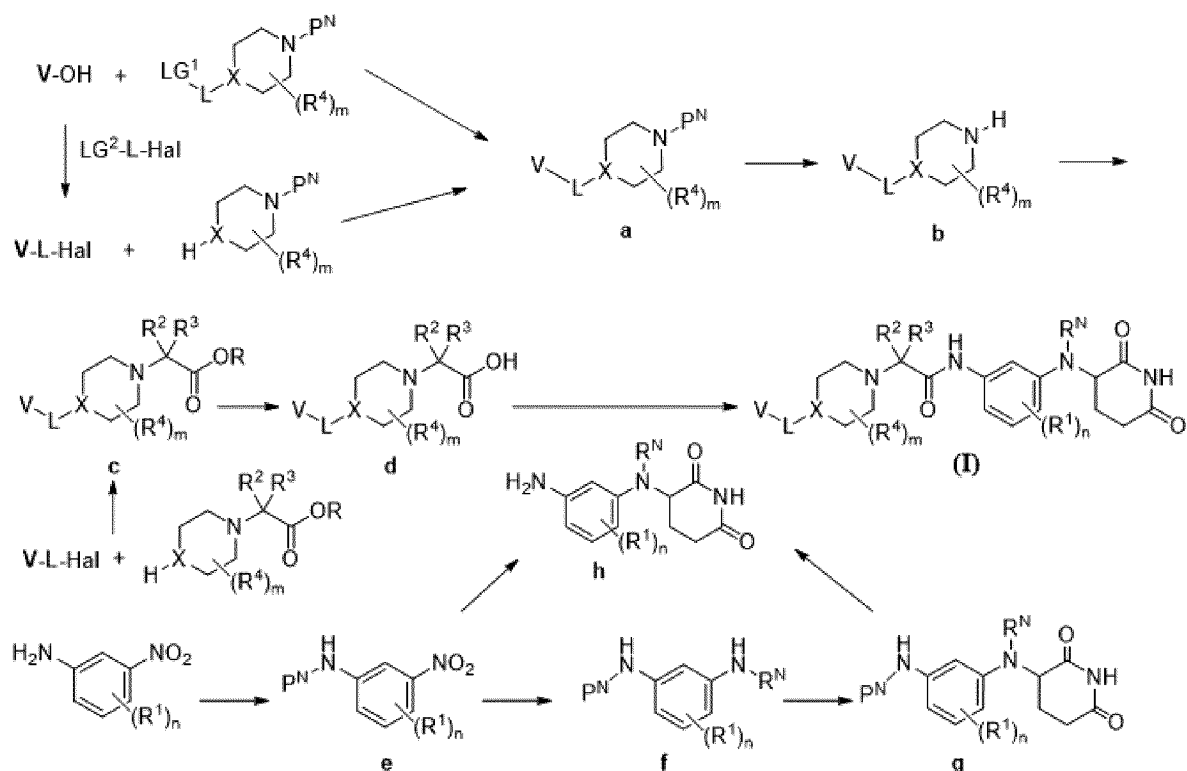


Схема 1

[0091] Как показано на схеме 1, соединения пиперидиндиона формулы (I), где L представляет собой -O(C₁₋₆ алкил)-, можно получить, начиная с реакции фенола (A представляет собой CH или CR^A) или производное пиридинона (A представляет собой N) V-OH с соответствующим образом дериватизированным и N-защищенным пиперазинилом (например, где P^N представляет собой Boc, а уходящая группа LG¹ представляет собой Br, Cl, OTs или OMs) в присутствии основания в растворителе (например, CsCO₃ в ДМФ или K₂CO₃ в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, между около 40°C и около 70 °C) с получением промежуточного соединения **a**. В альтернативном варианте, когда LG¹ представляет собой -OH, V-OH обрабатывают в условиях реакции Мицунобу (например, PPh₃ и DIAD или DEAD в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре) с получением промежуточного соединения **a**. В еще одном варианте V-OH может сначала взаимодействовать с LG²-L-Hal, где Hal представляет собой Cl, Br, OMs или OTs, и где LG² представляет собой Br, Cl, OH, и, когда LG² представляет собой Br или Cl, реакцию проводят в присутствии основания, такого как CsCO₃ или K₂CO₃, в растворителе, таком как ДМФА или НМП, при повышенной температуре, например, между около 40°C и около 70 °C; или когда LG² представляет собой OH, проводят реакцию Мицунобу (с использованием PPh₃ и DIAD или DEAD в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре) с образованием V-L-Hal, который реагирует с соответствующим образом защищенным пиперазинилом (в присутствии основания, такого как CsCO₃ или K₂CO₃, в растворителе, таком как ДМФ или НМП, при повышенной температуре, например, между около 40°C и около 70 °C), с получением промежуточного соединения **a**. Удаление N-защитной группы P^N из

промежуточного соединения **a** (например, когда P^N представляет собой Вос, обработкой кислотой в растворителе, например, соляной кислотой в диоксане или EtOAc, при комнатной температуре или ТФУ в ДХМ, при комнатной температуре), дает промежуточное соединение **b**. Реакцией промежуточного соединения **b** с $Br-C(R^2)(R^3)COOR$ (где R представляет собой C_{1-4} алкил, например, метил, этил или трет-бутил) в присутствии основания, такого как ТЭА, DBU, или ДИПЭА в растворителе, таком как ТГФ, НМП или ДМФ, необязательно при повышенной температуре (например, температуре от около 20 °C до около 80 °C), необязательно в присутствии NaI или KI, получают промежуточное соединение **c**. В альтернативном варианте, промежуточное соединение **c** получают реакцией **V-L-Hal** (где Hal представляет собой Cl, Br, OMs или OTs) с соответствующим образом дериватизированным 2-(пиперазин-1-ил)ацетатом (где R представляет собой C_{1-4} алкил, например, метил, этил или трет-бутил) в присутствии основания, такого как ДИПЭА, ТЭА или DBU, в растворителе, таком как ДМФ или НМП, при комнатной температуре. Снятие защиты с карбоксилата в промежуточном соединении **c**, где R представляет собой метил или этил, обработка основанием, таким как LiOH или NaOH, в растворителе, таком как смеси THF/H₂O или смеси диоксан/H₂O; или, когда R представляет собой трет-бутил, обработка кислотой в растворителе, такой как HCl в смесях диоксана/ДХМ или ТФУ в ДХМ, дает промежуточное соединение **d**.

[0092] Соответствующим образом дериватизированные 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дионы **h** получают из R^1 -дериватизированных 3-нитроанилинов, которые защищены аминозащитной группой P^N (причем, когда P^N представляет собой, например, Вос, обработкой Вос₂O в присутствии основания, такого как ТЭА, ДИПЭА или DBU, в растворителе, таком как ТГФ, НМП или ДМФ) с образованием промежуточного соединения **e**. Нитрогруппу в промежуточном соединении **e** восстанавливают (обработкой восстанавливающим агентом, например H₂, в присутствии катализатора, такого как Pd/C, в растворителе таком, как EtOH или MeOH; или Fe и NH₄Cl в растворителе таком, как EtOH и H₂O) с получением промежуточного монозащищенного дериватизированного дианилина **f**. Реакцией сочетания промежуточного соединения **f** с 3-бромпиперидин-2,6-дионом в присутствии основания в растворителе (например, NaHCO₃, CsCO₃ или K₂CO₃, в ДМФ или НМП, при повышенной температуре, например, от около 50 °C до около 80 °C; или ДИПЭА в ДМФ или НМП, при повышенной температуре, например, около 150 °C) с последующим удалением защитной группы P^N (например, когда P^N представляет собой Вос, обработкой кислоты в растворителе таком как ТФУ в ДХМ или обработкой HCl в диоксане или EtOAc) получают промежуточное соединение **h**. В альтернативном варианте, промежуточное соединение **h** получают посредством катализируемого железом восстановительного сочетания промежуточного соединения **e** и 3-бромпиперидин-2,6-диона (например, путем реакции в присутствии Zn, TMSCl, FeCl₂·4H₂O, в растворителе, таком как НМП при повышенной температуре, например от около 80 °C до около 100 °C) с последующим удалением защитной группы P^N (например, когда P^N представляет собой

Вос, обработкой кислотой в растворителе, таком как ТФУ в ДХМ; или обработкой HCl в диоксане или EtOAc).

[0093] Реакция сочетания промежуточного соединения **d** с промежуточным соединением **h**, например, в присутствии связывающего агента, такого как HATU, HBTU, или EDC, или DCC, необязательно в комбинации с HOBT, в присутствии основания, такого как ДИПЭА, NMM или ТЭА в растворителе, таком как ДХМ, ДМФ или НМП, или их смесях, дает соединения формулы (I), где L представляет собой -O (C₁₋₆алкил)-.

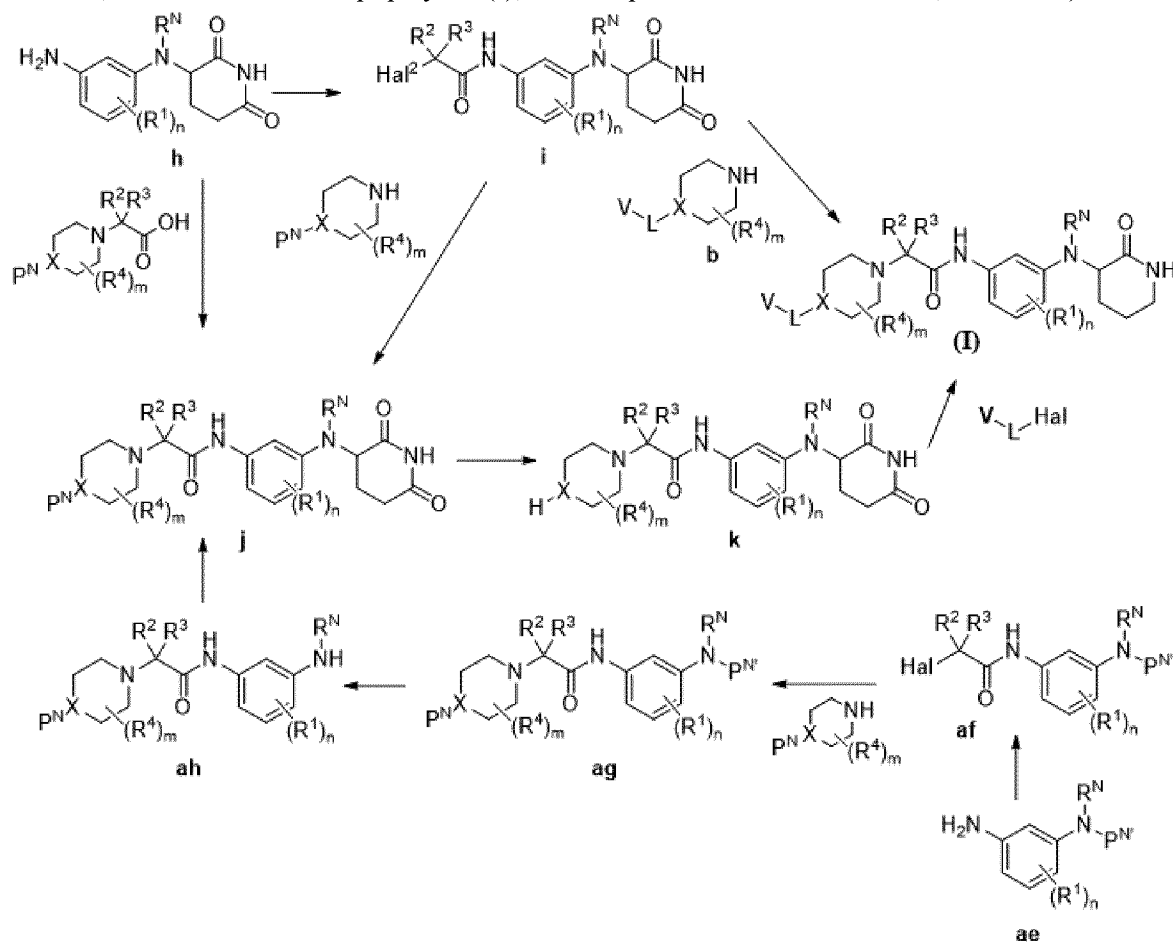


Схема 2

[0094] Альтернативные подходы к синтезу соединений формулы (I) показаны на схеме 2. В одном варианте обычное промежуточное соединение **h** реагирует с $\text{Hal}^2\text{-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)COY}$ (где Hal^2 представляет собой Cl или Br) в присутствии, когда Y представляет собой OH, связывающего агента (например, HATU, HBTU или EDC или DCC, необязательно в комбинации с HOBT) и основания (например, ДИПЭА, ТЭА или NMM) в растворителе (например, ДХМ, ДМФ, НМП или их смеси); или в присутствии, когда Y представляет собой Cl, основания, такого как ТЭА или ДИПЭА, в растворителе, таком как ДМФ или НМП, при температуре от около 0°C до около 25 °C, с получением промежуточного соединения **i**. Обработка промежуточного соединения **i** промежуточным соединением **b** в присутствии основания, такого как ДИПЭА, ТЭА или NMM, в растворителе, таком как ДМФ или НМП, при повышенной температуре, например, от около 40°C до около 60 °C, необязательно в присутствии NaI или KI, дает целевые соединения формулы (I). Во

втором варианте промежуточное соединение **h** сочетают с N-защищенной, соответствующим образом дериватизированной 2-(пиперазин-1-ил)уксусной кислотой (где P^N представляет собой, например, Boc) реакцией в присутствии связывающего агента (например, HATU, HBTU или EDC или DCC, необязательно в комбинации с HOBT) и основания (например, ДИПЭА, ТЭА или NMM) в растворителе (например, ДХМ, ДМФ, НМП или их смесях) с получением промежуточного соединения **j**. В альтернативном варианте промежуточное соединение **j** получают реакцией промежуточного соединения **i** с соответствующим образом дериватизированным защищенным пиперазином (где P^N представляет собой, например, Boc) в присутствии основания, такого как ДИПЭА, ТЭА или NMM, в растворителе, таком как ДМФ или НМП при повышенной температуре, например, от около 40°C до около 80 °C, необязательно в присутствии NaI или KI. В еще одном варианте промежуточное соединение **j** получают, начиная с реакции промежуточного соединения **ae** (где $P^{N'}$ представляет собой, например, Cbz) с Hal-C(R^2)(R^3)COY (где Hal представляет собой Cl или Br) в присутствии, когда Y представляет собой OH, связывающего агента (например, HATU, HBTU или EDC или DCC, необязательно в комбинации с HOBT) и основания (например, ДИПЭА, ТЭА или NMM) в растворителе (например, ДХМ, ДМФ, НМП или их смеси), чтобы получить промежуточное соединение **af**. Обработка промежуточного соединения **af** N-защищенным, соответствующим образом функционализированным пиперазином (где P^N представляет собой, например, Boc), в присутствии основания, такого как ДИПЭА или ТЭА, в растворителе, таком как ДМФ или НМП, при повышенной температуре, например, от около 60°C до около 90 °C, необязательно в присутствии NaI или KI, дает промежуточное соединение **ag**. С промежуточного соединения **ag** снимают защиту, например, с помощью восстанавливающего агента, такого как H_2 , когда $P^{N'}$ представляет собой Cbz, в присутствии катализатора (например, Pd/C, Pt/C или Pd(OH)₂) в растворителе, таком как MeOH или EtOAc, с получением промежуточного соединения **ah**. Реакцией сочетания промежуточного соединения **ah** с 3-бромпиридин-2,6-дионом в присутствии основания в растворителе (например, NaHCO₃, CsCO₃ или K₂CO₃, в ДМФ или НМП, при повышенной температуре, например, от около 50°C до около 80 °C; или ДИПЭА в ДМФ или НМП, при повышенной температуре, например, при около 150 C), получают промежуточное соединение **j**. Снятие защиты с промежуточного соединения **j** (когда P^N представляет собой Boc, обработкой кислотой в растворителе, например, ТФУ в ДХМ или HCl в диоксане/ДХМ или EtOAc) с последующей реакцией с V-L-Hal (где Hal представляет собой Cl, Br, OMs или OTs) в присутствии основания, например ДИПЭА, ТЭА или NMM, в растворителе, например ДМФ или НМП, при повышенной температуре, например от около 50°C до около 70 °C, дает соединения формулы (I).

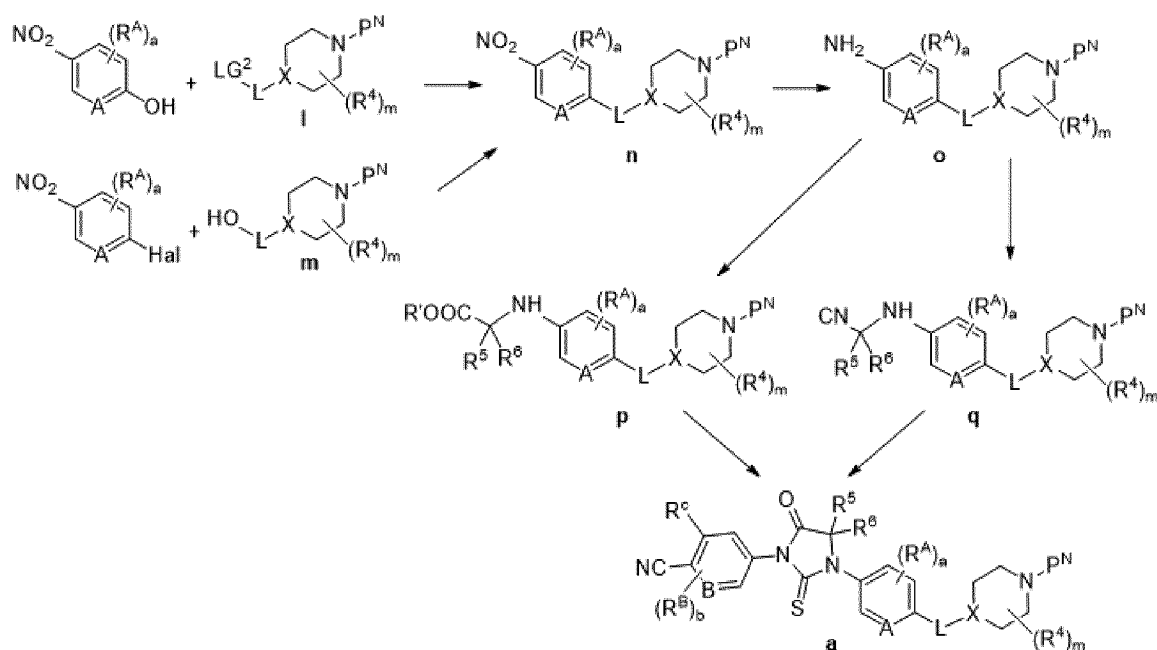


Схема 3

[0095] Альтернативный синтез промежуточного соединения **a**, где L представляет собой $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-$, показан на схеме 3. Соответствующим образом дериватизированный 4-нитрофенол или 5-нитропиридин-2-ол взаимодействует с промежуточным соединением **I** (где LG^2 представляет собой Br, Cl или OH), и когда LG^2 представляет собой Br или Cl, в присутствии основания в растворителе, при повышенной температуре (например, основание представляет собой CsCO_3 или K_2CO_3 , растворитель представляет собой ацетонитрил, ДМФ или НМП, а температура составляет от около 50°C до около 80°C), с получением промежуточного соединения **n**. Когда LG^2 представляет собой OH, проводят реакцию Мицунобу (с использованием PPh_3 и DIAD или DEAD в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре) с получением промежуточного соединения **n**. В альтернативном варианте, когда A представляет собой N, соответствующим образом дериватизированный 2-галоген-5-нитропиридин взаимодействует с промежуточным соединением **m** в присутствии основания, такого как CsCO_3 или K_2CO_3 , в растворителе, таком как ацетонитрил, ДМФ, ТГФ или НМП, при повышенной температуре, например от около 50°C до около 70°C , с получением промежуточного соединения **n**. Восстановление нитрогруппы в промежуточном соединении **n** восстановителем в растворителе (например, H_2 в EtOH в присутствии катализатора, например Pd/C; или Fe и NH_4Cl в EtOH и H_2O , при повышенной температуре, например, около 80°C) дает промежуточное соединение **o**. Реакция промежуточного соединения **o** с $\text{R}'\text{OOC}-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{Hal}$ (где Hal представляет собой Br или Cl, а R' представляет собой C_{1-3} алкил) в присутствии основания (например, ДИПЭА или ТЭА) при повышенной температуре (например, от 110°C до примерно 130°C) дает промежуточный **p**. Реакция промежуточного соединения **p** с соответствующим образом дериватизированным 4-изотиоцианатобензонитрилом или 5-изотиоцианатопиколинонитрилом в присутствии основания, такого как ТЭА, в

растворителе, таком как EtOAc, при повышенной температуре, например, от около 70°C до около 90 °C, дает промежуточное соединение **a**, которое может быть подвергнуто дальнейшей реакции с получением соединений формулы (I), где L представляет собой -O(C₁₋₆ алкил)-, как описано в схемах выше.

[0096] В альтернативном варианте, взаимодействие промежуточного соединения **o** с CN-C(R⁵)(R⁶)OH в присутствии MgSO₄ при повышенной температуре, например, от около 50°C до около 70 °C, дает промежуточное соединение **q**. Реагенты CN-C(R⁵)(R⁶)OH могут быть образованы реакцией C(=O)(R⁵)(R⁶) с TMSCN и TMSOTf в растворителе, таком как ДХМ. Реакция промежуточного соединения **q**, с соответствующим образом дериватизированным 4-изотиоцианатобензонитрилом или 5-изотиоцианатопиколинитрилом в растворителе, таком как ДМФ или ДМА, с последующей обработкой кислотой, например HCl, в растворителе, таком как MeOH или EtOH, при повышенной температуре, например от около 70°C до около 80 °C, дает промежуточное соединение **a**, которое используют, как описано выше, для получения соединений формулы (I), где L представляет собой -O(C₁₋₆ алкил)-.

[0097] Синтез промежуточных соединений, в которых R^A представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆ алкил, или замещенный или незамещенный C₃₋₆ циклоалкил, показан на схемах 4, 5 и 6.

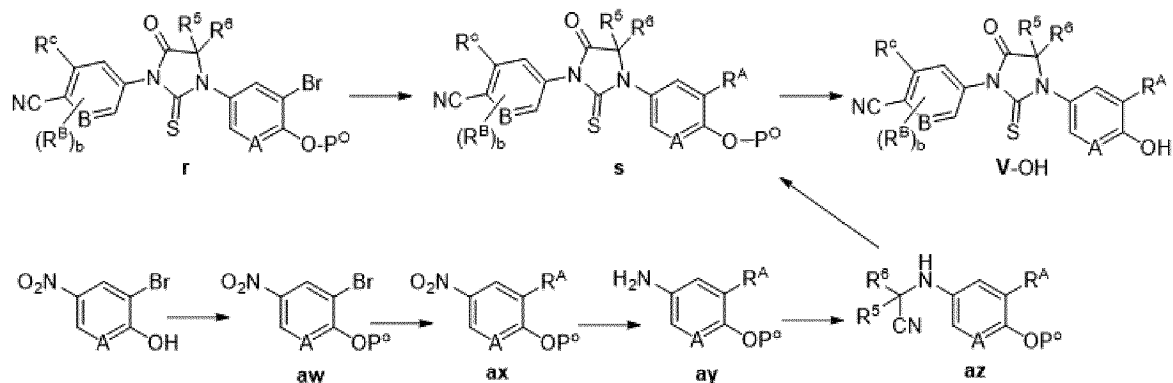


Схема 4

[0098] Промежуточное соединение **r**, где P^O представляет собой фенольную защитную группу, например ацетил или бензил, можно обработать R^A-Zn-Br в присутствии катализатора и лиганда, например, CPhosPdG3 и CPhos в растворителе, например, толуоле, при пониженной температуре, например, от около 0°C до около 25 °C, с образованием промежуточного соединения **s**. Удаление защитной группы P^O (когда P^O представляет собой ацетил, обработкой основанием, таким как K₂CO₃, в растворителе, таком как MeOH или EtOH; или когда P^O представляет собой бензил, обработкой восстанавливающим агентом, таким как H₂, в присутствии катализатора, такого как Pd/C, в растворителе, таком как EtOH или MeOH, или обработкой деалкилирующим агентом, таким как BBr₃, в растворителе, таком как ДХМ, при низкой температуре, например около -70 °C), дает промежуточное соединение **V-OH**, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆ алкил, или замещенный или незамещенный C₃₋₆ циклоалкил,

которые можно использовать в вышеприведенных схемах. В альтернативном варианте, промежуточные соединения **s**, где **A** представляет собой **CH** или **CR^A**, образуются, начиная с гидроксильной защиты соответствующим образом дериватизированного фенола с помощью алкилирующего агента, такого как бромметилбензол, в растворителе, таком как ацетонитрил, с основанием, например K_2CO_3 , при повышенной температуре, например около 80 °C, с получением промежуточного соединения **aw**, где **A** представляет собой **CH** или **CR^A** а **P^O** представляет собой фенольную защитную группу, такую как бензил. Обработка промежуточного соединения **aw** **R^A-B(OH)₂** в присутствии катализатора и основания, например $Pd(dppf)_2Cl_2$ и Cs_2CO_3 в растворителе, таком как смесь толуола и воды, при повышенной температуре, например около 100 °C, дает промежуточное соединение **ax**. Нитрогруппа в промежуточном соединении **ax** может быть селективно восстановлена с получением промежуточного соединения **ay** с использованием восстанавливающего агента, такого как железо, в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлорид аммония, в растворителе, например, смеси EtOH и воды, при повышенной температуре, например, около 60 °C. Реакция промежуточного соединения **ay** с **CN-C(R⁵)(R⁶)OH** в присутствии $MgSO_4$ при повышенной температуре, например от около 50°C до около 70 °C, дает промежуточные соединения **az**. Реакция промежуточного соединения **azc** соответствующим образом дериватизированным 4-изотиоцианатобензонитрилом (где **B** представляет собой **CH** или **CR^B**) или 5-изотиоцианатопиколинитрилом (где **B** представляет собой **N**) в растворителе, таком как ДМФ или ДМА, с последующей обработкой кислотой, например HCl в растворителе, таком как MeOH или EtOH, при повышенной температуре, например между около 70°C и около 80 °C, дает промежуточное соединение **s**. Удаление защитной группы **P^O**, как описано выше, дает соединения формулы **V-OH**, где **R^A** представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил или замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил.

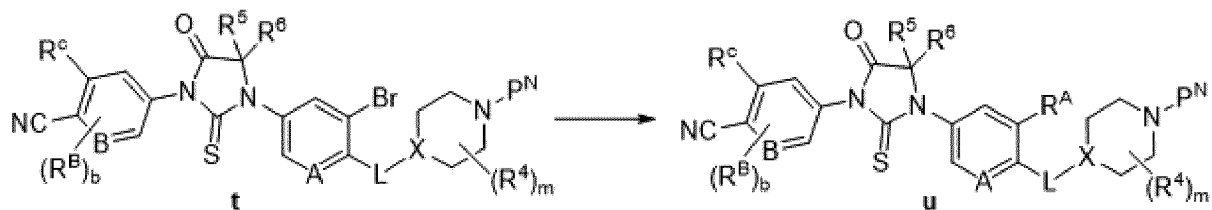


Схема 5

[0099] В альтернативном варианте, как показано на схеме 5, **R^A** может быть введен реакцией промежуточного соединения **t** с **R^A-Zn-Br** в присутствии катализатора и лиганда, например, $CPhosPdG3$ и $CPhos$, в растворителе, например, толуоле, при более низкой температуре, например, от около 0°C до около 25 °C с образованием промежуточных соединений **u**, где **R^A** представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, или замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, и которые могут использоваться аналогично промежуточному соединению **a** в схемах, приведенных выше.

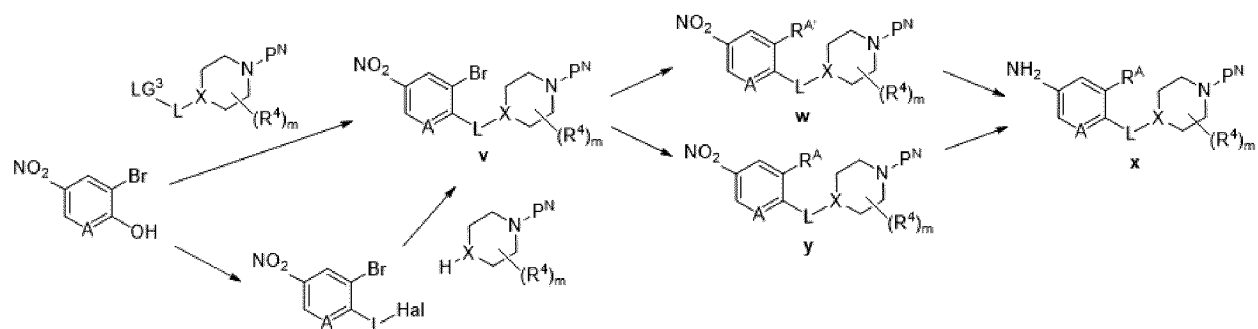


Схема 6

[00100] Промежуточные соединения **x**, где **L** представляет собой $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-$ и R^{A} имеет значение, определенное ниже, для использования в схемах, приенных выше, могут быть получены, как показано на схеме 6. На первой стадии 2-бром-4-нитрофенол или 3-бром-5-нитропиридин-2-ол, реагирует с соответствующим образом дериватизированным и N-защищенным пиперазином (например, если P^{N} представляет собой Boc , а уходящая группа LG^3 представляет собой Br , Cl , OTs или OMs) в присутствии основания в растворителе (например, CsCO_3 или K_2CO_3 , в ДМФ, НМП или ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от около 40°C до около 70°C) с получением промежуточного соединения **v**. В альтернативном варианте, когда LG^3 представляет собой $-\text{OH}$, 2-бром-4-нитрофенол или 3-бром-5-нитропиридин-2-ол, обрабатывают в условиях Мицунобу (например, PPh_3 и DIAD или DEAD в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре), с получением промежуточного соединения **v**. В еще одном варианте 2-бром-4-нитрофенол или 3-бром-5-нитропиридин-2-ол взаимодействуют с Hal-L-Hal , где Hal представляет собой Br , в присутствии основания (такого как K_2CO_3 или CsCO_3) в растворителе (таком как ацетонитрил или ДМФ) при повышенной температуре, например, от около 80°C до около 100°C , с последующим сочетанием с соответствующим образом дериватизированным и защищенным пиперазином в присутствии основания, например, ДИПЭА или ТЭА, в растворителе, например ДМФ или НМП, при повышенной температуре, например, от около 50°C до около 70°C , с получением промежуточного соединения **v**. Введение R^{A} достигается реакцией промежуточного соединения **v** с боронатом $\text{R}^{\text{A}'}[\text{B}(\text{OR}^+)_2]_2$, (где $\text{R}^{\text{A}'}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_{2-6} алкенил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C_{5-6} циклоалкенил, а R^+ вместе с атомом бора и атомами, к которым они присоединены, образует циклический боронат, например, 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии палладиевого катализатора (например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и основания (такого как K_3PO_4) в растворителе (таком как 1,4-диоксан/водные смеси), с получением промежуточного соединения **w**, где $\text{R}^{\text{A}'}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_{2-6} алкенил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C_{5-6} циклоалкенил. Восстановление нитрогруппы и $\text{R}^{\text{A}'}$ алкенильной или циклоалкенильной группы в промежуточном соединении **w** с использованием восстанавливающего агента, такого как H_2 , в присутствии катализатора, такого как Pd/C , в растворителе, таком как MeOH или EtOH , при

температура от около 20°C до около 30°C дает промежуточные соединения **x**, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{2-6} алкил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C_{5-6} циклоалкил, которые можно использовать в схемах, приведенных выше для получения соединений формулы (I), где L представляет собой $-O(C_{1-6}$ алкил)- и R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{2-6} алкил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C_{5-6} циклоалкил. В альтернативном варианте промежуточное соединение **v** обрабатывают $R^A BF_3 \cdot K^+$, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, в присутствии катализатора и лиганда (например, cataCXium® A Palladacycle Gen.3 и бутилди-1-адамантилфосфина), в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3 или K_2CO_3 , в растворителе, таком как толуол/водные смеси, при повышенной температуре, например, от около 90°C до около 110 °C, с получением промежуточного соединения **y**, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил. Как и ранее, восстановление нитрогруппы в промежуточном соединении **ys** использованием восстанавливающего агента, такого как H_2 , в присутствии катализатора, такого как Pd/C, в растворителе, таком как MeOH или EtOH, при температуре от около 20°C до около 30 °C, дает промежуточные соединения **x**, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, который можно использовать в схемах выше для получения соединений формулы (I), где L представляет собой $-O(C_{1-6}$ алкил)- и R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил.

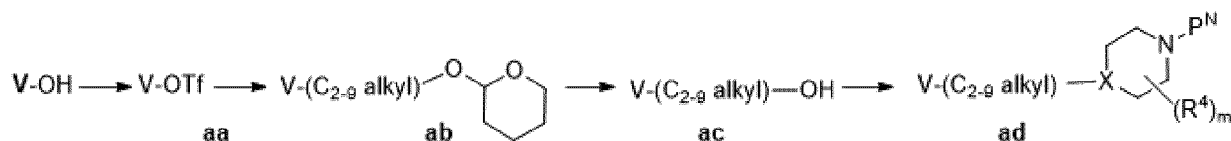


Схема 7

[00101] Синтез промежуточных соединений **ad**, используемых в синтезе соединений формулы (I), где L представляет собой $-(C_{2-9}$ алкил)-, описан на схеме 7. Исходный материал **V-OH** обрабатывают Tf_2O в присутствии основания, такого как ДИПЭА или ТЭА в растворителе, таком как ДХМ, с получением промежуточного соединения **aa**. Обработка промежуточного соединения **aa** ТНР-О- C_{2-9} алкилцинка(II) в присутствии катализатора и лиганда, например, CPhosPdG3 и CPhos, в растворителе, например толуоле, при пониженной температуре, например, около 0 °C, дает промежуточное соединение **ab**, защищенное ТНР. После удаления ТНР (обработкой кислотой, такой как TsOH, в растворителе, таком как смеси ДХМ/EtOH), промежуточное соединение **ac** окисляют с использованием окислителя (например, периодинана Десса-Мартина (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-она) в растворителе, таком как ДХМ, при пониженной температуре, например, около 0 °C), затем соединяют с N-защищенным соответствующим образом дериватизированным пиперазином посредством восстановительного аминирования с использованием восстанавливающего агента, например триацетоксиборгидрида натрия, в растворителе, например, MeOH, с

получением промежуточного соединения **ad**, которое можно использовать, как описано в схемах 1 и 2 для промежуточного соединения **a**, с получением соединений формулы (I), где L представляет собой -(C₂₋₉ алкил)-.

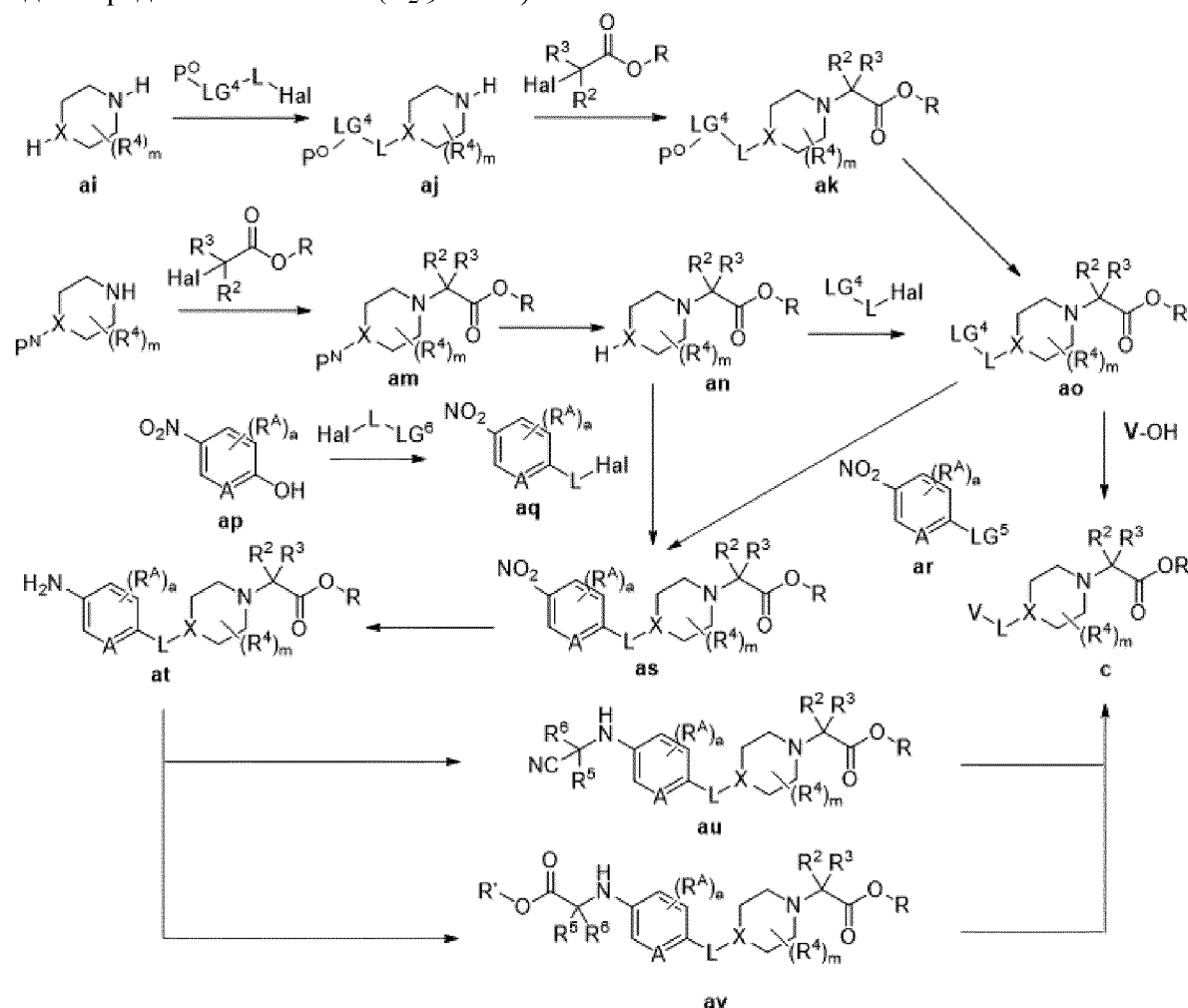


Схема 8

[00102] Промежуточные соединения **c**, где L представляет собой -O(C₁₋₆ алкил)- или -(C₁₋₉ алкил)-, также могут быть получены, как показано на схеме 8. В одном варианте соответствующим образом дериватизированное промежуточное соединение **ai** подвергают взаимодействию с алкилирующим агентом, таким как O-защищенный LG⁴-L-Hal (например, где O-защитная группа P^O представляет собой бензил, LG⁴ представляет собой O, а Hal представляет собой Br или Cl) в присутствии основания в растворителе (например, CsCO₃ в ДМФ или K₂CO₃ в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от около 40°C до около 70 °C) с получением промежуточного соединения **aj**. Реакция промежуточного соединения **aj** с Hal-C(R²)(R³)COOR (где R представляет собой C₁₋₄ алкил, например, метил, этил или трет-бутил, и Hal представляет собой Cl или Br) в присутствии основания, например, ТЭА, DBU или ДИПЭА, в растворителе, таком как ТГФ, НМП или ДМФ, необязательно при повышенной температуре (например, температуре от около 20°C до около 80 °C), необязательно в присутствии NaI или KI, дает промежуточное соединение **ak**. Удаление O-защитной группы P^O в

промежуточном соединении **ак**, где P^O представляет собой бензил, достигается с использованием восстанавливающего агента, такого как H_2 , в присутствии катализатора, такого как Pd/C и Pd (OH) $_2$, в растворителе таком как MeOH или EtOH, при температуре от около 20°C до около 30 °C, при повышенном давлении, например, при уровне давления 15 фунт/кв.дюйм, дает промежуточное соединение **ао**.

[00103] В альтернативном варианте, реакция соответствующим образом дериватизированного N-защищенного пиперазила с Hal-C(R ^{2})(R ^{3})COOR (где R представляет собой C $_{1-4}$ алкил, например, метил, этил или трет-бутил, R ^{N} представляет собой N- защитную группу, такую как Boc, и Hal представляет собой Br или Cl) в присутствии основания, такого как TЭА, DBU или ДИПЭА, в растворителе, таком как ТГФ, НМП или ДМФ, необязательно при повышенной температуре (например, температуре от около 20°C до около 80 °C), необязательно в присутствии NaI или KI, дает промежуточное соединение **ам**. Снятие защиты с промежуточного соединения **ј** (когда R ^{N} представляет собой Boc, обработкой кислотой в растворителе, например, ТФУ в ДХМ или HCl в диоксане/ДХМ или EtOAc) с последующей реакцией с LG ^{4} -L-Hal (где LG ^{4} представляет собой Br, Cl или OH, и Hal представляет собой Br или Cl) в присутствии основания, например ДИПЭА, ТЭА или NMM, в растворителе, например ДМФ или НМП, при повышенной температуре, например от около 50°C до около 70 °C, дает промежуточное соединение **ао**.

[00104] Промежуточное соединение **ао** подвергают взаимодействию с фенольным производным V-OH, где, когда LG ^{4} представляет собой -OH, реакцию проводят в условиях Мицунобу (например, в присутствии PPh $_3$ и DIAD или DEAD, в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре) с получением промежуточного соединения **с**. Когда уходящая группа LG ^{4} в промежуточном соединении **ао** представляет собой Br, Cl, OTs или OMs (полученные из соответствующего спирта), реакцию с V-OH проводят в присутствии основания в растворителе (например, CsCO $_3$ в ДМФ или K $_2$ CO $_3$ в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от около 40°C и до около 70 °C) с получением промежуточного соединения **с**.

[00105] Промежуточное соединение **ао**, где LG ^{4} представляет собой Br, Cl или OH, также можно обработать соответствующим образом дериватизированным 4-нитрофенолом (где LG ^{5} представляет собой OH, а A представляет собой CH или CR ^{A}) или 5-нитропиридин-2-олом (где LG ^{5} представляет собой OH, и A представляет собой N) (промежуточное соединение **ар**) в присутствии основания (например, NaOtBu, CsCO $_3$ или K $_2$ CO $_3$), в растворителе (например, ацетонитриле, ДМФ или НМП), при повышенной температуре (например, от около 0°C до около 90 °C), с получением промежуточного соединения **ас**. В альтернативном варианте промежуточное соединение **ао**, где LG ^{4} представляет собой OH, взаимодействует с промежуточным соединением **ар** где LG ^{5} представляет собой OH, в условиях Мицунобу (посредством реакции в присутствии PPh $_3$ и DIAD или DEAD, в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре) с получением промежуточного соединения **ас**. В третьем

варианте промежуточное соединение **ao** где LG^4 представляет собой OH, подвергают взаимодействию с соответствующим образом дериватизированным 2-галоген-5-нитропиридином (где LG^5 представляет собой F или Cl, а A представляет собой N) или 1-галоген-4-нитробензолом (где LG^5 представляет собой F или Cl, а A представляет собой CH или CR^A) в присутствии основания, такого как NaOtBu, CsCO₃ или K₂CO₃, в растворителе, таком как ацетонитрил, ДМФ, ТГФ или НМП, при повышенной температуре, например, от около 0°C до около 70 °C, с получением промежуточного соединения **as**.

[00106] В еще одном варианте соответствующим образом дериватизированный 4-нитрофенол (где A представляет собой CH или CR^A) или 5-нитропиридин-2-ол (где A представляет собой N) (промежуточное соединение **ap**) может быть подвергнут взаимодействию с LG^6 -L-Hal (где LG^6 представляет собой Br или Cl, и Hal представляет собой Cl или Br) в присутствии основания (например, NaOtBu, CsCO₃ или K₂CO₃), в растворителе (например, ацетонитриле, ДМФ или НМП), при повышенной температуре (например, от около 0°C до около 90 °C), с получением промежуточного соединения **aq**. Промежуточное соединение **ap** также может подвергаться взаимодействию с LG^6 -L-Hal, где LG^6 представляет собой OH, в условиях Мицунобу (с использованием PPh₃ и DIAD или DEAD, в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре) с получением промежуточного **aq**. Промежуточное соединение **aq** затем можно использовать для алкилирования промежуточного соединения **anv** в присутствии основания, такого как NaOtBu, CsCO₃ или K₂CO₃, в растворителе, таком как ацетонитрил, ДМФ, ТГФ или НМП, при повышенной температуре, например, от около 0°C до около 70 °C, с получением промежуточного соединения **as**.

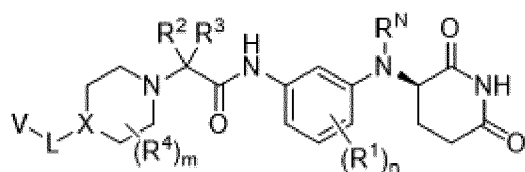
[00107] Восстановление нитрогруппы в промежуточном соединении **as** восстановителем в растворителе (например, H₂ в MeOH или EtOH в присутствии катализатора, например Pd/C при повышенном давлении, например, 50 фунт/кв.дюйм или Fe и NH₄Cl в EtOH и H₂O) при повышенной температуре, например, около 80°C дает промежуточное соединение **at**. Реакция промежуточного соединения **at** с R'OOC-C(R⁵)(R⁶)Hal (где Hal представляет собой Br или Cl, а R' представляет собой C₁₋₃ алкил) в присутствии основания (например, NaHCO₃, ДИПЭА или ТЭА) при повышенной температуре (например, от около 90°C до около 130 °C) дает промежуточное соединение **av**. Реакция промежуточного соединения **av** с соответствующим образом дериватизированным 4-изотиоцианатобензонитрилом (где B представляет собой CH или CR^B) или 5-изотиоцианатопиколинитрилом (где B представляет собой N) в присутствии основания, такого как ТЭА, в растворителе, таком как EtOAc, при повышенной температуре, например, от около 60°C до около 90 °C, снова дает промежуточные соединения **c**, где L представляет собой -O (C₁₋₆ алкил)-, которые можно использовать, как описано выше.

[00108] В альтернативном варианте, взаимодействие промежуточного соединения **при** с CN-C(R⁵)(R⁶)OH в присутствии MgSO₄ при повышенной температуре, например, от

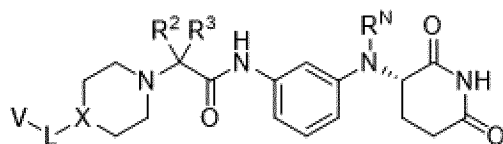
около 50°C до около 70 °C, дает промежуточное соединение **au**. Реакция промежуточного соединения **au**, с соответствующим образом дериватизированным 4-изотиоцианатобензонитрилом (где В представляет собой СН или CR^B) или 5-изотиоцианатопиколинитрилом (где В представляет собой N) в растворителе, таком как ДМФ или ДМА, с последующей обработкой кислотой, например, HCl в растворителе, таком как MeOH или EtOH, при повышенной температуре, например от около 70°C до около 80 °C, снова дает промежуточное соединение **c**, где L представляет собой -O(C₁₋₆алкил)-.

[00109] Промежуточное соединение **as** (когда R^A представляет собой Br) также может быть использовано для получения промежуточного соединения **as** где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C₂₋₆ алкил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C₅₋₆ циклоалкил, посредством реакции промежуточного соединения **as** (когда R^A представляет собой Br) с боронатом R^{A'}[B(OR⁺)₂]₂, (где R^{A'} представляет собой замещенный или незамещенный C₂₋₆ алкенил, замещенный или незамещенный циклопропил, или замещенный или незамещенный C₅₋₆ циклоалкенил, и R⁺ вместе с атомом бора и атомами, к которым они присоединены, образует циклический боронат, например, 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии палладиевого катализатора (например, Pd(dppf)Cl₂) и основания (такого как K₃PO₄) в растворителе (таком как смесь 1,4-диоксан/вода), с получением промежуточного соединения **as**, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C₂₋₆ алкенил, замещенный или незамещенный циклопропил, или замещенный или незамещенный C₅₋₆ циклоалкенил. Восстановление нитрогруппы и R^Aалкенильной или циклоалкенильной группы в промежуточном соединении **as**, с использованием восстанавливающего агента, такого как H₂, в присутствии катализатора, такого как Pd/C, в растворителе, таком как MeOH или EtOH, при температуре от около 20°C до около 30 °C, дает промежуточные соединения **at**, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C₂₋₆ алкил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C₅₋₆ циклоалкил, которые можно использовать в приведенных выше схемах с получением соединений формулы (I), где L представляет собой -O(C₁₋₆ алкил)-.

[00110] В некоторых вариантах осуществления хиральное разделение (стандартными способами и как описано в данном документе) энантимеров соединений формулы (I) дает соединения формулы (IIa) и формулы (IIb).



(IIa)

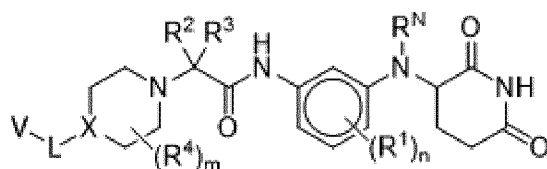


(IIb).

[00111] Альтернативно, хиральное разделение с помощью стандартных способов промежуточных соединений **h** или **i**, используемых, как описано на схемах выше, дает соединения формулы (IIa) или (IIb).

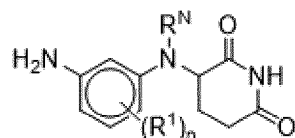
[00112] Термин «защищенный» по отношению к аминогруппам и гидроксильным группам относится к формам этих функциональных групп, которые защищены от нежелательной реакции с помощью защитных групп, известных специалистам в данной области, например, описанных в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, TW; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, N.Y., (5^е издание, 2014), которые могут быть добавлены или удалены с помощью изложенных в данном издании процедур.

[00113] В одном аспекте в данном документе представлены способы получения соединения формулы (I):



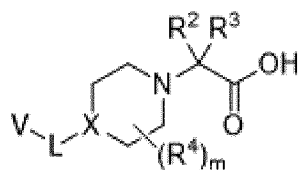
(I),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (h)



(h),

с соединением формулы (d)



(d),

в присутствии связывающего агента и основания, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (I); где

R^N представляет собой H;

каждый R^1 независимо выбран из галогена, CN, и C_{1-3} алкила;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, и C_{1-3} алкила или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними

атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероциклический;

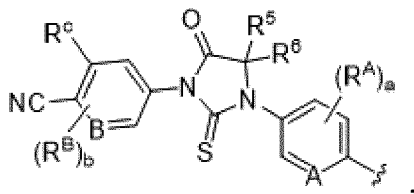
X представляет собой N;

L представляет собой $-O(C_{1-6}\text{алкил})-$ или $-(C_{1-9}\text{алкил})-$;

n равно 0-4;

m равно 0-8;

V представляет собой



где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила или замещенного и незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклический;

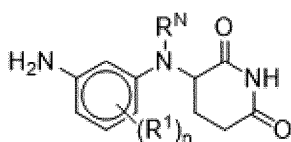
a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[00114] В одном варианте осуществления связывающий агент представляет собой HATU, HBTU, EDC или DCC, необязательно в комбинации с HOBT. В одном варианте осуществления связывающий агент представляет собой HATU. В другом варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА, NMM или ТЭА. В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой ДХМ, ДМФ, НМП или их смеси. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ.

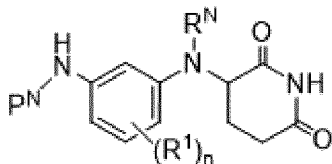
[00115] В следующих вариантах осуществления переменные R^N , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^A , R^B , R^C , L, V, A, B, n, m, p, a, и b являются такими, как определено в данном документе, если не указано иное

[00116] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (h)



(h),

способы включают снятие защиты с соединения формулы (g)

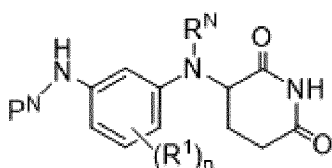


(g)

в условиях, подходящих для получения соединения формулы (h), где P^N представляет собой аминозащитную группу.

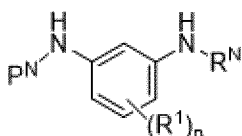
[00117] В некоторых вариантах осуществления P^N представляет собой Boc группу. В некоторых таких вариантах осуществления снятие защиты проводят обработкой кислотой в растворителе. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой ТФУ, а растворитель представляет собой ДХМ. В других вариантах осуществления кислота представляет собой HCl, а растворитель представляет собой диоксан или EtOAc.

[00118] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (g)



(g)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (f)



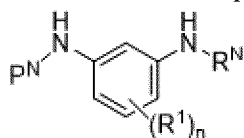
(f)

с 3-бромпиперидин-2,6-дионом, в присутствии основания, в растворителе, при повышенной температуре, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (g).

[00119] В некоторых таких вариантах осуществления основание представляет собой NaHCO_3 , CsCO_3 или K_2CO_3 а растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В одном варианте осуществления основание представляет собой NaHCO_3 , а растворитель представляет собой ДМФ. В некоторых таких вариантах осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 50°C до около 80°C . В других вариантах осуществления основание представляет собой ДИПЭА. В некоторых таких вариантах

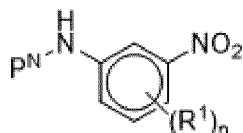
осуществления растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В некоторых таких вариантах осуществления приведение в контакт проводят при температуре около 150 °С.

[00120] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (f)



(f)

способы включают восстановление нитрогруппы в соединении формулы (e)

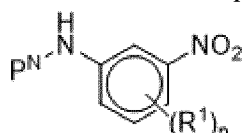


(e)

с использованием восстанавливающего агента, необязательно в присутствии катализатора, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (f).

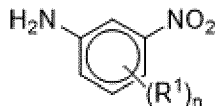
[00121] В некоторых таких вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой H₂, а катализатор представляет собой Pd/C. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой EtOH или MeOH. В других вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой Fe и NH₄Cl. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой EtOH и H₂O.

[00122] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (e)



(e)

способы включают защиту нитроанилина формулы

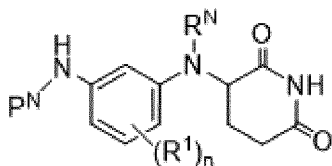


аминозащитной группой P^N, посредством реакции с защитным агентом в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (e).

[00123] В некоторых таких вариантах осуществления аминозащитная группа P^N представляет собой Вос, и защитный агент представляет собой Вос₂O. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА, ДИПЭА или DBU. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА. В некоторых

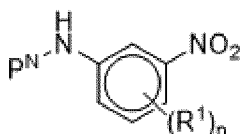
таких вариантах осуществления растворитель представляет собой ТГФ, НМП или ДМФ. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ТГФ.

[00124] В некоторых других вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (g)



(g)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (e)

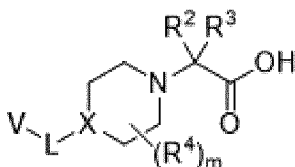


(e)

с 3-бромпиперидин-2,6-дионом в присутствии Zn, TMSCl и FeCl₂*4H₂O, в растворителе, при повышенной температуре, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (g).

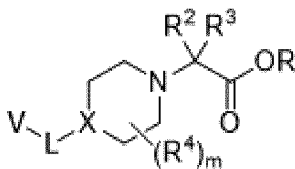
[00125] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой НМР. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 80°C до около 100 °C.

[00126] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (d)



(d)

способы включают снятие защиты с соединения формулы (c)



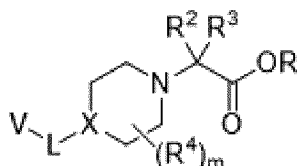
(c)

где R представляет собой C₁₋₄ алкил, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (d).

[00127] В некоторых вариантах осуществления, где R представляет собой метил или этил снятие защиты проводят обработкой основанием в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой LiOH или NaOH. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой смеси THF/H₂O или смеси

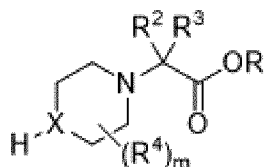
диоксан/ H_2O . В некоторых вариантах осуществления, где R представляет собой метил или этил, снятие защиты проводят обработкой кислотой в растворителе. В других подобных вариантах осуществления кислота представляет собой HCl , а растворитель представляет собой смеси диоксан/ДХМ. В других вариантах осуществления кислота представляет собой ТФУ, а растворитель представляет собой ДХМ.

[00128] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (с)



(с)

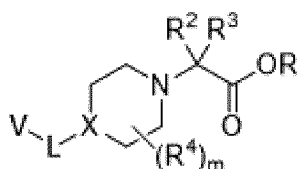
способы включают приведение в контакт соединения



с V-L-Hal , где Hal представляет собой Cl, Br, OMs или OTs, в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (с).

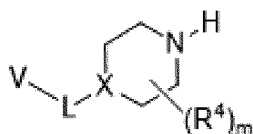
[00129] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ДИПЭА, ТЭА, или DBU. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ДИПЭА. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ДМФ. В некоторых вариантах осуществления, приведение в контакт проводят при комнатной температуре. В одном варианте осуществления Hal представляет собой Cl или Br.

[00130] В некоторых других вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (с)



(с)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (b)

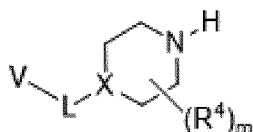


(b)

с $\text{Br-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)COOR}$, в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (с).

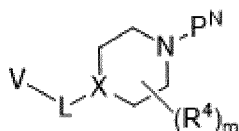
[00131] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА, DBU или ДИПЭА. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой ТГФ, НМП, или ДМФ. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ТГФ. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре, например, при температуре от около 20°C до около 80 °C. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят в присутствии NaI или KI.

[00132] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (b)



(b)

способы включают снятие защиты с соединения формулы (a)

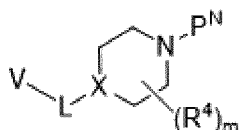


(a)

где P^{N} представляет собой защитную аминогруппу, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (b).

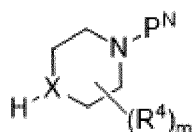
[00133] В некоторых вариантах осуществления P^{N} представляет собой Boc. В некоторых таких вариантах осуществления снятие защиты проводят обработкой кислотой в растворителе. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой HCl а растворитель представляет собой диоксан или EtOAc. В других вариантах осуществления кислота представляет собой ТФУ, а растворитель представляет собой ДХМ.

[00134] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (a)



(a)

способы включают приведение в контакт соединения



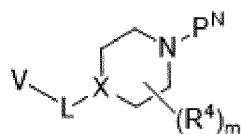
с V-L-Hal, где Hal представляет собой Cl, Br, OM или OT, в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (a).

[00135] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой CsCO₃ или K₂CO₃. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой CsCO₃. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой ДМФ. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре, например, при температуре от около 40°C до около 70 °C. В одном варианте осуществления Hal представляет собой Cl или Br.

[00136] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения VL-Hal, где L представляет собой -O(C₁₋₆алкил)-, способы включают приведение соединения V-OH в контакт с LG²-L-Hal, где LG² представляет собой уходящую группу, выбранную из Br, Cl и OH в условиях, подходящих для получения соединения V-L-Hal.

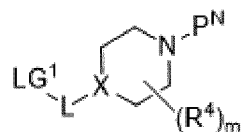
[00137] В некоторых вариантах осуществления, где LG² представляет собой Br или Cl контактирование проводят в присутствии основания, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой CsCO₃ или K₂CO₃. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой CsCO₃. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой ДМФ. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре, например, при температуре от около 40°C до около 70 °C. В других вариантах реализации LG² представляет собой OH, и контактирование проводят в присутствии PPh₃ и DIAD или DEAD, в растворителе. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой ТГФ. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при комнатной температуре.

[00138] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (a)



(a)

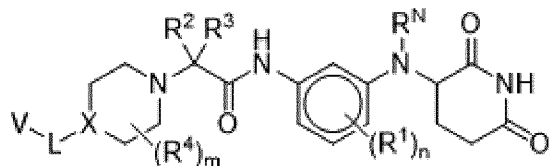
способы включают приведение в контакт соединения



с V-OH, где LG¹ представляет собой уходящую группу, выбранную из OH, Br, Cl, OTs и OMs, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (a).

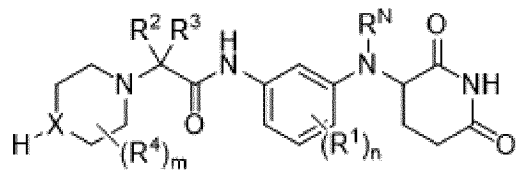
[00139] В некоторых вариантах осуществления, LG^1 и представляет собой Br, Cl, OTs, или OMs, и приведение в контакт проводят в присутствии основания, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой $CsCO_3$ и растворитель представляет собой ДМФ. В других вариантах реализации основание представляет собой K_2CO_3 и растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около $40^\circ C$ до около $70^\circ C$. В некоторых вариантах осуществления, где LG^1 представляет собой OH, приведение в контакт проводят в присутствии PPh_3 и DIAD или DEAD, в растворителе. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой ТГФ. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при комнатной температуре.

[00140] Также представлены способы получения соединений формулы (I)



(I),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (k)



(k),

с $V-L-Hal$, где Hal представляет собой Br, Cl, OMs или OTs, в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (I); где

R^N представляет собой H;

каждый R^1 независимо выбран из галогена, CN, и C_{1-3} алкила;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, и C_{1-3} алкила или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

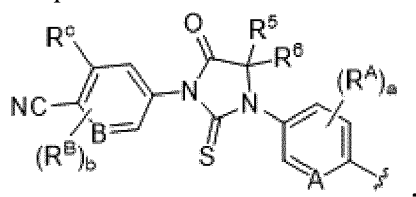
X представляет собой N;

L представляет собой $-O(C_{1-6} \text{ алкил})-$ или $-(C_{1-9} \text{ алкил})-$;

n равно 0-4;

m равно 0-8;

V представляет собой



где

A представляет собой N, CH, или CR^A;

B представляет собой N, CH, или CR^B;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила или замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкила;

каждый R^A независимо выбран из галогена или замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила;

R^C представляет собой галоген или CF₃;

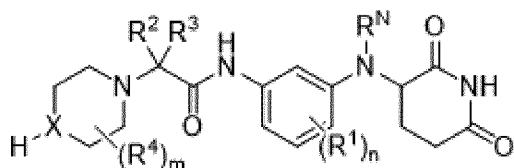
R⁵ и R⁶ представляют собой C₁₋₃ алкил или R⁵ и R⁶ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C₃₋₆ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

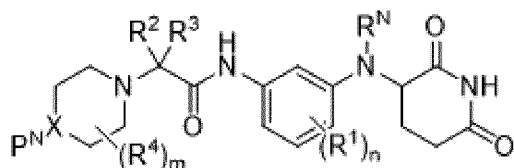
[00141] В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА, ТЭА или NMM. В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В одном таком варианте осуществления температура составляет от около 50°C до около 70 °C. В одном варианте осуществления Hal представляет собой Br или Cl.

[00142] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (k)



(k),

способы включают снятие защиты с соединения формулы (j)

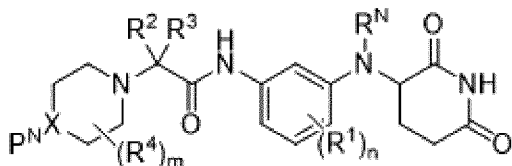


(j)

в условиях, подходящих для получения соединения формулы (k), где P^N представляет собой аминозащитную группу.

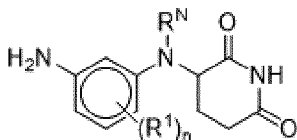
[00143] В некоторых вариантах осуществления P^N представляет собой Вос группу. В некоторых вариантах осуществления снятие защиты проводят обработкой кислотой, в растворителе. В других таких вариантах осуществления кислота представляет собой ТФУ, а растворитель представляет собой ДХМ. В других вариантах осуществления кислота представляет собой HCl, а растворитель представляет собой диоксан/ДХМ или EtOAc.

[00144] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (j)



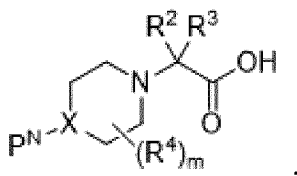
(j)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (h)



(h),

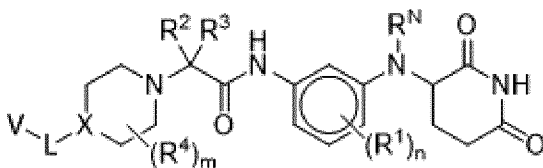
с соединением



в присутствии связывающего агента и основания, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (j).

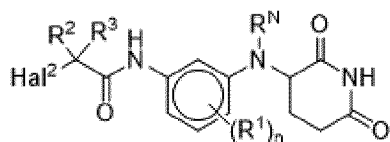
[00145] В одном варианте осуществления связывающий агент представляет собой HATU, HBTU, EDC или DCC, необязательно в комбинации с HOBT. В одном варианте осуществления связывающий агент представляет собой HATU. В другом варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА, NMM или ТЭА.. В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой ДХМ, ДМФ, НМП или их смеси. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ.

[00146] Также представлены способы получения соединений формулы (I)



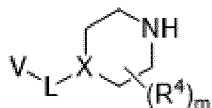
(I)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (i)



(I),

с соединением формулы (b)



(b),

где Hal² представляет собой Br, Cl, в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (I); где

R^N представляет собой H;

каждый R¹ независимо выбран из галогена, CN, и C₁₋₃ алкила;

R² и R³ каждый независимо выбран из H, и C₁₋₃ алкила, или R² и R³ и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C₃₋₆циклоалкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил, или две группы R⁴ вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C₃₋₆ циклоалкил или две группы R⁴ вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероциклический;

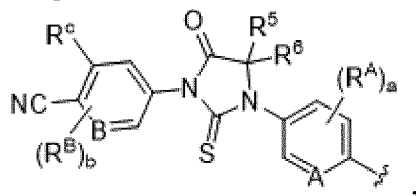
X представляет собой N;

L представляет собой -O(C₁₋₆ алкил)- или -(C₁₋₉ алкил)-;

n равно 0-4;

m равно 0-8;

V представляет собой



где

A представляет собой N, CH, или CR^A;

B представляет собой N, CH, или CR^B;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила и замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена или замещенного и незамещенного C₁₋₆ алкила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

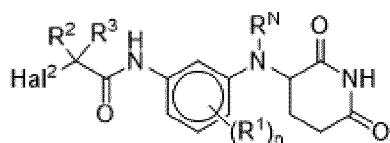
R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

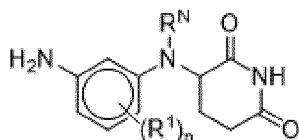
[00147] В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА, ТЭА или NMM. В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В одном таком варианте осуществления температура составляет от около $40^\circ C$ до около $60^\circ C$. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят в присутствии NaI или KI.

[00148] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (i)



(i),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (h)



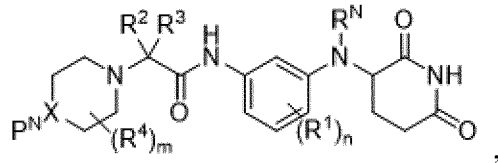
(h),

с $Hal^2-C(R^2)(R^3)COY$, где Y представляет собой OH или Cl, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (i).

[00149] В некоторых вариантах осуществления, где Y представляет собой OH, контактирование проводят в присутствии связывающего агента и основания, в растворителе. В одном варианте осуществления связывающий агент представляет собой HATU, HBTU, EDC или DCC, необязательно в комбинации с HOBT. В одном варианте осуществления связывающий агент представляет собой HATU. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ДИПЭА, ТЭА, или NMM. В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ДХМ, ДМФ, НМП или их смеси. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ. В других вариантах осуществления, где Y представляет собой Cl, приведение в контакт проводят в присутствии основания, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА или ДИПЭА. В других вариантах осуществления растворитель

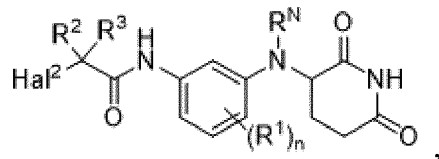
представляет собой ДМФ или НМП. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 0°C до около 25 °C.

[00150] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (j)



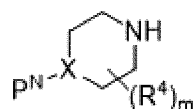
(j)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (i)



(i),

с соединением

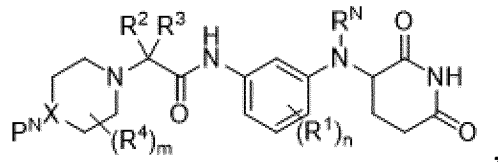


где P^N представляет собой аминозащитную группу,

в присутствии основания, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (j). В одном варианте осуществления P^N представляет собой Boc группу.

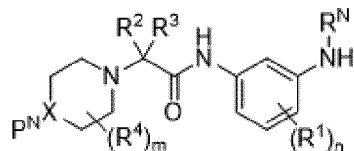
[00151] В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА, NMM или ТЭА. В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ, НМП или их смесь. В одном таком варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 40°C до около 80 °C. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят в присутствии NaI или KI.

[00152] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (j).



(j)

где способ включает приведение в контакт соединения (ah)



(ah)

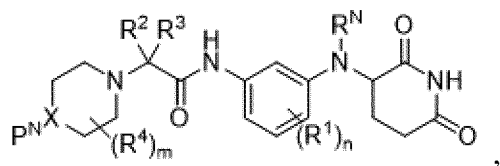
где P^N представляет собой аминозащитную группу,

с 3-бромпиперидин-2,6-дионом в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (j). В одном варианте осуществления P^N представляет собой Boc группу.

[00153] В одном варианте осуществления основание представляет собой NaHCO_3 , CsCO_3 или K_2CO_3 . В другом варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ, НМП или их смесь. В одном таком варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 50°C до около 80°C . В одном варианте осуществления основание представляет собой NaHCO_3 , CsCO_3 или K_2CO_3 , растворитель представляет собой ДМФ или НМП, и приведение в контакт проводят при температуре от около 50°C до около 80°C .

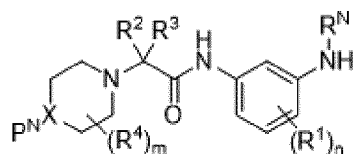
[00154] В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ, НМП или их смесь. В одном из таких вариантов осуществления приведение в контакт проводят при температуре около 150°C . В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА, растворитель представляет собой ДМФ или НМП, и приведение в контакт проводят при температуре около 150°C .

[00155] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (j).



(j)

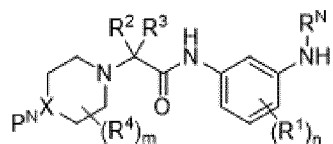
где способ включает приведение в контакт соединения (ah)



(ah)

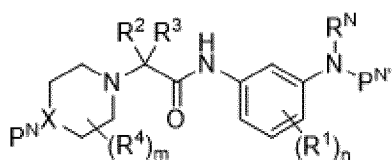
с 3-бромпиперидин-2,6-дионом в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (j).

[00156] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (ah)



(ah)

где способ включает снятие защиты с соединения (ag)

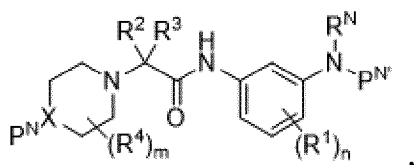


(ag)

с помощью восстанавливающего агента в условиях, подходящих для получения соединения формулы (ah).

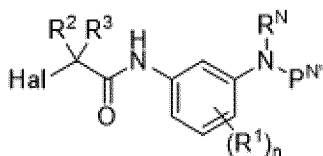
[00157] В одном варианте осуществления восстанавливающий агент представляет собой H_2 . В одном варианте осуществления P^N представляет собой Cbz, и снятие защиты проводят в присутствии катализатора Pd/C, Pt/C или $Pd(OH)_2$, в растворителе. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой MeOH или EtOAc.

[00158] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (ag)



(ag)

где способ включает приведение в контакт соединения (af)



(af)

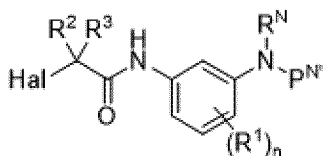
с N-защищенным пиперазином,



где P^N представляет собой защитную группу, в присутствии основания, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (ag).

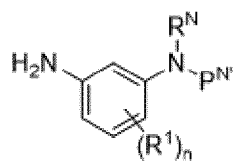
[00159] В одном варианте осуществления P^N представляет собой Boc группу. В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА или ТЭА. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В одном таком варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около $60^\circ C$ до около $90^\circ C$. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят в присутствии NaI или KI.

[00160] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (af),



(af)

где способ включает приведение в контакт соединения (ae)



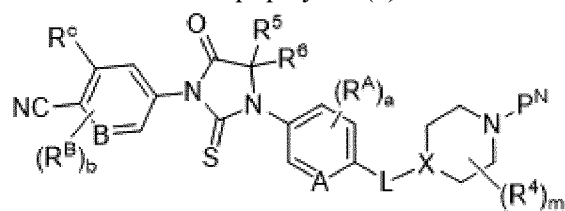
(ae)

с $\text{Hal}^2\text{-C(R}^2\text{)(R}^3\text{)COY}$, где Y представляет собой OH или Cl, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (af).

[00161] В некоторых вариантах осуществления, где Y представляет собой OH, контактирование проводят в присутствии связывающего агента и основания, в растворителе. В одном варианте осуществления связывающий агент представляет собой HATU, HBTU, EDC или DCC, необязательно в комбинации с HOBT. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ДИПЭА, ТЭА, или NMM. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ДХМ, ДМФ, НМП или их смесь.

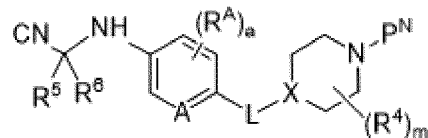
[00162] В других вариантах осуществления, где Y представляет собой Cl, приведение в контакт проводят в присутствии основания, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА или ДИПЭА. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 0°C до около 25 °C.

[00163] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (a)



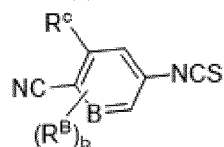
(a),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (q)



(q),

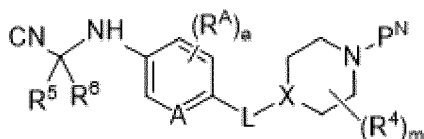
с соединением



в первом растворителе с последующей обработкой кислотой во втором растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (a), где L представляет собой $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-$.

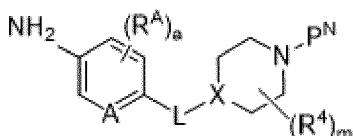
[00164] В некоторых вариантах осуществления первый растворитель представляет собой ДМФ или ДМА. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой HCl. В некоторых таких вариантах осуществления второй растворитель представляет собой MeOH или EtOH. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт с кислотой осуществляют при повышенной температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 70°C до около 80°C .

[00165] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (q)



(q),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (o)

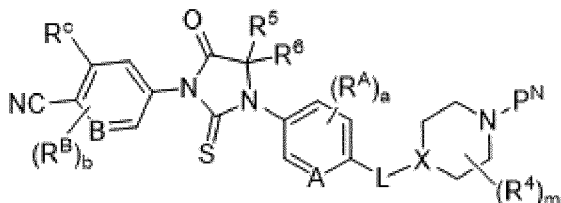


(o),

с $\text{CN}-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{OH}$, в присутствии осушающего агента, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (q).

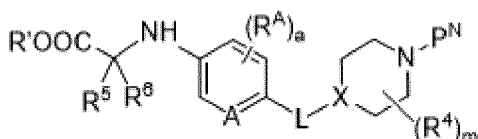
[00166] В некоторых вариантах осуществления осушающий агент представляет собой MgSO_4 . В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 50°C до около 70°C .

[00167] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (a)



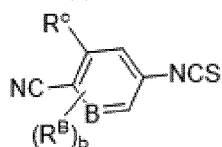
(a),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (p)



(p),

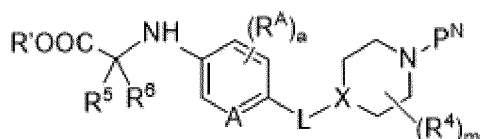
с соединением



где R' представляет собой C_{1-3} алкил, в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (а), где L представляет собой $-O(C_{1-6}$ алкил)-.

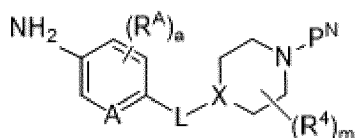
[00168] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА. В другие варианты осуществления растворитель представляет собой EtOAc. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 70°C до около 90°C .

[00169] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (р)



(р),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (о)

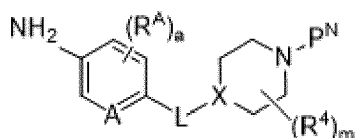


(о),

с $R'OOC-C(R^5)(R^6)Hal$, где Hal представляет собой Br или Cl, в присутствии основания в условиях, подходящих для получения соединения формулы (р).

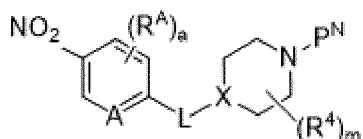
[00170] В некоторых вариантах осуществления Hal представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ДИПЭА или ТЭА. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 110°C до около 130°C .

[00171] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (о)



(о),

способы включают восстановление соединения формулы (п)

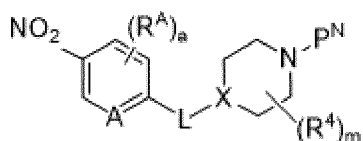


(n),

с помощью восстанавливающего агента, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (o).

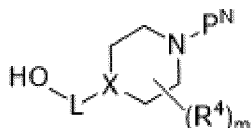
[00172] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой H_2 . В некоторых таких вариантах осуществления приведение в контакт проводят в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой Pd/C. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой EtOH. В других вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой Fe и NH_4Cl . В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой EtOH и H_2O . В некоторых таких вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около $80\text{ }^\circ\text{C}$.

[00173] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (n)



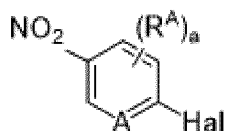
(n),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (m)



(m),

с соединением

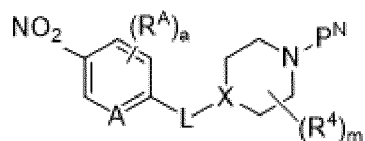


где A представляет собой N, в присутствии основания, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (n), где A представляет собой N.

[00174] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой $CsCO_3$ или K_2CO_3 . В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой K_2CO_3 . В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, ДМФ, ТГФ или НМП. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления приведение в

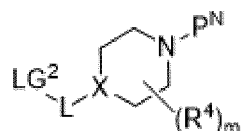
контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 50°C до около 70 °C.

[00175] В некоторых других вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (n)



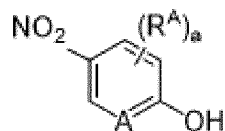
(n),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (l)



(l),

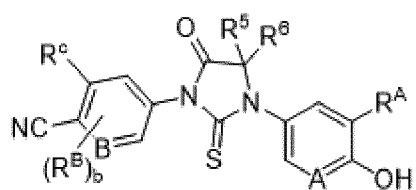
с соединением



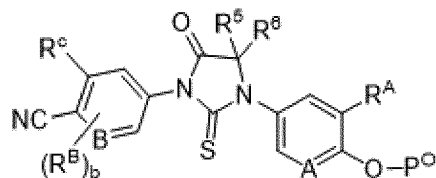
где LG^2 представляет собой Br, Cl или OH, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (n), где A представляет собой N.

[00176] В некоторых вариантах осуществления, LG^2 представляет собой Br или Cl, и приведение в контакт проводят в присутствии основания, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой $CsCO_3$ или K_2CO_3 . В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой $CsCO_3$. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, ДМФ, или НМП. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 50°C до около 80 °C. В некоторых вариантах реализации Hal представляет собой Br, основание представляет собой $CsCO_3$, растворитель представляет собой ДМФ, и температура составляет около 70 °C. В других вариантах реализации Hal представляет собой Cl, основание представляет собой K_2CO_3 , растворитель представляет собой ацетонитрил, и температура составляет около 60 °C. В некоторых вариантах осуществления, LG^2 представляет собой OH, и приведение в контакт проводят в присутствии PPh_3 и DIAD или DEAD, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ТГФ. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при комнатной температуре.

[00177] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы V- OH



способы включают снятие защиты с соединения формулы (s)

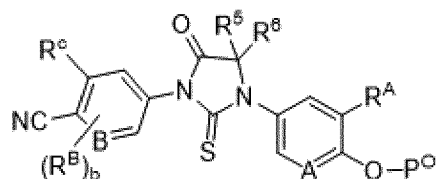


(s)

где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆ алкил, или замещенный или незамещенный C₃₋₆ циклоалкил, и P^O представляет собой фенольную защитную группу, в условиях, подходящих для получения соединения формулы V-OH.

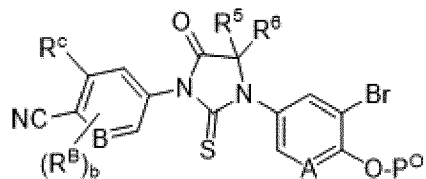
[00178] В некоторых вариантах осуществления P^O представляет собой ацетил, и снятие защиты проводят обработкой основанием в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой такое как K₂CO₃. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой MeOH или EtOH. В других вариантах осуществления P^O представляет собой бензил, и снятие защиты проводят обработкой восстанавливающим агентом в растворителе. В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой H₂, и приведение в контакт проводят в присутствии катализатора. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой Pd/C. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой EtOH или MeOH.

[00179] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (s)



(s)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (r)

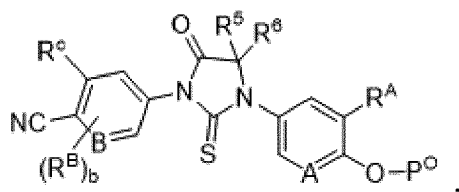


(r)

с R^A -Zn-Br, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, или замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, в присутствии катализатора и лиганда, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (s).

[00180] В некоторых вариантах осуществления катализатор и лиганд представляют собой CPhosPdG3 и CPhos. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой Тoluол. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при более низкой температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 0°C до около 25°C .

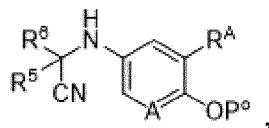
[00181] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (s)



(s)

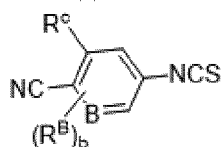
где A представляет собой CH или CR^A и R^O представляет собой фенольную защитную группу,

способы включают приведение в контакт соединения формулы (az)



(az),

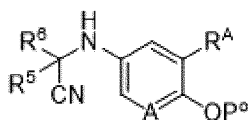
с соединением



где B представляет собой CH, CR^B или N, в растворителе с последующей обработкой кислотой в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (s).

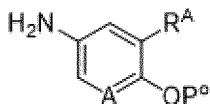
[00182] В одном варианте осуществления R^O представляет собой бензильную группу. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ или ДМА. В одном варианте осуществления кислота представляет собой HCl. В одном варианте осуществления кислота находится в растворителе, таком как MeOH или EtOH. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 70°C до около 80°C .

[00183] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ получения соединения (az)



(az)

где способ включает приведение в контакт соединения (ay)

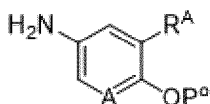


(ay)

с $\text{CN-C(R}^5\text{)(R}^6\text{)OH}$, в присутствии MgSO_4 , в условиях, подходящих для получения соединения формулы (az).

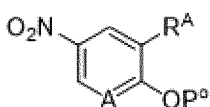
[00184] В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 50°C до около 70°C .

[00185] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ получения соединения (ay)



(ay)

где способ включает приведение в контакт соединения (ax)

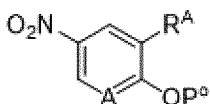


(ax)

с восстанавливающим агентом в присутствии кислоты Льюиса в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (ay).

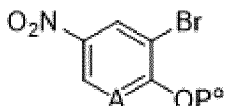
[00186] В одном варианте осуществления восстанавливающий агент представляет собой железо. В одном варианте осуществления кислота Льюиса представляет собой хлорид аммония. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь EtOH и воды. В одном из вариантов осуществления приведение в контакт проводят при температуре около 60°C .

[00187] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ получения соединения (ax)



(ax)

где способ включает приведение в контакт соединения (aw)

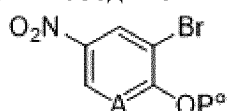


(aw)

с R^A -B (OH)₂ в присутствии катализатора и основания в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (ax).

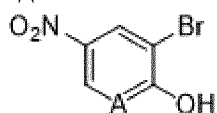
[00188] В одном варианте осуществления катализатор представляет собой Pd(dppf)₂Cl₂. В одном варианте осуществления основание представляет собой Cs₂CO₃. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь толуола и воды. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре около 100 °C.

[00189] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ получения соединения (aw)



(aw)

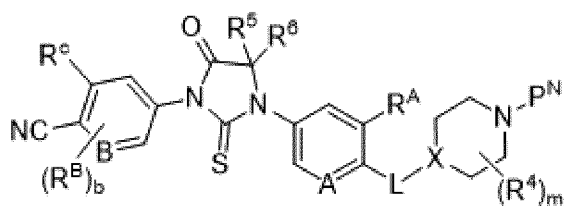
где способ включает приведение в контакт соединения



с алкилирующим агентом в растворителе с основанием, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (aw).

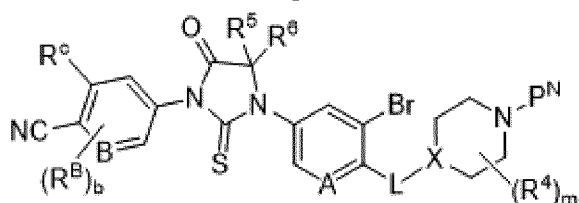
[00190] В одном варианте осуществления алкилирующий агент представляет собой бромметилбензол. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления основание представляет собой K₂CO₃. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре около 80 °C.

[00191] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (u)



(u)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (t)

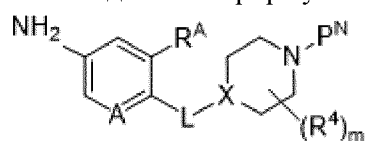


(t)

с R^A -Zn-Br, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил или замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, в присутствии катализатора и лиганда, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (u).

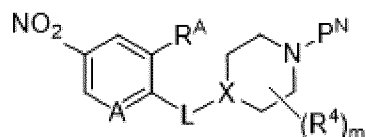
[00192] В некоторых вариантах осуществления катализатор и лиганд представляют собой CPhosPdG3 и CPhos. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при более низкой температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 0°C до около 25°C .

[00193] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (x)



(x)

способы включают восстановление соединения формулы (y)

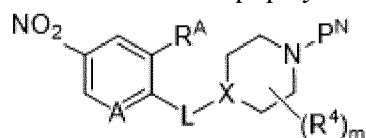


(y)

с восстанавливающим агентом, где L представляет собой $-\text{O}(C_{1-6} \text{ алкил})-$, и R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (x).

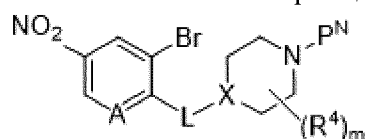
[00194] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой H_2 , в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой Pd/C. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой MeOH или EtOH. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 20°C до около 30°C .

[00195] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (y)



(y)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (v)

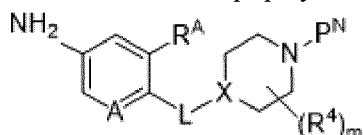


(v)

с $R^A BF_3^- K^+$, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, в присутствии катализатора и лиганда, в присутствии основания, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (y).

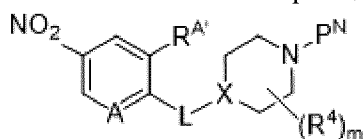
[00196] В некоторых вариантах реализации катализатор и лиганд представляют собой cataCXium® A Palladacycle Gen.3 и бутилди-1-адамантилфосфин. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой CS_2CO_3 или K_2CO_3 . В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой CS_2CO_3 . В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь толуол/вода. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около $90^\circ C$ до около $110^\circ C$.

[00197] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (x)



(x)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (w)

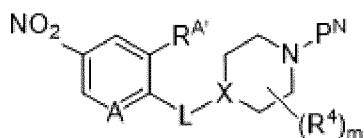


(w)

с восстанавливающим агентом, где L представляет собой $-O(C_{1-6} \text{ алкил})-$, и R^A' представляет собой замещенный или незамещенный C_{2-6} алкенил, замещенный или незамещенный циклопропил, или замещенный или незамещенный C_{5-6} циклоалкенил, в растворителе, в условиях подходящих для получения соединения формулы (x), где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{2-6} алкил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C_{5-6} циклоалкил, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (x).

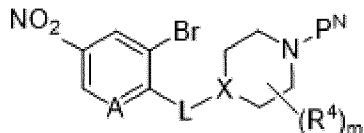
[00198] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой H_2 , в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой Pd/C. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой MeOH или EtOH. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около $20^\circ C$ до около $30^\circ C$.

[00199] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (w)



(w)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (v)

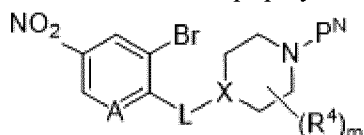


(v)

с $R^{A'}[B(OR^+)_2]_2$, где $R^{A'}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_{2-6} алкенил, замещенный или незамещенный циклопропил, или замещенный или незамещенный C_{5-6} циклоалкенил, и R^+ вместе с атомом бора и атомами, к которым они присоединены, образует циклический боронат, например, 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан, в присутствии катализатора и основания, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (w).

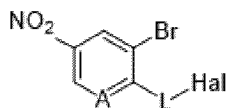
[00200] В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой $Pd(dppf)Cl_2$. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой K_3PO_4 . В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь 1,4-диоксан/вода.

[00201] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (v)

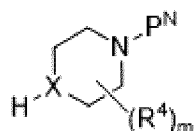


(v)

способы включают приведение в контакт соединения



с соединением

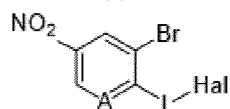


где Hal представляет собой Br, в присутствии основания, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (v).

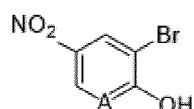
[00202] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ДИПЭА или ТЭА. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ДМФ, или НМП. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт

проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 50°C до около 70 °C.

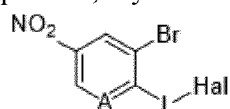
[00203] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы



способы включают приведение в контакт соединения

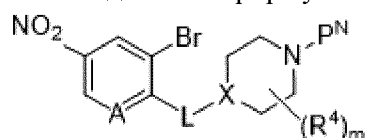


с Hal-L-Hal, где Hal представляет собой Br, в присутствии основания, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы



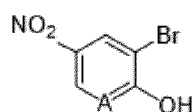
[00204] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой K_2CO_3 или $CsCO_3$. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, или ДМФ. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 80°C до около 100 °C.

[00205] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (v)

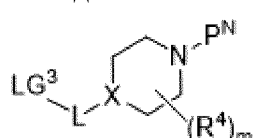


(v)

способы включают приведение в контакт соединения



с соединением

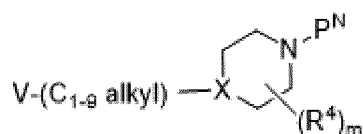


где LG^3 представляет собой OH, Br, Cl, OT или OM в условиях, подходящих для получения соединения формулы (v).

[00206] В некоторых вариантах осуществления, LG^3 представляет собой Br, Cl, OTs, или OMs, и приведение в контакт проводят в присутствии основания, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой $CsCO_3$ или K_2CO_3 . В

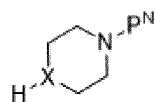
некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ДМФ, НМП или ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 40 °С до около 70 °С. В другие вариантах осуществления, LG³ представляет собой -ОН, и приведение в контакт проводят в присутствии PPh₃ и DIAD или DEAD, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ТГФ. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при комнатной температуре.

[00207] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (ad)



(ad)

способы включают приведение в контакт соединения



с V- (C₁₋₉ алкил)-C(=O)H, где P^N представляет собой защитную аминогруппу, в присутствии восстанавливающего агента, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (ad).

[00208] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой триацетоксиборгидрид натрия. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой MeOH.

[00209] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы V-(C₁₋₉ алкил)-C(=O)H, способы включают приведение в контакт соединения формулы (ac)



(ac)

с окисляющим агентом, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы V-(C₁₋₉ алкил)-C(=O)H.

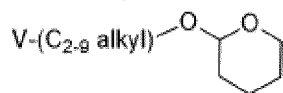
[00210] В некоторых вариантах осуществления окисляющий агент представляет собой периодинан Десса-Мартина (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-он). В других вариантах осуществления растворитель представляет собой ДХМ. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при более низкой температуре. В одном варианте осуществления температура составляет около 0 °С.

[00211] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (ac)



(ac)

способы, включают снятие защиты с соединения формулы (ab)

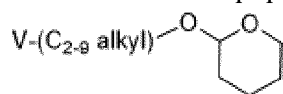


(ab)

в условиях, подходящих для получения соединения формулы (ac).

[00212] В некоторых вариантах осуществления снятие защиты проводят обработкой кислотой в растворителе. В одном варианте осуществления кислота представляет собой TsOH. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой смесь ДХМ/EtOH.

[00213] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (ab)



(ab)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (aa)

V-OTf

(aa)

с THP-O(C₂₋₉ алкил)-цинк(II) в присутствии катализатора и лиганда, в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (ab).

[00214] В некоторых вариантах осуществления катализатор и лиганд представляют собой CPhosPdG3 и CPhos. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при более низкой температуре. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 0 °C.

[00215] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (aa)

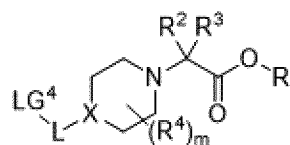
V-OTf

(aa)

способы, включают приведение в контакт V-OH с Tf₂O в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (aa).

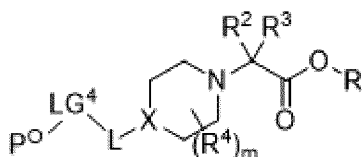
[00216] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ДИПЭА или ТЭА. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой ДХМ.

[00217] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ получения соединения (ao)



(ao)

где способ включает приведение в контакт соединения (ak)



(ak)

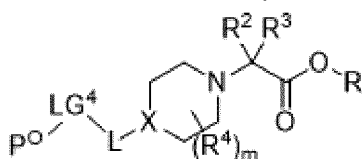
где P^O представляет собой O-защитную группу,

с восстанавливающим агентом в присутствии катализатора, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (ao).

[00218] В одном варианте осуществления приведение соединения (ak) в контакт с восстанавливающим агентом в присутствии катализатора проводят в растворителе при температуре от около 20°C до около 30°C при повышенном давлении.

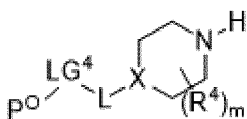
[00219] В одном варианте осуществления P^O представляет собой бензильную группу. В одном варианте осуществления восстанавливающий агент представляет собой H_2 . В одном варианте осуществления катализатор представляет собой Pd/C или $Pd(OH)_2$. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой MeOH или EtOAc. В одном варианте осуществления давление составляет увеличивали до около 15 фунт/кв.дюйм.

[00220] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (ak),



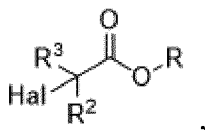
(ak)

где способ включает приведение в контакт соединения (aj)



(aj)

с

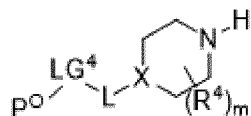


где R представляет собой алкил, и Hal представляет собой Cl или Br, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (ak).

[00221] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой C_{1-4} алкил. В одном варианте осуществления R представляет собой метил, этил или бутил. В других вариантах осуществления, приведение в контакт проводят в присутствии основания, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА,

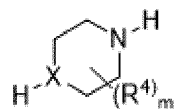
DBU или DIEA. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ТГФ, НМП, или ДМФ. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 20°C до около 80 °C. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят в присутствии NaI или KI.

[00222] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (aj),



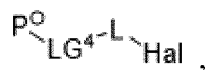
(aj)

где способ включает приведение в контакт соединения (ai)



(ai)

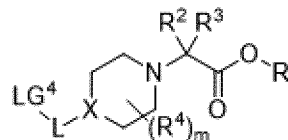
с алкилирующим агентом



где P^o представляет собой O-защитную группу, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (aj).

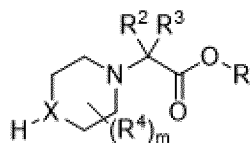
[00223] В одном варианте осуществления P^o представляет собой бензильную группу, LG⁴ представляет собой O, и Hal представляет собой Br или Cl. В одном варианте осуществления, приведение в контакт проводят в присутствии основания, в растворителе. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят в присутствии CsCO₃ в ДМФ или K₂CO₃ в ацетонитриле. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В одном варианте осуществления температура составляет от около 40°C до около 70 °C.

[00224] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ получения соединения (ao)



(ao)

где способ включает приведение в контакт соединения (an)



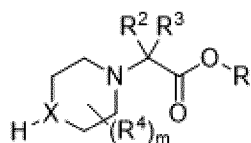
(an)

с $LG^4-L-Hal$, где LG^4 представляет собой Br, Cl или OH, и Hal представляет собой Br или Cl,

в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (ao).

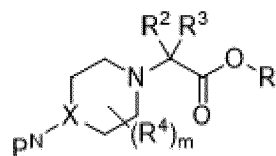
[00225] В одном варианте осуществления основание представляет собой ДИПЭА, ТЭА или NMM. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 50°C до около 70 °C.

[00226] В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ получения соединения (an)



(an)

где способ включает приведение в контакт соединения (am)



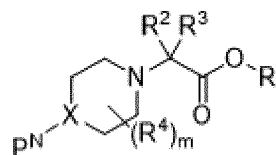
(am)

где P^N представляет собой Вос группу,

с кислотой в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (an).

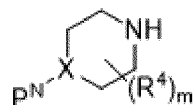
[00227] В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой ТФУ или HCl. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ДХМ, диоксан, MeOH или EtOH. В одном варианте осуществления кислота и растворитель представляют собой ТФУ в ДХМ или HCl в диоксане/ДХМ, MeOH или EtOAc.

[00228] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (am),

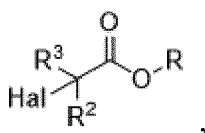


(am)

где способ включает приведение в контакт N-защищенного соединения пиперазила



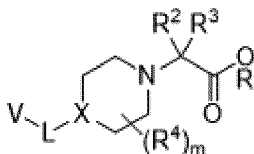
с



где P^N представляет собой N-защитную группу, R представляет собой алкил, и Hal представляет собой Cl или Br, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (am).

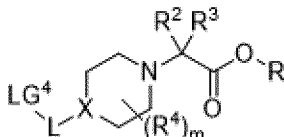
[00229] В одном варианте осуществления P^N представляет собой Boc группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой C_{1-4} алкил. В одном варианте осуществления R представляет собой метил, этил или бутил. В других вариантах осуществления, приведение в контакт проводят в присутствии основания, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА, DBU или DIEA. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ТГФ, НМП, или ДМФ. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 20°C до около 80 °C. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят в присутствии NaI или KI.

[00230] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (с),



(с)

где способ включает приведение в контакт соединения (ao)

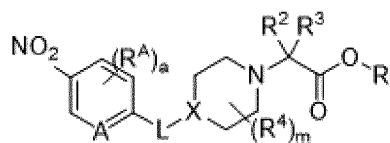


(ao)

с V-OH, где LG^4 представляет собой уходящую группу, и R представляет собой алкил, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (с).

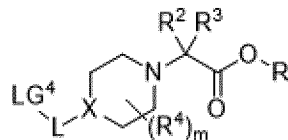
[00231] В одном варианте осуществления LG^4 представляет собой -OH, и приведение в контакт (ao) с V-OH проводят в условиях Мицунобу, например, в присутствии Pph_3 и DIAD или DEAD, в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре. В одном варианте осуществления уходящая группа LG^4 в соединении (ao) представляет собой Br, Cl, OTs или OMs, и реакцию с V-OH проводят в присутствии основания, в растворителе. В одном варианте осуществления основание представляет собой $CsCO_3$ и растворитель представляет собой ДМФ. В других вариантах реализации основание представляет собой K_2CO_3 и растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления реакцию проводят при повышенной температуре. В одном варианте осуществления реакцию проводят при температуре от около 40°C до около 70 °C.

[00232] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (as),



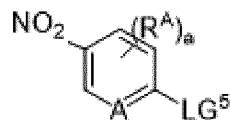
(as)

где способ включает приведение в контакт соединения (ao)



(ao)

с соединением (ar)



(ar)

где LG^4 представляет собой Br, Cl или OH, LG^5 представляет собой OH, и A представляет собой CH, CR^A или N, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (as).

[00233] В одном варианте осуществления LG^4 в соединении (ao) представляет собой OH, и реакцию проводят в присутствии основания в растворителе. В одном варианте осуществления основание представляет собой NaOtBu, $CsCO_3$ или K_2CO_3 . В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, ДМФ, или НМП. В одном варианте осуществления реакцию проводят при температуре от около $0^\circ C$ до около $70^\circ C$.

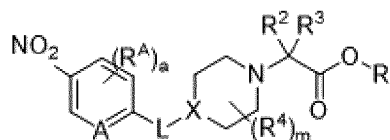
[00234] В одном варианте осуществления LG^4 в соединении (ao) представляет собой OH, и приведение в контакт соединения (ao) и соединения (ar) проводят в условиях Мицунобу, например, в присутствии PPh_3 и DIAD или DEAD, в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре с получением соединения (as).

[00235] В одном варианте осуществления в соединении (ao) LG^4 представляет собой OH; в соединении (ar) LG^5 представляет собой F или Cl, и A представляет собой N; и приведение в контакт соединения (ao) и соединения (ar) проводят в присутствии основания, в растворителе при температуре от около $0^\circ C$ до около $70^\circ C$ с получением соединения (as). В одном варианте осуществления основание представляет собой NaOtBu, $CsCO_3$ или K_2CO_3 . В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, ДМФ, ТГФ или НМП.

[00236] В одном варианте осуществления в соединении (ao) LG^4 представляет собой OH; в соединении (ar) LG^5 представляет собой F или Cl, и A представляет собой CH или CR^A ; и приведение в контакт соединения (ao) и соединения (ar) проводят в

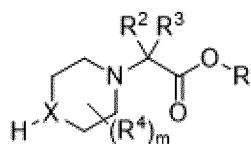
присутствии основания, в растворителе при температуре от около 0°C до около 70°C с получением соединения (as). В одном варианте осуществления основание представляет собой NaOtBu, CsCO₃ или K₂CO₃. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, ДМФ, ТГФ или НМП.

[00237] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (as),



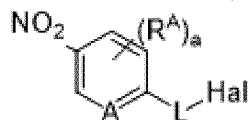
(as)

где способ включает приведение в контакт соединения (an)



(an)

С соединением (aq)

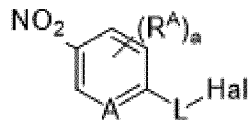


(aq)

в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (as).

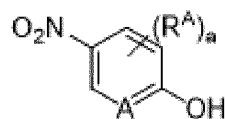
[00238] В одном варианте осуществления основание представляет собой NaOtBu, CsCO₃ или K₂CO₃. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, ДМФ, ТГФ или НМП. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 0°C до около 70 °C.

[00239] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (aq),



(aq)

где способ включает приведение в контакт соединения (ap)



(ap)

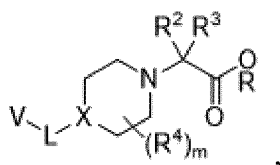
где A представляет собой CH, CR^A или N;

с $\text{LG}^6\text{-L-Hal}$ в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (aq).

[00240] В одном варианте осуществления LG^6 представляет собой Br или Cl, и Hal представляет собой Cl или Br, и приведение в контакт проводят в присутствии основания. В некоторых таких вариантах осуществления основание представляет собой NaOtBu, CsCO_3 или K_2CO_3 . В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, ДМФ, ТГФ или НМП. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 0°C до около 90°C .

[00241] В некоторых вариантах осуществления, LG^6 представляет собой OH, и приведение в контакт проводят в присутствии PPh_3 и DIAD или DEAD. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при комнатной температуре.

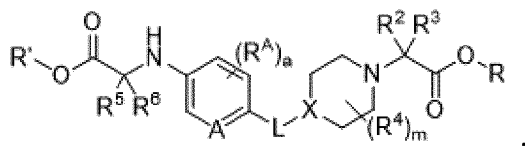
[00242] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (с),



(с)

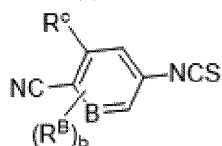
где L представляет собой $-\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-$,

способ включает приведение в контакт соединения формулы (av)



(av),

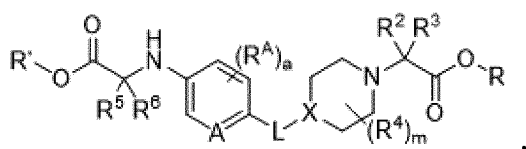
с соединением



где B представляет собой CH, CR^B или N с основанием в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (с).

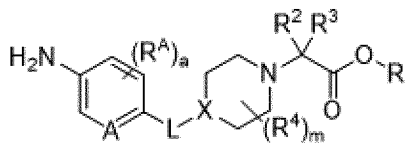
[00243] В одном варианте осуществления растворитель представляет собой EtOAc. В одном варианте осуществления основание представляет собой ТЭА. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 60°C до около 90°C .

[00244] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (av)



(av)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (at)

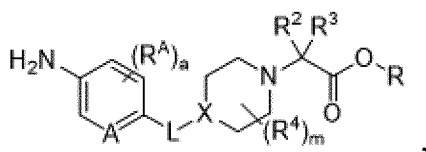


(at)

с $R'OOC-C(R^5)(R^6)Hal$, где Hal представляет собой Br или Cl, и R' представляет собой C_{1-3} алкил, в присутствии основания в условиях, подходящих для получения соединения формулы (av).

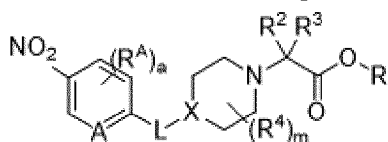
[00245] В одном варианте осуществления основание представляет собой $NaHCO_3$, ДИПЭА или ТЭА. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около $90^\circ C$ до около $130^\circ C$.

[00246] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (at)



(at)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (as)

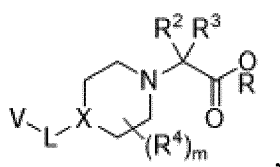


(as)

с восстанавливающим агентом, в растворителе в присутствии катализатора при повышенном давлении, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (at).

[00247] В одном варианте осуществления восстанавливающий агент представляет собой H_2 в MeOH или EtOH. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой Pd/C. В одном варианте осуществления давление составляет около 50 фунт/кв.дюйм. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре около $80^\circ C$.

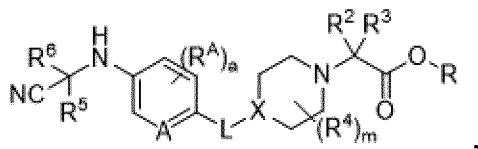
[00248] В одном варианте осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (c),



(c)

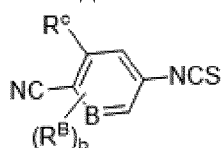
где L представляет собой -O(C₁₋₆ алкил)-,

способы включают приведение в контакт соединения формулы (au)



(au)

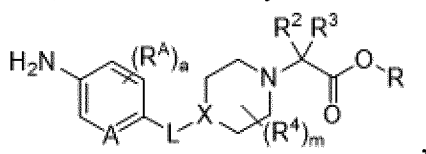
с соединением



где В представляет собой CH, CR^B или N, в растворителе с последующей обработкой кислотой в растворителе, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (c).

[00249] В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ или ДМА. В одном варианте осуществления кислота представляет собой HCl. В одном варианте осуществления кислота находится в растворителе, таком, как MeOH или EtOH. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 70°C до около 80 °C.

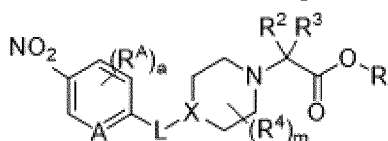
[00250] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (at)



(at)

где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C₂₋₆ алкил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C₅₋₆ циклоалкил, и L представляет собой -O(C₁₋₆ алкил)-,

способы включают приведение в контакт соединения формулы (as)

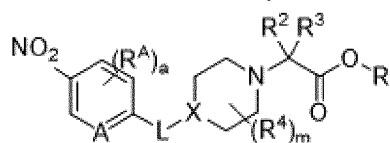


(as)

с восстанавливающим агентом, в растворителе в присутствии катализатора, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (at).

[00251] В одном варианте осуществления восстанавливающий агент представляет собой H_2 в MeOH или EtOH. В одном варианте осуществления катализатор представляет собой Pd/C. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 20°C до около 30 °C.

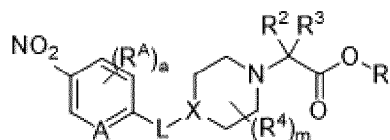
[00252] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в данном документе, включают получение соединения формулы (as)



(as)

где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{2-6} алкенил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C_{5-6} циклоалкенил;

способы включают приведение в контакт соединения формулы (as)



(as)

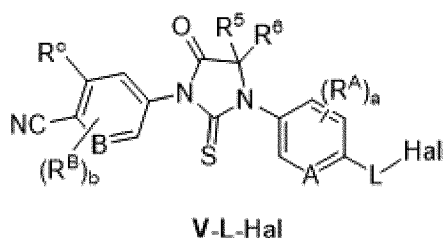
где R^A представляет собой Br,

с боронатом $R^{A'}[B(OR^+)_2]_2$,

где $R^{A'}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_{2-6} алкенил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C_{5-6} циклоалкенил, и R^+ вместе с атомом бора и атомами, к которым они присоединены, образует циклический боронат в присутствии палладиевого катализатора и основания в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (as), где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{2-6} алкенил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C_{5-6} циклоалкенил.

[00253] В одном варианте осуществления циклический боронат представляет собой 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан). В одном варианте осуществления катализатор представляет собой $Pd(dppf)_2Cl_2$. В одном варианте осуществления основание представляет собой K_3PO_4 . В одном варианте осуществления растворитель представляет собой смесь 1,4-диоксан/вода.

[00254] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (V-L-Hal):



или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где переменные являются такими, как описано где-либо в данном документе.

[00255] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (а), где

A представляет собой N, CH, или CR^A;

B представляет собой N, CH, или CR^B;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила и замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила;

R^C представляет собой галоген или CF₃;

R⁵ и R⁶ представляют собой C₁₋₃ алкил или R⁵ и R⁶ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C₃₋₆ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

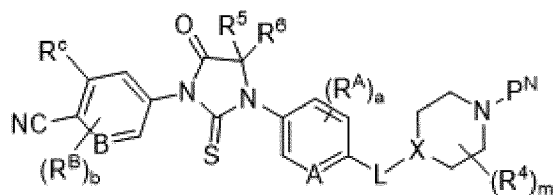
a равно 0-3;

b равно 0-2

L представляет собой -O(C₁₋₆ алкил)- или -(C₁₋₉ алкил)-; и

Hal представляет собой Cl, Br, OMs или OTs;

[00256] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (а):



(a)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где переменные являются такими, как описано где-либо в данном документе.

[00257] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (а), где

A представляет собой N, CH, или CR^A;

B представляет собой N, CH, или CR^B;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

a равно 0-3;

b равно 0-2

X представляет собой N;

L представляет собой $-O(C_{1-6} \text{ алкил})-$ или $-(C_{1-9} \text{ алкил})-$;

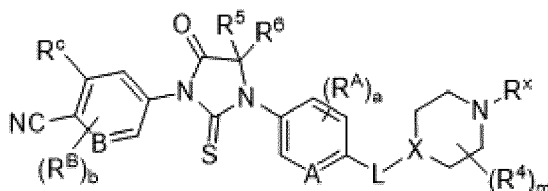
каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

m равно 0-8; и

R^N представляет собой аминозащитную группу.

[00258] В одном варианте осуществления R^N представляет собой **трет-бутилоксикарбонил или карбоксибензил**.

[00259] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (a_1):



(a_1)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где R^x представляет собой C_{1-4} алкил, а остальные переменные являются такими, как описано где-либо в данном документе.

[00260] В одном варианте осуществления в данном документе представлено соединение формулы (a_1), где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

a равно 0-3;

b равно 0-2

X представляет собой N;

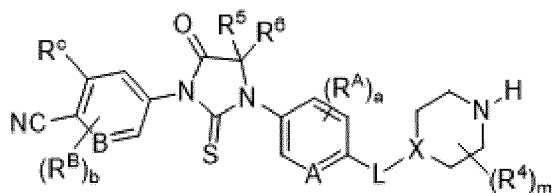
L представляет собой $-O(C_{1-6} \text{ алкил})-$ или $-(C_{1-9} \text{ алкил})-$;

каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

m равно 0-8; и

R^x представляет собой C_{1-4} алкил.

[00261] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (b):



(b)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где переменные являются такими, как описано где-либо в данном документе.

[00262] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (b), где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

a равно 0-3;

b равно 0-2

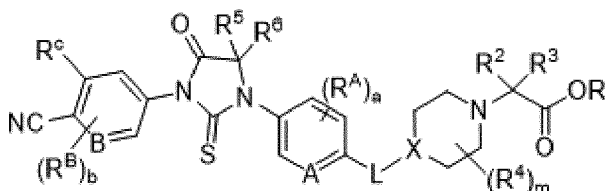
X представляет собой N;

L представляет собой $-O(C_{1-6}$ алкил)- или $-(C_{1-9}$ алкил)-;

каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл; и

m равно 0-8.

[00263] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (с):



(с)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где переменные являются такими, как описано где-либо в данном документе.

[00264] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (с), где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

a равно 0-3;

b равно 0-2

X представляет собой N;

L представляет собой $-O(C_{1-6} \text{ алкил})-$ или $-(C_{1-9} \text{ алкил})-$;

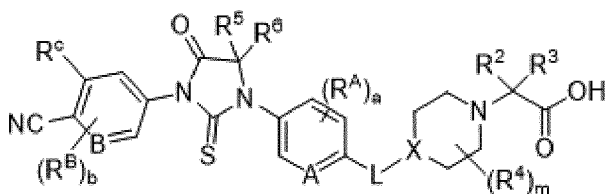
каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероциклический;

m равно 0-8;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, и C_{1-3} алкила, или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил; и

R представляет собой C_{1-4} алкил.

[00265] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (d):



(d)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где переменные являются такими, как описано где-либо в данном документе.

[00266] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (d), где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклический;

a равно 0-3;

b равно 0-2

X представляет собой N;

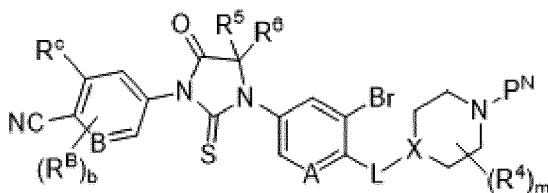
L представляет собой $-O(C_{1-6} \text{ алкил})-$ или $-(C_{1-9} \text{ алкил})-$;

каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

m равно 0-8; и

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, и C_{1-3} -алкила, или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} -циклоалкил.

[00267] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (t):



(t)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где переменные являются такими, как описано где-либо в данном документе.

[00268] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (t), где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

b равно 0-2

X представляет собой N;

L представляет собой $-O(C_{1-6}$ алкил)- или $-(C_{1-9}$ алкил)-;

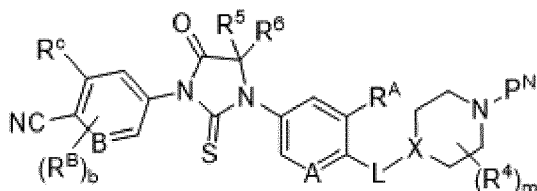
каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

m равно 0-8; и

P^N представляет собой аминозащитную группу.

[00269] В одном варианте осуществления P^N представляет собой **трет-бутилоксикарбонил или карбоксибензил**.

[00270] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (u):



(u)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где переменные являются такими, как описано где-либо в данном документе.

[00271] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (u), где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

b равно 0-2

X представляет собой N;

L представляет собой $-O(C_{1-6} \text{ алкил})-$ или $-(C_{1-9} \text{ алкил})-$;

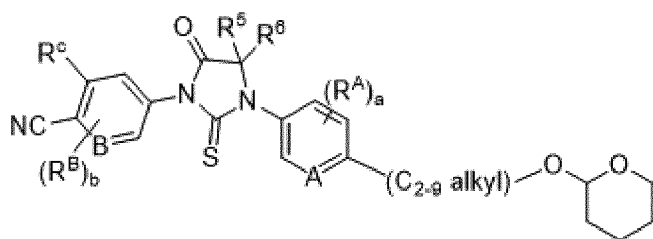
каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

m равно 0-8; и

P^N представляет собой аминозащитную группу.

[00272] В одном варианте осуществления P^N представляет собой **трет-бутилоксикарбонил или карбоксибензил**.

[00273] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (ab):



(ab)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где переменные являются такими, как описано где-либо в данном документе.

[00274] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (ab), где

A представляет собой N, CH, или CR^A;

B представляет собой N, CH, или CR^B;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C₁₋₆-алкила и замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C₁₋₆-алкила;

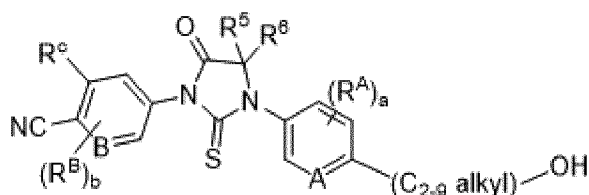
R^C представляет собой галоген или CF₃;

R⁵ и R⁶ представляют собой C₁₋₃ алкил или R⁵ и R⁶ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C₃₋₆ циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[00275] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (ac):



(ac)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где переменные являются такими, как описано где-либо в данном документе.

[00276] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (ac), где

A представляет собой N, CH, или CR^A;

B представляет собой N, CH, или CR^B;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

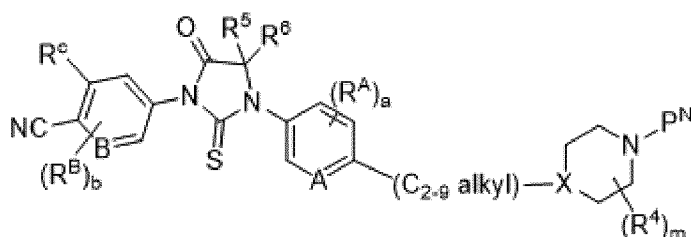
R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[00277] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (ad):



(ad)

или их фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, изотопологи или стереоизомеры, где переменные являются такими, как описано где-либо в данном документе.

[00278] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (ad), где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл;

a равно 0-3;

b равно 0-2

X представляет собой N;

каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или две группы R^4 вместе с несмежными атомами

углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероциклический;

m равно 0-8; и

R^N представляет собой аминозащитную группу.

[00279] В одном варианте осуществления R^N представляет собой **трет-бутилоксикарбонил или карбоксибензил**.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[00280] В одном варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять в качестве фармацевтических средств для лечения, предотвращения или улучшения состояний у животных или людей. Описанные в данном документе соединения пиперидиндиона можно применять в качестве фармацевтических средств для лечения, предотвращения или улучшения состояний у животных или людей. Соответственно, в данном документе представлено множество способов применения соединений пиперидиндиона, включая лечение или профилактику заболеваний, описанных ниже. В одном варианте осуществления представленные в данном документе способы включают введение эффективного количества а соединения, субъекту, нуждающемуся в этом.

[00281] Способы, представленные в данном документе, включают введение эффективного количества одного или более соединений пиперидиндиона субъекту, нуждающемуся в этом.

[00282] В данном документе представлены способы лечения или профилактики заболевания, опосредованного рецептором андрогенов (AR), у субъекта, причем способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, как описано в данном документе.

[00283] В данном документе представлены способы лечения или профилактики заболеваний, опосредованных AR, у субъекта, способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения пиперидиндиона, как описано в данном документе.

[00284] В другом аспекте в данном документе представлены соединения для применения в лечении или профилактике опосредованного AR заболевания у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения пиперидиндиона, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены соединения для применения в лечении заболевания, опосредованного AR, у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения пиперидиндиона, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены соединения для применения в профилактике AR-опосредованного заболевания у субъекта, включающей введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения пиперидиндиона, как описано в данном документе.

[00285] В некоторых вариантах осуществления соединение, применяемое в

указанных способах, представляет собой соединение пиперидиндиона, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (II). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (III). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IV). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (V). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VI). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VII). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VIII). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IX). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (X). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (a). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (b). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение Формулы (c). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (d). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (t). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (u). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (ab). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (ac). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (ad). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение из Таблицы 1.

[00286] В некоторых вариантах осуществления заболевание, опосредованное AP, представляет собой заболевание, опосредованное AP дикого типа. В других вариантах осуществления заболевание, опосредованное AP, является результатом амплификации AP.

[00287] В отдельных вариантах осуществления заболевание, опосредованное AP, представляет собой рак простаты. В некоторых таких вариантах осуществления рак простаты представляет собой кастрационно-резистентный рак простаты (КРРП). В некоторых таких вариантах осуществления рак простаты представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак простаты (МКРРП). В еще одном варианте осуществления рак простаты представляет собой неметастатический КРРП (нМКРРП). В некоторых вариантах осуществления рак простаты является гормонально-рефрактерным В некоторых вариантах осуществления рак простаты является устойчивым к лечению антагонистом AR. Например, рак простаты является устойчивым к лечению энзалутамидом, бикалутамидом, абиратероном, ARN-509, ODM-201, EPI-001, EPI-506, AZD-3514, галетероном, ASC-J9, флутамидом, гидроксифлутамидом, нилутамидом, ципротерона ацетатом, кетоконазолом или спиронолактоном.

[00288] В данном документе представлены способы снижения уровней АР, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения пиперидиндиона. В данном документе также представлены соединения пиперидиндиона для использования в способах снижения уровней АР в клетке *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro*, включающие приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения пиперидиндиона. В одном варианте осуществления клетка находится в пациенте. В одном варианте осуществления клетка не находится в пациенте. В одном варианте осуществления в данном документе представлены способы снижения уровней АР дикого типа в опухоли, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения пиперидиндиона для снижения уровня АР дикого типа в опухоли. В одном варианте осуществления в данном документе представлены способы снижения уровней АР-полной длины (AR-FL) в опухоли, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения пиперидиндиона для снижения уровня полноразмерного АР (AR-FL) внутри опухоли. В некоторых вариантах осуществления уровни АР снижены по сравнению с уровнями АР до введения соединения пиперидиндиона. В некоторых вариантах осуществления уровни АР снижаются на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% по сравнению с уровнями АР до введения соединения пиперидиндиона.

[00289] В данном документе также представлены способы регулирования активности белка АР у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение указанному пациенту определенного количества соединения пиперидиндиона. В некоторых таких вариантах осуществления в данном документе представлены способы снижения активности белка АР у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение указанному пациенту количества соединения пиперидиндиона. В некоторых вариантах осуществления активность белка АР снижается по сравнению с активностью белка АР до введения соединения пиперидиндиона. В некоторых вариантах осуществления активность белка АР снижается на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% по сравнению с активностью белка АР до введения соединения пиперидиндиона.

[00290] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способы дополнительно включают введение одного или более вторых агентов, выбранных из антагониста АР (такого как ципротерона ацетат, спиронолактон, бикалутамид и энзалутамид), ингибитора 5 α -редуктазы (такого как финастерид и дутастерид), ингибитора CYP17A1 (например, абиратерона ацетат), аналога гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) (например, лейпрорелин и цетрореликс) и антигонадотропина (например, мегестрола и медроксипрогестерона ацетат).

[00291] В некоторых вариантах осуществления, представленные в данном документе соединения, можно использовать в любом из вышеупомянутых способов.

[00292] В некоторых вариантах осуществления соединения пиперидиндиона, представленное в данном документе, можно использовать в любом из вышеупомянутых

способов.

Фармацевтические композиции и способы введения

[00293] соединения, представленные в данном документе, можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в обычной форме препаратов, таких как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии.

[00294] Соединения пиперидиндиона можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в обычных формах препаратов, таких как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие составы можно приготовить обычно применяемыми способами с использованием обычных органических или неорганических добавок, таких как наполнитель (*например*, сахароза, крахмал, маннит, сорбитол, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее (*например*, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, аравийская камедь, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), дезинтегратор (*например*, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее вещество (*например*, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизатор (*например*, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (*например*, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (*например*, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующий агент (*например*, метилцеллюлоза, поливинилпирроликлон или стеарат алюминия), диспергирующий агент (*например*, гидроксипропилметилцеллюлоза), разбавитель (*например*, вода) и базовый воск (*например*, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений пиперидиндиона в фармацевтической композиции может быть на уровне, обеспечивающем желаемый эффект; например, от около 0,005 мг/кг массы тела субъекта до около 10 мг/кг массы тела субъекта в стандартной дозировке как для перорального, так и для парентерального введения.

[00295] Доза соединения пиперидиндиона, вводимая субъекту, довольно широко варьируется и может зависеть от решения практикующего врача. В общем, соединения пиперидиндиона можно вводить от одного до четырех раз в день в дозе от около 0,001 мг/кг веса тела субъекта до около 10 мг/кг веса тела субъекта, но указанная выше дозировка может быть должным образом изменена в зависимости от возраста, массы тела и состояния здоровья субъекта и типа введения. В одном варианте осуществления доза составляет от около 0,001 мг/кг веса тела субъекта до примерно 5 мг/кг веса тела субъекта, от около 0,01 мг/кг веса тела субъекта до около 5 мг/кг веса тела субъекта, от около 0,05 мг/кг массы тела субъекта до около 1 мг/кг массы тела субъекта, от около 0,1 мг/кг массы тела субъекта до около 0,75 мг/кг массы тела субъекта или от около 0,25 мг/кг веса тела

[00303] В одном варианте осуществления в данном документе представлены капсулы, содержащие соединение пиперидиндиона без дополнительного носителя, наполнителя или основы.

[00304] В другом варианте осуществления в данном документе представлены композиции, содержащие эффективное количество соединения пиперидиндиона и фармацевтически приемлемый носитель или основу, где фармацевтически приемлемый носитель или основа может включать наполнитель, разбавитель или их смесь. В одном варианте осуществления указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

[00305] Композиции могут быть в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, пастилок, суппозиторий, суспензий и т.п. Композиции могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали дневную дозу или подходящую часть суточной дозы в единице дозирования, которая может быть одной таблеткой или капсулой или подходящим объемом жидкости. В одном варианте осуществления растворы готовят из водорастворимых солей, таких как гидрохлоридная соль. Как правило, все композиции готовят в соответствии со способами, известными в фармацевтической химии. Капсулы можно получить, смешивая соединение пиперидиндиона с подходящим носителем или разбавителем и заполняя капсулы необходимым количеством смеси. Обычные носители и разбавители включают, но не ограничиваются ими, инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошкообразную целлюлозу, особенно кристаллическую и микрокристаллическую целлюлозу, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновая мука и аналогичные пищевые порошки.

[00306] Таблетки можно получить прямым прессованием, влажным гранулированием или сухим гранулированием. Их составы обычно включают разбавители, связующие, лубриканты и дезинтеграторы, а также соединение. Типичные разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия и сахарная пудра. Также можно использовать производные порошкообразной целлюлозы. Типичными связующими веществами для таблеток являются такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и т.п. Также удобны натуральные и синтетические камеди, включая гуммиарабик, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и тому подобное. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски также могут служить связующими.

[00307] В составе таблеток может потребоваться смазывающее, чтобы предотвратить прилипание таблетки и штампов к красителю. Смазывающее может быть выбрано из таких скользких твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Разрыхлители таблеток представляют собой вещества, которые набухают при намокании, разрушая таблетку и высвобождая соединение. Они включают крахмалы, глины, целлюлозы, альгины и камеди. В частности, могут быть использованы кукурузный и картофельный крахмалы, метилцеллюлоза, агар, бентонит, древесная целлюлоза, порошкообразная натуральная губка, катионообменные смолы, альгиновая кислота, гуаровая камедь, цитрусовый жом и,

например, карбоксиметилцеллюлоза, а также лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве ароматизатора и герметика или пленкообразующими защитными агентами для модификации свойств растворения таблетки. Композиции также могут быть приготовлены в виде жевательных таблеток, например, с использованием в составе таких веществ, как маннит.

[00308] Если требуется ввести соединение пиперидиндиона в виде суппозитория, можно использовать типичные основы. Масло какао- представляет собой традиционную основу для суппозитория, которую можно модифицировать, добавляя воск для небольшого повышения температуры плавления. Широко используются смешивающиеся с водой основы суппозитория, содержащие, в частности, полиэтиленгликоли различной молекулярной массы.

[00309] Действие соединения пиперидиндиона можно отсрочить или продлить за счет правильной рецептуры. Например, можно приготовить медленно растворимую гранулу соединения пиперидиндиона и включить в таблетку или капсулу или в имплантируемое устройство с медленным высвобождением. Данный способ также включает изготовление гранул с несколькими различными скоростями растворения и заполнение капсул смесью указанных гранул. Таблетки или капсулы могут быть покрыты пленкой, которая сопротивляется растворению в течение прогнозируемого периода времени. Даже парентеральные препараты можно сделать пролонгированного действия путем растворения или суспендирования соединения пиперидиндиона в масляных или эмульгированных носителях, которые позволяют ему медленно диспергироваться в сыворотке.

ПРИМЕРЫ

[00310] Следующие ниже примеры представлены в качестве иллюстрации, а не ограничения. Названия соединений даются с помощью инструмента автоматической генерации названий, предоставляемого ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft), который генерирует систематические названия для химических структур с поддержкой правил Cahn-Ingold-Prelog для стереохимии. Специалист в данной области может изменить методики, изложенные в иллюстративных примерах, чтобы получить желаемые продукты.

[00311] Соли соединений, описанных в данном документе, можно получать стандартными способами, такими как включение кислоты (например, ТФУ, муравьиной кислоты или HCl) в подвижные фазы во время хроматографической очистки или перемешивание продуктов после хроматографической очистки с раствором. кислоты (например, водной HCl).

[00312] Используемые условные сокращения:

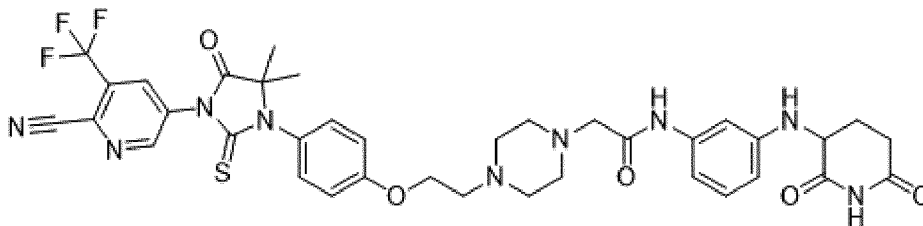
Woc	трет-бутоксикарбонил
Woc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
nBuLi	n-Бутиллитий

CataCXium®A Palladacycle Gen. 3	Аддукт метансульфонато(диадамантил-н-бутилфосфино)-2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия (II) с дихлорметаном
Cbz	Карбоксибензил
CPhos	2-(2-Дициклогексилфосфанилфенил)-N ¹ ,N ¹ ,N ³ ,N ³ -тетраметил-бензол-1,3-диамин
CPhosPdG3	[(2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N,N-диметиламино)-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат
ДХМ	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DEAD	Диэтилазодикарбоксилат
ДИПЭА	N, N-Диизопропилэтиламин
ДМА	N, N-Диметилацетамид
ДМФ	N, N-Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ИЭР	Ионизация электрораспылением
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
FeCl ₂	Хлорид железа(II)
HATU	1-[Бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пириди́ний 3-оксид гексафторфосфат
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HTRF	Гомогенная флуоресценция с временным разрешением
ЖХМС	Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
MeOH	Метанол
МС	Масс-спектрометрия
МТБЭ	Метил-трет-бутиловый эфир
НМП	N-Метилпирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс

OMs	Мезилат
OTs	Тозилат
Pd/C	Палладий на угле
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
PPh ₃	Трифенилфосфин
ТЭА	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
Tf ₂ O	Трифлатный ангидрид
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТПП	Тетрагидропиран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
TMSCl	Триметилсилил хлорид
TMSCN	Триметилсилил цианид
TMSOTf	Триметилсилил трифторметансульфонат
TsOH	п-Толуолсульфовая кислота

Синтез соединений

Пример 1: 2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид формиат



[00313] **5-Изотиоцианато-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил** К раствору тиокарбонилдихлорида (75,9 г, 0,66 моль) в воде (1000 мл) медленно порциями добавляли 5-амино-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (95,0 г, 0,508 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (1000 мл×2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (86,0 г, выход 73,9%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H).

[00314] **2-(4-Гидроксианилино)-2-метилпропаннитрил.** К раствору 4-аминофенола (80,0 г, 0,733 ммоль) в ДХМ (1600 мл) и ацетоне (400 мл) добавляли

триметилсилилтрифторметансульфонат (8,15 г, 36,7 ммоль) и триметилсилилформонитрил (102 г, 1,03 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали перекристаллизацией из МТВЕ (500 мл) и сушили с получением 2-(4-гидроксианилино)-2-метилпропаннитрила (85,0 г, выход 65,8%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,90 (с, 1Н), 6,78-6,77 (м, 2Н), 6,66-6,63 (м, 2Н), 5,20 (с, 1Н), 1,51 (с, 6Н).

[00315] **5-[3-(4-Гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил.** К раствору 2-(4-гидроксианилино)-2-метилпропаннитрила (53,0 г, 0,301 моль) в ДМА (500 мл) добавляли 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (72,4 г, 0,316 моль) при 28 °С. Реакционную смесь перемешивали при 28 °С в течение 2 ч. Реакционный раствор смешивали с MeOH (500 мл) и водной HCl (2 М, 500 мл) и нагревали до 70 °С. После перемешивания в течение 2 часов реакционный раствор охлаждали до 30 °С, смешивали с водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (1000 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (500 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток перекристаллизовывали из EtOAc (100 мл) с получением 5-[3-(4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (41,5 г, выход 33,9%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,10 (с, 1Н), 8,37 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,17 (дд, J=2,0, 6,4 Гц, 2Н), 6,97 (дд, J=2,0, 6,4 Гц, 2Н), 5,23 (с, 1Н), 1,59 (с, 6Н).

[00316] **трет-бутил-4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** 5-(3-(4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил (2,00 г, 4,92 ммоль), трет-бутил-4-(2-бромэтил)пиперазин-1-карбоксилат (1,44 г, 4,92 ммоль) и карбонат цезия (2,40 г, 7,38 ммоль) объединяли в ДМФ (12 мл), и смесь нагревали до 45 °С. в сцинтилляционном флаконе с завинчивающейся крышкой. Через 48 ч раствор фильтровали, твердое вещество промывали дополнительным количеством MeOH в ДХМ, и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, с получением желтого масла, которое частично затвердевало. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0,971 г, 1,57 ммоль, выход 31,9%). МС (ИЭР) m/z 619 [M + 1]⁺.

[00317] **5-(4,4-Диметил-5-оксо-3-(4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил тригидрохлорид.** трет-бутил 4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (0,971 г, 1,57 ммоль) растворяли в ДХМ (4 мл) и добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (0,572 мл, 18,8

ммоль). Через 90 мин раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,07 г, 1,7 ммоль, количественный выход). МС (ИЭР) m/z 519 $[M+1]^+$.

[00318] **Метил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат.** 5-(4,4-Диметил-5-оксо-3-(4-(2-(пиперазин-1-ил)этоксифенил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил тригидрохлорид (0,400 г, 0,637 ммоль) и ТЭА (0,444 мл, 3,19 ммоль) объединяли в ТГФ (3 мл). После перемешивания в течение 2 минут добавляли метил 2-бромацетат (0,065 мл, 0,637 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в колбе с завинчивающейся крышкой. Через 30 мин раствор загружали в колонку с силикагелем для хроматографической очистки (0-100% EtOAc в гексанах, затем 10% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0,273 г, 0,462 ммоль, выход 72,6%). МС (ИЭР) m/z 591 $[M+1]^+$.

[00319] **2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота.** Метил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат (0,273 г, 0,462 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл) и обрабатывали раствором гидрата гидроокиси лития (0,213 г, 5,08 ммоль) в воде (1,000 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному желтому маслу добавляли воду (3 мл) и 3,0 М водный раствор HCl для понижения pH до 4-5. Материал распределяли между 15% MeOH в ДХМ и водой (75 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ, и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0,135 г, 0,234 ммоль, выход 51,0%). МС (ИЭР) m/z 577 $[M+1]^+$.

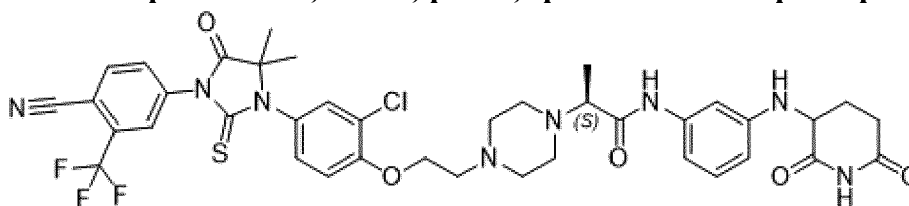
[00320] **трет-Бутил N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]карбамат.** К раствору 3-бромпиперидин-2,6-диона (120 г, 0,470 моль) в ДМФ (1 л) добавляли трет-бутил N-(3-аминофенил)карбамат (81,4 г, 0,390 моль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, затем медленно выливали в воду (2500 мл) и фильтровали. Твердое вещество промывали EtOAc (200 мл) и сушили, с получением трет-бутил-N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]карбамата (56,0 г, неочищенный) в виде синего твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 10,78 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,67 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,31 (дд, $J=1,6$ Гц, 8,0 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,23-4,21 (м, 1H), 2,74-2,62 (м, 1H), 2,61-2,58 (м, 1H), 2,10-2,08 (м, 1H), 1,91-1,87 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

[00321] **3-(3-Аминоанилино)пиперидин-2,6-дион.** К раствору трет-бутил N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]карбамата (55,6 г, 0,17 моль) в ДХМ (550 мл) добавляют ТФУ (385 г, 3,38 моль, 250 мл) при 0-5 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч, затем концентрировали до остатка. К остатку добавляли МТБЭ (600 мл), в результате чего выпадал синий твердый осадок. 3-(3-

Аминоанилино)пиперидин-2,6-диона трифторацетат(52,0 г, выход 89,6%) собирали фильтрованием. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,83 (с, 1H), 7,12 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,50-6,43 (м, 1H), 4,33 (дд, $J=5,2$ Гц, 11,6 Гц, 1H), 2,76-2,73 (м, 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 1H), 1,97-1,93 (м, 1H).

[00322] **2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид формиат.** В скintилляционный флакон добавляли 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (0,135 г, 0,234 ммоль), 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (0,074 г, 0,234 ммоль) и ДИПЭА (0,123 мл, 0,702 ммоль) в ДМФ (1 мл). Последним добавляли НАТУ (0,089 г, 0,234 ммоль), и раствор перемешивали при температуре окружающей среды. Через 30 мин раствор разбавляли DMSO (0,5 мл), и смесь очищали стандартными способами с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 0,064 ммоль, выход 27,5%). МС (ИЭР) m/z 778 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,78 (с, 1 H), 9,36-9,44 (м, 1 H), 9,24 (д, $J=1,22$ Гц, 1 H), 8,82 (д, $J=1,83$ Гц, 1 H), 8,13 (с, 1 H), 7,28 (м, $J=8,68$ Гц, 2 H), 7,12 (м, $J=8,56$ Гц, 2 H), 6,96-7,03 (м, 2 H), 6,81 (уш. д., $J=8,07$ Гц, 1 H), 6,52 (с, 1 H), 6,39 (д., $J=7,35$ Гц, 1 H), 5,88 (уш. д., $J=8,68$ Гц, 1 H), 4,25 (дт, $J=7,15$, 5,35 Гц, 1 H), 4,08-4,20 (м, 2 H), 3,37 (уш. с, 1 H), 3,24 (уш. с, 1 H), 2,95-3,19 (м, 3 H), 2,58-2,87 (м, 1 H), 2,54-2,81 (м, 10 H), 2,37-2,44 (м, 1 H), 2,33 (уш. с, 1 H), 2,04-2,14 (м, 1 H), 1,82-1,95 (м, 1 H), 1,46-1,54 (м, 7 H), 1,25 (уш. д, $J=1,47$ Гц, 1 H), 0,04 (уш. с, 1 H), -0,04 (уш. д, $J=3,18$ Гц, 1 H).

Пример 2: (2S)-2-(4-(2-(2-Хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пропанамида гидрохлорид



[00323] **2-(3-хлор-4-гидрокси-анилино)-2-метил-пропаннитрил.** К раствору 4-амино-2-хлорфенола (45,0 г, 0,310 моль) в ДХМ (450 мл) и ацетоне (225 мл) добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (3,48 г, 16,0 ммоль) и триметилсилилформонитрил (43,5 г, 0,440 моль) при 10 °С. После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 16 часов, затем концентрировали до остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир и EtOAc , 15:1 ~ 7:1), с получением 2-(3-хлор-4-гидрокси-анилино)-2-метил-пропаннитрила (41,5 г, выход 62,8%) в виде бесцветного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,52 (с, 1H), 6,89-6,84 (м, 2H), 6,76-6,73 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 1,54 (с, 6H).

[00324] **4-[3-(3-Хлор-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору 2-(3-хлор-4-гидрокси-анилино)-2-метил-пропаннитрила (14,6 г, 69,0 ммоль) в ДМА (150 мл) добавляли 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (19,0 г, 83,0 ммоль) при 20 °С. После перемешивания при 20°С в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH (150 мл) и водным HCl (2 М, 150 мл) при 20°С и перемешивали при 70°С в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 10°С и фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (200 мл) и сушили с получением 4-[3-(3-хлор-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрила (20,0 г, выход 65,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,72 (с, 1H), 8,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=1,6 Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 1,49 (с, 6H).

[00325] **трет-Бутил 4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** трет-Бутил 4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-карбоксилат (0,424 г, 1,70 ммоль, 1,50 экв.) растворяли в ДМФ (8,42 мл, 0,135 моль). Добавили карбонат цезия (0,556 г, 1,70 ммоль, 1,50 экв.) и 4-(3-(3-хлор-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,500 г, 1,14 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь нагревали до 60°С в течение 18 ч. Реакцию гасили водой и разбавляли EtOAc, и органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ), и соответствующие фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил 4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,792 г, 1,07 ммоль, выход 95%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 652,2 [M]⁺.

[00326] **4-(3-(3-Хлор-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорид.** трет-Бутил 4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (0,701 г, 1,07 ммоль, 1 экв.) суспендировали в ДХМ (4,75 мл, 0,226 моль) и обрабатывали раствором HCl в диоксане (4,03 мл, 16,1 ммоль, 15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали с получением 4-(3-(3-хлор-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,633 г, 1,08 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 552,2 [M]⁺.

[00327] **(S)-Метил 2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропаноат.** (R)-Метил 2-хлорпропаноат (0,033 мл, 0,31 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к перемешиваемой смеси 4-(3-(3-хлор-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-

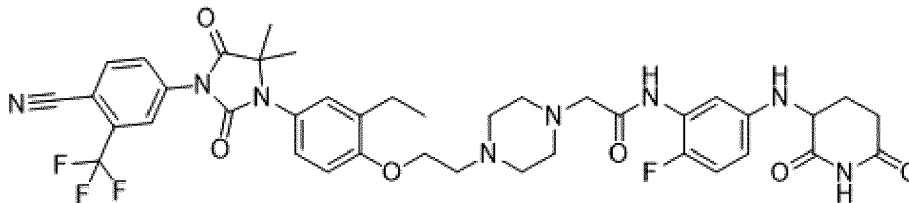
оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,150 г, 0,255 ммоль, 1 экв.), ТГФ (2,179 мл, 0,117 моль) и ТЭА (0,142 мл, 1,02 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали 18 ч при 60 °С, затем нагревали при 80°С в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-80% EtOAc в гексанах) с получением (S)-метил 2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропаноата (0,078 г, 0,122 ммоль, выход 48,0%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 638,2 [M]⁺.

[00328] **(S)-2-(4-(2-(2-Хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропаноиновая кислота.** К (S)-Метил 2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропаноату (0,078 г, 0,12 ммоль, 1 экв.), суспендированному в смеси 3:1 ТГФ (0,811 мл) и воды (0,270 мл) (0,113 моль), добавляли гидроксид лития (0,031 г, 1,30 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов затем разбавляли EtOAc и водой pH снижали до ~ 3 добавлением 6 М водного раствора HCl. Органический слой экстрагировали EtOAc, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропановой кислоты (0,117 г, 0,127 ммоль, выход 104%) в виде бежевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 624,2 [M]⁺.

[00329] **-(2S)-2-(4-(2-(2-Хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пропанамида гидрохлорид.** (S)-2-(4-(2-(2-Хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропановую. кислоту (0,076 г, 0,12 ммоль, 1 экв.) объединяли с 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион трифторацетатной солью (0,041 г, 0,12 ммоль, 1 экв.), НАТУ (0,051 г, 0,134 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,085 мл, 0,49 ммоль, 4 экв.) и ДМФ (0,609 мл, 0,2 М), и реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 2 часов. Реакцию гасили водой и разбавляли EtOAc, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты концентрировали, и остаток очищали стандартными способами, с получением (2S)-2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пропанамида гидрохлорида (0,022 г, 0,027 ммоль, выход 22%). МС (ИЭР) m/z 825,2 [M]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,79 (с, 1H), 10,12 (уш. с, 1H), 8,40 (д, J = 8,31 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,83 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 1,59, 8,19 Гц, 1H), 7,54-7,57 (м, 1H), 7,38 (с, 3H), 6,96-7,06 (м, 2H), 6,85 (уш. д, J = 7,83 Гц, 1H), 6,45 (дд, J = 1,47, 8,19 Гц, 1H), 4,55 (уш. с, 2H), 4,26 (уш. дд, J = 4,34, 11,19 Гц, 1H), 3,23-3,46 (м, 9H), 2,69 -2,80 (м, 1H),

2,55-2,64 (м, 1H), 2,54 (с, 2H), 2,08-2,14 (м, 1H), 1,90 (уш дкв, J= 4,46, 12,08 Гц, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,39 (уш. с, 3H).

Пример 3: 2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамида гидрохлорид



[00330] **трет-Бутил (2-фтор-5-нитрофенил)карбамат, трет-Бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(2-фтор-5-нитро-фенил)карбамат.** К раствору 2-фтор-5-нитроанилина (100,0 г, 640,6 ммоль, 1,00 экв.) и Vos_2O (279,6 г, 1,28 моль, 294 мл, 2,00 экв.) в ТГФ (600 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (7,83 г, 64,1 ммоль, 0,10 экв.) одной порцией. Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере азота в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 15°C и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (1500 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир). Смесь трет-бутил (2-фтор-5-нитрофенил)карбамата и трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(2-фтор-5-нитро-фенил)карбамата (200 г) была получена в виде бесцветного масла.

[00331] **трет-Бутил (5-амино-2-фторфенил)карбамат, трет-Бутил N-(5-амино-2-фтор-фенил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамат.** К смеси трет-бутил (2-фтор-5-нитрофенил)карбамата и трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-(2-фтор-5-нитро-фенил)карбамата (80,0 г, 224,5 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (800 мл) добавляли палладий на оксиде алюминия (10,0 г, 224,5 ммоль, чистота 5%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) при 15°C в течение 2 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением остатка. Смесь трет-бутил (5-амино-2-фторфенил)карбамата и трет-бутил N-(5-амино-2-фтор-фенил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамата (70 г) получали в виде бесцветного масла. Смесь использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 171,1 [M-55]⁺.

[00332] **трет-Бутил (5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)карбамат, трет-Бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]карбамат.** К смеси трет-бутил (5-амино-2-фторфенил)карбамата и трет-бутил N-(5-амино-2-фтор-фенил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамата (30,00 г, 132,6 ммоль, 1,00 экв) и бикарбоната натрия (22,28 г, 265,2 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФ (250 мл) добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (30,00 г, 156,2 ммоль, 1,18

экв.) в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере азота в течение 12 ч, затем разводили водой (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл × 4). Объединенные органические слои промывали рассолом (400 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10~35% EtOAc в петролейном эфире). Смесь *трет*-бутил (5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)карбамата и *трет*-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фтор-фенил]карбамата (43,00 г) получали в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 282,1 [M-55]⁺.

[00333] **3-(3-Амино-4-фторфениламино)пиперидин-2,6-дион**. К смеси *трет*-бутил (5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)карбамата и *трет*-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]-2-фторфенил]карбамата (30,00 г, 68,58 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (300 мл) добавляли ТФУ (60,0 мл, 11,8 экв.) одной порцией при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа, а затем перемешивали при 20°C в течение 2 часов. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 40°C для удаления ДХМ. Затем к смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (500 мл) и твердый бикарбонат натрия, чтобы довести pH до 7. Суспензию фильтровали и собирали осадок на фильтре. Фильтрационный осадок промывали EtOAc (200 × 5) и сушили при пониженном давлении с получением серого твердого вещества. Соединение 3-(3-амино-4-фторфениламино)пиперидин-2,6-дион (10,02 г, 41,53 ммоль, выход 60,6%) получали в виде серого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 238,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,76 (с, 1H), 6,69 (дд, J=8,7, 11,2 Гц, 1H), 6,08 (дд, J=2,7, 7,9 Гц, 1H), 5,84 (тд, J=3,1, 8,7 Гц, 1H), 5,40 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,16-4,07 (м, 1H), 2,76-2,65 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,83 (дк, J=4,7, 12,0 Гц, 1H).

[00334] **4-(2-(4-((1-Метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-винилфенокс)этил)пиперазин-1-карбоксилат**. Смесь *трет*-бутил 4-(2-(2-бром-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокс)этил)пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,00 ммоль, 1 экв), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (0,616 г, 4,00 ммоль, 2 экв), фосфата калия (2,12 г, 9,99 ммоль, 5 экв), (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий(II) (0,292 г, 0,399 ммоль, 0,2 экв) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза. Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток выливали в ледяную воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл × 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-33% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил 4-(2-(4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-винилфенокс)этил)пиперазин-1-

карбоксилата (0,500 г, 1,12 ммоль, выход 55,9%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 448,1 $[M+1]^+$.

[00335] **трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К раствору *трет*-бутил 4-(2-(4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,500 г, 1,12 ммоль, 1 экв) в MeOH (10 мл) добавляли Pd-C (10%, 0,200 г) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) при 40°C в течение 12 часов. Реакционную смесь отфильтровывали, фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил 4-(2-(2-этил-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,320 г, 0,712 ммоль, выход 63,7%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 450,3 $[M+1]^+$.

[00336] **трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К смеси *трет*-бутил 4-(2-(2-этил-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,319 г, 0,710 ммоль, 1 экв.) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (0,486 г, 2,130 ммоль, 3 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли ТЭА (0,359 г, 3,550 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (67% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,315 г, 0,488 ммоль, выход 68,8%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 646,4 $[M+1]^+$.

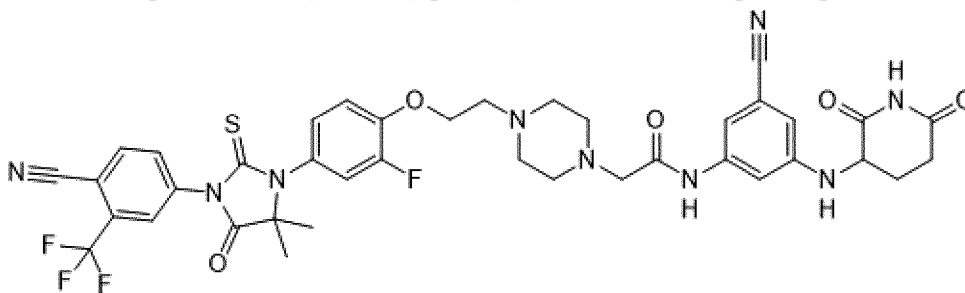
[00337] **4-(3-(3-Этил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорид.** К раствору *трет*-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,315 г, 0,488 ммоль, 1 экв) в EtOAc (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(3-(3-этил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,300 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 546,1 $[M+1]^+$.

[00338] **2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорид.** К раствору 4-(3-(3-этил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (1,00 г, 1,72 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ДИПЭА (1,20 мл, 6,87 ммоль), затем трет-бутил 2-бромацетат (0,266 мл, 1,80 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем разбавляли EtOAc (125 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл). Слои растворителя разделяли, и объединенные органические экстракты

сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до масла. Масло растворяли в ДХМ (25 мл), обрабатывали ТФУ (2,65 мл, 34,4 ммоль), и раствор перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Добавляли 4,0 М раствора HCl в диоксане (5 мл), и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаточное масло обрабатывали 4,0 М раствором HCl в диоксане (5 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием, суспендировали и растирали в диэтиловом эфире в течение 3 часов. Материал собирали фильтрацией, промывали гексаном и сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи при 45°C с получением 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорид (0,989 г, 1,54 ммоль, выход 90,0%). MS (ИЭР) m/z 604,2 $[M+1]^+$.

[00339] **2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамида гидрохлорид.** 2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорид (0,100 г, 0,156 ммоль), 3-((3-амино-4-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион 2,2,2-трифторацетат (0,055 г, 0,156 ммоль), ДИПЭА (0,164 мл, 0,937 ммоль) и ДМФ (1 мл) объединяли и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли NATU (0,065 г, 0,17 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 6 ч реакционную смесь фильтровали и очищали стандартными способами с получением 2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид гидрохлорида (0,011 г, 0,013 ммоль, выход 8,2%). MS (ИЭР) m/z 823,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,67-10,89 (м, 1H), 8,35-8,47 (м, 1H), 8,24-8,35 (м, 1H), 8,02-8,14 (м, 1H), 7,10-7,28 (м, 4H), 6,90-7,10 (м, 1H), 6,38-6,55 (м, 1H), 4,40-4,55 (м, 3H), 4,18-4,29 (м, 2H), 3,49-3,81 (м, 5H), 2,56-2,79 (м, 4H), 2,01-2,15 (м, 1H), 1,81-1,98 (м, 1H), 1,40-1,57 (м, 6H), 1,00-1,25 (м, 4H).

Пример 4: 2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00340] ***трет*Бутил N-(3-бром-5-нитрофенил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамат.** К раствору 3-бром-5-нитроанилина (5,50 г, 25,3 ммоль, 1,00 экв) в пиридине (50 мл) добавляли Wos_2O (27,66 г, 126,7 ммоль, 5,00 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, затем разбавляли водой (30 мл) и EtOAc (60 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл $\times$ 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (3% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил N-(3-бром-5-нитро-фенил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамата (8,00 г, 19,2 ммоль, выход 76,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,37 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,20 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,12 (т, J=1,6 Гц, 1H), 1,40 (с, 18H).

[00341] ***трет*-Бутил (3-циано-5-нитрофенил) карбамат.** К смеси *трет*-бутил N-(3-бром-5-нитро-фенил)-N-трет-бутоксикарбонил-карбамата (4,30 г, 10,31 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляли цианид цинка (2,42 г, 20,61 ммоль, 2,00 экв), тетраakis[трифенилфосфин]палладий(0) (2,38 г, 2,06 ммоль, 0,20 экв), и смесь перемешивали при 100°C в течение 10 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили водой (25 мл), и продукт экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (15 мл $\times$ 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (4% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил (3-циано-5-нитрофенил) карбамата (1,10 г, 4,09 ммоль, выход 30,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,24 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 1,50 (с, 9H).

[00342] ***трет*-Бутил (3-амино-5-цианофенил)карбамат.** К смеси *трет*-бутил N-(3-циано-5-нитрофенил) карбамата (1,10 г, 4,2 ммоль, 1,00 экв) в EtOH (30 мл) и воды (10 мл) добавляли нитрат железа (1,40 г, 25,1 ммоль, 6,00 экв) и хлорид аммония (2,24 г, 41,8 ммоль, 10,00 экв) при 25 °C. Смесь нагревали до 80 °C, перемешивали в течение 10 ч в атмосфере азота и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3-амино-5-цианофенил)карбамата (0,95 г, 4,07 ммоль, выход 97,0%) в виде черно-коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 178,1 $[\text{M}-55]^+$.

[00343] **3,5-Диаминобензонитрил.** К раствору *трет*-бутил (3-амино-5-цианофенил)карбамата (0,200 г, 0,857 ммоль, 1,00 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли 4,0 М раствора HCl в 1,4-диоксане (2,14 мл, 10,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3,5-диаминобензонитрила (0,100 г, 0,751 ммоль, выход 88,0%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 134,2 $[\text{M}+1]^+$.

[00344] **3-Амино-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензонитрил.** К раствору 3,5-диаминобензонитрила (0,100 г, 0,75 ммоль, 1,00 экв.) и 3-бромпиперидин-2,6-диола (0,288 г, 1,50 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли гидрокарбонат натрия. (0,094 г,

1,13 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Смесь выливали в ледяную воду (20 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали препаративной ТСХ (50% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-амино-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензонитрила (0,050 г, 0,204 ммоль, выход 27,0%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 245,2 $[M+1]^+$.

[00345] **2-(Дифторметил-фторанил)-4-изотиоцианато-бензонитрил.** К раствору тиокарбонилдихлорида (44,2 г, 385 ммоль, 29,5 мл) в воде (500 мл) добавляли 4-амино-2-(дифторметил-фторанил) бензонитрил (48,0 г, 256 ммоль) при 15 °C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 12 ч. Полученное вещество затем экстрагировали ДХМ (3 × 300 мл). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-5% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(дифторметилфторанил)-4-изотиоцианатобензонитрила (52,0 г, выход 88,4%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51-7,48 (м, 1H).

[00346] **2-(3-Фтор-4-гидрокси-анилино)-2-метил-пропаннитрил.** К раствору 4-амино-2-фторфенола (25,0 г, 197 ммоль) в ДХМ (250 мл) и ацетоне (125 мл) добавляли триметилсилилформонитрил (27,3 г, 275 ммоль, 34,57 мл) и трифторметансульфонат (2,19 г, 9,83 ммоль, 1,78 мл) при 0-5 °C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(3-фтор-4-гидрокси-анилино)-2-метилпропаннитрила (20,0 г, выход 53,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6,93 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,82 (дд, $J=2,8$ Гц, 12,0 Гц, 1H), 6,78-6,71 (м, 1H), 4,99 (с, 1H), 3,41 (с, 1H), 1,62 (с, 6H).

[00347] **4-[3-(3-Фтор-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил.** Раствор 2-(3-фтор-4-гидрокси-анилино)-2-метил-пропаннитрила (20,0 г, 103 ммоль) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (31 г, 134 ммоль) в ДМА (300 мл) перемешивали в течение 3 ч при 18 °C, затем разбавляли MeOH (200 мл) и водным HCl (2 M, 200 мл) и нагревали до 70 °C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры 18 °C, смешивали водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Органические фазы промывали рассолом (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (11-16% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-[3-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрила (19 г, выход 43,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,00-7,96 (м, 2H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,16 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 1,60 (с, 6H).

[00348] **трет-Бутил 4-[2-[4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-фторфенокси]этил] пиперазин-1-карбоксилат.** К раствору 4-[3-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрила (11,4 г, 26,9 ммоль) и карбоната цезия (13,1 г, 40,3 ммоль) в ДМФ (330 мл) добавляли трет-бутил 4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-карбоксилат (10 г, 40,3 ммоль) при 18 °С. Реакционную смесь перемешивали при 60°С течение 10 ч, затем разводили водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом (300 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт (20 г) очищали препаративной ВЭЖХ, с получением трет-бутил 4-[2-[4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-фтор-фенокси]этил]пиперазин-1-карбоксилата (12,4 г, выход 72,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,99-7,96 (м, 2H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 3H), 4,24 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,46 (т, J=4,4 Гц, 4H), 2,89 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,56 (т, J=4,8 Гц, 4H), 1,59 (с, 6H), 1,47 (с, 9H).

[00349] **4-[3-[3-Фтор-4-(2-пиперазин-1-илетокси)фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору трет-бутил-4-[2-[4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-фторфенокси]этил]пиперазин-1-карбоксилата (16,4 г, 25,8 ммоль.) в ДХМ (100 мл) добавляли ТФУ (26,5 мг, 232 ммоль, 17,2 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 10 ч, затем концентрировали под вакуумом. Полученное масло растворяли в ацетонитриле (20 мл), pH доводили до pH 8~9 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и полученный раствор концентрировали под вакуумом. Водную фазу экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл x 2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до светло-желтого масла. Остаток лиофилизировали с получением 4-[3-[3-фтор-4-(2-пиперазин-1-илетокси)фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил) бензонитрила (12,1 г, выход 87,5%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,99-7,96 (м, 2H), 7,84-7,82 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 3H), 4,24 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,94 -2,86 (м, 6H), 2,59 (с, 4H), 1,59 (с, 6H).

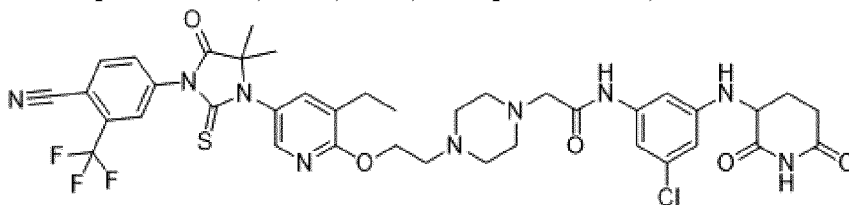
[00350] **Метил 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат.** 4-(3-(3-Фтор-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,250 г, 0,467 ммоль) объединяли с метил-2-бромацетатом (0,047 мл, 0,47 ммоль) в ТГФ (4 мл). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды во флаконе с завинчивающейся крышкой в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, и органические слои промывали водой и рассолом. Органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах, затем 5% MeOH в

EtOAc (500 мл)) с получением указанного в заголовке соединения (0,230 г, 0,379 ммоль, выход 81,0%). МС (ИЭР) m/z 608 $[M+1]^+$.

[00351] **2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота.** Раствор метил 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил) пиперазин-1-ил)ацетата (0,230 г, 0,379 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали раствором гидрата гидроксида лития (0,159 г, 3,79 ммоль) в воде (2,00 мл). Через 30 минут pH доводили до 5 с помощью 2,0 М водного раствора HCl, и смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,183 г, 0,308 ммоль, выход 81%). МС (ИЭР) m/z 594 $[M+1]^+$.

[00352] **2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** К раствору 3-амино-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензонитрила (0,040 г, 0,16 ммоль, 1,0 экв) и 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,097 г, 0,16 ммоль, 1,0 экв) в ДМФ (1 мл) добавляли NATU (0,093 г, 0,24 ммоль, 1,5 экв) и ДИПЭА (0,064 г, 0,49 ммоль, 3,0 экв), и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере азота и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали стандартными способами с получением 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,050 г, 0,060 ммоль, выход 37,0%). МС (ИЭР) m/z 820,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6) δ м.д. 10,82 (с, 1H), 10,51 (уш. с, 1H), 8,40 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,29-7,20 (м, 3H), 6,82 (с, 1H), 4,57 (уш с, 2H), 4,40 (уш дд, $J=4,8$, 11,8 Гц, 1H), 4,19-3,76 (м, 7H), 3,60 (уш. с, 5H), 3,40 (уш. с, 2H), 2,81-2,69 (м, 1H), 2,64-2,54 (м, 1H), 2,14-2,03 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 1H), 1,52 (с, 6H).

Пример 5: N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиперидин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид



[00353] **6-Хлор-5- винилпиперидин -3-амин.** Смесь 5-бром-6-хлорпиперидин-3-амина (0,750 г, 3,62 ммоль, 1 экв.), трибутилстаннилэтилена (1,52 мл, 5,19 ммоль, 1,43 экв.),

тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,209 г, 0,181 ммоль, 5 мол.%) и хлорида лития (0,476 г, 11,2 ммоль, 3,10 экв.) в диоксане (19,0 мл, 0,190 моль) нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органический слой концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией (0-15% MeOH в ДХМ) с получением 6-хлор-5-винилпиридин-3-амин (0,804 г, 3,20 ммоль, выход 89,0%.) в виде желтого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 155,0 $[M+1]^+$.

[00354] **6-Хлор-5-этилпиридин-3-амин гидрохлорид.** Раствор 6-хлор-5-винилпиридин-3-амин (0,194 г, 1,25 ммоль, 1 экв.) в EtOH (12,5 мл, 0,1 моль) продували газообразным азотом и обрабатывали 10%-ным Pd/C (0,099 г 0,094 ммоль, 7,5% мол.). Суспензию продували газообразным водородом и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением бледно-желтого масла, которое суспендировали в ДХМ (5,17 мл, 0,226 моль), обрабатывали раствором HCl в диоксане (4,38 мл, 17,53 ммоль, 15 экв.) и оставляли перемешивать при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 6-хлор-5-этилпиридин-3-амин гидрохлорида (0,226 г, 1,171 ммоль, выход 93,7%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 157,0 $[M+1]^+$.

[00355] **2-((6-Хлор-5-этилпиридин-3-ил)амино)-2-метилпропаннитрил.** Ацетонциангидрин (0,307 мл, 3,36 ммоль, 2,87 экв.) и сульфат магния (0,324 г, 2,69 ммоль, 2,3 экв.) добавляли к 6-хлор-5-этилпиридин-3-амин гидрохлориду (0,226 г, 1,17 ммоль, 1 экв.), ТЭА (0,280 мл, 1,17 ммоль, 1 экв.), и смесь перемешивали при 80°C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия и водную фазу промывали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным бикарбонатом натрия, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-80% EtOAc в гексанах) с получением 2-((6-хлор-5-этилпиридин-3-ил)амино)-2-метилпропаннитрила (0,232 г, 1,04 ммоль, выход 30,9%) в виде желтого остатка. MS (ИЭР) m/z 224,2 $[M+1]^+$.

[00356] **4-(3-(6-Хлор-5-этилпиридин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил) -2- (трифторметил)бензонитрил.** В раствор 2-((6-хлор-5-этилпиридин-3-ил)амино)-2-метилпропаннитрила (0,232 г, 1,04 ммоль, 1 экв.) в ДМА (2,19 мл) добавляли 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (0,284 г, 1,24 ммоль, 1,19 экв.) при 25 °C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 18 часов, затем при 70°C в течение 4 часов. К реакционному раствору добавляли MeOH (2,188 мл, 0,474 моль) и 3 M водного раствора HCl (1,46 мл, 4,38 ммоль, 4,22 экв.), и возобновляли нагревание до 70 °C . Через 18 ч реакцию гасили водой и разбавляли EtOAc, и органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ). Соответствующие фракции объединяли и

концентрировали с получением 4-(3-(6-хлор-5-этилпиридин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,117 г, 0,258 ммоль, выход 24,91%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 453,2 $[M+1]^+$.

[00357] ***трет*-Бутил 4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** *Трет*-Бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат (0,028 г, 0,12 ммоль, 1 экв.) и 4-(3-(6-хлор-5-этилпиридин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,056 г, 0,12 ммоль, 1 экв.) растворяли в ТГФ (2,86 мл, 0,043 моль). Добавляли 1,0 М раствора калия *трет*-бутоксид в ТГФ (0,618 мл, 0,62 ммоль, 5 экв.), и реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение 36 часов, что приводило к частичному снятию защиты с продукта. Реакционную смесь охлаждали до 25 °С и добавляли Woc_2O (0,034 мл, 0,15 ммоль, 1,2 экв.). Через 4 ч реакцию гасили водой, разбавляли ДХМ, и водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, а неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-4% MeOH в ДХМ). Соответствующие фракции объединяли и концентрировали с получением *трет*-бутил 4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,033 г, 0,051 ммоль, выход 41,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 647,2 $[M+1]^+$.

[00358] **4-(3-(5-Этил-6-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиридин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорид.** Суспензия *трет*-бутил-4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (0,033 г, 0,051 ммоль, 1 экв) в ДХМ (0,226 мл, 0,226 моль) обрабатывали раствором HCl в диоксане (0,191 мл, 0,765 ммоль, 15 экв) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(3-(5-этил-6-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиридин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,030 г, 0,051 ммоль, выход 101%) в виде твердого бежевого вещества. МС (ИЭР) m/z 547,2 $[M+1]^+$.

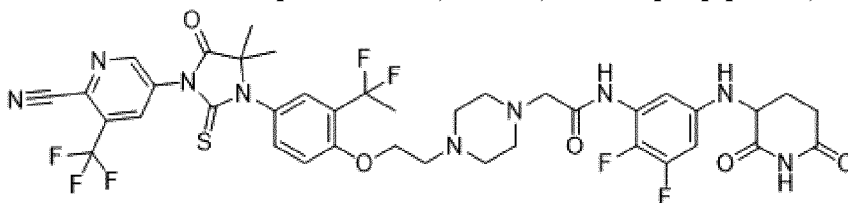
[00359] ***трет*-Бутил 2-(4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат.** *Трет*-Бутил-2-бромацетат (9,97 мкл, 0,062 ммоль, 1,2 экв) добавляли к перемешиваемой смеси 4-(3-(5-этил-6-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)пиридин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,030 г, 0,051 ммоль, 1 экв), ТГФ (0,440 мл, 0,117 моль) и ТЭА (0,029 мл, 0,206 ммоль, 4 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 60 °С. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-4% MeOH в ДХМ) с получением *трет*-бутил 2-(4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-

оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат (0,0142 г, 0,021 ммоль, выход 41,8%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 661,4 $[M+1]^+$.

[00360] **2-(4-(2-((5-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорид.** Суспензия *трет*-бутил 2-(4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат (0,014 г, 0,021 ммоль, 1 экв) в ДХМ (0,500 мл) обрабатывали раствором соляной кислоты в диоксане (0,081 мл, 0,322 ммоль, 15 экв) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорид (0,014 г, 0,022 ммоль, выход 102%) в виде бежевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 605,2 $[M+1]^+$.

[00361] **N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид.** 2-(4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорид (14 мг, 0,023 ммоль, 1 экв) объединяли с 3-((3-амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-дион трифторацетатной солью (8,51 мг, 0,023 ммоль, 1 экв), НАТУ (9,68 мг, 0,025 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,016 мл, 0,093 ммоль, 4 экв) и ДМФ (0,116 мл), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой, разбавляли EtOAc и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты концентрировали, и остаток очищали стандартными способами с получением N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид гидрохлорида (5 мг, 5,47 мкмоль, выход 23,6%). МС (ИЭР) m/z 840,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил- d_3) δ м.д. 9,12 (уш с, 1H), 8,7-8,8 (м, 1H), 8,1-8,2 (м, 3H), 7,9-8,0 (м, 2H), 7,50 (д, 1H, $J=2,5$ Гц), 7,03 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,04 (уш д, 1H, $J=6,6$ Гц), 4,54 (т, 2H, $J=5,5$ Гц), 4,24 (ддд, 1H, $J=5,2, 6,7, 12,1$ Гц), 3,06 (с, 2H), 2,86 (уш т, 2H, $J=5,7$ Гц), 2,77 (ддд, 2H, $J=5,4, 12,6, 17,3$ Гц), 2,7-2,7 (м, 4H), 2,67 (к, 4H, $J=7,3$ Гц), 2,60 (уш с, 4H), 1,57 (с, 6H), 1,25 (т, 3H, $J=7,6$ Гц).

Пример 6: 2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,3-дифторфенил)ацетамид



[00362] **2-(1,1-Дифторэтил)-4-нитрофенол.** Раствор 1-(2-гидрокси-5-нитрофенил)этанона (1,27 г, 7,00 ммоль) в ДХМ (18 мл) охлаждали до 0°C и **бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид** (Deохо-Fluor®, 2,58 мл, 14,0 ммоль) добавляли по каплям в течение 2 минут. Смесь перемешивали в течение 2,5 ч, в течение которых температуру постепенно повышали до 20 °С. Смесь выливали в ледяную воду (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Органический слой удаляли, водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и активированным углем. Раствор фильтровали, концентрировали и твердый остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-40% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-бежевого твердого вещества (1,23 г, выход 86,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,33 (д, J=2,57 Гц, 1 H), 8,24 (дд, J=8,99, 2,63 Гц, 1 H), 7,06 (д, J=9,05 Гц, 1 H), 6,51-6,92 (уш. с, 1 H), 2,08 (т, J=18,9 Гц, 3 H).

[00363] **трет-Бутил-4-(2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-нитрофенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К раствору 2-(1,1-дифторэтил)-4-нитрофенола (1,20 г, 5,91 ммоль) и трет-бутил-4-(2-бромэтил)пиперазин-1-карбоксилата (2,08 г, 7,09 ммоль) в сухом ДМФ (12 мл) добавляли карбонат цезия (3,85 г, 11,81 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере азота при 65°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, выливали в ледяную воду (60 мл) и перемешивали. Смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные экстракты промывали водой, рассолом и сушили над сульфатом магния с активированным углем. Раствор фильтровали через пробку из силикагеля, элюировали EtOAc, концентрировали, и остаток сушили в вакууме с получением трет-бутил-4-(2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-нитрофенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата в виде светло-коричневого твердого вещества (2,33 г, выход 95%). МС (ИЭР) m/z 416,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,44 (д, J=2,81 Гц, 1 H), 8,30 (дд, J=9,11, 2,75 Гц, 1 H), 7,03 (д, J=9,17 Гц, 1 H), 4,26 (т, J=5,56 Гц, 2 H), 3,40-3,47 (м, 4 H), 2,88 (т, J=5,56 Гц, 2 H), 2,49-2,58 (м, 4 H), 2,00 (т, J=18,8 Гц, 3 H), 1,46 (с, 9 H).

[00364] **трет-Бутил-4-(2-(4-амино-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К раствору трет-бутил-4-(2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-нитрофенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (2,30 г, 5,54 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C с 50% масс. воды (1,18 г, 0,554 ммоль), и смесь продували газообразным H₂. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 3 ч. при температуре окружающей среды. Смесь продували газообразным азотом, фильтровали через уплотненный целит и концентрировали. Остаточный сироп растворяли в диэтиловом эфире, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (25-100% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил 4-(2-(4-амино-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат в виде светлого золотого сиропа (1,85 г, выход 87,0%). МС (ИЭР) m/z 386,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 6,87 (д, J=2,81 Гц, 1 H), 6,78 (д, J=8,68 Гц, 1 H), 6,68 (д, J=8,61 Гц, 1 H), 4,05 (т, J=5,69 Гц, 2 H),

3,51 (шир. с, 2 Н), 3,38-3,46 (м, 4 Н), 2,78 (т, J=5,69 Гц, 2 Н), 2,44-2,58 (м, 4 Н), 1,99 (т, J=18,8 Гц, 3 Н), 1,46 (с, 9 Н).

[00365] **трет-Бутил-4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** Раствор трет-бутил-4-(2-(4-амино-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (1,59 г, 4,13 ммоль) в ацетоне (15 мл) охлаждали до 0 °С, и добавляли триметилсилилцианид (0,774 мл, 6,19 ммоль), а затем триметилсилилтрифторметилсульфонат (0,037 мл, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали в течение 7 часов, в течение которых реакционная смесь достигла температуры окружающей среды приблизительно через 2 часа. Смесь концентрировали, остаток разделяли на насыщенный водный бикарбонат натрия и EtOAc и перемешивали. Органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты EtOAc промывали рассолом, сушили над сульфатом магния с активированным углем и фильтровали через пробку из силикагеля при элюировании EtOAc. Раствор концентрировали и остаток сушили в вакууме с получением трет-бутил-4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата в виде бледно-розового твердого вещества (1,77 г, выход 95,0%). МС (ИЭР) m/z 453,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,02-7,19 (м, 2 Н), 6,89 (д, J=8,68 Гц, 1 Н), 4,11 (т, J=5,56 Гц, 2 Н), 3,35-3,52 (м, 4 Н), 2,82 (т, J=5,62 Гц, 2 Н), 2,44-2,60 (м, 4 Н), 2,01 (т, J=18,8 Гц, 3 Н), 1,64 (с, 6 Н), 1,46 (с, 9 Н).

[00366] **4-(3-(3-(1,1-Дифторэтил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору трет-бутил 4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,200 г, 0,442 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) добавляли 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (0,121 г, 0,530 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. Дополнительно добавляли 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (0,020 г), и смесь нагревали при 60 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли MeOH (3 мл). Добавляли 2,0 М водный раствор HCl (1,11 мл, 2,21 ммоль), и смесь перемешивали при 60 °С в течение 23 часов. Смесь концентрировали, оставшийся сироп растворяли в 5,0 М водной HCl в изопропиловом спирте (3 мл) и перемешивали в течение 90 мин при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали, остаток разделяли на EtOAc и воду и охлаждали до 0 °С. Смесь обрабатывали 1,0 М водным раствором гидроксида натрия до pH 9-10, органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в гексанах, затем 5-50% MeOH в ДХМ) с получением 4-(3-(3-(1,1-дифторэтил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил в виде белого твердого вещества (0,112 г, выход 44,0%). МС (ИЭР) m/z 582,2 [M+1]⁺.

[00367] **трет-Бутил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат.** К раствору 5-(3-(3-(1,1-дифторэтил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,140 г, 0,240 ммоль) и ДИПЭА (0,092 мл, 0,529 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) добавляли трет-бутил 2-бромацетат (0,039 мл, 0,264 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Смесь разбавляли EtOAc (4 мл), добавляли в воду (10 мл) и перемешивали. Органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Органические фракции объединяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% 10%-ного раствора гидроксида аммония в MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетата в виде бесцветной пены (0,085 г, выход 51,0%). МС (ИЭР) m/z 697,2 $[M+1]^+$.

[00368] **2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота трифторацетат.** К раствору трет-бутил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил) пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетата (0,083 г, 0,12 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (2 мл), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток во колбе обрабатывали ультразвуком в диэтиловом эфире с получением гранулированного твердого вещества. Твердое вещество собирали, промывали диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом с получением 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил) пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты трифторацетат в виде белого твердого вещества (0,083 г, выход 92,0%). МС (ИЭР) m/z 641,2 $[M+1]^+$.

[00369] **бис-трет-бутил (N-3-нитро-5,6-дифторфенил)иминодикарбонат.** 2,3-Дифтор-5-нитроанилин (1,0 г, 5,74 ммоль) помещали во флакон с $W_{O_2}O$ (3,33 мл, 14,36 ммоль), ($\pm$)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (0,351 г, 2,87 ммоль), ТЭА (1,60 мл, 11,49 ммоль) и ТГФ (50,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением темно-оранжевого масла. Масло растворяли в EtOAc и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением бис-трет-бутил (N-3-нитро-5,6-дифторфенил)иминодикарбоната (1,29 г, 3,45 ммоль, выход 60,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,53 (ддд, $J=2,81, 6,72, 9,78$ Гц, 1H), 8,42 (тд, $J=2.34, 5.84$ Гц, 1H), 1,34-1,46 (м, 18H); МС (ИЭР) m/z 397.0 $[M+Na]^+$.

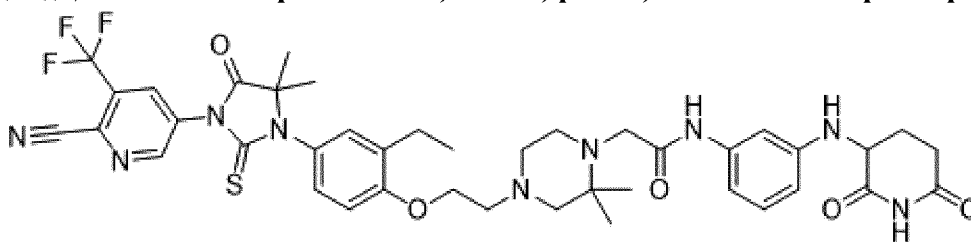
[00370] **бис-трет-Бутил (5 - ((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,3-дифторфенил)иминодикарбонат.** бис-трет-Бутил (N-3-нитро-5,6-дифторфенил)иминодикарбонат (0,200 г, 0,534 ммоль), 3-бромпиперидин-2,6-дион (0,513 г, 2,67 ммоль), цинк (0,175 г, 2,67 ммоль) и тетрагидрат хлорида железа (II) (0,032 г, 0,16 ммоль) объединяли в НМП (1,5 мл). После дегазации аргоном в течение нескольких минут и обработки триметилсилилхлоридом (0,171 мл, 1,34 ммоль) реакционную смесь герметично перемешивали в течение ночи при 90 °С, затем разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (15 мл). Двухфазную смесь фильтровали через целит. Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), а затем рассолом (2 × 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до темно-зеленого масла. Масло растворяли в EtOAc и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-80% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением бис-трет-бутил (5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,3-дифторфенил)иминодикарбоната (0,075 г, 0,16 ммоль, выход 30,8%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 300,0 [M - (Вос+*m*-бутил)]⁺.

[00371] **3-((3-амино-4,5-дифторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион дигидрохлорид.** бис-трет-Бутил (5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,3-дифторфенил)иминодикарбонат (0,075 г, 0,165 ммоль) в растворе в ДХМ (1,0 мл) обрабатывали 4,0 М раствором HCl в диоксане (1,0 мл, 4,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч. Летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением 3-((3-амино-4,5-дифторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (0,074 г, 0,23 ммоль, выход 137%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 256,0 [M+1]⁺.

[00372] **2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,3-дифторфенил)ацетамид.** К раствору 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты трифторацетата (0,113 г, 0,150 ммоль) и 3-((3-амино-4,5-дифторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион ди-гидрохлорида (0,054 г, 0,165 ммоль) в сухом ДМФ (1,0 мл) последовательно добавляли НАТУ (0,068 г, 0,180 ммоль) и ДИПЭА (0,131 мл, 0,749 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Дополнительно использовали 3-((3-амино-4,5-дифторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион дигидрохлорид (0,025 г), НАТУ (0,035 г) и ДИПЭА (0,070 мл), и смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь медленно выливали в ледяную воду (10 мл) при перемешивании и полученную суспензию фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой и диэтиловым эфиром и растворяли в 25% растворе муравьиной кислоты в ДМСО (2 мл). Раствор фильтровали (нейлоновая мембрана 45 μm) и очищали стандартными способами с получением 2-(4-(2-(4-(3-(6-

циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2,3-дифторфенил)ацетамид (0,010 г, выход 8,0%). МС (ИЭР) m/z 878,0 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,82 (уш с, 1 H), 9,81 (уш с, 1 H), 9,26 (уш с, 1 H), 8,83 (уш с, 1 H), 7,17-7,65 (м, 4 H), 6,98 (уш с, 1 H), 6,22 (уш с, 1 H), 4,48 (уш с, 2 H), 4,28 (уш с, 1 H), 3,08-3,16 (м, 4 H), 2,67-2,77 (м, 4 H), 2,02-2,16 (м, 5 H), 1,90 (уш с, 3 H), 1,55 (уш с, 9 H).

Пример 7: 2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00373] **1-(Бензилокси)-2-бром-4-нитробензол.** К смеси 2-бром-4-нитрофенола (30,00 г, 137,61 ммоль, 1 экв) и карбоната калия (57,06 г, 412,8 ммоль, 3 экв) в ацетонитриле (300 мл) добавляли (бромметил)бензол (25,89 г, 151,4 ммоль, 17,98 мл, 1,1 экв) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением продукта, 1-(бензилокси)-2-бром-4-нитробензола (35,80 г, 116,2 ммоль, выход 84,4%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 332,0 $[M+Na]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,44 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J=2,8, 9,2$ Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,45-7,40 (м, 3H), 7,38-7,34 (м, 1H), 5,37 (с, 2H).

[00374] **1-(Бензилокси)-4-нитро-2-винилбензол.** К смеси 1-(бензилокси)-2-бром-4-нитробензола (20,00 г, 64,91 ммоль, 1 экв), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (19,99 г, 129,82 ммоль, 22,02 мл, 2,0 экв) и фосфата калия (41,33 г, 194,72 ммоль, 3 экв) в диоксане (300 мл) и воде (150 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (4,75 г, 6,49 ммоль, 0,1 экв) при комнатной температуре (25 °C). Реакционную смесь дегазировали, а затем нагревали до 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-1% EtOAc в петролейном эфире) с получением продукта: 1-(бензилокси)-4-нитро-2-винилбензола (12,50 г, 48,97 ммоль, выход 75,4%). в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): m/z 278,1 $[M+Na]^+$.

[00375] **4-амино-2-этилфенол.** К раствору 1-(бензилокси)-4-нитро-2-винилбензола (12,50 г, 48,97 ммоль, 1 экв) в MeOH (50 мл) и ТГФ (50 мл) добавляли Pd/C (2,00 г, 10% чистота) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) при 50°C в течение 12 ч, фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом.

Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-2% EtOAc в петролейном эфире) с получением продукта, 4-амино-2-этилфенол (6,40 г, 46,65 ммоль, выход 95,3%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 170,2 $[M+Na]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,13 (с, 1H), 6,46 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,23 (дд, $J=2,8$, 8,3 Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 2,41 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,07 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

[00376] **5-Изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** К раствору 5-амино-3-(трифторметил)пиколинонитрила (20,00 г, 106,88 ммоль, 1 экв) в толуоле (200 мл) добавляли тиокарбонилдихлорид (24,58 г, 213,76 ммоль, 16,39 мл, 2 экв). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-5% EtOAc в петролейном эфире) с получением продукта, 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (18,90 г, 82,47 ммоль, выход 77,2%), который получали в виде желтой жидкости. МС (ИЭР) m/z 230,1 $[M+1]^+$.

[00377] **2-((3-Этил-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил.** К раствору 2-гидрокси-2-метилпропаннитрила (18,64 г, 219,00 ммоль, 20 мл, 4,69 экв) в 4-амино-2-этилфеноле (6,400 г, 46,65 ммоль, 1 экв) добавляли сульфат магния (14,04 г, 116,62 ммоль, 2,5 экв). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов, затем выливали в EtOAc-воду (об/об=1/1, 100 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (200 мл $\times$ 5), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. 2-((3-Этил-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил (12,00 г, неочищенный) получали в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 205,1 $[M+1]^+$.

[00378] **5-(3-(3-Этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** Раствор 2-((3-этил-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрила (9,50 г, 46,51 ммоль, 1 экв) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (8,53 г, 37,21 ммоль, 0,8 экв) в ДМФ (100 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем добавляли 4,0 М раствор HCl/MeOH (100 мл, 2,15 экв). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч, затем концентрировали под вакуумом для удаления MeOH. Полученную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл $\times$ 2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл $\times$ 2), сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением продукта 5-(3-(3-этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (13,30 г, 30,61 ммоль, выход 65,8%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 457,2 $[M+Na]^+$.

[00379] **трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксид)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат.** 5-(3-(3-Этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-

2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (0,800 г, 1,84 ммоль), трет-бутил 4-(2-бромэтил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,887 г, 2,76 ммоль), йодид натрия (0,276 г, 1,84 ммоль) и карбонат цезия (0,900 г, 2,76 ммоль) объединяли в ДМФ (7,366 мл) и нагревали до 60°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (150 мл) и водой (50 мл). После разделения органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до масла. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гексанах). Фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении для получения трет-бутил 4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,45 г, 2,15 ммоль, выход 117%) в виде масла. МС (ИЭР) m/z 675,4 $[M+1]^+$.

[00380] **трет-Бутил-4-(2-бромэтил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат.** трет-Бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат (3,60 г, 16,8 ммоль) и калиевую соль фосфорной кислоты (10,70 г, 50,4 ммоль) объединяли в ТГФ (168 мл). К этой смеси добавляли 1,2-дибромэтан (21,7 мл, 252 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 часов, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до масла, которое растворяли в минимальном количестве ДХМ и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-70% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-4-(2-бромэтил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (2,93 г, 9,12 ммоль, выход 54,3%) в виде масла, которое сушили в течение ночи под вакуумом. МС (ИЭР) m/z 321,2, 323,2 $[M+1, M+3]^+$.

[00381] **5-(3-(4-(2-(3,3-Диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил гидрохлорид.** трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат (1,456 г, 2,158 ммоль) растворяли в ДХМ (40 мл) и добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (10,8 мл, 43,2 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, затем концентрировали до масла при пониженном давлении, которое затем растирали в диэтиловом эфире при температуре окружающей среды в течение ночи. Полученное твердое вещество 5-(3-(4-(2-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил гидрохлорид (1,24 г, 2,02 ммоль, выход 94,0%) собирали фильтрованием и сушили в вакуумной печи в течение 1,5 часов. МС (ИЭР) m/z 575,2 $[M+1]^+$.

[00382] **трет-Бутил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** 5-(3-(4-(2-(3,3-Диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил гидрохлорид (1,24 г, 2,02 ммоль) растворяли в ТГФ (15

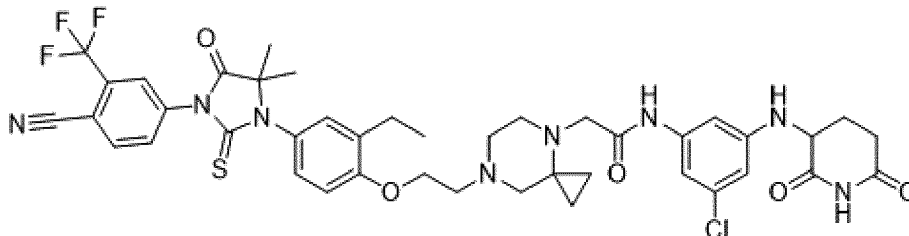
мл) и обрабатывали ДИПЭА (1,77 мл, 10,11 ммоль), а затем трет-бутил 2-бромацетатом (0,314 мл, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °С. К этой смеси добавляли йодид натрия (0,303 г, 2,02 ммоль, 1 экв), ДМФ (1 мл) и 0,75 эквивалента ДИПЭА и трет-бутил 2-бромацетата, и вновь нагревали до 50°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, с получением трет-бутил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (1,32 г, 1,92 ммоль, выход 95,0%) в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 689,3 $[M+1]^+$.

[00383] **2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты тригидрохлорид.** Раствор трет-бутил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (1,32 г, 1,92 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали 4,0 М раствором HCl в диоксане (15,6 мл, 62,3 ммоль). Через 6 ч температуру повышали до 45-50 °С на 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил) уксусной кислоты тригидрохлорид в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (1,37 г, 1,84 ммоль, выход 96,0%). МС (ИЭР) m/z 633 $[M+1]^+$.

[00384] **2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты тригидрохлорид (0,125 г, 0,168 ммоль, 1 экв.) объединяли с 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион трифторацетатной солью (0,056 г, 0,17 ммоль, 1 экв.), НАТУ (0,070 г, 0,18 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (0,177 мл, 1,01 ммоль, 6 экв.), и ДМФ (0,842 мл, 0,2 М), и реакцию перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой, и смесь разбавляли EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали стандартными способами с получением 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,063 г, 0,076 ммоль, выход 45,1%). МС (ИЭР) m/z 834,4 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,14 (уш с, 1H), 9,25 (д, 1H, $J=1,7$ Гц), 8,82 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,1-7,2 (м, 3H), 7,04 (т, 1H, $J=8,1$ Гц), 7,01 (уш с, 1H), 6,83 (уш д, 1H, $J=8,3$ Гц), 6,45 (дд, 1H, $J=1,8, 8,0$ Гц), 4,42 (уш с, 2H), 4,27 (уш дд, 1H, $J=4,8, 11,4$ Гц), 3,3-3,5 (м, 6H), 3,2-3,3 (м, 4H), 2,6-2,8 (м, 5H), 2,10

(тд, 1H, J=4,1, 8,5 Гц), 1,91 (дк, 1H, J=4,8, 12,1 Гц), 1,52 (с, 6H), 1,41 (уш с, 3H), 1,35 (уш с, 3H), 1,18 (т, 3H, J=7,5 Гц).

Пример 8: N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(7-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)ацетамида гидрохлорид



[00385] **2-Бром-1-(2-бромэтокс)-4-нитробензол.** К раствору 2-бром-4-нитрофенола (10 г, 45,9 ммоль) в ДМФ (115 мл) добавляли карбонат цезия (29,9 г, 92 ммоль), а затем 1,2-дибромэтан (39,5 мл, 460 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 70 °С. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (400 мл), водой (75 мл) и рассолом (75 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали рассолом (3 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха. Полученное масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (9,20 г, 28,3 ммоль, выход 61,7%). МС (ИЭР) m/z 325,9 $[M+1]^+$.

[00386] **трет-Бутил 7-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат.** К раствору 2-бром-1-(2-бромэтокс)-4-нитробензола (6,20 г, 19,08 ммоль) в ДМФА (47,7 мл) добавляли ДИПЭА (6,66 мл, 38,2 ммоль) и трет-бутил-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат (4,86 г, 22,90 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли EtOAc (400 мл), водой (75 мл) и рассолом (75 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали рассолом (3 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (8,29 г, 18,18 ммоль, выход 95,0%). МС (ИЭР) m/z 456,2 $[M+1]^+$.

[00387] **трет-Бутил 7-(2-(4-нитро-2-винилфенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат.** трет-Бутил 7-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (8,71 г, 19,1 ммоль), трифтор(винил)борат калия (7,67 г, 57,3 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (3,12 г, 3,82 ммоль) и карбонат цезия (18,66 г, 57,3 ммоль) объединяли в смеси 4:1 THF (100 мл) и воды (25 мл) и нагревали в течение 6 ч при 70°C в атмосфере азота, а затем охлаждали до температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (500 мл), водой (100 мл) и рассолом (100 мл). Слои растворителя разделяли, и органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до масла при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

[0-70% EtOAc (содержащий 10% 7 Н аммиака в растворе MeOH) в гексанах] с получением указанного в заголовке соединения, исходя из теоретического выхода. МС (ИЭР) m/z 404,2 $[M+1]^+$.

[00388] **трет-Бутил 7-(2-(4-амино-2-этилфенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат.** Раствор трет-бутил 7-(2-(4-нитро-2-винилфенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (7,92 г, 19,63 ммоль в MeOH (196 мл) продували азотом и обрабатывали увлажненным 10% Pd/C (2,09 г, 1,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при температуре окружающей среды в течение ночи. Дополнительное увлажнение 10% палладия (2 г) и 12 часов перемешивания при комнатной температуре в атмосфере водорода были необходимы для достижения полной конверсии. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 7-(2-(4-амино-2-этилфенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (6,52 г, 17,36 ммоль, выход 88%). МС (ИЭР) m/z 376,2 $[M+1]^+$.

[00389] **4-(3-(4-(2-(4,7-Дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорид.** трет-Бутил 7-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-этилфенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (3,50 г, 7,91 ммоль) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (1,80 г, 7,91 ммоль) объединяли в ДМА (26,4 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды. Реакционную смесь обрабатывали MeOH (10 мл) и 3 Н водным раствором HCl (10 мл) и перемешивали при 70°C в течение 6 часов, затем разбавляли EtOAc (400 мл) и водой (50 мл), и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Слои растворителя разделяли и проверяли pH водного слоя, чтобы убедиться в его основности. Органический слой промывали рассолом (2 × 75 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до масла при пониженном давлении. Полученное масло растворяли в ДХМ (30 мл) и добавляли 4 Н раствор HCl в диоксане (29,6 мл, 119 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и концентрировали досуха при пониженном давлении. Материал растирали с диэтиловым эфиром в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,193 г, 5,25 ммоль, выход 66,5%). МС (ИЭР) m/z 572,2 $[M+1]^+$.

[00390] **5-Хлорбензол-1,3-диамин.** 1,3-Дибром-5-хлорбензол (30,00 г, 111 ммоль, 1 экв), дифенилметанимин (44,7 мл, 266 ммоль, 2,4 экв), трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (2,03 г, 2,22 ммоль, 2 мол.%), ($\pm$) **-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин** (4,15 г, 6,66 ммоль, 6 мол.%) и трет-бутоксид натрия (27,7 г, 289 ммоль, 2,6 экв.) в толуоле (556 мл, 0,067 М) нагревали до 80°C в течение 18 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток

растворяли в ТГФ (444 мл, 0,049 моль), обрабатывали 1,0Н водным раствором HCl (388 мл, 388 ммоль, 3,5 экв) и перемешивали в течение 5 минут. Реакционную смесь разбавляли смесью EtOAc и гексана 3:1, и водный слой промывали смесью EtOAc и гексана 3:1. РН водного слоя доводили до 11 с помощью 1,0 Н водного раствора NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-хлорбензол-1,3-диамина (13,48 г, 95 ммоль, выход 85,0%) в виде бежевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 143,0 $[M+1]^+$.

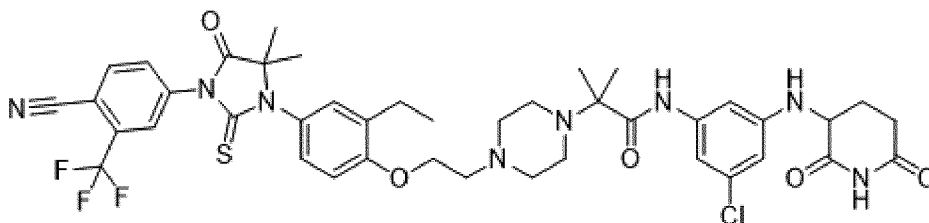
[00391] **3-((3-Амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-дион**. 5-Хлорбензол-1,3-диамин (13,48 г, 95 ммоль, 1 экв), 3-бромпиперидин-2,6-дион (18,15 г, 95 ммоль, 1 экв) и бикарбонат натрия (9,53 г, 113 ммоль, 1,2 экв) объединяли в ДМФ (95 мл, 1 моль) и нагревали при 50°C в течение 3 дней. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и рассолом. Органический слой дважды промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах, затем 20% MeOH в EtOAc) с получением 3-((3-амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-диона. (2,38 г, 9,37 ммоль, выход 9,9%) в виде сине-зеленого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 254,0 $[M+1]^+$.

[00392] **2-Хлор-N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид**. 3-((3-Амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-дион (3,74 г, 14,74 ммоль, 1 экв), 2-хлоруксусная кислота (1,06 мл, 17,69 ммоль, 1,2 экв), НАТУ (8,41 г, 22,11 ммоль, 1,5 экв) и ДИПЭА (7,72 мл, 44,2 ммоль, 3 экв) объединяли в ДМФ (42,1 мл, 0,350 моль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 10 мин реакцию смесь распределяли между EtOAc и рассолом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50-100% EtOAc в гексанах) с получением зеленого масла, которое растирали в ДХМ и гексанах. После удаления растворителей при пониженном давлении и дальнейшей сушки под высоким вакуумом, 2-хлор-N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (3,25 г, 9,84 ммоль, выход 66,7%) выделяли в виде светло-зеленого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 330,0 $[M]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 6,92 (т, 1H, $J=1.7$ Гц), 6,82 (т, 1H, $J=1.8$ Гц), 6,47 (т, 1H, $J=1.9$ Гц), 6,32 (д, 1H, $J=8.1$ Гц), 4,3-4,4 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 2,7-2,8 (м, 1H), 2,5-2,6 (м, 1H), 2,0-2,1 (м, 1H), 1,90 (дк, 1H, $J=4.7, 12.4$ Гц).

[00393] **N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(7-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-ил)ацетамида гидрохлорид**. 2-Хлор-N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,285 г, 0,863 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к перемешиваемой смеси 4-(3-(4-(2-(4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,350 г, 0,576 ммоль, 1 экв), йодида натрия (0,129 г, 0,863 ммоль, 1,5 экв.), ДМФ (4,80 мл, 0,12 моль) и ДИПЭА (0,402 мл, 2,302

ммоль, 4 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 60 °С. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали стандартными способами с получением N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(7-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил) ацетамида гидрохлорид (0,122 г, 0,141 ммоль, выход 24,5%). МС (ИЭР) m/z 865,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,79 (с, 1H), 10,58 (уш с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,39 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 8,29 (д, 1H, $J=1,7$ Гц), 8,08 (дд, 1H, $J=1,6, 8,2$ Гц), 7,1-7,2 (м, 3H), 6,9-7,0 (м, 2H), 6,45 (т, 1H, $J=1,8$ Гц), 4,4-4,6 (м, 2H), 4,32 (дд, 1H, $J=4,8, 11,7$ Гц), 3,3-3,5 (м, 6H), 3,11 (уш д, 1H, $J=12,8$ Гц), 2,92 (уш д, 1H, $J=12,1$ Гц), 2,5-2,8 (м, 4H), 2,5-2,5 (м, 2H), 2,0-2,1 (м, 1H), 1,90 (дк, 1H, $J=4,9, 12,3$ Гц), 1,50 (с, 6H), 1,17 (т, 3H, $J=7,5$ Гц), 1,02 (уш с, 1H), 0,87 (уш с, 2H), 0,6-0,7 (м, 1H).

Пример 9: N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропанамида гидрохлорид



[00394] **4-(2-(4-((1-Метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** Смесь *трет*-бутил 4-(2-(2-бром-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,00 ммоль, 1 экв), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (0,62 г, 4,00 ммоль, 2 экв), фосфата калия (2,12 г, 9,99 ммоль, 5 экв), (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий(II) (0,29 г, 0,40 ммоль, 0,2экв) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза. Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток выливали в ледяную воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл × 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20%-33% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил 4-(2-(4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,12 ммоль, выход 55,9%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 448,1 $[M+1]^+$.

[00395] ***трет*-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К раствору *трет*-бутил 4-(2-(4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,500 г, 1,120 ммоль, 1 экв) в MeOH (10 мл) добавляли Pd-C (10%, 0,2 г) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под

вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) при 40°C в течение 12 часов. Реакционную смесь отфильтровывали, фильтрат концентрировали с получением *трет*-бутил 4-(2-(2-этил-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,320 г, 0,712 ммоль, выход 63,7%), который получали в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 450,3 $[M+1]^+$.

[00396] ***трет*-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К смеси *трет*-бутил 4-(2-(2-этил-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,319 г, 0,71 ммоль, 1 экв) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (0,486 г, 2,13 ммоль, 3 экв) в EtOAc (2 мл) добавляли ТЭА (0,359 г, 3,55 ммоль, 5 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (66,7% EtOAc в петролейном эфире). *трет*-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (0,315 г, 0,488 ммоль, выход 68,8%) получали в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 646,4 $[M+1]^+$.

[00397] **4-(3-(3-Этил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорид.** К раствору *трет*-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,315 г, 0,488 ммоль, 1 экв) в EtOAc (2 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки с получением 4-(3-(3-этил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,300 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 546,1 $[M+1]^+$.

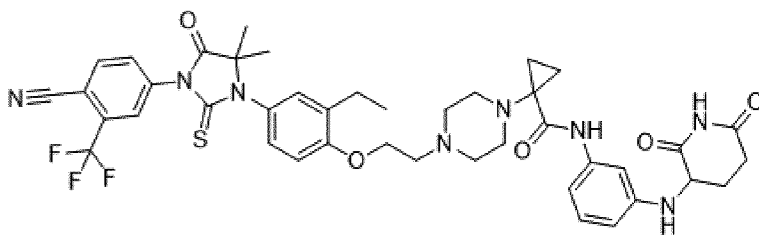
[00398] ***трет*-Бутил 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропаноат.** *трет*-Бутил 2-бром-2-метилпропаноат (0,077 мл, 0,41 ммоль, 1,2 экв) добавляли к перемешиваемой смеси 4-(3-(3-этил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,200 г, 0,34 ммоль, 1 экв), ТГФ (2,94 мл, 0,12 моль) и ТЭА (0,192 мл, 1,37 ммоль, 4 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 дней при 85 °C. К реакционной смеси добавляли дополнительно 4,8 экв *трет*-бутил 2-бром-2-метилпропаноата, и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение дополнительных 4 дней. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в гексанах, затем 0-5% MeOH в ДХМ) с получением *трет*-бутил-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил) фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-2-

метилпропаноат (0,026 г, 0,038 ммоль, выход 11,0%) в виде бежевого твердого вещества, загрязненного некоторым количеством гидантового продукта. МС (ИЭР) m/z 688,2 $[M+1]^+$.

[00399] **2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропановой кислоты тригидрохлорид.** Суспензия трет-бутил-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропаноат (0,026 г, 0,038 ммоль, 1 экв) в ДХМ (0,170 мл, 0,226 М) обрабатывали раствором HCl в диоксане (142 мкл, 0,567 ммоль, 15 экв) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали при с получением 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропановой кислоты тригидрохлорид (0,028 г, 0,038 ммоль, выход 100%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 632,2 $[M+1]^+$.

[00400] **N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропанамида гидрохлорид.** Смесь 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропановой кислоты тригидрохлорида (0,028 г, 0,038 ммоль, 1 экв) в сочетании с 3-((3-амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-дионом (0,011 г, 0,038 ммоль, 1 экв), НАТУ (0,016 г, 0,042 ммоль, 1,1 экв), ДИПЭА (0,040 мл, 0,23 ммоль, 6 экв) и ДМФ (0,189 мл, 0,2 моль) перемешивали при 25°C в течение 4 дней. Реакцию гасили водой, и смесь разбавляли EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты концентрировали. Материал очищали стандартными способами с получением N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропанамида гидрохлорида (0,002 г, 0,002 ммоль, выход 5,2%). МС (ИЭР) m/z 867,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,40 (уш с, 1H), 9,48 (уш с, 1H), 8,39 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 8,29 (д, 1H, $J=1,6$ Гц), 8,07 (дд, 1H, $J=1,8, 8,3$ Гц), 7,1-7,2 (м, 4H), 6,86 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,48 (уш с, 2H), 4,35 (уш дд, 1H, $J=4,7, 11,7$ Гц), 3,6-3,6 (м, 4H), 3,2-3,3 (м, 4H), 2,9-3,0 (м, 2H), 2,7-2,8 (м, 1H), 2,67 (к, 2H, $J=7,5$ Гц), 2,62 (тд, 1H, $J=4,0, 13,6$ Гц), 2,07 (тт, 1H, $J=3,9, 8,1$ Гц), 1,90 (дк, 1H, $J=4,0, 11,9$ Гц), 1,50 (с, 6H), 1,2-1,2 (м, 6H), 1,17 (уш т, 3H, $J=7,5$ Гц).

Пример 10: 1-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)циклопропанкарбоксамида гидрохлорид



[00401] **Этил 1-(4-бензилпиперазин-1-ил)циклопропанкарбоксилат.** Этил 1-аминоциклопропанкарбоксилата гидрохлорид (0,500 г, 3,02 ммоль, 1 экв) добавляли к перемешиваемой смеси N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этанамин гидрохлорида (0,886 г, 3,30 ммоль, 1,09 экв), EtOH (6,66 мл, 0,453 моль) и ДИПЭА (5,30 мл, 30,3 ммоль, 10,05 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 78 °С, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал разделяли между ДХМ и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-10% EtOAc в гексанах) с получением этил 1-(4-бензилпиперазин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (0,409 г, 1,42 ммоль, выход 47,0%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 289,2 $[M+1]^+$.

[00402] **Этил 1-(пиперазин-1-ил)циклопропанкарбоксилата гидрохлорид.** К раствору этил 1-(4-бензилпиперазин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (0,200 г, 0,694 ммоль, 1 экв) в безводном ДХМ (1,692 мл, 0,410 моль), охлажденному до 0 °С, медленно добавляли 1-хлорэтилкарбонхлоридат (0,110 мл, 1,02 ммоль, 1,465 экв) с поддержанием температуры ниже 0 °С. Смесь перемешивали при 18 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток растворяли в EtOH (1,69 мл, 0,410 М). Полученный раствор перемешивали при 78 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Затем остаток перемешивали в смеси 5:1 EtOH и МТБЭ, и осадок собирали фильтрованием с получением этил 1-(пиперазин-1-ил)циклопропанкарбоксилат гидрохлорида (0,107 г, 0,456 ммоль, выход 65,7%) в виде бежевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 199,2 $[M+1]^+$.

[00403] **2-((3-Бром-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил.** К раствору 4-амино-2-бромфенола (5,00 г, 26,6 ммоль) в ДХМ (177 мл) и ацетоне (89 мл) добавляли триметилсилилцианид (4,66 мл, 37,2 ммоль) и триметилсилилтрифторметилсульфонат (0,241 мл, 1,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 h, затем концентрировали для удаления растворителя. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением 2-((3-бром-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрила (4,56 г, 17,87 ммоль, выход 67,2%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 256,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,55-9,66 (м, 1 H), 7,05 (д, $J=2,69$ Гц, 1 H), 6,83-6,87 (м, 1 H), 6,77-6,81 (м, 1 H), 5,51 (с, 1 H), 1,55 (с, 6 H).

[00404] **4-(3-(3-Бром-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** 2-((3-Бром-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил (1,00 г, 3,92 ммоль) и 4-изотиоцианато-2-

(трифторметил)бензонитрил (0,894 г, 3,92 ммоль) объединяли в ДМА (13,07 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли MeOH (5 мл) и 3,0 Н водный раствор HCl (5 мл), и реакционную смесь нагревали при 70 °С. Через 2 часа реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc перед тем, как объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексане) с получением 4-(3-(3-бром-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (1,23 г, 2,423 ммоль, выход 62,0%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 484,0 $[M+1]^+$.

[00405] **2-Бром-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенилацетат.** Раствор 4-(3-(3-бром-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,75 г, 1,55 ммоль) в ДХМ (7,74 мл), обработанный ДИПЭА (0,541 мл, 3,10 ммоль) и ацетилхлоридом (0,132 мл, 1,86 ммоль), перемешивали при комнатной температуре. Через 12 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением бесцветного масла, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-50% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,766 г, 1,455 ммоль, выход 94%). МС (ИЭР) m/z 526,0 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,97 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,82 (дд, $J=2,1$, 8,2 Гц, 1H), 7,58 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,61 (с, 6H).

[00406] **4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенилацетат.** К смеси 2-бром-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенилацетата (2 г, 3,80 ммоль), [(2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N, N-диметиламино)-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий(II) метансульфоната (0,311 г, 0,380 ммоль) и 2-(2-дициклогексилфосфанилфенил)- $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^3, \text{N}^3$ -тетраметил-бензол-1,3-диамин (0,166 г, 0,38 ммоль), объединяли в колбе Шленка и продували аргоном, добавляли толуол (15,20 мл). Реакционную смесь помещали на ледяную баню на 5 мин, затем обрабатывали 0,5 М раствором бромиды этилцинка(II) в ТГФ (6,08 мл, 3,04 ммоль, 0,8 экв). Через 30 минут использовали дополнительные 0,5 эквивалента раствора бромиды этилцинка(II) (3,80 мл, 1,90 ммоль) при 0°C в течение 30 минут, реакцию гасили добавлением 2,0 М водного раствора HCl (2,470 мл, 4,94 ммоль), и смесь разбавляли EtOAc (350 мл). Органический слой дважды промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-45% EtOAc в гексанах) с получением 4-(3-

(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенилацетата (0,986 г, 2,07 ммоль, выход 55,0%). МС(ИЭР) m/z 476 $[M+1]^+$.

[00407]

4-(3-(3-Этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. Суспензию 4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенилацетата (0,876 г, 1,84 ммоль) и карбонат калия (0,255 г, 1,84 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при температуре окружающей среды. Через 40 минут раствор разбавляли EtOAc (200 мл) и разделяли водой (50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,766 г, 1,76 ммоль, выход 96,0%). МС (ИЭР) m/z 434 $[M+1]^+$.

[00408]

4-(3-(4-(2-Бромэтокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. 1,2-Дибромэтан (2,99 мл, 34,6 ммоль, 20,0 экв.), карбонат цезия (1,97 г, 6,06 ммоль, 3,5 экв) и 4-(3-(3-этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,750 г, 1,73 ммоль, 1 экв) растворяли в ДМФ (20,36 мл, 0,085 М) в предварительно нагретой колбе, и реакцию перемешивали при 60°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Реакцию гасили водой и смесь разбавляли EtOAc. Водную фазу экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах). Фракции концентрировали до остатка, который растирали с ДХМ и гексаном с получением 4-(3-(4-(2-бромэтокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,296 г, 0,548 ммоль, выход 31,7%) в виде бежевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 540,0 $[M]^+$.

[00409]

Этил 1-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксид)этил)пиперазин-1-ил)циклопропанкарбоксилат. К раствору этил 1-(пиперазин-1-ил)циклопропанкарбоксилат гидрохлорида (0,107 г, 0,456 ммоль, 1 экв) в ДМФ (4,56 мл, 0,1 моль) добавляли 4-(3-(4-(2-бромэтокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,296 г, 0,547 ммоль, 1,2 экв) и ДИПЭА (0,279 мл, 1,596 ммоль, 3,5 экв). Сосуд герметично запечатывали, и смесь нагревали до 60°C с перемешиванием в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ) с получением этил 1-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксид)этил)пиперазин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (0,090 г, 0,137 ммоль, выход 30,0%) в виде маслянистой жидкости оранжевого цвета. МС (ИЭР) m/z 658,2 $[M+1]^+$.

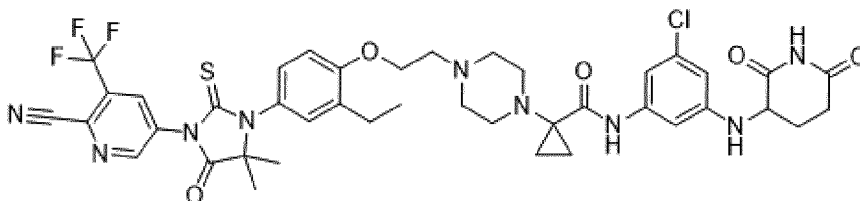
[00410]

(S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксид)этил)пиперидин-1-

ил)пропановой кислоты тетрагидрохлорид. К этил 1-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)циклопропанкарбоксилату (0,090 г, 0,137 ммоль) добавляли 6 М водный раствор HCl (1,140 мл, 6,84 ммоль) медленно при 0 °С. Реакционную массу постепенно нагревали до 100°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 1-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)циклопропанкарбоновой кислоты тригидрохлорид (0,108 г, 0,139 ммоль, выход 102%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 630,2 $[M+1]^+$.

[00411] **1-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)циклопропанкарбоксамида гидрохлорид.** 1-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)циклопропанкарбоновой кислоты тетрагидрохлорид (0,108 г, 0,139 ммоль, 1 экв) объединяли с 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион трифторацетатной солью (0,046 г, 0,139 ммоль, 1 экв), НАТУ (0,058 г, 0,153 ммоль, 1,1 экв), ДИПЭА (0,170 мл, 0,975 ммоль, 7 экв) в ДМФ (0,696 мл, 0,2 моль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 мин. Реакцию гасили водой, и смесь разбавляли EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты концентрировали. Неочищенный материал очищали стандартными способами с получением 1-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)циклопропанкарбоксамида гидрохлорида (0,027 г, 0,032 ммоль, выход 22,7%). МС (ИЭР) m/z 831,6 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,78 (с, 1H), 10,49 (уш с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,39 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 8,29 (д, 1H, $J=1,7$ Гц), 8,07 (дд, 1H, $J=1,7, 8,3$ Гц), 7,1-7,2 (м, 4H), 7,02 (т, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,79 (дд, 1H, $J=1,0, 8,1$ Гц), 6,43 (дд, 1H, $J=1,7, 8,1$ Гц), 4,49 (т, 2H, $J=4,4$ Гц), 4,30 (дд, 1H, $J=4,8, 11,3$ Гц), 3,58 (уш с, 2H), 3,44 (т, 4H, $J=10,6$ Гц), 2,97 (уш д, 2H, $J=12,2$ Гц), 2,7-2,9 (м, 3H), 2,66 (к, 2H, $J=7,4$ Гц), 2,59 (тд, 1H, $J=4,3, 17,2$ Гц), 2,1-2,1 (м, 1H), 1,89 (дк, 1H, $J=4,5, 12,2$ Гц), 1,50 (с 6H), 1,17 (т, 3H, $J=7,5$ Гц), 1,1-1,2 (м, 2H), 1,0-1,1 (м, 2H).

Пример 11: N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-1-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)циклопропан-1-карбоксамида гидрохлорид



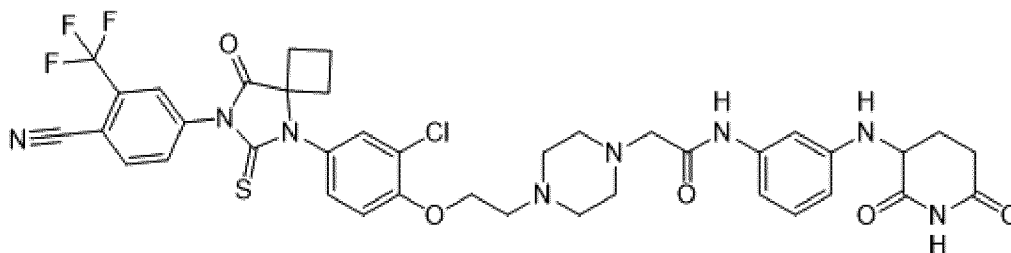
[00412] **5-(3-(4-(2-Бромэтокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** 1,2-Дибромэтан (2,39 мл, 27,6 ммоль, 20 экв), карбонат цезия (1,57 г, 4,83 ммоль, 3,5 экв) и 5-[3-(3-этил-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (0,600 г, 1,38 ммоль, 1 экв) растворяли в ДМФ (16,2 мл, 0,085 моль) в предварительно нагретой колбе, и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Реакцию гасили водой и разбавляли EtOAc, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах). Фракции концентрировали, и остаток растирали в ДХМ и гексанах с получением 5-[3-[4-(2-бромэтокси)-3-этилфенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,324 г, 0,60 ммоль, выход 43,3%) в виде бледно-розового твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 539,8 [M]⁺.

[00413] **Этил 1-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)циклопропан-1-карбоксилат.** К раствору этил 1-пиперазин-1-илциклопропанкарбоксилат гидрохлорида (0,181 г, 0,69 ммоль, 1,15 экв) в ДМФ (6,00 мл, 0,100 моль) добавляли 5-[3-[4-(2-бромэтокси)-3-этилфенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (0,324 г, 0,60 ммоль, 1 экв) и ДИПЭА (0,36 мл, 2,09 ммоль, 3,5 экв). Реакционный сосуд герметично запечатывали и нагревали до 60°C с перемешиванием в течение 18 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением этил 1-[4-[2-[4-[3-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-этилфенокси]этил]пиперазин-1-ил]циклопропанкарбоксилата (0,036 г, 0,05 ммоль, выход 9,1%) в виде светло-желтого полутвердого вещества. МС (ИЭР) m/z 496,0 [M+1]⁺.

[00414] **1-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты тригидрохлорид.** К этил-1-[4-[2-[4-[3-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-этилфенокси]этил]пиперазин-1-ил]циклопропанкарбоксилат (0,036 г, 0,05 ммоль, 1 экв) медленно добавляли 6,0 Н водный раствор HCl (0,46 мл, 2,73 ммоль, 50 экв) при 0 °C. Реакционную смесь постепенно нагревали до 100°C и перемешивали в течение 18 часов, затем концентрировали с получением 1-[4-[2-[4-[3-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-этилфенокси]этил]пиперазин-1-ил]циклопропанкарбоновой кислоты тригидрохлорид (0,040 г, 0,05 ммоль, выход 99,9%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 629,8 [M+1]⁺.

[00415] **N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-1-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)циклопропан-1-карбоксамида гидрохлорид.** 1-[4-[2-[4-[3-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]этил]пиперазин-1-ил]циклопропанкарбоновой кислоты тригидрохлорид (0,040 г, 0,050 ммоль, 1 экв) объединяли с 3-(3-амино-5-хлор-анилино)пиперидин-2,6-дионом (13,8 мг, 0,050 ммоль, 1 экв), НАТУ (22,8 мг, 0,060 ммоль, 1,1 экв), ДИПЭА (0,05 мл, 0,270 ммоль, 5 экв) и ДМФ (0,273 мл, 0,200 М), и реакцию перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакцию гасили водой и разбавляли EtOAc, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали и очищали стандартными способами с получением N-[3-хлор-5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-1-[4-[2-[4-[3-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-этилфенокси]этил]пиперазин-1-ил]циклопропанкарбоксамида гидрохлорида (0,005 г, $5,8 \times 10^{-2}$ ммоль, выход 10,6%). МС (ИЭР) m/z 866,7 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,81 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 10,45 (уш с, 1H), 9,22 (д, 1H, $J=1,8$ Гц), 8,76 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,2-7,3 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,57 (т, 1H, $J=1,8$ Гц), 6,36 (уш с, 1H), 4,4-4,5 (м, 2H), 4,34 (уш дд, 1H, $J=4,8$, 11,9 Гц), 3,69 (уш д, 2H, $J=10,8$ Гц), 3,58 (уш дд, 2H, $J=4,4$, 7,7 Гц), 3,22 (к, 2H, $J=9,8$ Гц), 2,5-2,8 (м, 7H), 2,4-2,5 (м, 2H), 2,0-2,1 (м, 1H), 1,8-2,0 (м, 6H), 1,5-1,6 (м, 1H), 1,18 (т, 3H, $J=7,5$ Гц).

Пример 12: 2-(4-(2-(2-Хлор-4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00416] **(3-((2,6-Диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)карбамат** К раствору *трет*-бутил (3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)карбамата (10,00 г, 48,02 ммоль, 1 экв) и 3-бромпиперидин-2,6-диола (9,22 г, 48,02 ммоль, 1 экв) в ДМФ (100 мл) добавляли бикарбонат натрия (4,03 г, 48,02 ммоль, 1 экв). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч, затем фильтровали. Фильтрат очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (25-55% ацетонитрила в воде+0,225% муравьиной кислоты, 30 мин) с получением *трет*-бутил (3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)карбамата (6,04 г, 18,91 ммоль, выход 39,4%) в виде зеленого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,76 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 6,92 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,78 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,76-2,59 (м, 2H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H).

[00417] **3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион.** К раствору *трет*-бутил 3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)карбамата (6,04 г, 18,91 ммоль, 1 экв) в ДХМ (50 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (28,37 мл, 6 экв), и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха. 3-((3-Аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (4,50 г, 17,60 ммоль, выход 93,1%) выделяли в виде светло-зеленого твердого вещества и использовали на следующем этапе без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,81 (с, 1H), 10,12 (с, 3H), 7,16 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,70-6,68 (м, 1H), 6,64-6,63 (м, 1H), 6,55-6,53 (м, 1H), 4,36-4,32 (м, 1H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,67-2,56 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,95-1,86 (м, 1H).

[00418] ***трет*-Бутил 4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-карбоксилат.** К раствору 2-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (1,05 г, 4,30 ммоль, 1,1 экв), НАТУ (1,78 г, 4,69 ммоль, 1,2 экв) и ДИПЭА (1,26 г, 9,78 ммоль, 2,5 экв) в ДМФ (10 мл) добавляли 3-(3-аминоанилино)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (1,00 г, 3,91 ммоль, 1 экв) при 0 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 10 часов. К смеси добавляли воду (60 мл), и полученную суспензию экстрагировали EtOAc (40 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл × 5), сушили, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-карбоксилата (1,37 г, 3,08 ммоль, выход 78,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,78 (с, 1H), 9,84 (уш, 1H), 7,01 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,82 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,92 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,63-3,33 (м, 10H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 1H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).

[00419] **N-(3-((2,6-Диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид.** К раствору *трет*-бутил 4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-карбоксилата (1,35 г, 3,03 ммоль, 1 экв) в ДХМ (10 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (3,79 мл, 5 экв). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. К суспензии добавляли EtOAc (20 мл), и полученную суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл) и сушили при пониженном давлении с получением N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид гидрохлорида (1,26 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,82 (с, 1H), 10,67 (с, 1H), 10,01 (уш, 1H), 7,05 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,89 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,29-4,26 (м, 3H), 3,73-3,57 (м, 4H), 3,44-3,35 (м, 4H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,61-2,57 (м, 1H), 2,11-2,09 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 1H).

[00420] **1-((3-Хлор-4-гидроксифенил)амино)циклобутанкарбонитрил.** Триметилсилилформонитрил (0,249 г, 2,51 ммоль, 1,20 экв) добавляли по каплям к смеси 4-амино-2-хлорфенола (0,300 г, 2,09 ммоль, 1 экв) и циклобутанона (0,293 г, 4,18 ммоль, 2 экв) в ДХМ (3 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 10 часов. В конце добавления по каплям насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (0,5 мл) смесь

концентрировали до остатка, который очищали колоночной хроматографией (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-((3-хлор-4-гидроксифенил)амино)циклобутанкарбонитрила (0,320 г, 1,44 ммоль, выход 68,8%) в виде красного твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 223,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 9,34 (с, 1H), 6,84 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,47-6,40 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 2,72-2,61 (м, 2H), 2,29 (уш д, $J=10,5$ Гц, 2H), 2,12-2,00 (м, 2H).

[00421]

4-(5-(3-Хлор-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. Тиокарбонилдихлорид (0,108 г, 0,943 ммоль, 1 экв) по каплям добавляли к смеси 1-((3-хлор-4-гидроксифенил)амино)циклобутанкарбонитрила (0,210 г, 0,943 ммоль, 1 экв) и 4-амино-2-(трифторметил)бензонитрила (0,176 г, 0,943 ммоль, 1 экв) в ДМА (3 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов, затем разбавляли MeOH (0,6 мл) и водным раствором HCl (2M, 0,4 мл) и перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (10 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл $\times$ 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Материал очищали препаративной ТСХ с последующей флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-(5-(3-хлор-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-

(трифторметил)бензонитрила (0,208 г, 0,460 ммоль, выход 48,8%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 451,9 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,76 (с, 1H), 8,37 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,09-7,97 (м, 1H), 7,42 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 2,64-2,55 (м, 2H), 2,47-2,37 (м, 2H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H).

[00422]

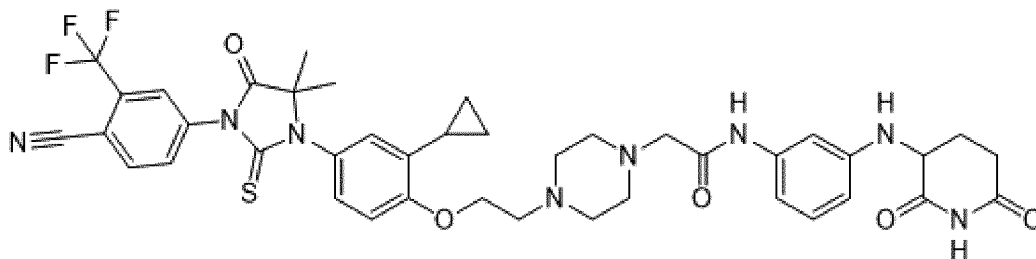
4-(5-(4-(2-Бромэтокси)-3-хлорфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К смеси 4-(5-(3-хлор-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-

(трифторметил)бензонитрила (0,200 г, 0,44 ммоль, 1 экв) в ацетонитриле (7 мл) добавляли карбонат калия (0,245 г, 1,77 ммоль, 4 экв.) и 1,2-дибромэтан (0,416 г, 2,21 ммоль, 5 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, затем концентрировали и выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл $\times$ 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением

4-(5-(4-(2-бромэтокси)-3-хлорфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,170 г, 0,285 ммоль, выход 64,4%) в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР) m/z 558,1 559,1 $[M+1, M+2]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,01-7,95 (м, 2H), 7,84 (дд, $J=1,9, 8,2$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=2,5, 8,7$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,44 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,75 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,74-2,64 (м, 2H), 2,61-2,50 (м, 2H), 2,33-2,17 (м, 1H), 1,74-1,67 (м, 1H).

[00423] **2-(4-(2-(2-Хлор-4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** К раствору 4-(5-(4-(2-бромэтоксид)-3-хлорфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,161 г, 0,288 ммоль, 1,1 экв) и N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)ацетамид гидрохлорида (0,100 г, 0,262 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (0,169 г, 1,310 ммоль, 5 экв). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов, затем обрабатывали йодидом калия (0,087 г, 0,524 ммоль, 2 экв) и перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Материал очищали стандартными способами с получением 2-(4-(2-(2-хлор-4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,046 г, 0,052 ммоль, выход 20,0%). МС (ИЭР) m/z 823,4 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,46-10,03 (м, 1H), 8,39 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,10-7,97 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,84 (уш д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,50-6,38 (м, 1H), 4,60 (уш с, 2H), 4,31-4,22 (м, 1H), 3,93 (уш с, 13H), 2,82-2,68 (м, 1H), 2,62 (уш с, 2H), 2,43 (уш д, $J=10,3$ Гц, 3H), 2,15-2,05 (м 1H), 2,02-1,83 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 1H).

Пример 13: 2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00424] **трет-Бутил 4-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К смеси трет-бутил 4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-карбоксилата (5,71 г, 22,94 ммоль, 1 экв) и 2-бром-4-нитрофенола (5,00 г, 22,94 ммоль, 1 экв) в ацетонитриле (50 мл) добавили карбонат калия (15,85 г, 114,68 ммоль, 5 экв). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл $\times$ 1). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл $\times$ 3) и рассолом (10 мл $\times$ 1), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. **трет-Бутил 4-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат** (8,22 г, 19,10 ммоль, выход 83,3%) получали в виде желтого твердого вещества и использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 432,0 $[M+3]^+$.

[00425] **трет-Бутил 4-(2-(4-амино-2-бромфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К трет-бутил-4-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат

(6,00 г, 13,94 ммоль, 1 экв) в MeOH (60 мл) добавляли цинк (4,56 г, 69,72 ммоль, 5 экв.) и хлорид аммония (14,92 г, 278,88 ммоль, 20 экв). Смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч, затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (5% -35% ацетонитрила+0,225% муравьиной кислоты в воде). Собранные фракции концентрировали для удаления большей части ацетонитрила и обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия для доведения pH до 7. Водную фазу экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл × 1), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. *трет*-Бутил-4-(2-(4-амино-2-бромфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (3,02 г, 7,55 ммоль, выход 54,2%) получали в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 400,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,90 (уш с, 2H), 3,97 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,29 (уш с, 4H), 2,67 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,47-2,41 (м, 4H), 1,39 (с, 9H)

[00426] ***трет*-Бутил 4-(2-(2-бром-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К *трет*-бутил 4-(2-(4-амино-2-бромфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилату (1,90 г, 4,13 ммоль, 1 экв) в ДИПЭА (15 мл) добавляли метил 2-бром-2-метилпропаноат (2,24 г, 12,39 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл × 1), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30-60% EtOAc в петролейном эфире). *трет*-Бутил-4-(2-(2-бром-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (1,90 г, 3,80 ммоль, выход 92,0%) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,75-6,66 (м, 1H), 6,36 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 5,83-5,78 (м, 1H), 5,81 (с, 1H), 3,99 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,29 (уш с, 4H), 2,72-2,65 (м, 2H), 2,46-2,39 (м, 4H), 1,41-1,37 (м, 15H).

[00427] ***трет*-Бутил 4-(2-(2-циклопропил-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К смеси *трет*-бутил 4-(2-(2-бром-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,300 г, 0,599 ммоль, 1 экв) и 2-циклопропил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,201 г, 1,200 ммоль, 2 экв) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли фосфат калия (0,636 г, 3,000 ммоль, 5 экв) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,088 г, 0,120 ммоль, 0,2 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (50% EtOAc в петролейном эфире) с последующей очисткой полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-40% ацетонитрила+0,225% муравьиной кислоты в воде, 10 мин).

Затем собранные фракции концентрировали для удаления большей части ацетонитрила и лиофилизировали. *трет*-Бутил-4-(2-(2-циклопропил-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (0,108 г, 0,234 ммоль, выход 39,0%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 462,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,15 (с, 1H), 6,68 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,16 (дд, $J=2,8$, 8,6 Гц, 1H), 5,95 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,37 (уш с, 1H), 3,96 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,38 (уш с, 4H), 2,69 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,47-2,40 (м, 4H), 2,12-2,00 (м, 1H), 1,45-1,31 (м, 15H), 0,90-0,75 (м, 1H), 0,79 (с, 1H), 0,50-0,36 (м, 1H), 0,50 (с, 1H).

[00428] ***трет*-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К смеси *трет*-бутил 4-(2-(2-циклопропил 4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,108 г, 0,234 ммоль, 1 экв) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (0,160 г, 0,702 ммоль, 3 экв) в EtOAc (1 мл) добавляли ТЭА (0,118 г, 1,170 ммоль, 5 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ТСХ (66,7% EtOAc в петролейном эфире). *трет*-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (0,090 г, 0,137 ммоль, выход 58,5%) получали в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 658,1 $[M+1]^+$.

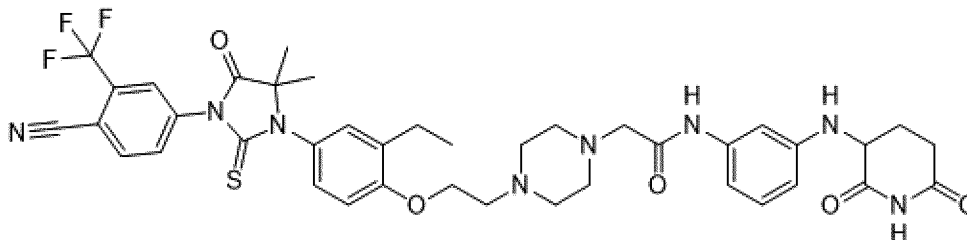
[00429] **4-(3-(3- Циклопропил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорид.** К раствору *трет*-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,09 г, 0,1374 ммоль, 1 экв) в EtOAc (2 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 М, 5 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. 4-(3-(3-Циклопропил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,10 г, неочищенный) получали в виде желтого масла и использовали без дальнейшей очистки. МС (ИЭР) m/z 558,1 $[M+1]^+$.

[00430] **2-Хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** К смеси 2-хлоруксусной кислоты (1,39 г, 14,66 ммоль, 1,1 экв), НАТУ (5,57 г, 14,66 ммоль, 1,1 экв) и ДМФ (40 мл), перемешиваемой при 15°C в течение 2 ч, добавляли 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион гидробромид (4,00 г, 13,33 ммоль, 1 экв) и ДИПЭА (5,17 г, 39,98 ммоль, 6,96 мл, 3 экв). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч, разбавляли рассолом (150 мл) и EtOAc (150 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 2). Объединенные органические экстракты концентрировали и полученную суспензию фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой полупрепаративной ВЭЖХ (10-40% ацетонитрила в воде+0,05% HCl, 26 мин) с получением 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (2,60 г, 8,79 ммоль, выход 66,0%) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ м.д. 10,81 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 7,06-7,02 (м, 2H), 6,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 4,36-4,26 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,59 (дт, $J=17,6, 4,0$ Гц, 1H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,91 (кд, $J=12,4, 4,8$ Гц, 1H).

[00431] **2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** К смеси 4-(3-(3-циклопропил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,100 г, 0,168 ммоль, 1 экв) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,060 г, 0,202 ммоль, 1,2 экв) в ДМФ (2 мл) добавляли ДИПЭА (0,109 г, 0,842 ммоль, 5 экв). Смесь перемешивали при 50°C в течение 10 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат очищали стандартными способами с получением 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,079 г, 0,095 ммоль, выход 56,5%). МС (ИЭР) m/z 817,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,38 (уш с, 1H), 8,39 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=1,6, 8,2$ Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 2H), 7,07-7,00 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,86 (уш с, 2H), 6,46 (уш д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,53 (уш с, 2H), 4,25 (уш д дд, $J=4,8, 11,2$ Гц, 1H), 4,09 (уш с, 4H), 3,83 (уш с, 8H), 2,79-2,68 (м, 1H), 2,64-2,51 (м, 2H), 2,29-2,17 (м, 1H), 2,10 (тд, $J=4,4, 8,5$ Гц, 1H), 1,91 (дк, $J=4,8, 12,4$ Гц, 1H), 1,47 (с, 6H), 1,00-0,88 (м, 2H), 0,66-0,54 (м, 2H).

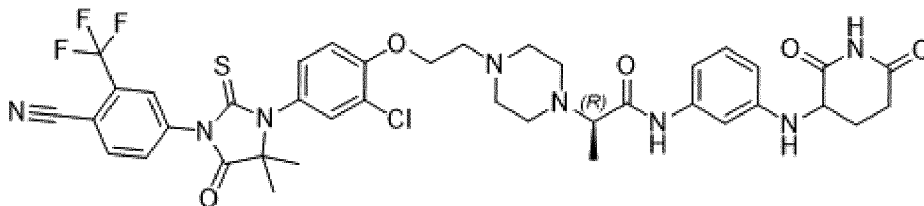
Пример 14: 2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00432] **2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** К смеси 4-(3-(3-этил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,150 г, 0,258 ммоль, 1 экв) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,091 г, 0,309 ммоль, 1,2 экв) в ДМФ (2 мл), (приготовленной, как описано в данном документе), добавляли ДИПЭА (0,167 г, 1,29 ммоль, 5 экв). Смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч, затем отфильтровали. Фильтрат очищали стандартными способами с получением 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-

ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,106 г, 0,131 ммоль, выход 50,8%). МС (ИЭР) m/z 805,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,48 (уш с, 1H), 8,39 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,24-7,11 (м, 3H), 7,09-7,01 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,47 (уш д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,52 (уш с, 2H), 4,26 (уш дд, $J=4,8$, 11,4 Гц, 1H), 4,16 (уш с, 4H), 3,70 (уш с, 8H), 2,80-2,66 (м, 3H), 2,66-2,52 (м, 2H), 2,10 (тд, $J=4,0$, 8,8 Гц, 1H), 1,91 (дк, $J=4,0$, 12,0 Гц, 1H), 1,53-1,47 (м, 1H), 1,50 (с, 5H), 1,17 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Пример 15: (2R)-2-(4-(2-(2-Хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пропанамида гидрохлорид



[00433] **2-(3-хлор-4-гидрокси-анилино)-2-метил-пропаннитрил.** К раствору 4-амино-2-хлорфенола (45 г, 0,31 моль) в ДХМ (450 мл) и ацетоне (225 мл) добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (3,48 г, 16 ммоль) и триметилсилилформонитрил (43,5 г, 440 ммоль) при 10 °С. После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 16 часов, затем концентрировали до получения остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир и EtOAc, 15:1 ~ 7:1), с получением 2-(3-хлор-4-гидрокси-анилино)-2-метил-пропаннитрила (41,5 г, выход 62,8%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,52 (с, 1H), 6,89-6,84 (м, 2H), 6,76-6,73 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 1,54 (с, 6H).

[00434] **4-[3-(3-Хлор-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору 2-(3-хлор-4-гидрокси-анилино)-2-метил-пропаннитрила (14,6 г, 69 ммоль) в ДМА (150 мл) добавляли 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (19,0 г, 83 ммоль) при 20 °С. После перемешивания при 20°С в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH (150 мл) и водным HCl (2 М, 150 мл) при 20°С и перемешивали при 70°С в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 10°С и фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой (200 мл) и сушили с получением 4-[3-(3-хлор-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрила (20,0 г, выход 65,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,72 (с, 1H), 8,38 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=1,6$ Гц, 8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 2H), 1,49 (с, 6H).

[00435] **трет-Бутил 4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** трет-Бутил 4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-карбоксилат (0,424 г, 1,705 ммоль, 1,5 экв) растворяли в ДМФ (8,42 мл, 0,135 моль). Добавляли карбонат цезия (0,556 г, 1,705 ммоль,

1,5 экв) и 4-(3-(3-хлор-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил) бензонитрил (0,500 г, 1,137 ммоль, 1 экв) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 18 часов. Реакцию гасили водой, разбавляли EtOAc, и органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ), и чистые фракции объединяли и концентрировали с получением *трет*-бутил-4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,792 г, 1,075 ммоль, выход 95,0%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 652,2 $[M]^+$.

[00436] **4-(3-(3-Хлор-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорид.** *трет*-Бутил 4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (0,701 г, 1,075 ммоль, 1 экв) суспендировали в ДХМ (4,75 мл, 0,226 М) и обрабатывали раствором HCl в диоксане (4,03 мл, 16,13 ммоль, 15 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали с получением 4-(3-(3-хлор-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,633 г, 1,076 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 552,2 $[M]^+$.

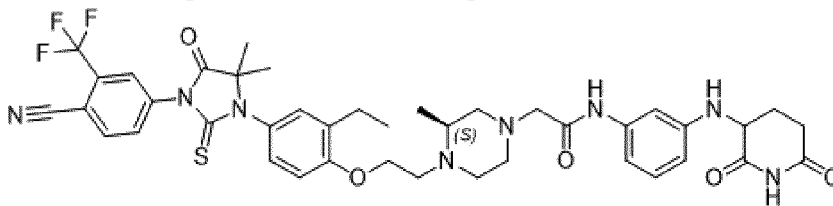
[00437] **(R)-Метил 2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропаноат.** (S)-Метил 2-хлорпропаноат (0,044 мл, 0,408 ммоль, 1,2 экв) добавляли к перемешиваемой смеси 4-(3-(3-хлор-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,200 г, 0,340 ммоль, 1 экв), ТГФ (2,90 мл, 0,117 М) и ТЭА (0,189 мл, 1,359 ммоль, 4 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 ч при 80 °C. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-40% EtOAc в гексанах) с получением (R)-метил 2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропаноата (0,105 г, 0,165 ммоль, выход 48,4%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 638,2 $[M]^+$.

[00438] **(R)-2-(4-(2-(2-Хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропаноиновая кислота.** (R)-Метил 2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропаноат (0,105 г, 0,165 ммоль, 1 экв) суспендировали в смеси 3:1 ТГФ (1,592 мл) и воды (0,531 мл) (0,078 моль), обрабатывали гидроксидом лития (0,041 г, 1,715 ммоль, 10,42 экв) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, и pH доводили до ~ 3 с помощью 6 М водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали

EtOAc, и экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (R)-2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил) фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропановой кислоты (0,120 г, 0,133 ммоль, выход 81,0%) в виде бежевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 624,2 $[M]^+$.

[00439] **(2R)-2-(4-(2-(2-Хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пропанамида гидрохлорид.** (R)-2-(4-(2-(2-Хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)пропановую кислоту (0,103 г, 0,165 ммоль, 1 экв) объединяли с 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион трифторацетатной солью (0,055 г, 0,165 ммоль, 1 экв), НАТУ (0,069 г, 0,182 ммоль, 1,1 экв), ДИПЭА (0,115 мл, 0,660 ммоль, 4 экв) и ДМФ (0,825 мл, 0,2 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 и гасили водой, и разбавляли EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, и остаток очищали стандартными способами с получением (2R)-2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пропанамида гидрохлорид (0,041 г, 0,049 ммоль, выход 29,9%). МС (ИЭР) m/z 825,2 $[M]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,79 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,40 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=1,71$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=1,59, 8,31$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=1,16$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=0,98$ Гц, 2H), 6,99-7,05 (м, 2H), 6,84 (уш.д, $J=7,95$ Гц, 1H), 6,43 (дд, $J=1,28, 8,13$ Гц, 1H), 4,51 (уш с, 2H), 4,26 (уш дд, $J=4,71, 11,55$ Гц, 1H), 3,40 (уш с, 4H), 3,14-3,34 (м, 8H), 2,74 (уш ддд, $J=5,62, 11,98, 17,85$ Гц, 1H), 2,55-2,63 (м, 1H), 2,08-2,13 (м, 1H), 1,90 (уш дк, $J=4,65, 12,19$ Гц, 1H), 1,51 (с, 6H), 1,35 (уш с, 3H).

Пример 16: 2-((S) 4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



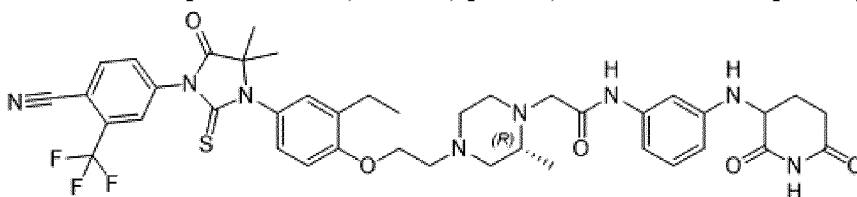
[00440] **трет-Бутил (S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.** 4-(3-(4-(2-Бромэтоксид)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,09 г, 0,167 ммоль) (полученный как описано в данном документе), (S)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,040 г, 0,200 ммоль) и ДИПЭА (0,073 мл, 0,416 ммоль) объединяли в ДМФ (1,25 мл) и смесь нагревали до 70°C в герметичном сосуде. Через 16 ч раствор

концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-90% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил (S)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,084 г, 0,127 ммоль, выход 69,0%). МС (ИЭР) m/z 660 $[M+1]^+$.

[00441] (S)-4-(3-(3-Этил-4-(2-(2-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила дигидрохлорид. (S)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,084 г, 0,13 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл). К раствору добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (0,637 мл, 2,55 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в герметичном сосуде. Через 45 минут раствор концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-4-(3-(3-этил-4-(2-(2-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил дигидрохлорида в виде белого твердого вещества (0,085 г, 0,13 ммоль, выход 106%). МС (ИЭР) m/z 560 $[M+1]^+$.

[00442] 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. К смеси (S)-4-(3-(3-этил-4-(2-(2-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил дигидрохлорида (0,086 г, 0,136 ммоль) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,040 г, 0,136 ммоль) в ДМФ (0,340 мл) добавляли ДИПЭА (0,071 мл, 0,408 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 45 °С. Через 3 часа раствор разбавляли ДМСО и очищали стандартными способами с получением указанного в заголовке соединения (0,073 г, 0,076 ммоль, выход 56,0%). МС (ИЭР) m/z 819,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,77 (с, 1 H), 9,37 (с, 1 H), 8,38 (д, $J=8,19$ Гц, 1 H), 8,29 (с, 1 H), 8,15 (с, 1 H), 8,07 (дд, $J=8,25, 1,65$ Гц, 1 H), 7,08-7,18 (м, 3 H), 6,96-7,03 (м, 2 H), 6,80 (уш. д, $J=7,95$ Гц, 1 H), 6,36-6,42 (м, 1 H), 5,88 (д, $J=7,82$ Гц, 1 H), 4,26 (уш. с, 1 H), 4,12 (уш. т, $J=5,14$ Гц, 2 H), 3,33 (уш. дд., $J=2,45, 1,59$ Гц, 4 H), 3,00-3,22 (м, 4 H), 2,92 (уш. д, $J=11,62$ Гц, 1 H), 2,53-2,78 (м, 10 H), 2,25-2,46 (м, 1 H), 1,99-2,14 (м, 2 H), 1,89 (тд, $J=12,07, 7,64$ Гц, 1 H), 1,49 (с, 6 H), 1,24 (уш. с, 2 H), 1,16 (т, $J=7,46$ Гц, 3 H), 1,06 (д, $J=6,11$ Гц, 3 H), 0,95 (д, $J=6,60$ Гц, 1 H), 0,80-0,90 (м, 2 H).

Пример 17: 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00443] **(R)-трет-Бутил-4-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.** К раствору 2-бром-1-(2-бромэтокси)-4-нитробензола (9,00 г, 27,70 ммоль, 1 экв) (полученного, как описано в данном документе) и (R)-трет-бутил 2-метилпиперазин-1-карбоксилата (5,55 г, 27,70 ммоль, 1 экв) в ДМФ (70 мл) добавляли ДИПЭА (7,16 г, 55,39 ммоль, 2 экв). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч, затем разбавляли водой (300 мл) и EtOAc (200 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл × 4), сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением (R)-трет-бутил-4-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (10,97 г, 24,69 ммоль, выход 89,1%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,47 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,27-4,21 (м, 3H), 3,82 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,08 (тд, J=12,4, 3,2 Гц, 1H), 2,91-2,85 (м, 3H), 2,75 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,39 (дд, J=10,8, 3,6 Гц, 1H), 2,20 (тд, J=12,0, 3,6 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,22 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[00444] **(R)-трет-Бутил-2-метил-4-(2-(4-нитро-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** Смесь (R)-трет-бутил-4-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (10,96 г, 24,67 ммоль, 1 экв), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (7,60 г, 49,33 ммоль, 2 экв), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,90 г, 1,23 ммоль, 0,05 экв), фосфата калия (15,71 г, 74,00 ммоль, 3 экв), диоксана (100 мл) и воды (50 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 12 часов. К смеси добавляли рассол (100 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением (R)-трет-бутил 2-метил-4-(2-(4-нитро-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (9,62 г, 24,57 ммоль, выход 99,6%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,01-6,92 (м, 2H), 5,91 (дд, J=17,6, 0,8 Гц, 1H), 5,43 (дд, J=11,2, 0,8 Гц, 1H), 4,23-4,20 (м, 3H), 3,82 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,09 (тд, J=12,8, 3,6 Гц, 1H), 2,85-2,81 (м, 3H), 2,69 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,35 (дд, J=11,2, 4,0 Гц, 1H), 2,16 (тд, J=11,6, 3,6 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,22 (д, J=6,8 Гц, 3H).

[00445] **(R)-трет-Бутил-4-(2-(4-амино-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.** Смесь (R)-трет-бутил-2-метил-4-(2-(4-нитро-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (11,60 г, 29,63 ммоль, 1 экв), палладия на активированном угле (1,00 г, чистота 10%) и MeOH (120 мл) перемешивали при 30°C в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) в течение 12 часов. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт (R)-трет-бутил 4-(2-(4-амино-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (10,75 г, 29,57 ммоль, выход 99,8%) выделяли в виде коричневого масла и использовали на следующем этапе без

дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6,68 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 4,21-4,20 (м, 1H), 4,01 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,81 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,10 (тд, $J=12,8$, 3,2 Гц, 1H), 2,87 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,79-2,68 (м, 3H), 2,57 (к, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,31 (дд, $J=11,2$, 3,6 Гц, 1H), 2,12 (тд, $J=12,0$, 3,2 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,23 (с, 3H), 1,17 (т, $J=7,6$ Гц, 1H).

[00446]

(R)-*трет*-Бутил-4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат. Смесь (R)-*трет*-бутил 4-(2-(4-амино-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (5,00 г, 13,76 ммоль, 1 экв), сульфата магния (4,140 г, 34,39 ммоль, 2,5 экв) и 2-гидрокси-2-метилпропаннитрила (13,98 г, 164,27 ммоль, 15,00 мл, 11,94 экв) перемешивали при 60°C в течение 12 часов. К смеси добавляли воду (60 мл) и EtOAc (40 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл $\times$ 4), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт (R)-*трет*-бутил-4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (5,92 г, неочищенный), выделенный в виде желтого масла, использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 431,3 $[\text{M}+1]^+$.

[00447]

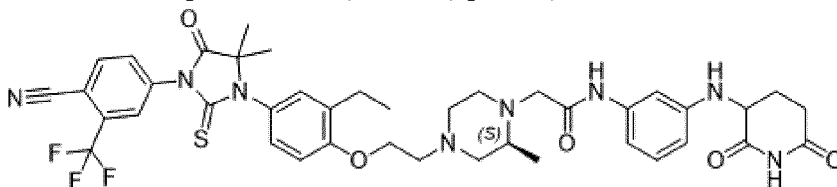
(R)-4-(3-(3-Этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. Смесь (R)-*трет*-бутил 4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (5,92 г, 13,75 ммоль, 1 экв), 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (3,14 г, 13,75 ммоль, 1 экв) и ДМФ (50 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. К смеси добавляли раствор HCl в MeOH (4 M, 17,19 мл, 5 экв) и реакцию перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся раствор очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-45% ацетонитрила в воде+0,05% HCl, 29 мин). Собранные фракции концентрировали для удаления большей части органических летучих веществ. К водному раствору добавляли бикарбонат натрия, чтобы довести pH до 8. Водный слой экстрагировали EtOAc (200 мл $\times$ 2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (200 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением (R)-4-(3-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (3,71 г, 6,560 ммоль, выход 47,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 560,1 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,99-7,96 (м, 2H), 7,85 (дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 2H), 6,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,16 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,07-3,03 (м, 1H), 2,98-2,90 (м, 3H), 2,87 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,68 (к, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,32-2,28 (м, 1H), 1,96 (т, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,57 (с, 6H), 1,22 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,12 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

[00448]

2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид. Смесь (R)-4-(3-(3-

этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (3,50 г, 6,25 ммоль, 1 экв), 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (2,07 г, 7,00 ммоль, 1,12 экв), ДИПЭА (2,02 г, 15,63 ммоль, 2,72 мл, 2,5 экв) и ДМФ (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 8 часов. Раствор фильтровали, и фильтрат очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (2,61 г, 3,03 ммоль, выход 48,5%). МС (ИЭР) m/z 819,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,78 (с, 1H), 10,37 (уш, 1H), 8,38 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,08-8,06 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 3H), 7,05-7,00 (м, 2H), 6,86 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,50 (уш, 2H), 4,27 (дд, $J=11,2, 5,6$ Гц, 1H), 4,14-3,84 (м, 5H), 3,49-3,20 (м, 6H), 2,75-2,57 (м, 4H), 2,12-2,06 (м, 1H), 1,90 (кд, $J=12,4, 4,8$ Гц, 1H), 1,49 (с, 6H), 1,32 (уш, 3H), 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 18: 2-((S) 4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид

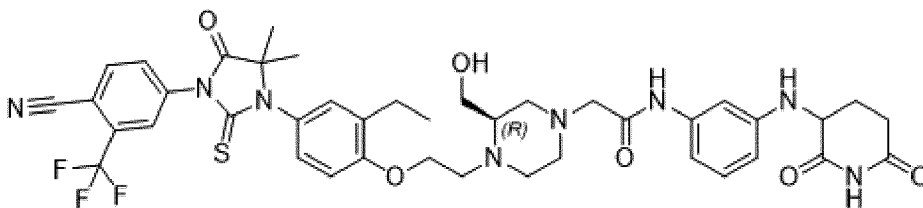


[00449] **трет-Бутил (S)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.** 4-(3-(4-(2-Бомэтокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,100 г, 0,185 ммоль), (S)-трет-бутил 2-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,044 г, 0,222 ммоль) и ДИПЭА (0,081 мл, 0,463 ммоль) объединяли в ДМФ (1,5 мл), и смесь нагревали до 70°C в сцинтилляционном сосуде с завинчивающейся крышкой. Через 16 ч раствор концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,087 г, 0,132 ммоль, выход 71%). МС (ИЭР) m/z 660 $[M+1]^+$.

[00450] **(S)-4-(3-(3-Этил-4-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил дигидрохлорид.** (S)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,087 г, 0,132 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл). К раствору добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (0,659 мл, 2,64 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в сцинтилляционном сосуде с завинчивающейся крышкой. Через 45 минут раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,085 г, 0,134 ммоль, выход 102%). МС (ИЭР) m/z 560 $[M+1]^+$.

[00451] **2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** Во флакон объемом 1 драм, содержащий (S)-4-(3-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил дигидрохлорид (0,085 г, 0,134 ммоль) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,040 г, 0,134 ммоль) добавляли ДМФ (0,336 мл), а затем ДИПЭА (0,070 мл, 0,403 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 45 °С, затем, через 45 мин, до 60 °С. Через 16 ч раствор разбавляли ДМСО и очищали стандартными способами с получением указанного в заголовке соединения (0,084 г, 0,088 ммоль, выход 65,0%). МС (ИЭР) m/z 819,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,77 (с, 1 H), 9,36 (с, 1 H), 8,38 (д, $J=8,19$ Гц, 1 H), 8,27-8,31 (м, 1 H), 8,16 (с, 1 H), 8,07 (д, $J=7,74$ Гц, 1 H), 7,06-7,20 (м, 3 H), 6,97-7,03 (м, 2 H), 6,80 (уш д, $J=8,31$ Гц, 1 H), 6,39 (д, $J=8,52$ Гц, 1 H), 5,88 (д, $J=7,70$ Гц, 1 H), 4,27 (уш с, 1 H), 4,16 (уш т, $J=5,26$ Гц, 2 H), 3,16-3,30 (м, 2 H), 3,00 (уш д, $J=16,02$ Гц, 2 H), 2,67-2,88 (м, 6 H), 2,53-2,66 (м, 5 H), 2,27-2,46 (м, 1 H), 1,99-2,19 (м, 2 H), 1,90 (уш с, 1 H), 1,49 (с, 6 H), 1,24 (уш с, 1 H), 1,16 (т, $J=7,46$ Гц, 3 H), 0,93-1,06 (м, 3 H), 0,85 (уш д, $J=10,76$ Гц, 1 H); МС(ИЭР) m/z 819 $[M+1]^+$.

Пример 19: 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида Формиат



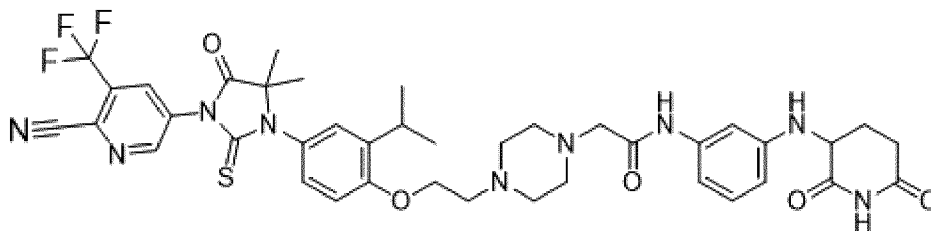
[00452] **трет-Бутил (R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат.** 4-(3-(4-(2-Бомэтоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,095 г, 0,176 ммоль), (R)-трет-бутил (гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (0,046 г, 0,211 ммоль) и ДИПЭА (0,077 мл, 0,439 ммоль) объединяли в ДМФ (1,25 мл), и смесь нагревали до 70 °С в сцинтилляционном сосуде с завинчивающейся крышкой. Через 16 ч раствор концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,063 г, 0,093 ммоль, выход 53,0%). МС (ИЭР) m/z 676 $[M+1]^+$.

[00453] **(R)-4-(3-(3-Этил-4-(2-(2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил дигидрохлорид.** (R)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-

этилфенокси)этил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (0,063 г, 0,093 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл) и к раствору добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (0,466 мл, 1,865 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды. Через 90 мин раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли (0,065 г, 0,095 ммоль, количественный выход). МС (ИЭР) m/z 576 $[M+1]^+$.

[00454] **2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида формиат. (R)-4-(3-(3-Этил-4-(2-(2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил дигидрохлорид** (0,068 г, 0,105 ммоль) и ДИПЭА (0,092 мл, 0,524 ммоль) объединяли в ДМФ (0,262 мл). Затем к раствору добавляли 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,031 г, 0,105 ммоль), и смесь нагревали до 45°C в скитилляционном флаконе с завинчивающейся крышкой. Через 3 часа раствор разбавляли ДМСО (1 мл) и очищали стандартными способами с получением указанного в заголовке соединения (0,033 г, 0,034 ммоль, выход 32,3%). МС (ИЭР) m/z 835,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,78 (с, 1 H), 9,36 (с, 1 H), 8,38 (д, $J=8,19$ Гц, 1 H), 8,29 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H), 8,07 (дд, $J=8,25, 1,65$ Гц, 1 H), 7,07-7,17 (м, 3 H), 6,96-7,03 (м, 2 H), 6,81 (д, $J=7,95$ Гц, 1 H), 6,39 (дд, $J=8,13, 1,53$ Гц, 1 H), 5,87 (д, $J=7,82$ Гц, 1 H), 4,43-4,63 (м, 1 H), 4,20-4,30 (м, 1 H), 4,12 (уш т, $J=5,38$ Гц, 2 H), 3,68 (уш дд, $J=10,64, 3,91$ Гц, 1 H), 3,39-3,54 (м, 2 H), 3,11-3,26 (м, 2 H), 3,06 (с, 2 H), 2,94 (уш дд, $J=11,19, 4,10$ Гц, 1 H), 2,56-2,84 (м, 9 H), 2,30-2,47 (м, 2 H), 2,21 (уш т, $J=9,41$ Гц, 1 H), 2,02-2,15 (м, 1 H), 1,88 (уш дд, $J=12,29, 4,34$ Гц, 1 H), 1,49 (с, 6 H), 1,24 (уш с, 1 H), 1,16 (т, $J=7,52$ Гц, 3 H), 0,95 (д, $J=6,60$ Гц, 1 H), 0,81-0,89 (м, 1 H).

Пример 20: 2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00455] **2-((3-Бром-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил.** К раствору 4-амино-2-бромфенола (5,00 г, 26,6 ммоль) в ДХМ (177 мл) и ацетоне (89 мл) добавляли триметилсилилцианид (4,66 мл, 37,2 ммоль) и триметилсилилтрифторметилсульфонат (0,241 мл, 1,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 h и концентрировали для удаления растворителя. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением 2-((3-бром-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрила (4,56 г, 17,9 ммоль, выход 67,2%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 256,2 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,55-9,66 (м, 1 H), 7,05 (д, $J=2,69$ Гц, 1 H), 6,83-6,87 (м, 1 H), 6,77-6,81 (м, 1 H), 5,51 (с, 1 H), 1,55 (с, 6 H).

[00456]

5-(3-(3-Бром-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. 2-((3-Бром-4-

гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил (1 г, 3,92 ммоль) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрил (0,898 г, 3,92 ммоль) объединяли в ДМА (13,07 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли MeOH (5 мл) и 3,0 Н водный раствор HCl, и реакционную смесь нагревали при 70°C течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением 5-(3-(3-бром-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (1,2 г, 2,40 ммоль, выход 61,4%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 484,0 $[\text{M}+1]^+$.

[00457] *трет*-Бутил **4-(2-(2-бром-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-**

ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат. 5-(3-(3-Бром-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (1,20 г, 2,47 ммоль), трет-бутил 4-(2-бромэтил)пиперазин-1-карбоксилат (0,725 г, 2,47 ммоль), йодид натрия (0,371 г, 2,47 ммоль) и карбонат цезия (1,611 г, 4,95 ммоль) объединяли в ДМФ (12,36 мл) и нагревали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом (3х) и объединенные экстракты высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-15% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил 4-(2-(2-бром 4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (1,31 г, 1,60 ммоль, выход 64,6%) в виде желтого порошка. МС (ИЭР) m/z 697,8 $[\text{M}+1]^+$.

[00458] *трет*-Бутил **4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-**

диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь трет-бутил 4-(2-(2-бром-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,250 г, 0,358 ммоль), [(2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(Н, Н-диметиламино)-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] **палладий(II) метансульфонат** (0,088 г, 0,108 ммоль) и 2-(2-дициклогексилфосфанилфенил)- $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^3, \text{N}^3$ -тетраметил-бензол-1,3-диамин (0,047 г, 0,108 ммоль) продували азотом, суспендировали в толуоле (1,434 мл) и продували аргоном. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане в течение 10 минут, после чего по каплям добавляли раствор бромида изопропилцинка (II) в ТГФ (1,075 мл, 0,538 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 20 минут, затем нагревали до комнатной температуры. Через 2 часа

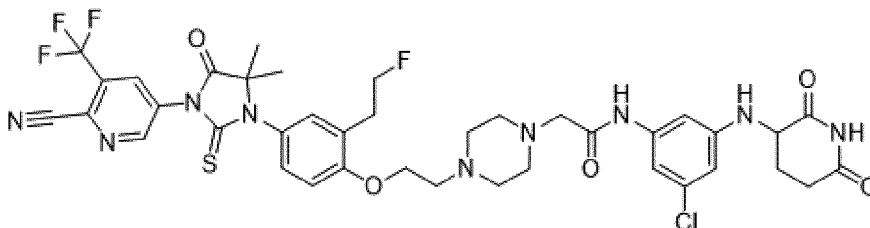
добавляли дополнительно 1,5 экв. бромида изопропилцинка, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, что приводило к полной конверсии через 5 ч. Добавляли 1,0 М водный раствор HCl (1 мл), а затем EtOAc (60 мл). Органический слой промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 × 50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением темно-янтарного масла, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0,7-1,5% MeOH в ДХМ с 0,2% триэтиламина) с получением трет-бутил-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,190 г, 0,224 ммоль, выход 62,6%), загрязненный некоторым количеством лиганда окисленного 2-(2-дициклогексилфосфанилфенил)-N¹,N¹,N³,N³-тетраметил-бензол-1,3-диамина. МС (ИЭР) m/z 661,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,14-9,04 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,09-7,04 (м, 2H), 6,88-6,79 (м, 1H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,49-3,44 (м, 4H), 3,38-3,28 (м, 1H), 2,89 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,57 (уш с, 4H), 1,59 (с, 6H), 1,47 (с, 9H), 1,24 (д, J=7,0 Гц, 6H).

[00459] **5-(3-(3-Изопропил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила.** К раствору трет-бутил-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,12 г, 0,18 ммоль) в ДХМ (0,908 мл) добавляли ТФУ (0,420 мл, 5,45 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 минут реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), и органический слой промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 × 50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 5-(3-(3-изопропил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (0,094 г, 0,17 ммоль, выход 92,0%) в виде желтого масла. Материал использовали далее без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 561,2 [M+1]⁺.

[00460] **2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** Смесь 5-(3-(3-изопропил-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (0,098 г, 0,175 ммоль) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,052 г, 0,175 ммоль) в ДМФ (0,438 мл) обрабатывали ДИПЭА (0,122 мл, 0,700 ммоль) и нагревали до 45 °С. Через 18 ч реакционный раствор разбавляли ДМСО до общего объема 2 мл, фильтровали и очищали стандартными способами с получением 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид (0,057 г, 0,069 ммоль, 40,0%). МС (ИЭР) m/z 820,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,37-10,18 (м, 1H), 9,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,83 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 3H), 7,08-7,02 (м, 1H), 7,00-6,96 (м,

1H), 6,88-6,82 (м, 1H), 6,46 (дд, J=1,9, 8,1 Гц, 1H), 4,55-4,45 (м, 3H), 4,31-4,22 (м, 3H), 4,06-3,55 (м, 10H), 3,40-3,31 (м, 1H), 2,79-2,60 (м, 2H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,99-1,84 (м, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 21: N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид



[00461] **2-(2-(Бензилокси)-5-нитрофенил)этан-1-ол.** 1-(Бензилокси)-4-нитро-2-винилбензол (3,12 г, 12,22 ммоль) растворяли в ТГФ (61,1 мл), помещали в атмосферу азота и охлаждали до 0°C перед добавлением 9-боробицикло[3.3.1]нонана (26,9 мл, 13,44 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь охлаждали до 0°C перед добавлением NaOH (2,69 мл, 13,44 ммоль) и пероксида водорода (1,37 мл, 13,44 ммоль). Ледяную баню убирали. Через 1 ч реакционную смесь распределяли между EtOAc и 1,0 Н водным раствором HCl. Органический слой промывали рассолом, и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и конденсировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-80% EtOAc в гексанах) с получением 2-(2-(бензилокси)-5-нитрофенил)этан-1-ола (1,33 г, 4,87 ммоль, выход 39,8%). В виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 274,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,10-8,16 (м, 2 H) 7,47-7,52 (м, 2 H) 7,40-7,45 (м, 2 H) 7,33-7,39 (м, 1 H) 7,27 (д, J=8,93 Гц, 1 H) 5,30 (с, 2 H) 4,69 (т, J=5,26 Гц, 1 H) 3,61-3,70 (м, 2 H) 2,84 (т, J=6,60 Гц, 2 H).

[00462] **1-(Бензилокси)-2-(2-фторэтил)-4-нитробензол.** 2-(2-(Бензилокси)-5-нитрофенил)EtOH (1,16 г, 4,24 ммоль) растворяли в ДХМ (21,22 мл), помещали в атмосферу азота и охлаждают до 0°C перед добавлением по каплям 1,0 М раствора трифторида диэтиламиносеры (DAST, 8,49 мл, 8,49 ммоль) в ДХМ. Через 30 мин реакционную смесь выливали в ледяную воду, перемешивали в течение 2 мин и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гексанах) с получением 1-(бензилокси)-2-(2-фторэтил)-4-нитробензола (0,560 г, 2,03 ммоль, выход 47,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,11-8,19 (м, 2 H) 7,36-7,46 (м, 5 H) 6,96-7,02 (м, 1 H) 5,20 (с, 2 H) 4,58-4,75 (м, 2 H) 3,06-3,21 (м, 2 H).

[00463] **4-Амино-2-(2-фторэтил)фенол.** 1-(Бензилокси)-2-(2-фторэтил)-4-нитробензол (0,560 г, 2,04 ммоль) растворяли в MeOH (20,3 мл), обрабатывали

каталитическим количеством 10% Pd/C. Реакционный сосуд герметично закрывали и продували водородом. Атмосферу водорода в течение реакции поддерживали с помощью баллона. Через 2 часа реакционную смесь дегазировали азотом и удаляли катализатор фильтрованием через целитовую подушку. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-амино-2-(2-фторэтил)фенола (0,316 г, 2,04 ммоль, выход 100%) в виде светло-пурпурного твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 156,2 $[M+1]^+$.

[00464] **2-((3-(2-Фторэтил)-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил.** 4-Амино-2-(2-фторэтил)фенол (0,316 г, 2,04 ммоль) растворяли в ДХМ (10,20 мл) и ацетоне (10,20 мл) и обрабатывали триметилсилилцианидом (0,357 мл, 2,85 ммоль) и триметилсилилтрифторметилсульфонатом (0,018 мл, 0,10 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до масла при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением 2-((3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил (0,209 г, 0,94 ммоль, выход 46,2%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 241,2 $[M+1]^+$.

[00465] **5-(3-(3-(2-Фторэтил)-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил.** 2-((3-(2-Фторэтил)-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил (0,209 г, 0,940 ммоль) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинитрил (0,216 г, 0,94 ммоль) объединяли в ДМА (3,13 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час добавляли 3,0 Н водный раствор HCl (0,628 мл, 1,88 ммоль) и MeOH (0,6 мл), и раствор нагревали до 70 °С. Через 2 часа реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением 5-(3-(3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,193 г, 0,427 ммоль, выход 45,3%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 453,2 $[M+1]^+$.

[00466] **трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокс)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** 5-(3-(3-(2-Фторэтил)-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил (0,180 г, 0,398 ммоль), трет-бутил 4-(2-бромэтил)пиперазин-1-карбоксилат (0,117 г, 0,398 ммоль) и карбонат цезия (0,156 г, 0,477 ммоль) объединяли в ДМФ (2,65 мл) и нагревали при 70 °С. Через 90 мин дополнительно использовали 0,1 экв. трет-бутил-4-(2-бромэтил)пиперазин-1-карбоксилата. Через 30 мин реакционную смесь распределяли между EtOAc и рассолом. Органический слой промывали рассолом, и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и конденсировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил-4-(2-

(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (0,100 г, 0,150 ммоль, выход 37,8%) в виде грязно-белое твердое вещество. МС (ИЭР) m/z 665,3 $[M+1]^+$.

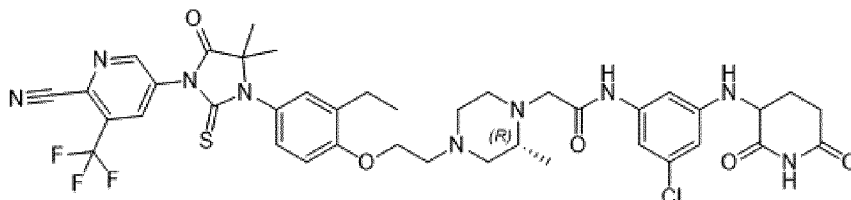
[00467] **5-(3-(3-(2-Фторэтил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил гидрохлорид.** трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (0,100 г, 0,150 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали 4,0 М водным раствором HCl (0,752 мл) в диоксане. После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 мин растворители выпаривали с получением 5-(3-(3-(2-фторэтил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил дигидрохлорид (0,096 г, 0,151 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 565,2 $[M+1]^+$.

[00468] **трет-Бутил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат.** Раствор 5-(3-(3-(2-фторэтил)-4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил дигидрохлорида (0,096 г, 0,151 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) обрабатывали трет-бутил-2-бромацетатом (0,025 мл, 0,166 ммоль) и ДИПЭА (0,105 мл, 0,602 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 минут реакцию распределяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали рассолом и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат (0,101 г, 0,149 ммоль, выход 99,0%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 679,3 $[M+1]^+$.

[00469] **2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота.** К раствору трет-бутил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат (0,101 г, 0,149 ммоль) в ТГФ (0,992 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (0,744 мл, 2,98 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение ночи растворители удаляли при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Для образования белого осадка добавляли диэтиловый эфир. После растирания растворители удаляли и 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты дигидрохлорид (0,104 г, 0,150 ммоль, выход 100%) выделяли в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 623,2 $[M+1]^+$.

[00470] **N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид.** 2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты дигидрохлорид (0,050 г, 0,072 ммоль), 3-((3-амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (0,023 г, 0,079 ммоль), НАТУ (0,041 г, 0,108 ммоль) и ДИПЭА (0,046 г, 0,359 ммоль) объединяли в ДМФ (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 90 мин реакционную смесь разбавляли ДМСО (1 мл), фильтровали и очищали стандартными способами с получением **N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид** (0,020 г, 0,021 ммоль, выход 29,9%). МС (ИЭР) m/z 858,6 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,81 (с, 1 H) 9,20-9,31 (м, 1 H) 8,83 (д, $J=1,96$ Гц, 1 H) 7,15-7,33 (м, 3 H) 6,97 (с, 1 H) 6,89 (уш с, 1 H) 6,48 (с, 1 H) 4,54-4,78 (м, 4 H) 4,26-4,39 (м, 2 H) 3,65-3,83 (м, 6 H) 3,42-3,53 (м, 4 H) 3,00-3,15 (м, 3 H) 2,62-2,82 (м, 2 H) 2,02-2,14 (м, 1 H) 1,84-1,96 (м, 1 H) 1,52 (с, 6 H).

Пример 22: N-(3-Хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид



[00471] **(R)-трет-Бутил 4-(2-(2-этил-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.** К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(4-амино-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (5,00 г, 13,76 ммоль, 1,00 экв) (полученного, как описано в данном документе) и метил 2-бром-2-метилпропаноата (5,04 г, 27,84 ммоль, 3,6 мл, 2,02 экв) добавляли ДИПЭА (17,81 г, 137,79 ммоль, 24 мл, 10,02 экв) одной порцией. Смесь перемешивали при 127°C в атмосфере азота в течение 12 ч, затем разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл $\times$ 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-25% EtOAc в петролейном эфире). Соединение (R)-трет-бутил 4-(2-(2-этил-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (6,40 г, 13,80 ммоль, выход 50,2%) получали в виде темно-коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 464,3 $[M+1]^+$.

[00472] **5-Изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** К раствору 5-амино-3-(трифторметил)пиколинонитрила (10,00 г, 53,44 ммоль, 1,00 экв) в толуоле (100 мл) добавляли тиофосген (9,22 г, 80,16 ммоль, 6 мл, 1,50 экв) одной порцией в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении при 60°C с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-5% EtOAc в петролейном эфире). Соединение 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрил (14,00 г, 61,09 ммоль, выход 57,2%) получали в виде бесцветного масла.

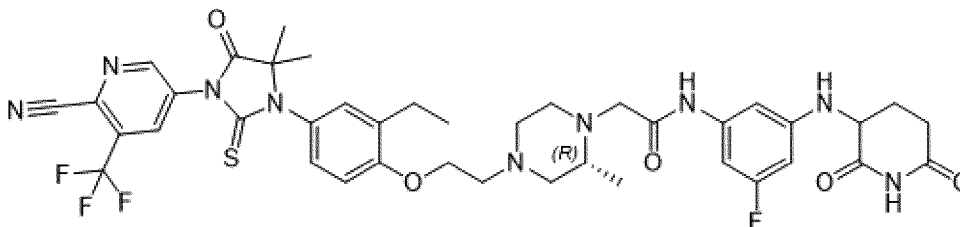
[00473] **(R)-трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.** К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(2-этил-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (8,00 г, 17,26 ммоль, 1,00 экв) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (7,91 г, 34,51 ммоль, 2,00 экв) в EtOAc (20 мл) добавляли ТЭА (10,91 г, 107,77 ммоль, 15 мл, 6,25 экв) одной порцией в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл × 4). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (300 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-20% EtOAc в петролейном эфире). Соединение (R)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (9,500 г, 12,39 ммоль, 71,8% выход, 86,2% чистота) получали в виде темно-коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 661,3 [M+1]⁺.

[00474] **(R)-5-(3-(3-Этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (9,50 г, 14,38 ммоль, 1,00 экв) в ДХМ (10 мл) одной порцией добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (95 мл, 26,43 экв). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, затем обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (250 мл) и бикарбоната натрия в виде твердого вещества, добавляли для доведения pH до 7. Затем смесь экстрагировали ДХМ (50 мл × 5). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ). Соединение (R)-5-(3-(3-Этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (7,100 г, 11,70 ммоль, выход 81,4%, чистота 92,4%) получали в виде темно-красного твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 561,1 [M+1]⁺.

[00475] **N-(3-Хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-**

тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид. К раствору (R)-5-(3-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (3,00 г, 5,35 ммоль, 1,00 экв) и 2-хлор-N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (1,86 г, 5,62 ммоль, 1,05 экв) в ДМФ (30 мл) добавляли ДИПЭА (2,07 г, 16,05 ммоль, 2,80 мл, 3,00 экв) одной порцией. Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере азота в течение 12 ч, после чего охлаждали до 20 °C. К смеси приливали воду (200 мл). Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре сушили при пониженном давлении и очищали стандартными способами с получением N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид (2,73 г, 3,05 ммоль, выход 57,0%). МС (ИЭР) m/z 854,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,42 (уш с, 1H), 9,24 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,50 (уш с, 2H), 4,33 (дд, $J=4,8, 11,5$ Гц, 1H), 4,03 (уш с, 10H), 2,80-2,66 (м, 3H), 2,65-2,52 (м, 2H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,91 (дк, $J=4,7, 12,5$ Гц, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,27 (уш с, 3H), 1,17 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 23: 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамида гидрохлорид



[00476] **5-Фторбензол-1,3-диамин.** К раствору 3-фтор-5-нитроанилина (10,00 г, 64,06 ммоль, 1 экв) в MeOH (200 мл) добавляли Pd/C (10%, 1,00 г) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) при 25 °C в течение 12 часов, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фторбензол-1,3-диамина (6,50 г, 51,53 ммоль, выход 80,4%) в виде коричневого цвета. масло. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,59 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,53-5,50 (м, 2H), 4,96 (м, 4H).

[00477] **3-(3-Амино-5-фтороанилино)пиперидин-2,6-дион.** К раствору 5-фторбензол-1,3-диамина (0,10 г, 0,793 ммоль, 1 экв) в ДМФ (2 мл) добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (0,137 г, 0,713 ммоль, 0,9 экв). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч, затем выливали в ледяную воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл $\times$ 3), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (50% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-

(3-амино-5-фторанилино)пиперидин-2,6-диона (0,067 г, 0,282 ммоль, выход 35,6%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 238,1 $[M+1]^+$.

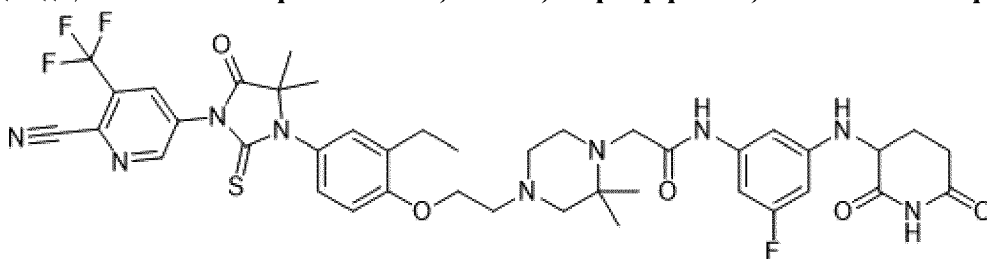
[00478]

2-Хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид. К раствору 3-((3-амино-5-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-диона (18,00 г, 75,88 ммоль, 1 экв) и 2-хлоруксусной кислоты (7,17 г, 75,88 ммоль, 1 экв) в ДМФ (200 мл) добавляли НАТУ (57,70 г, 151,75 ммоль, 2 экв) и ДИПЭА (49,03 г, 379,4 ммоль, 5 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (500 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (500 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (500 мл $\times$ 3), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (33-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамида (12,00 г, 38,25 ммоль, выход 50,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,81 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 6,77-6,66 (м, 2H), 6,33 (д, $J=7,96$ Гц, 1H), 6,29-6,21 (м, 1H), 4,39-4,26 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 2,78 (д, $J=5,36$ Гц, 1H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,18-2,04 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 1H).

[00479] **2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамида гидрохлорид.**

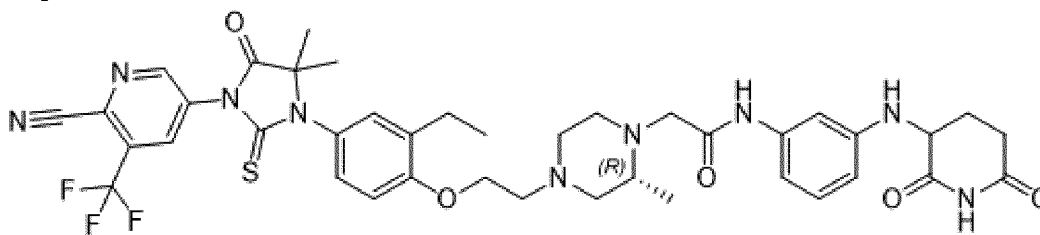
К раствору (R)-5-(3-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидина -1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (3,00 г, 5,35 ммоль, 1 экв) (полученный, как описано в данном документе) в ДМФ (30 мл) добавляли ДИПЭА (2,07 г, 16,05 ммоль, 2,80 мл, 3 экв) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид (2,52 г, 5,62 ммоль, 1,05 экв). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч, затем очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид гидрохлорида (1,53 г, 1,82 ммоль, выход 34,0%). МС (ИЭР) m/z 838,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,81 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,25 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 3H), 6,79-6,74 (м, 2H), 6,29 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=11,6$ Гц, 4,8 Гц, 1H), 3,56-3,52 (м, 11H), 2,74-2,60 (м, 6H), 2,07-2,06 (м, 1H), 1,93-1,91 (м, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,27 (с, 3H), 1,18 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 24: 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамида гидрохлорид



[00480] **2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамида гидрохлорид.** К раствору 5-(3-(4-(2-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)этоксид)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила гидрохлорида (3,60 г, 5,89 ммоль, 1,0 экв) (полученный, как описано в данном документе) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид (4,62 г, 14,73 ммоль, 2,5 экв), (полученный, как описано в данном документе), в ДМФ (30 мл) добавляли ДИПЭА (3,81 г, 29,45 ммоль, 5,13 мл, 5,0 экв) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали стандартными способами с получением 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид гидрохлорида (2,63 г, 2,92 ммоль, выход 49,5%). МС (ИЭР) m/z 852,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,79 (с, 1H), 10,67-9,66 (м, 1H), 9,24 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,31-7,04 (м, 3H), 6,89-6,63 (м, 2H), 6,27 (уш д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,48 (уш с, 2H), 4,34-4,30 (уш дд, $J=4,8, 11,6$ Гц, 1H), 4,01 (уш с, 2H), 3,40-3,33 (м, 7H), 2,82-2,54 (м, 5H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,39 (уш с, 6H), 1,18 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

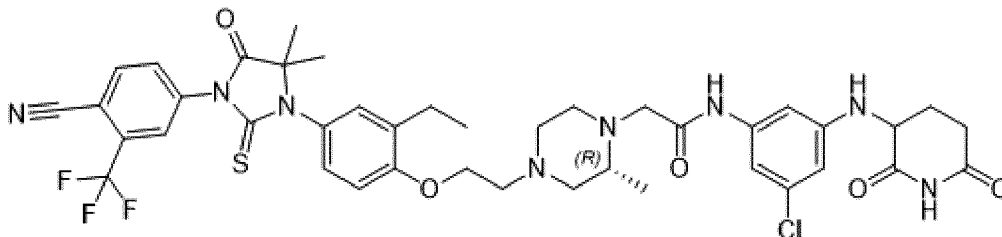
Пример 25: 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00481] **2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** Смесь (R)-5-(3-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этоксид)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (3,00 г, 5,35 ммоль, 1 экв), 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид (1,78 г, 5,35 ммоль, 1 экв), (приготовленный, как описано в данном документе), ДИПЭА (1,73 г, 13,38 ммоль, 2,33 мл, 2,5 экв) и ДМФ (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Раствор фильтровали. Фильтрат очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-

ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорида (2,97 г, 3,44 ммоль, выход 64,3%). МС (ИЭР) m/z 820,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 10,80 (с, 1H), 10,66 (уш, 1H), 9,24 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,82 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 3H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,53 (уш, 2H), 4,38-4,25 (м, 5H), 3,69-3,51 (м, 7H), 2,78-2,65 (м, 3H), 2,61-2,56 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,91 (кд, $J=12,4$, 4,8 Гц, 1H), 1,51 (с, 6H), 1,39 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 26: N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид



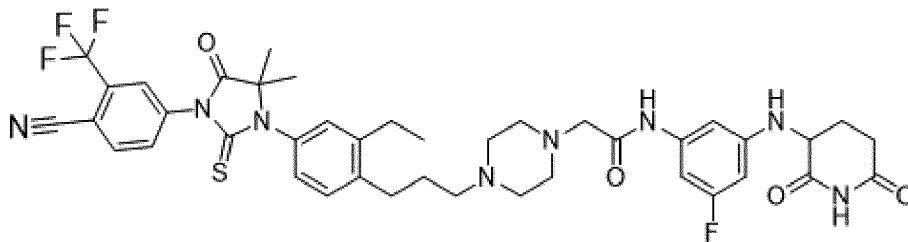
[00482] **(R)-трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.** Раствор 4-(3-(4-(2-бромэтокс)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (3,50 г, 6,48 ммоль, 1 экв), (полученный, как описано в данном документе), (R)-трет-бутил 2-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,43 г, 7,12 ммоль, 1,1 экв) и ДИПЭА (2,51 г, 19,43 ммоль, 3,38 мл, 3 экв) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 2). Объединенные органические фазы промывали водой (30 мл $\times$ 3) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-16% EtOAc в петролейном эфире) с получением (R)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (3,20 г, 4,85 ммоль, выход 74,9%), который получали в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,03-7,94 (м, 2H), 7,85 (дд, $J=1,7$, 8,2 Гц, 1H), 7,12-7,03 (м, 2H), 6,95 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,24 (уш с, 2H), 3,84 (уш д, $J=12,2$ Гц, 1H), 3,12 (уш с, 1H), 3,01-2,71 (м, 4H), 2,68 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,49-2,09 (м, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,52-1,42 (м, 9H), 1,27-1,18 (м, 6H).

[00483] **(R)-4-(3-(3-Этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокс)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (3,20 г, 4,85 ммоль, 1 экв) в ДХМ (10 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (10 мл, 8,25 экв), и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением (R)-4-(3-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокс)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-

(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (3,50 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без очистки. МС (ИЭР) m/z 560,2 $[M+1]^+$.

[00484] **N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид.** К раствору (R)-4-(3-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (3,50 г, 5,87 ммоль, 1 экв) и 2-хлор-N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (1,94 г, 5,87 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляли ДИПЭА (3,79 г, 29,36 ммоль, 5,11 мл, 5 экв), и полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 2), и объединенные органические фазы промывали водой (30 мл $\times$ 3) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали стандартными способами с получением N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид гидрохлорида (2,16 г, 2,39 ммоль, выход 40,7%). МС (ИЭР) m/z 853,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 +D $_2$ O) δ м.д. 10,77 (с, 1H), 10,41 (уш с, 1H), 8,35 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,05 (дд, $J=1,7, 8,3$ Гц, 1H), 7,25-7,06 (м, 3H), 6,97 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,49 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,46 (уш с, 2H), 4,31 (дд, $J=5,0, 11,7$ Гц, 1H), 4,05 (уш д, $J=15,9$ Гц, 1H), 3,83 (уш д, $J=15,8$ Гц, 1H), 3,75-3,68 (м, 4H), 3,59-3,42 (м, 4H), 3,32 (уш т, $J=11,1$ Гц, 1H), 2,79-2,55 (м, 4H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,90 (дк, $J=4,6, 12,3$ Гц, 1H), 1,48 (с, 6H), 1,26 (уш д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,16 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 27: 2-(4-(3-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил)пропил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамида гидрохлорид



[00485] **4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил трифторметансульфонат.** Раствор 4-(3-(3-этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,45 г, 1,04 ммоль) (полученного, как описано в данном документе) в ДХМ (10,4 мл) обрабатывали ДИПЭА (0,91 мл, 5,19 ммоль), затем охлаждали до 0°C перед добавлением трифторметансульфонового ангидрида (0,193 мл, 1,14 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (75 мл), и органический слой

промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением янтарного стекловидного масла, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле (15-30% EtOAc в гексанах) с получением 4-(3-(3-этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-

(трифторметил)бензонитрила (0,45 г, 1,04 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 566,0 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,99 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=2,1, 8,3$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=2,6, 8,7$ Гц, 1H), 2,82 (к, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,61 (с, 6H), 1,31 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

[00486] **4-(3-(3-Этил-4-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** Смесь 4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил трифторметансульфоната (0,400 г, 0,707 ммоль), [(2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N, N-диметиламино) -1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий(II) метансульфоната (0,077 г, 0,177 ммоль), и [(2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N, N-диметиламино)-1,1'-дифенил)-2-(2'-амино-1,1'-дифенил)] палладий(II) метансульфонат (0,143 г, 0,177 ммоль) суспендировали в толуоле (2,021 мл), продували аргоном и охлаждали до $0^\circ C$ перед добавлением 0,5 М раствора (3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)цинк(II) бромида в ТГФ (2,122 мл, 1,061 ммоль). Через 1,5 ч добавили 0,5 эквивалента 3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)цинк(II) бромида в ТГФ (0,353 ммоль, 0,707 мл), и реакцию нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (1 мл), затем разбавляли EtOAc (50 мл), и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-30% EtOAc в гексанах) с получением 4-(3-(3-этил-4-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,36 г, 0,64 ммоль, выход 91,0%). МС (ИЭР) m/z 582,2 $[M+Na]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,01-7,95 (м, 2H), 7,85 (дд, $J=2,0, 8,3$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,11-7,02 (м, 2H), 4,62 (дд, $J=2,7, 4,4$ Гц, 1H), 3,94-3,80 (м, 2H), 3,57-3,45 (м, 2H), 2,83-2,76 (м, 2H), 2,72 (к, $J=7,7$ Гц, 3H), 1,99-1,69 (м, 5H), 1,64-1,59 (м, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,26 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

[00487] **4-(3-(3-Этил-4-(3-гидроксипропил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору 4-(3-(3-этил-4-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,400 г, 0,715 ммоль) в ДХМ (3,57 мл) и EtOH (3,57 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,014 г, 0,071 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), и органический слой промывали

насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением светло-желтого масла, которое использовали далее без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 476,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,02-7,93 (м, 2H), 7,85 (дд, $J=2,0$, 8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,11-7,03 (м, 2H), 3,76 (уш т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,82-2,67 (м, 4H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,42 (уш д, $J=1,3$ Гц, 1H), 1,26 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

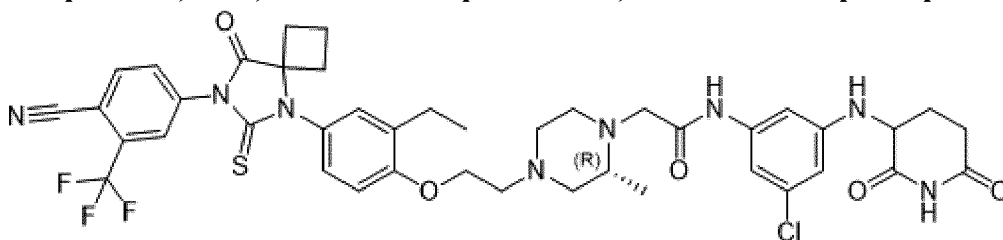
[00488] **трет-Бутил 4-(3-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил)пропил)пиперазин-1-карбоксилат.** В сосуд, содержащий 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он (периодинан Десс-Мартина, 0,177 г, 0,416 ммоль) добавляли раствор 4-(3-(3-этил-4-(3-гидроксипропил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,180 г, 0,379 ммоль) в ДХМ (3,79 мл). Через 1 час при $0^\circ C$ добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,241 г, 1,136 ммоль), затем раствор трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (0,210 г, 0,326 ммоль) в MeOH (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1-3% MeOH в ДХМ с 0,2% триэтиламино) с получением трет-бутил 4-(3-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил)пропил)пиперазин-1-карбоксилата (0,210 г, 0,326 ммоль, выход 86,0%). МС (ИЭР) m/z 643,8 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,00-7,92 (м, 2H), 7,88-7,80 (м, 1H), 7,31 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,10-7,00 (м, 2H), 3,49-3,39 (м, 4H), 2,75-2,65 (м, 4H), 2,50-2,37 (м, 6H), 1,89-1,78 (м, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,46 (с, 9H), 1,25 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

[00489] **4-(3-(3-Этил-4-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорид.** К раствору трет-бутил 4-(3-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил)пропил)пиперазин-1-карбоксилата (0,210 г, 0,326 ммоль) в ДХМ (3,26 мл) добавляли ТФУ (0,754 мл, 9,79 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляли EtOAc (50 мл), и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 4-(3-(3-этил-4-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,167 г, 0,307 ммоль, выход 94,0%) в виде янтарного масла, которое использовали далее без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 544,0 $[M+1]^+$.

[00490] **2-(4-(3-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил)пропил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамида гидрохлорид.** К смеси 4-(3-(3-

этил-4-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,080 г, 0,147 ммоль) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамида (0,046 г, 0,147 ммоль) в ДМФ (0,368 мл) добавляли ДИПЭА (0,129 мл, 0,736 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 45°C в течение 18 ч, затем разбавляли ДМСО до общего объема 2 мл, фильтровали и очищали стандартными способами с получением 2-(4-(3-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил)пропил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид гидрохлорида (0,039 г, 0,047 ммоль, 32,0%). МС (ИЭР) m/z 821,4 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,82 (с, 1H), 10,36-10,19 (м, 1H), 8,40 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,09 (дд, $J=1,9, 8,3$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,77 (дд, $J=2,1, 11,0$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,34-6,19 (м, 1H), 4,62-4,38 (м, 3H), 4,35-4,25 (м, 3H), 4,18-3,62 (м, 6H), 3,48-3,12 (м, 6H), 2,71 (уш д, $J=7,3$ Гц, 4H), 2,64-2,54 (м, 1H), 2,14-2,00 (м, 3H), 1,91 (дк, $J=4,8, 12,3$ Гц, 1H), 1,51 (с, 5H), 1,21 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 28: N-(3-Хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид



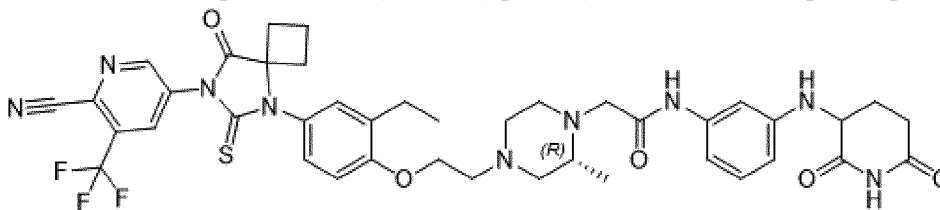
[00491] **(R)-трет-Бутил 4-(2-(4-((1-цианоциклобутил)амино)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.** К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(4-амино-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (6,00 г, 16,51 ммоль, 1,00 экв), (полученного, как описано в данном документе) и циклобутанона (4,69 г, 66,91 ммоль, 5 мл, 4,05 экв) в ДХМ (60 мл) добавляли по каплям одной порцией триметилсилилцианид (4,76 г, 47,96 ммоль, 6 мл, 2,91 экв) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 20°C в течение 48 часов, затем разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (60 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-23% EtOAc в петролейном эфире). Соединение (R)-трет-бутил 4-(2-(4-((1-цианоциклобутил)амино)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (5,70 г, 12,54 ммоль, выход 76,0%) получали в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР) m/z 443,4 $[M+1]^+$.

[00492] **(R)-4-(5-(3-Этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** Раствор (R)-трет-бутил 4-(2-(4-((1-цианоциклобутил)амино)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (2,50 г, 5,65 ммоль, 1,00 экв) и 4-изотиоцианато-2-

(трифторметил)бензонитрила (1,93 г, 8,47 ммоль, 1,50 экв) в ДМФ (20 мл) перемешивали при 20°C в атмосфере азота в течение 1 ч, затем обрабатывали 4,0 М раствором HCl в MeOH (15,0 мл, 10,62 экв) и MeOH (10 мл) при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ) с получением (R)-4-(5-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (2,75 г, 4,77 ммоль, выход 84,4%), выделенного в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 572,1 $[M+1]^+$.

[00493] **N-(3-Хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид.** К раствору (R)-4-(5-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,100 г, 0,175 ммоль, 1,00 экв) и 2-хлор-N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,064 г, 0,192 ммоль, 1,10 экв) в ДМФ (3 мл) добавляли ДИПЭА (0,074 г, 0,574 ммоль, 0,100 мл, 3,28 экв) одной порцией. Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере азота в течение 12 ч, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (40 мл × 4). Объединенные органические слои промывали рассолом (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали стандартными способами с получением N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид гидрохлорида (0,128 г, 0,142 ммоль, выход 81,0%). МС (ИЭР) m/z 865,4 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,24 (уш с, 1H), 8,37 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,26-8,24 (м, 1H), 8,05 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,91 (уш с, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,50 (уш с, 2H), 4,33 (уш дд, $J=4,8, 11,7$ Гц, 1H), 3,18 (уш с, 10H), 2,81-2,65 (м, 4H), 2,63-2,55 (м, 3H), 2,45-2,37 (м, 2H), 2,11-2,03 (м, 1H), 2,00-1,87 (м, 2H), 1,58-1,47 (м, 1H), 1,27-1,16 (м, 6H).

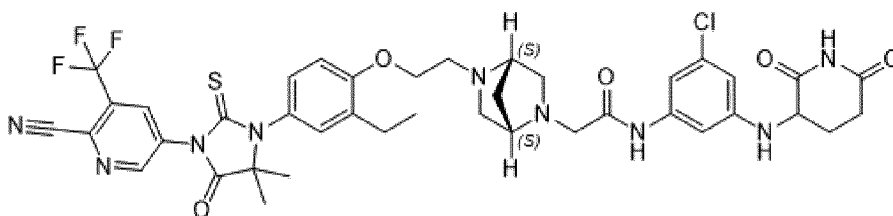
Пример 29: 2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00494] **(R)-5-(5-(3-Этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** Смесь (R)-*трет*-бутил-4-(2-(4-((1-цианоциклобутил)амино)-2-этилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (3,00 г, 6,78 ммоль, 1 экв), промежуточного соединения, полученного, как описано в данном документе, и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (2,33 г, 10,17 ммоль, 1,5 экв) в ДМФ (15 мл) перемешивали при 20°C в атмосфере азота в течение 2 часов, затем обрабатывали MeOH (5 мл) и 4,0 М водный раствор HCl в MeOH (20 мл, 11,80 экв). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 11 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем разбавили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (**0-50% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-20% MeOH в ДХМ**). (R)-5-(5-(3-Этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (3,90 г, 6,69 ммоль, выход 98,7%) получали в виде белого твердого вещества после концентрирования фракций. МС (ИЭР) m/z 573,3 [M+1]⁺.

[00495] **2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** Смесь (R)-5-(5-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,070 г, 0,122 ммоль, 1 экв) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,038 г, 0,128 ммоль, 1,05 экв) в ДМФ (2 мл) обрабатывали ДИПЭА (0,047 г, 0,367 ммоль, 0,064 мл, 3 экв) и перемешивали при 50°C в течение 8 часов. Затем реакционную смесь фильтровали, фильтрат очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,076 г, 0,086 ммоль, выход 70,6%). МС (ИЭР) m/z 832,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,79 (с, 1H), 10,26 (уш с, 1H), 9,23 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,77 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,22-7,19 (м, 2H), 7,07-7,02 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,86 (уш д, J=7,8 Гц, 1H), 6,46 (уш д, J=8,3 Гц, 1H), 4,52 (уш с, 2H), 4,27 (уш дд, J=4,9, 11,2 Гц, 1H), 3,73 (уш с, 3H), 3,62 (уш с, 4H), 3,30 (уш с, 1H), 2,79-2,73 (м, 1H), 2,71 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,68 (уш с, 1H), 2,65-2,56 (м, 3H), 2,55-2,52 (м, 2H), 2,46 (уш д, J=9,9 Гц, 2H), 2,11 (уш дд, J=4,8, 12,8 Гц, 1H), 2,02-1,89 (м, 2H), 1,58-1,51 (м, 1H), 1,30 (уш с, 3H), 1,20 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 30: N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетамида гидрохлорид



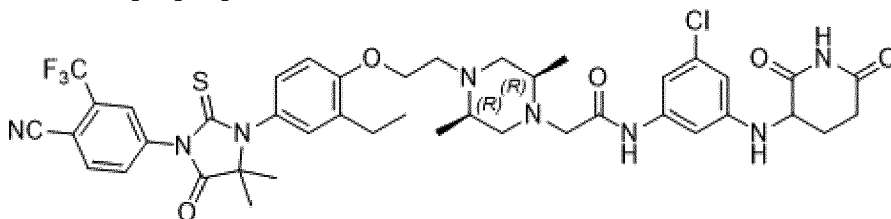
[00496] **(1S,4S)-*трет*-бутил 5-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат.** К раствору 5-(3-(4-(2-бромэтокс)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,300 г, 0,554 ммоль, 1 экв) (полученного, как описано в данном документе) в ацетонитриле (5 мл) добавляли (1S,4S)-*трет*-бутил 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (0,110 г, 0,554 ммоль, 1 экв) и карбонат калия (0,230 г, 1,660 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, затем фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-4% MeOH в ДХМ) с получением (1S,4S)-*трет*-бутил 5-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (0,320 г, 0,486 ммоль, выход 87,7%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 659,4 $[M+1]^+$.

[00497] **5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этокс)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** Раствор (1S,4S)-*трет*-бутил 5-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (0,320 г, 0,486 ммоль, 1 экв) в диоксане (10 мл) обрабатывали 4,0 раствором HCl в диоксане (20,0 мл, 165 экв) и перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (17-37% ацетонитрила+0,05% HCl в воде, 9 мин). Выделенную фракцию концентрировали для удаления большей части ацетонитрила, и полученную суспензию лиофилизировали с получением 5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этокс)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил дигидрохлорида (0,227 г, 0,376 ммоль, выход 77,4%), в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) $m/z=559,1 [M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 12,79-11,87 (м, 1H), 10,55-9,53 (м, 2H), 9,26 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,26-7,13 (м, 3H), 4,73-4,44 (м, 4H), 3,93-3,66 (м, 4H), 3,39 (с, 2H), 2,67 (к, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,38 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,16 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,53 (с, 6H), 1,19 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

[00498] **N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-**

ил)ацетамида гидрохлорид. К раствору 2-хлор-N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,111 г, 0,336 ммоль, 1 экв) в ДМФ (2 мл) добавляли 5-(3-(4-(2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (0,200 г, 0,336 ммоль, 1 экв, HCl) и ДИПЭА (0,130 г, 1,010 ммоль, 175,62 мкл, 3 экв). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Затем pH реакции доводили до pH=6 добавлением муравьиной кислоты (0,3 мл). Смесь очищали стандартными способами с получением N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетамид гидрохлорида (0,163 г, 0,173 ммоль, выход 51,5%). МС (ИЭР) m/z 852,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 13,19-11,24 (м, 1H), 10,80 (s, 2H), 9,25 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,29-7,11 (м, 3H), 7,09-6,75 (м, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,56 (с, 6H), 4,32 (дд, $J=4,9, 11,7$ Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,83 (с, 4H), 3,39 (с, 2H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,70-2,64 (м, 2H), 2,62-2,57 (м, 1H), 2,08 (тд, $J=4,0, 8,4$ Гц, 1H), 1,91 (дк, $J=4,7, 12,3$ Гц, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,19 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 31: N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамида трифторацетат



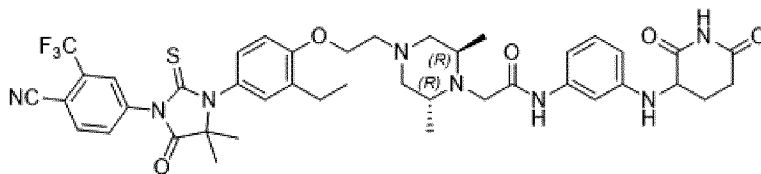
[00499] **А. трет-Бутил (2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.** 4-(3-(4-(2-Бомэтокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,200 г, 0,370 ммоль) (полученный, как описано в данном документе), (2R,5R)-трет-бутил-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,095 г, 0,444 ммоль) и ДИПЭА (0,162 мл, 0,925 ммоль) объединяли в ДМФ (1,5 мл), и смесь нагревали до 70°C в сосуде с завинчивающейся крышкой. Через 16 ч раствор концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-80% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,204 г, 0,299 ммоль, выход 81,0%). МС (ИЭР) m/z 674 $[M+1]^+$.

[00500] **4-(3-(4-(2-((2R,5R)-2,5-Диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил дигидрохлорид.** (2R,5R)-трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,204 г, 0,303 ммоль) растворяли в ДХМ (1,5 мл). К

раствору добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (1,89 мл, 7,57 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 45 минут раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,200 г, 0,309 ммоль, количественный выход). МС (ИЭР) m/z 574 $[M+1]^+$.

[00501] **N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамида трифторацетат.** 4-(3-(4-(2-((2R,5R)-2,5-Диметилпиперазин-1-ил)этокс)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил дигидрохлорид (0,110 г, 0,170 ммоль), 2-хлор-N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,067 г, 0,204 ммоль), йодид натрия (0,026 г, 0,170 ммоль) и ДИПЭА (0,149 мл, 0,851 ммоль) объединяли в ДМФ (0,5 мл), и смесь перемешивали при 60°C в сцинтилляционном флаконе с завинчивающейся крышкой. Через 2 ч раствор разбавляли ДМСО (1 мл) и очищали стандартными способами с получением N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((2R, 5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамида трифторацетата (0,058 г, 0,060 ммоль, выход 40,2%). МС (ИЭР) m/z 867 $[M]^+$ 869 $[M+2]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,78-10,82 (м, 1 H), 9,80-10,09 (м, 1 H), 9,53-9,74 (м, 1 H), 8,39 (д, $J=8,31$ Гц, 1 H), 8,29 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H), 8,07 (дд, $J=8,31, 1,71$ Гц, 1 H), 7,12-7,24 (м, 3 H), 6,95 (уш д, $J=4,89$ Гц, 1 H), 6,89 (уш с, 1 H), 6,47 (уш с, 1 H), 6,12-6,42 (м, 1 H), 4,40 (уш с, 2 H), 4,32 (уш дд, $J=11,43, 4,34$ Гц, 2 H), 3,26-3,42 (м, 3 H), 3,00-3,26 (м, 4 H), 2,55-2,78 (м, 4 H), 2,02-2,11 (м, 1 H), 1,92 (уш с, 1 H), 1,50 (с, 8 H), 1,40 (уш с, 1 H), 1,07-1,29 (м, 8 H), 0,95 (д, $J=6,60$ Гц, 1 H), 0,81-0,89 (м, 1 H).

Пример 32: 2-((2R, 6R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида трифтоацетат



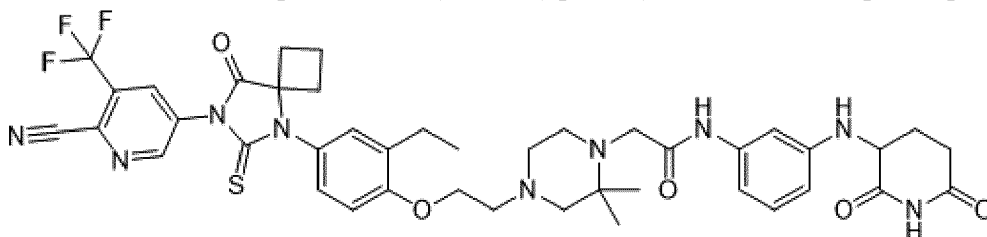
[00502] **трет-Бутил (2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.** 4-(3-(4-(2-Бромэтокс)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,210 г, 0,389 ммоль) (полученный, как описано в данном документе), (2R,6R)-трет-бутил 2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,100 г, 0,466 ммоль) и ДИПЭА (0,170 мл, 0,972 ммоль) объединяли в ДМФ (3 мл), и смесь нагревали до 70°C в сосуде с завинчивающейся крышкой. Через 90 мин раствор конденсировали при пониженном давлении с получением оранжевого остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-70%

EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,206 г, 0,306 ммоль, выход 79,0%). МС (ИЭР) m/z 674 $[M+1]^+$.

[00503] **4-(3-(4-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила дигидрохлорид.** (2R,6R)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,206 г, 0,306 ммоль) растворяли в ДХМ (1,5 мл). К раствору добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (1,91 мл, 7,64 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 45 минут раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,210 г, 0,325 ммоль, количественный выход). МС (ИЭР) m/z 574 $[M+1]^+$.

[00504] **N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетамида трифторацетат.** 4-(3-(4-(2-((3R,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил дигидрохлорид (0,105 г, 0,162 ммоль), 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,053 г, 0,179 ммоль), йодид натрия (0,024 г, 0,162 ммоль) и ДИПЭА (0,142 мл, 0,812 ммоль) объединяли в ДМФ (0,5 мл), и смесь перемешивали при 60°C во флаконе с завинчивающейся крышкой. Через 48 ч раствор разбавляли ДМСО (1 мл) и очищали стандартными способами с получением N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетамида трифторацетата (0,033 г, 0,035 ммоль, выход 22,0%). МС (ИЭР) m/z 833 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,79 (с, 1 H), 10,23-10,43 (м, 1 H), 9,59-9,81 (м, 1 H), 9,22-9,48 (м, 1 H), 8,39 (д, $J=8,19$ Гц, 1 H), 8,29 (д, $J=1,71$ Гц, 1 H), 8,07 (дд, $J=8,13, 1,77$ Гц, 1 H), 7,11-7,22 (м, 3 H), 6,89-7,11 (м, 2 H), 6,39-6,49 (м, 1 H), 4,07-4,29 (м, 4 H), 3,74-4,00 (м, 6 H), 3,58-3,70 (м, 3 H), 3,44-3,52 (м, 2 H), 3,06-3,35 (м, 2 H), 2,83 (уш д, $J=3,18$ Гц, 2 H), 2,57-2,79 (м, 5 H), 2,37-2,44 (м, 1 H), 2,33 (дт, $J=3,67, 1,83$ Гц, 2 H), 2,03-2,16 (м, 2 H), 1,82-1,98 (м, 1 H), 1,50 (с, 7 H), 1,40 (с, 1 H), 1,22-1,36 (м, 7 H), 1,17 (т, $J=7,46$ Гц, 4 H), 0,98-1,09 (м, 2 H), 0,81-0,88 (м, 3 H), 0,01-0,01 (м, 1 H), -0,03 - -0,01 (м, 2 H).

Пример 33: 2-(4-(2-(4-(7-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00505] **1-((3-Этил-4-гидроксифенил)амино)циклобутанкарбонитрил.** К смеси 4-амино-2-этилфенола (0,700 г, 5,10 ммоль, 1 экв) и циклобутанона (0,715 г, 10,21 ммоль, 0,762 мл, 2 экв) в ТГФ (7 мл) добавляли триметилсилилцианид (0,607 г, 6,12 ммоль, 0,766 мл, 1,2 экв), и раствор перемешивали при 20°C в течение 6 часов. Добавляли фторид тетрабутиламмония (1,02 мл, 0,2 экв), и раствор перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли EtOAc (200 мл), промывали рассолом (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-((3-этил-4-гидроксифенил)амино)циклобутанкарбонитрила (0,778 г, 3,60 ммоль, выход 70,4%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 217,1 $[M+1]^+$.

[00506] **5-(5-(3-этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** Тиофосген (0,239 г, 2,08 ммоль, 0,159 мл, 1 экв) добавляли по каплям в смесь 1-(3-этил-4-гидроксианилино)циклобутанкарбонитрила (0,450 г, 2,08 ммоль, 1 экв) и 5-амино-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (0,389 г, 2,08 ммоль, 1 экв) в ДМА (18 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов, затем добавляли MeOH (2,7 мл) и 2,0 М водный раствор HCl (1,8 мл, 1,73 экв). Через 2 ч при 15°C реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали рассолом (100 мл $\times$ 3), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. 5-(5-(3-Этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (1,160 г, неочищенный) получали в виде коричневого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 447,0 $[M+1]^+$.

[00507] **5-(5-(4-(2-Бромэтоксид)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** К раствору 5-(5-(3-этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро [3,4] октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,400 г, 0,896 ммоль, 1 экв) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (0,371 г, 2,69 ммоль, 3 экв) и 1,2-дибромэтан (3,370 г, 17,92 ммоль, 1,35 мл, 20 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали-хроматографией на силикагеле (20-33% EtOAc в петролейном эфире). Соединение 5-(5-(4-(2-бромэтоксид)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (0,400 г, 0,723 ммоль, выход 80,7%) получали в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 553,0 $[M+1]^+$.

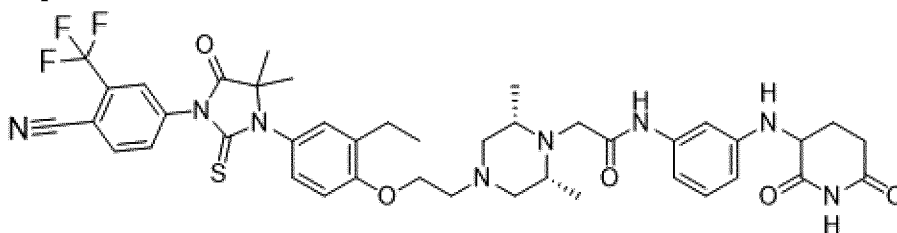
[00508] **трет-Бутил 4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфеноксид)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат** К раствору 5-(5-(4-(2-бромэтоксид)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (0,400 г, 0,723 ммоль, 1 экв) в ДМФ (8 мл) добавляли ДИПЭА (0,280 г, 2,17 ммоль, 3 экв) и трет-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,232 г, 1,08 ммоль, 1,5 экв). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (36-

66% ацетонитрила+0,05% муравьиной кислоты в воде, 10 мин). Соединение *трет*-бутил 4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,400 г, 0,582 ммоль, выход 80,6%) получали в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 687,3 $[M+1]^+$.

[00509] **5-(5-(4-(2-(3,3-Диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил**. К раствору *трет*-бутил 4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,350 г, 0,509 ммоль, 1 экв) в EtOAc (3 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в EtOAc (3,75 мл, 29,4 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Соединение 5-(5-(4-(2-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила гидрохлорид (0,300 г, 0,481 ммоль, выход 94,4%) получали в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 587,2 $[M+1]^+$.

[00510] **2-(4-(2-(4-(7-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид**. К раствору 5-(5-(4-(2-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил гидрохлорида (0,300 г, 0,481 ммоль, 1 экв) в ДМФ (5 мл) добавляли ДИПЭА (0,311 г, 2,41 ммоль, 5 экв) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,157 г, 0,529 ммоль, 1,1 экв). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч, затем очищали стандартными способами с получением 2-(4-(2-(4-(7-(6-циано-5(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,120 г, 0,134 ммоль, выход 27,8%). МС (ИЭР) m/z 846,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 10,81 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 9,22 (д, $J=1,60$ Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,26-7,19 (м, 3H), 7,05-7,01 (м, 2H), 6,87 (д, $J=8,40$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=8,40$ Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,28 (дд, $J=11,6$ Гц, 4,8 Гц, 1H), 2,70-2,61 (м, 6H), 2,50-2,49 (м, 10H), 2,48-2,46 (м, 2H), 2,11-2,08 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,53-1,39 (м, 7H), 1,20 (т, $J=7,60$ Гц, 3H).

Пример 34: 2-((2R, 6S)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



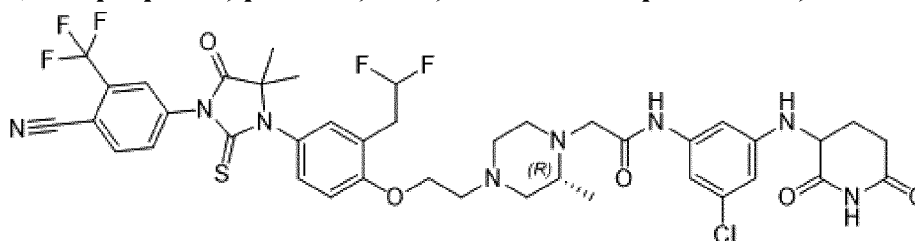
[00511] **(2R, 6S)- трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.** Смесь карбоната цезия (0,395 г, 1,211 ммоль), 4-(3-(3-этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,350 г, 0,807 ммоль) (полученный, как описано в данном документе), и (2R,6S)-терт-бутил 4-(2-бромэтил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,311 г, 0,969 ммоль) в ДМФ (4,04 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (75 мл), и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением коричневого масла, которое очищали колоночной хроматографией (20-40% EtOAc в гексанах) с получением (2R, 6S)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,366, 0,543 ммоль, выход 67,3%). МС (ИЭР) m/z 674,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,00-7,94 (м, 2H), 7,89-7,78 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,95 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,17-4,08 (м, 4H), 2,82 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,76-2,64 (м, 4H), 2,32 (дд, $J=4,5$, 11,3 Гц, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,47 (с, 9H), 1,29 (д, $J=6,7$ Гц, 6H), 1,23 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

[00512] **4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** Раствор (2R,6S)-терт-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,366 г, 0,543 ммоль) в ДХМ (2,72 мл) обрабатывали ТФУ (1,255 мл, 16,30 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли EtOAc (75 мл), и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 × 100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила в виде стеклянistoго твердого вещества, которое в последующем использовали без дальнейшей очистки. МС (ИЭР) m/z 574,2 $[M+1]^+$.

[00513] **2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** Смесь 4-(3-(4-(2-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,100 г, 0,174 ммоль) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,052 г, 0,174 ммоль) в ДМФ (0,349 мл) обрабатывали ДИПЭА (0,122 мл, 0,697 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 45 °С. Через 16 часов наблюдали 30% конверсию. Добавляли йодид натрия (0,013 г, 0,087 ммоль) и температуру повышали до 60 °С. Через 36 ч реакционный

раствор разбавляли ДМСО до общего объема 2 мл, фильтровали и очищали стандартными способами с получением 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,012 г, 0,014 ммоль, 8,0%). МС (ИЭС) m/z 833,0 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,79 (с, 1H), 8,40 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,11-8,02 (м, 1H), 7,26-7,12 (м, 3H), 7,07-6,96 (м, 2H), 6,84-6,78 (м, 1H), 6,47-6,40 (м, 1H), 4,49-4,38 (м, 2H), 4,30-4,24 (м, 1H), 3,54-3,49 (м, 9H), 2,73-2,62 (м, 3H), 2,13-2,05 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,50 (с, 6H), 1,24-1,10 (м, 9H).

Пример 35: N-(3-Хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2,2-дифторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид



[00514] **2-(2-Бромэтокс)-5-нитробензальдегид.** Смесь 2-гидрокси-5-нитробензальдегида (10,00 г, 59,84 ммоль, 1,00 экв), 1,2-дибромэтана (112,41 г, 598,38 ммоль, 45,15 мл, 10 экв), карбоната калия (24,81 г, 179,51 ммоль, 3 экв) и 18-краун-6 (1,580 г, 5,980 ммоль, 0,10 экв) в ацетонитриле (100 мл) нагревали до появления конденсата 85°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением маслянистого остатка, который промывали петролейным эфиром (300 мл $\times$ 2). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-15% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(2-бромэтокс)-5-нитробензальдегида (10,32 г, 37,65 ммоль, выход 62,9%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 558,1; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 10,52 (с, 1H), 8,73 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 8,44 (дд, $J=2,9, 9,2$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,56 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,77 (т, $J=5,9$ Гц, 2H).

[00515] **(R)-трет-Бутил-4-(2-(2-формил-4-нитрофенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.** Смесь 2-(2-бромэтокс)-5-нитробензальдегида (9,00 г, 32,84 ммоль, 1 экв), трет-бутил (R)-трет-бутил 2-метилпиперазин-1-карбоксилата (7,89 г, 39,41 ммоль, 1,20 экв) и бикарбоната натрия (8,28 г, 98,52 ммоль, 3 экв) в ацетонитриле (45 мл) перемешивали при 85°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc в петролейном эфире). Загрязненные фракции очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (15-45% ацетонитрила в воде+0,225% муравьиной кислоты, в течение 25 мин). Чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части ацетонитрила, и pH доводили до pH=8 насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3).

Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. (R) -*трет*-Бутил-4-(2-(2-формил-4-нитрофенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (2,10 г, 5,34 ммоль, выход 16,3%) получали в виде светло-желтого масла, затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле с последующей очисткой препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ и получали в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР) m/z 394,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 10,46 (с, 1H), 8,71 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,43 (дд, $J=2,9, 9,2$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,34 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,23 (уш с, 1H), 3,83 (уш д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,08 (дт, $J=3,3, 12,8$ Гц, 1H), 2,96-2,79 (м, 3H), 2,68 (уш д, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,37 (дд, $J=3,9, 11,1$ Гц, 1H), 2,17 (дт, $J=3,5, 11,6$ Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,21 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

[00516] (R)-*трет*-Бутил 4-(2-(2-(2,2-дифторвинил)-4-нитрофенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат. Смесь (R)-*трет*-бутил-4-(2-(2-формил-4-нитрофенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (11,00 г, 27,96 ммоль, 1,00 экв), натри 2-хлор- 2,2-дифторацетата (6,39 г, 41,94 ммоль, 1,50 экв) и PPh_3 (11,00 г, 41,94 ммоль, 1,50 экв) в ДМФ (50 мл) перемешивали при 120°C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали водой (500 мл $\times$ 4). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с последующей очисткой препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (20-50% ацетонитрила в воде+0,1% ТФУ, в течение 33 мин). Выделенную фракцию концентрировали при пониженном давлении, и рН доводили до 8 с помощью бикарбоната натрия (водный, насыщенный) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 5). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. (R)-*терт*-Бутил 4-(2-(2-(2,2-дифторвинил)-4-нитрофенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (7,62 г, 17,65 ммоль, выход 63,1%) получали в виде желтого полутвердого вещества. МС (ИЭР) m/z 428,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,37 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,13 (дд, $J=2,7, 9,0$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,76-5,53 (м, 1H), 4,21 (т, $J=5,7$ Гц, 3H), 3,83 (уш д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,09 (дт, $J=3,3, 12,7$ Гц, 1H), 2,91-2,75 (м, 3H), 2,67 (уш д, $J=11,1$ Гц, 1H), 2,35 (дд, $J=3,9, 11,1$ Гц, 1H), 2,15 (дт, $J=3,4, 11,6$ Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,22 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

[00517] (R)-*трет*-Бутил-4-(2-(4-амино-2-(2,2-дифторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат. К раствору (R)-*терт*-бутил 4-(2-(2-(2,2-дифторвинил)-4-нитрофенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (6,00 г, 14,04 ммоль, 1,00 экв) в MeOH (60 мл) и ТФУ (1 мл) добавляли Pd/C (0,60 г, чистота 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) при 25°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-*трет*-бутил 4-(2-(4-амино-2-(2,2-дифторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (8,40 г, неочищенный, трифторацетат) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 400,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ

м.д. 7,01-6,83 (м, 3H), 4,34-4,15 (м, 3H), 3,89 (уш д, J=14,3 Гц, 1H), 3,27-3,05 (м, 8H), 2,57 (к, J=7,6 Гц, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,23-1,18 (м, 3H).

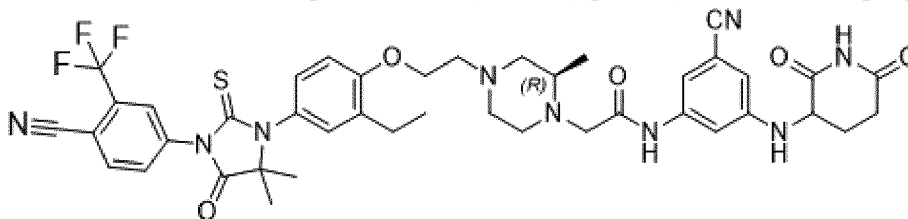
[00518] **(R)-трет-Бутил 4-(2-(2-(2,2-дифторэтил)-4-((1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.** К смеси (R)-трет-бутил 4-(2-(4-амино-2-(2,2-дифторэтил)фенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (8,00 г, 20,03 ммоль, 1 экв) и этил 2-бром-2-метилпропаноата (7,81 г, 40,05 ммоль, 5,87 мл, 2 экв) добавляли ДИПЭА (30 мл) одной порцией в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 127°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (600 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (200 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc в петролейном эфире). Соединение (R)-трет-бутил 4-(2-(2-(2,2-дифторэтил)-4-((1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (4,60 г, 6,78 ммоль, выход 33,8%) получали в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР) m/z 514,3 [M+1]⁺.

[00519] **(R)-трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2,2-дифторэтил)фенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.** К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(2-(2,2-дифторэтил)-4-((1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (4,50 г, 8,76 ммоль, 1 экв) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (2,20 г, 9,64 ммоль, 1,1 экв) в EtOAc (10 мл) добавляли ТЭА (7,27 г, 71,85 ммоль, 10 мл, 8,2 экв) одной порцией в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-30% EtOAc в петролейном эфире). Соединение (R)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2,2-дифторэтил)фенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (3,11 г, 4,42 ммоль, выход 50,5%) получали в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 696,3 [M+1]⁺.

[00520] **(R)-4-(3-(3-(2,2-дифторэтил)-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору (R)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2,2-дифторэтил)фенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,10 г, 0,14 ммоль, экв) в ДХМ (1 мл) добавляли одной порцией 4,0 М раствор HCl в диоксане (5 мл, 139,15 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении при 60 °C. Остаток очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (17-47% ацетонитрила+0,225% муравьиной кислоты в воде в течение 12 минут). Собранную фракцию концентрировали для удаления большей части ацетонитрила, затем

обрабатывали 1,0 М водным раствором HCl. После лиофилизации (R)-4-(3-(3-(2,2-дифторэтил)-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорид (0,084 г, 0,133 ммоль, выход 92,8%) выделяли в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 596,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 9,94 (уш с, 2H), 8,39 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,08 (дд, $J=1,7, 8,3$ Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,28 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,54-6,15 (м, 1H), 4,51 (уш с, 2H), 3,94-3,58 (м, 6H), 3,34-3,22 (м, 4H), 1,49 (с, 6H), 1,32 (уш д, $J=6,4$ Гц, 3H). N-(3-Хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2,2-дифторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамида гидрохлорид. К раствору (R)-4-(3-(3-(2,2-дифторэтил)-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,150 г, 0,252 ммоль, 1 экв) и 2-хлор-N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,089 г, 0,271 ммоль, 1,07 экв) в ДМФ (3 мл) добавляли ДИПЭА (0,098 г, 0,756 ммоль, 0,131 мл, 3,00 экв) одной порцией в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали ДХМ (40 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали стандартными способами с получением N-(3-Хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2,2-дифторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид гидрохлорида (0,092 г, 0,098 ммоль, выход 38,8%). МС (ИЭР) m/z 889,0 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,79 (с, 1H), 10,74-10,51 (м, 1H), 8,38 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,07 (дд, $J=1,5, 8,3$ Гц, 1H), 7,36-7,13 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,54-6,49 (м, 1H), 6,48-6,17 (м, 1H), 4,53 (уш с, 2H), 4,33 (уш дд, $J=4,9, 11,6$ Гц, 1H), 4,19 (уш с, 2H), 3,91 (уш с, 5H), 3,39-3,23 (м, 5H), 3,16 (с, 1H), 2,80-2,69 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,91 (дк, $J=4,5, 12,3$ Гц, 1H), 1,49 (с, 6H), 1,32 (уш д, $J=5,0$ Гц, 3H).

Пример 36: 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида трифторацетат

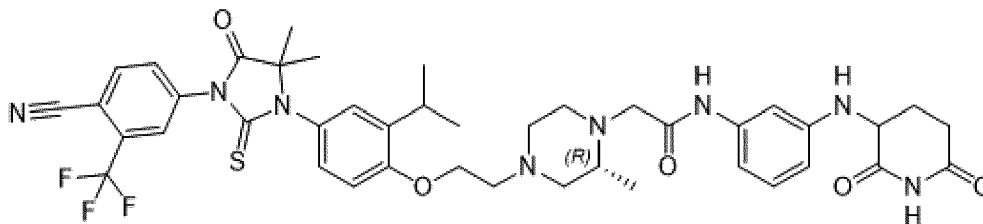


[00521] **2-((3H-[1,2,3]Триазол[4,5-b]пиридин-3-ил)окси)-N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** 3-Амино-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензонитрил (0,290 г, 1,19 ммоль), 2-хлоруксусную кислоту (0,112 г, 1,19 ммоль) (приготовленные, как описано в данном документе), НАТУ (0,587 г, 1,54 ммоль) и

ДИПЭА (0,622 мл, 3,56 ммоль) объединяли в ДМФ (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 45 минут раствор концентрировали при пониженном давлении с получением темного масла. Масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-90% EtOAc в гексанах). Полученный материал растворяли в 80% EtOAc в гексанах, и раствор промывали водой, а затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,250 г, 0,56 ммоль, выход 50,0%). МС (ИЭР) m/z 421 $[M+1]^+$.

[00522] **2-((R)-4-(2-((6-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-4-этилпиридин-3-ил)окси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида трифторацетат.** (R)-5-(3-(3-Этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила дигидрохлорид (0,121 г, 0,190 ммоль), 2-((3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)окси)-N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,08 г, 0,190 ммоль), йодид натрия (0,029 г, 0,190 ммоль) и ДИПЭА (0,133 мл, 0,761 ммоль) объединяли в ДМФ (0,5 мл), и смесь перемешивали при 80°C в сосуде с завинчивающейся крышкой. Через 16 ч раствор разбавляли ДМСО (1 мл) и очищали стандартными способами с получением указанного в заголовке соединения (0,008 г, 0,009 ммоль, выход 5,0%). МС (ИЭР) m/z 845 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,82 (с, 1 Н), 9,58-10,06 (м, 1 Н), 9,23-9,26 (м, 1 Н), 8,81-8,84 (м, 1 Н), 7,24 (уш с, 2 Н), 7,09-7,20 (м, 3 Н), 6,78 (уш с, 1 Н), 6,53 (с, 2 Н), 4,39 (уш с, 2 Н), 2,57-2,78 (м, 6 Н), 2,02-2,14 (м, 1 Н), 1,92 (кд, $J=12,19, 4,16$ Гц, 1 Н), 1,51 (с, 7 Н), 1,24 (уш с, 1 Н), 1,17 (уш t, $J=7,46$ Гц, 4 Н), 0,95-1,10 (м, 3 Н).

Пример 37: 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00523] **(R)-трет-Бутил 2-метил-4-(2-(4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат.** К смеси (R)-трет-бутил 4-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (4,10 г, 9,23 ммоль, 1 экв) (полученного, как описано в данном документе) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,98 г, 5,830 ммоль, 0,63 экв) в диоксане (40 мл) и воде (20 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,338 г, 0,46 ммоль, 0,050 экв) и фосфат калия (5,88 г, 27,69 ммоль, 3 экв) одной порцией при 25°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 12 часов, затем

охлаждали до 25°C и выливали в ледяную воду (60 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (80 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом (60 мл × 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (9% EtOAc в петролейном эфире) с получением

(*R*)-*трет*-бутил 2-метил-4-(2-(4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (1,69 г, 4,17 ммоль, выход 45,2%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР(400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,16 (дд, $J=8,8$, 2,8 Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,23 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,17 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,19 (т, $J=6,4$ Гц, 3H), 3,81 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,84 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,79 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,69 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,32 (дд, $J=11,2$, 4,0 Гц, 1H), 2,14-2,12 (м, 4H), 1,47 (с, 9H), 1,21 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

[00524] (*R*)-*трет*-Бутил 4-(2-(4-амино-2-изопропилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат. К раствору (*R*)-*трет*-бутил 2-метил-4-(2-(4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилата (1,69 г, 4,17 ммоль, 1 экв) в MeOH (15 мл) добавляли палладий на активированном угле (0,15 г, чистота 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) при 30°C в течение 12 часов, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток выливали в ледяную воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (60 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом (40 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-60% EtOAc в петролейном эфире). Соединение (*R*)-*трет*-бутил 4-(2-(4-амино-2-изопропилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,33 г, 3,52 ммоль, выход 84,5%) выделяли в виде коричневого масла. ^1H ЯМР(400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6,69 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 4,13 (к, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,01 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,81 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,29-3,26 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,86 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,76-2,71 (м, 3H), 2,30 (дд, $J=11,2$, 4,0 Гц, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,24 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,19 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)

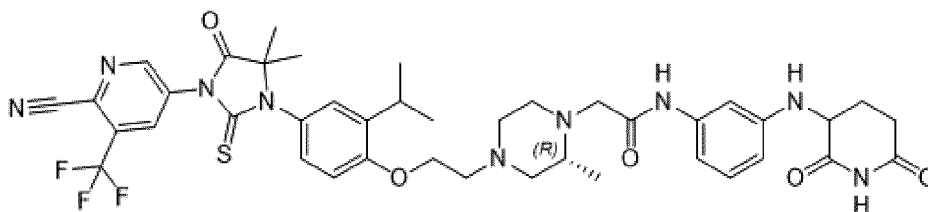
[00525] (*R*)-*трет*-Бутил-4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-изопропилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат. К смеси (*R*)-*трет*-бутил 4-(2-(4-амино-2-изопропилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,33 г, 3,52 ммоль, 1 экв) в 2-гидрокси-2-метилпропаннитриле (3,26 г, 38,33 ммоль, 10,88 экв) добавляют сульфат магния (1,06 г, 8,81 ммоль, 2,5 экв) одной порцией при 20°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 часов, охлаждали до 25 °C, затем выливали в ледяную воду (60 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (80 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением

(*R*)-*трет*-бутил 4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-изопропилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (2,70 г, неочищенный) в виде коричневого масла. MS (ИЭР) m/z 445,3 $[\text{M}+1]^+$.

[00526] **(R)-4-(3-(3-Изопропил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** Смесь (R)-*трет*-бутил 4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-изопропилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,30 г, 2,34 ммоль, 1 экв) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (0,534 г, 2,34 ммоль, 1 экв) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем обрабатывали 4,0 М раствором HCl в MeOH (2,92 мл, 5 экв) и нагревали до 80°C в течение 17 ч. Смесь охлаждали до 25 °C, и выливали в ледяную воду (40 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (40 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (25-55% ацетонитрила в воде+0,05% HCl, 25 мин) с получением (R)-4-(3-(3-изопропил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,486 г, 0,797 ммоль, выход 34,0%) в виде желтой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,95-8,01 (м, 2H) 7,87-7,84 (м, 1H), 7,08-7,06 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,19-4,10 (м, 3H), 3,39 -3,32 (м, 1H), 3,04 -2,97 (м, 2H), 2,92 -2,82 (м, 4H), 2,25 -2,22 (м, 1H), 1,92 (т, J=10,4 Гц, 1H), 1,58 (с, 6H), 1,24 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,08 (д, J=6,4 Гц, 3H).

[00527] **2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** К смеси (R)-4-(3-(3-изопропил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорида (0,300 г, 0,491 ммоль) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,195 г, 0,586 ммоль, 1,19 экв) в ДМФ (1,5 мл) добавляли ДИПЭА (0,170 г, 1,310 ммоль, 2,7 экв) одной порцией при 25°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 60°C в течение 12 ч, затем концентрировали досуха. Остаток очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид (0,174 г, 0,198 ммоль, выход 40,3%). МС (ИЭР) m/z 833,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,51-10,26 (м, 1H), 8,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,21-7,14 (м, 3H), 7,06-6,98 (м, 2H), 6,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,50 (уш, 2H), 4,28-4,19 (м, 2H), 4,02-3,83 (м, 5H), 3,38-3,29 (м, 6H), 2,79-2,69 (м, 1H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 1H), 1,49 (с, 6H), 1,32 (уш, 3H), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 6H).

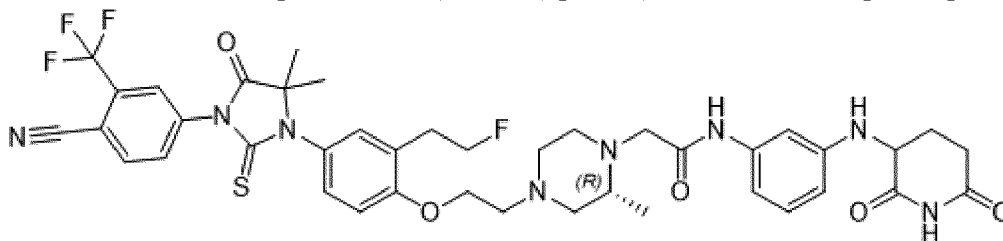
Пример 38: 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00528] **(R)-5-(3-(3-Изопропил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** К смеси (R)-*трет*-бутил 4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-изопропилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,780 г, 1,40 ммоль, 1 экв) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,322 г, 1,40 ммоль, 1 экв) (приготовленных, как описано в настоящем документе) в ДМФ (3 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в MeOH (4 М, 1,75 мл, 5 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, затем нагревали до 80°C в течение 12 часов. Смесь охлаждали до 30 °С и концентрировали при пониженном давлении при 50 °С. Остаток очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (25-55% ацетонитрила в воде+0,05% HCl, 40 мин) с получением (R)-5-(3-(3-изопропил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил) этокси) фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила гидрохлорид (0,330 г, 0,540 ммоль, выход 38,48%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 575,3[M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,04-9,56 (м, 2H), 9,25 (д, J=2 Гц, 1H), 8,82 (д, J=2 Гц, 1H), 7,21-7,14 (м, 3H), 4,47 (уш, 2H), 3,75-3,49 (м, 10H), 1,51 (с, 6H), 1,30 (уш, J=5,2 Гц, 3H), 1,19 (дд, J=6,8, 1,6 Гц, 6H).

[00529] **2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** К смеси (R)-5-(3-(3-изопропил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил гидрохлорида (0,150 г, 0,245 ммоль, 1 экв) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,091 мг, 0,275 ммоль, 1,12 экв) в ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (0,952 мг, 0,736 ммоль, 3,00 экв), и смесь нагревали до 60°C в течение 12 ч и концентрировали досуха. Остаток очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид (0,131 мг, 0,148 ммоль, выход 60,3%). МС (ИЭР) m/z 834,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, 3H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,82 (д, J=7,60 Гц, 1H), 6,44 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 4,41 (уш, 2H), 4,24 (дд, J=11,2, 4,8 Гц, 1H), 4,01-3,97 (м, 1H), 3,74-3,23 (м, 11H), 2,76-2,67 (м, 1H), 2,61-2,57 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 1H), 1,47 (с, 6H), 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 39: 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00530] **4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору 2-((3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрила (1,50 г, 6,75 ммоль, 1 экв) (полученного, как описано в данном документе) в ДМФ (15 мл) добавляли 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (1,08 г, 4,72 ммоль, 0,7 экв). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, затем обрабатывали 4,0 М раствором HCl в MeOH (8,44 мл, 5 экв) и перемешивали при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в воде (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 5). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (1,47 г, 3,26 ммоль, выход 48,2%) в виде желтой камеди. МС (ИЭР) m/z 452,1 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CH_3OD) δ м.д. 8,16-8,12 (м, 2H), 7,98 (уш д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=2,6, 8,4$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,68 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,56 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,09-3,00 (м, 2H), 1,53 (с, 6H), 1,56-1,50 (м, 1H).

[00531] **(R)-трет-Бутил 4-(2-гидроксиэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат** Раствор трет-бутил (2R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (3,00 г, 14,98 ммоль, 1 экв), 2-бромэтанол (2,25 г, 17,98 ммоль, 1,28 мл, 1,2 экв) и карбоната калия (4,14 г, 29,96 ммоль, 2 экв) в ацетонитриле (30 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в петролейном эфире). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (2R)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метил-пиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 6,14 ммоль, выход 40,9%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 4,21 (с, 1H), 3,81 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,59 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,06 (т, $J=3,2, 12,8$ Гц, 1H), 2,77 (дд, $J=1,6, 11,2$ Гц, 1H), 2,63 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,57-2,39 (м, 3H), 2,23 (дд, $J=4,0, 11,2$ Гц, 1H), 2,12-1,99 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,21 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

[00532] **(R)-трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)-2-**

метилпиперазин-1-карбоксилат. Смесь 4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,200 г, 0,443 ммоль, 1 экв), *трет*-бутил (2R)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метил-пиперазин-1-карбоксилата (0,140 г, 0,575 ммоль, 1,3 экв) и PPh_3 (0,174 г, 0,664 ммоль, 1,5 экв) в ТГФ (2 мл) охлаждали до 0 °С. К раствору добавляли DIAD (0,134 г, 0,664 ммоль, 0,129 мл, 1,5 экв), и раствор перемешивали при 50 °С в течение 10 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл × 3), органические слои объединяли и промывали рассолом (50 мл × 3), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (50% EtOAc в петролейном эфире) с получением (R)-*трет*-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,340 г, неочищенный) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 678,1 $[\text{M}+1]^+$.

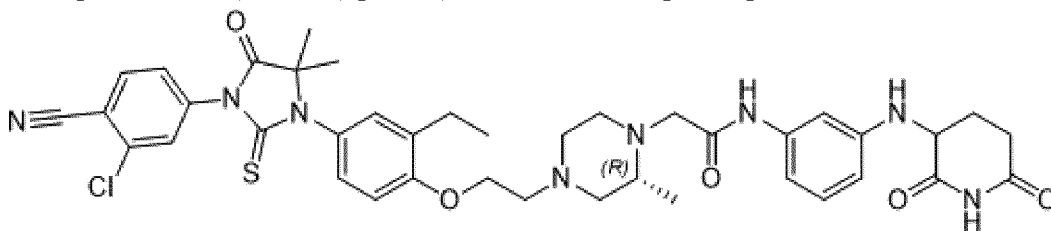
[00533] **(R)-4-(3-(3-(2-Фторэтил)-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.**

Раствор (R)-*трет*-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,300 г, 0,442 ммоль, 1 экв) в 4,0 М растворе HCl в диоксане (2,77 мл, 25 экв) перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток (R)-4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,330 г, неочищенный, соляная кислота), полученный в виде светло-желтого твердого вещества, использовали непосредственно на следующем этапе. МС (ИЭР) m/z 578,1 $[\text{M}+1]^+$.

[00534] **2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** Смесь (R)-4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,200 г, 0,325 ммоль, 1 экв, гидрохлорид), 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,075 г, 0,227 ммоль, 0,7 экв) и ДИПЭА (0,147 г, 1,140 ммоль, 0,198 мл, 3,5 экв) в ДМФ (1 мл) перемешивали при 50 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,070 г, 0,080 ммоль, выход 24,7%). МС (ИЭР) m/z 837,3 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,78 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,37 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,23-7,20

(м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,06-6,99 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,71 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,59 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,25 (дд, J=4,8, 11,4 Гц, 1H), 4,17 (с, 6H), 3,35 (д, J=16,4 Гц, 6H), 3,14-2,98 (м, 2H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,42 (дд, J=2,0, 4,0 Гц, 1H), 2,08 (тд, J=4,6, 8,8 Гц, 1H), 1,96-1,82 (м, 1H), 1,47 (с, 6H), 1,34-1,18 (м, 3H).

Пример 40: 2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-Хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00535] **2-Хлор-4-изотиоцианатобензонитрил.** К смеси 4-амино-2-хлорбензонитрила (0,50 г, 3,28 ммоль, 1 экв) в воде (5 мл) добавляли тиокарбонилдихлорид (0,754 г, 6,550 ммоль, 0,502 мл, 2 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (**0-1% EtOAc в петролейном эфире**) с получением 2-хлор-4-изотиоцианатобензонитрила (0,60 г, 3,08 ммоль, выход 94,1%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 236,9 [M+1]⁺; ¹ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,61-7,67 (м, 1 H), 7,91-7,96 (м, 1 H), 8,02-8,06 (м, 1 H).

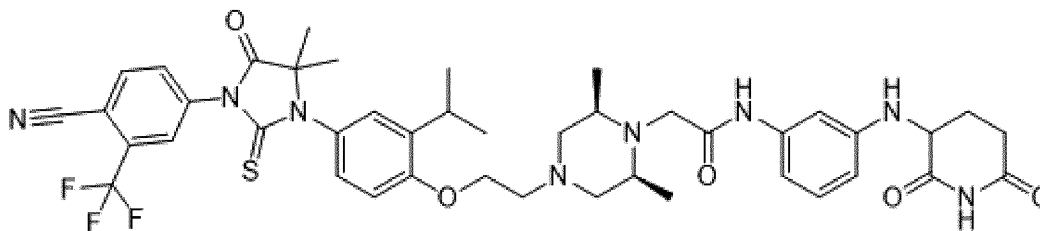
[00536] **(R)-трет-Бутил 4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.** К смеси (R)-трет-бутил 4-(2-(2-этил-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,450 г, 0,971 ммоль, 1 экв) и 2-хлор-4-изотиоцианатобензонитрила (0,378 г, 1,940 ммоль, 2 экв) в EtOAc (3 мл) добавляли ТЭА (0,295 г, 2,910 ммоль, 0,405 мл, 3 экв). Реакционную смесь перемешивали при 80°C течение 8 ч, затем разводили водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ на силикагеле (33% EtOAc в петролейном эфире) с получением (R)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,600 г, 0,932 ммоль, выход 96,0%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 626,3 [M+1]⁺.

[00537] **(R)-2-Хлор-4-(3-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрил гидрохлорид.** К смеси (R)-трет-бутил 4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,200 г, 0,319 ммоль, 1 экв)

в ДХМ (2 мл) добавили 4,0 М раствор HCl в диоксане (0,08 мл, 1 экв). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-2-хлор-4-(3-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрил гидрохлорида (0,168 г, неочищенный), в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 526,0 $[M+1]^+$.

[00538] **2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-Хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** К смеси (R)-2-хлор-4-(3-(3-этил-4-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрил гидрохлорида (0,168 г, 0,299 ммоль, 1 экв) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,106 г, 0,358 ммоль, 1,2 экв) в ДМФ (1,5 мл) добавляли ДИПЭА (0,116 г, 0,896 ммоль, 0,156 мл, 3 экв). Смесь перемешивали при 50°C в течение 8 ч, фильтровали, и фильтрат очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид (0,095 г, 0,115 ммоль, выход 38,5%). МС (ИЭР) m/z 785,1 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1,18 (т, $J=7,46$ Гц, 3 Н), 1,33 (уш с, 3 Н), 1,49 (с, 6 Н), 1,86-1,96 (м, 1 Н), 2,07-2,14 (м, 1 Н), 2,53-2,65 (м, 2 Н), 2,65-2,71 (м, 2 Н), 2,71-2,81 (м, 1 Н), 3,74-3,82 (м, 4 Н), 3,86-4,07 (м, 4 Н), 4,27 (уш дд, $J=11,31$, 4,83 Гц, 2 Н), 4,51 (уш с, 2 Н), 6,47 (дд, $J=8,25$, 1,28 Гц, 1 Н), 6,87 (д, $J=8,44$ Гц, 1 Н), 6,97-7,09 (м, 2 Н), 7,12-7,23 (м, 3 Н), 7,72 (дд, $J=8,31$, 1,83 Гц, 1 Н), 8,03 (д, $J=1,83$ Гц, 1 Н), 8,18 (д, $J=8,31$ Гц, 1 Н), 10,21-10,57 (м, 1 Н), 10,80 (с, 1 Н).

Пример 41: 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00539] **1-(Бензилокси)-4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)бензол.** К смеси 1-(бензилокси)-2-бром-4-нитробензола (10,00 г, 32,45 ммоль, 1 экв) (полученного, как описано в данном документе) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (10,91 г, 64,91 ммоль, 2 экв.) в диоксане (100 мл), воде (50 мл) добавляли фосфат калия (20,67 г, 97,36 ммоль, 3 экв) и дифенилфосфор диферроцен дихлорид палладия (1,190 г, 1,62 ммоль, 0,05 экв) одной порцией при 25°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении при 60°C и фильтровали. Остаток выливали в ледяную воду (300

мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (500 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом (200 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (9% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-(бензилокси)-4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)бензола (13,26 г, 49,20 ммоль, выход 75,9%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,07-8,19 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 5H), 6,99-6,97 (м, 1H), 5,27-5,19 (м, 4H), 2,15 (д, J=0,8 Гц, 3H).

[00540] **4-Амино-2-изопропилфенол** К раствору 1-(бензилокси)-4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)бензола (11,90 г, 44,19 ммоль, 1 экв) в EtOAc (120 мл) добавляли палладий на активированном угле (3,00 г, чистота 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) при 30°C в течение 3 ч, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией на силикагеле (условие 0,1% ФК) с получением 4-амино-2-изопропилфенола (5,00 г, 33,07 ммоль, выход 74,8%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 6,60-6,58 (м, 2H), 6,44 (дд, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 1,23 (д, J=7,2 Гц, 6H).

[00541] **2-((4-Гидрокси-3-изопропилфенил)амино)-2-метилпропаннитрил**. К смеси 4-амино-2-изопропилфенола (0,400 г, 2,65 ммоль, 1 экв) в 2-гидрокси-2-метилпропаннитриле (0,675 г, 7,94 ммоль, 3 экв) добавляли одной порцией сульфат магния (0,796 г, 6,61 ммоль, 2,5 экв) при 25 °C. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Остаток выливали в ледяную воду (40 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (60 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом (40 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-((4-гидрокси-3-изопропилфенил)амино)-2-метилпропаненитрила (0,730 г, неочищенный) в виде темно-красного твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 192,1 [M-26]⁺.

[00542] **4-(3-(4-Гидрокси-3-изопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил**. Смесь 2-((4-гидрокси-3-изопропилфенил)амино)-2-метилпропаннитрила (0,730 г, 3,34 ммоль, 1 экв) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (0,530 г, 2,34 ммоль, 0,7 экв) в ДМФ (7,5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем обрабатывали 4,0 М раствором HCl в MeOH (2 мл, 2,39 экв). Раствор перемешивали при 70°C течение 12 часов и концентрировали при пониженном давлении 40°C. Остаток выливали в ледяную воду (50 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (60 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом (40 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30-35% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-(3-(4-гидрокси-3-изопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (1,110 г, 2,48 ммоль, выход 74,2%) в виде темно-красного

масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,99-7,97 (м, 2H), 7,85 (дд, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,00-6,97 (м, 1H), 6,88 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,48-5,37 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 1,58 (с, 6H), 1,27-1,29 (д, $J=7,4$ Гц, 6H).

[00543] **4-(3-(4-(2-Бромэтокси)-3-изопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** К смеси 4-(3-(4-гидрокси-3-изопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (1,11 г, 2,48 ммоль, 1 экв) и 1,2-дибромэтана (4,66 г, 24,80 ммоль, 10 экв) в ацетонитриле (15 мл) добавляли карбонат калия (1,03 г, 7,44 ммоль, 3 экв) одной порцией при 25 °С. Смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 24 часов, затем охлаждали и концентрировали при пониженном давлении при 40 °С. Остаток выливали в ледяную воду (50 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (70 мл $\times$ 2). Объединенные органические фазы промывали рассолом (60 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-45% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-(3-(4-(2-бромэтокси)-3-изопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,66 г, 1,19 ммоль, выход 48,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,00-7,98 (м, 2H), 7,86 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 2H), 6,92 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,37 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,72 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,44-3,37 (м, 1H), 1,58 (с, 6H), 1,26-1,28 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

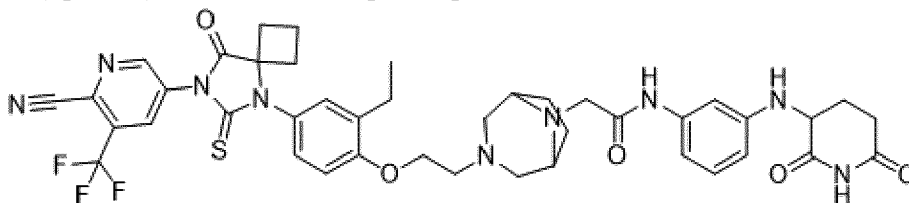
[00544] **(3S,5R)-трет-Бутил 4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.** К раствору 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,950 г, 3,21 ммоль, 1,00 экв) и (3S,5R)-трет-бутил 3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,688 г, 3,21 ммоль, 1,00 экв) в ДМФ (10 мл) добавляли ДИПЭА (1,250 г, 9,64 ммоль, 1,7 мл, 3,00 экв) и йодид натрия (0,144 г, 0,964 ммоль, 0,30 экв) одной порцией в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч, затем отфильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (10-40% ацетонитрила+0,225% муравьиной кислоты в воде, в течение 30 мин). Собранные фракции экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 4). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3S,5R)-трет-бутил 4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,20 г, 2,52 ммоль, выход 78,4%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 474,3 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,77 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 7,05-6,96 (м, 2H), 6,83-6,75 (м, 1H), 6,40 (дд, $J=1,6, 8,1$ Гц, 1H), 5,87 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,33-4,22 (м, 1H), 3,74 (уш с, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,80-2,53 (м, 6H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,89 (дк, $J=4,8, 12,1$ Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,00 (д, $J=5,6$ Гц, 6H).

[00545] **2-((2S,6R)-2,6-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** К раствору (3S,5R)-трет-бутил 4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-

карбоксилат (1,70 г, 3,59 ммоль, 1 экв) в диоксане (10 мл) добавляли бромистоводородную кислоту (8,89 М, 10 мл, 24,8 экв.) одной порцией. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем разбавляли водой (150 мл) и лиофилизировали для получения 2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидробромида (2,70 г, неочищенный) в виде красного твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 374,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1 0,82-10,76 (м, 1H), 11,04-10,74 (м, 1H), 10,38-9,99 (м, 1H), 9,79-9,30 (м, 2H), 7,47-7,25 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,03-6,88 (м, 1H), 6,57 (дд, $J=2,5$, 8,9 Гц, 1H), 4,53-4,21 (м, 3H), 3,99 (уш с, 2H), 3,68-3,55 (м, 2H), 3,24 (уш с, 2H), 2,92-2,69 (м, 1H), 2,65-2,54 (м, 1H), 2,44-2,28 (м, 1H), 2,15-1,82 (м, 2H), 1,37 (уш с, 6H).

[00546] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** К смеси 4-(3-(4-(2-бромэтокс)-3-изопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,150 г, 0,271 ммоль, 1 экв) и 2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидробромида (0,202 г, 0,445 ммоль, 1,64 экв) в ДМФ (1,5 мл) добавляли ДИПЭА (0,105 г, 0,817 ммоль, 3 экв), йодид натрия (0,020 г, 0,135 ммоль, 0,5 экв) одной порцией при 25°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 12 ч, затем охлаждали до 30°C и фильтровали. Отфильтрованный продукт концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали стандартными способами с получением 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,072 г, 0,081 ммоль, выход 29,8%). МС (ИЭР) m/z 847,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,79 (с, 1H), 10,65-9,98 (м, 1H), 8,39 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,08 (дд, $J=8,4$, 1,6 Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 7,17-7,11 (м, 1H), 7,07-6,96 (м, 2H), 6,83 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,26 (дд, $J=11,2$, 4,8 Гц, 1H), 4,18-3,90 (м, 6H), 3,75-3,64 (м, 5H), 2,80-2,69 (м, 1H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,13-2,05 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,49 (с, 6H), 1,29 (с, 6H), 1,19 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 42: 2-(3-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00547] **5-[5-[4-(2-бромэтокси)-3-этилфенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил.** К раствору 5-[5-(3-этил-4-гидрокси-фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (1,23 г, 2,75 ммоль, 1 экв) (полученному, как описано в данном документе), в ацетонитриле (30,8 мл, 0,09 М) добавили карбонат калия (1,16 г, 8,28 ммоль, 3 экв) и 1,2-дибромэтан (4,77 мл, 55,1 ммоль, 20 экв). Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-33% EtOAc в гексанах) с получением 5-[5-[4-(2-бромэтокси)-3-этил-фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,867 г, 1,56 ммоль, выход 56,7%) в виде светло-розового твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 553,0 $[M+1]^+$.

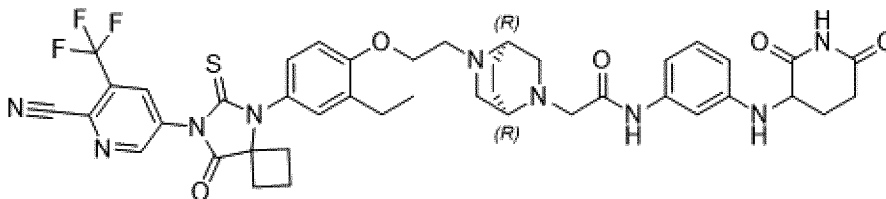
[00548] **трет-Бутил 3-[2-[4-[7-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-5-ил]-2-этил-фенокси]этил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.** К раствору трет-бутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,057 г, 0,27 ммоль, 1,2 экв) в ДМФ (2,25 мл, 0,100 М) добавляли 5-[5-[4-(2-бромэтокси)-3-этил-фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (0,125 г, 0,23 ммоль, 1 экв) и ДИПЭА (0,14 мл, 0,79 ммоль, 3,5 экв). Смесь нагревали до 60°C при перемешивании в течение 18 ч, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% гексан/EtOAc) с получением трет-бутил 3-[2-[4-[7-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-5-ил]-2-этил-фенокси]этил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,129 г, 0,19 ммоль, выход 83,4%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 685,2 $[M+1]^+$.

[00549] **5-[5-[4-[2-(3,8-Диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этокси]-3-этил-фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил дигидрохлорид.** трет-Бутил 3-[2-[4-[7-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-5-ил]-2-этил-фенокси]этил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,129 г, 0,19 ммоль, 1 экв.) суспендировали в ДХМ (0,83 мл, 0,23 М), обрабатывали 4,0 М раствором HCl в диоксане (0,71 мл, 2,83 ммоль, 15 экв) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию концентрировали с получением 5-[5-[4-[2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этокси]-3-этил-фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил дигидрохлорида (0,123 г, 0,19 ммоль, выход 99,3%) в виде бежевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 585,2 $[M+1]^+$.

[00550] **2-(3-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид.** 2-Хлор-N-[3-((2,6-диоксо-3-пиперидил)амино)фенил]ацетамид (0,083 г, 0,28 ммоль, 1,5 экв)

добавляли к перемешиваемой смеси 5-[5-[4-[2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этокси]-3-этил-фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила дигидрохлорид (0,123 г, 0,19 ммоль, 1 экв), йодид натрия (0,042 г, 0,28 ммоль, 1,5 экв), ДМФ (1,55 мл, 1,2 моль) и ДИПЭА (0,16 мл, 0,94 ммоль, 5 экв). После перемешивания в течение 1 ч при 60°C раствор фильтровали и очищали стандартными способами с получением 2-[3-[2-[4-[7-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил]-2-этил-фенокси]этил]-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетамида гидрохлорида (0,106 г, 0,11 ммоль, выход 61,5%). МС (ИЭР) m/z 844,4 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,48 (уш с, 1H), 9,22 (д, 1H, $J=1,7$ Гц), 8,76 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,1-7,3 (м, 3H), 7,05 (т, 1H, $J=8,0$ Гц), 6,98 (с, 1H), 6,86 (д, 1H, $J=8,9$ Гц), 6,46 (дд, 1H, $J=1,5, 8,1$ Гц), 4,47 (уш с, 2H), 4,25 (уш дд, 1H, $J=4,8, 11,4$ Гц), 4,20 (уш с, 3H), 3,7-3,8 (м, 2H), 3,2-3,6 (м, 6H), 2,6-2,8 (м, 6H), 2,3-2,5 (м, 4H), 2,22 (шир с, 2H), 2,1-2,1 (м, 1H), 1,9-2,0 (м, 2H), 1,5-1,6 (м, 1H), 1,20 (т, 3H, $J=7,5$ Гц).

Пример 43: 2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-дизабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид



[00551] *трет*-Бутил (1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-дизабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат. К раствору *трет*-бутил (1S,4S)-2,5-дизабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (0,057 г, 0,27 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (2,26 мл, 0,100 М) добавляли 5-[5-[4-(2-бромэтокси)-3-этил-фенил]-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (0,125 г, 0,23 ммоль, 1 экв.), (полученный, как описано в данном документе), и ДИПЭА (0,14 мл, 0,79 ммоль, 3,5 экв). Смесь нагревали при 60°C при перемешивании в течение 18 ч. После концентрирования при пониженном давлении реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% гексан/EtOAc) с получением *трет*-бутил (1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-дизабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (0,130 г, 0,19 ммоль, выход 84,0%) в виде бежевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 685,2 $[M+1]^+$.

[00552] 5-(5-(4-(2-((1S,4S)-2,5-Дизабицикло[2.2.2]октан-2-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила дигидрохлорид. *трет*-Бутил (1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-

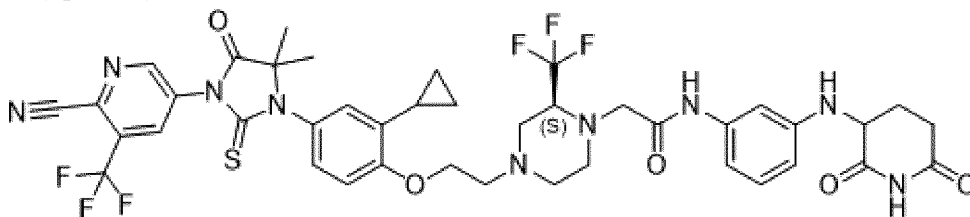
циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,5-дiazабцикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (0,130 г, 0,19 ммоль, 1 экв) суспендировали в ДХМ (0,84 мл, 0,226 моль) и обрабатывали 4,0 М раствором HCl в диоксане (0,71 мл, 2,85 ммоль, 15 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и концентрировали с получением 5-(5-(4-(2-((1S,4S)-2,5-дiazабцикло[2.2.2]октан-2-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-

дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколонитрила дигидрохлорида (0,124 г, 0,19 ммоль, 99,3% выход) в виде бежевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 585,2 $[M+1]^+$.

[00553] 2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,5-дiazабцикло[2.2.2]октан-2-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид. 2-Хлор-N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетамид (0,084 г, 0,28 ммоль, 1,5 экв) добавляли к перемешиваемой смеси 5-(5-(4-(2-((1S,4S)-2,5-дiazабцикло[2.2.2]октан-2-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-

(трифторметил)пиколонитрила дигидрохлорида (0,124 г, 0,19 ммоль, 1 экв), йодида натрия (0,043 г, 0,28 ммоль, 1,5 экв), ДМФ (1,57 мл, 0,120 моль) и ДИПЭА (0,16 мл, 0,94 ммоль, 5 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60 °С, затем раствор фильтровали и очищали стандартными способами с получением 2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,5-дiazабцикло[2.2.2]октан-2-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид (0,102 г, 0,11 ммоль, выход 58,3%). МС (ИЭР) m/z 844,4 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,80 (с, 1H), 10,54 (уш с, 1H), 9,22 (д, 1H, $J=1,8$ Гц), 8,76 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,2-7,3 (м, 3H), 7,05 (т, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,99 (уш с, 1H), 6,88 (уш д, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,46 (уш д, 1H, $J=8,3$ Гц), 4,57 (уш с, 1H), 4,37 (уш с, 2H), 4,26 (уш дд, 1H, $J=4,8, 11,2$ Гц), 4,04 (уш с, 2H), 3,96 (уш с, 2H), 3,86 (уш с, 5H), 2,5-2,8 (м, 7H), 2,4-2,5 (м, 3H), 2,2-2,4 (м, 2H), 1,9-2,2 (м, 5H), 1,5-1,6 (м, 1H), 1,20 (т, 3H, $J=7,5$ Гц).

Пример 44: 2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокс)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



[00554] 1-(Бензилокси)-2-циклопропил-4-нитробензол. К смеси 1-бензилокси-2-бром-4-нитро-бензола (15,0 г, 48,7 ммоль, 1 экв) и циклопропилбороновой кислоты (4,60 г, 53,5 ммоль, 1,1 экв) в толуоле (120 мл) добавляли ацетат палладия(II) (1,09 г, 4,87 ммоль, 0,1 экв), трициклогексилфосфин (4,10 г, 16,4 ммоль, 0,3 экв), фосфат калия (31,0 г, 146

ммоль, 3 экв) и воду (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и к остатку добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3), и объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (9-17% EtOAc/петролейный эфир) с получением 1-(бензилокси)-2-циклопропил-4-нитробензола (10,60 г, 39,36 ммоль, выход 80,7%) в виде красного масла. МС (ИЭР) m/z 270,5 $[M+1]^+$.

[00555] **4-Амино-2-циклопропилфенол**. К раствору 1-бензилокси-2-циклопропил-4-нитро-бензола (10,6 г, 39,3 ммоль, 1 экв) в MeOH (150 мл) добавляли палладий на активированном угле (3,00 г, 3,94 ммоль, 10% масс., 0,1 экв) и гидроксид аммония (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) при 40 °C. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт перемешивали в 4% EtOAc/петролейном эфире при 25°C в течение 0,5 часа. Затем смесь фильтровали с получением желаемого продукта (4,60 г, 30,8 ммоль, выход 78,3%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 150,1 $[M+1]^+$.

[00556] **2-((3-Циклопропил-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил**. К смеси 4-амино-2-циклопропилфенола (4,50 г, 30,1 ммоль, 1 экв) в 2-гидрокси-2-метилпропаннитриле (28,2 г, 332 ммоль, 30,3 мл, 11 экв) добавляли сульфат магния (18,1 г, 151 ммоль, 5 экв). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и выливали в воду (50 мл), смесь экстрагировали этиловым эфиром (30 мл × 3) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2-((3-циклопропил-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрила (10,0 г) в виде красного масла. МС (ИЭР) m/z 217,6 $[M+1]^+$.

[00557] **5-(3-(3-Циклопропил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил**. Смесь 2-((3-циклопропил-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрила (5,00 г, 23,1 ммоль, 1 экв) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (5,83 г, 25,4 ммоль, 1,1 экв) в ДМФ (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. По истечении этого времени добавляли хлористоводородную кислоту/MeOH (4 М, 11,5 мл, 2 экв), и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной обращенно-фазовой жидкостной хроматографией (40-70% ацетонитрил+0,05% хлористоводородная кислота в воде, 25 мин), собранные фракции концентрировали под вакуумом, и доводили pH до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этиловым эфиром (300 мл × 3), и объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Соединение 5-(3-(3-циклопропил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (5,20 г, 11,6 ммоль, выход 50,4%) получали в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 447,1 $[M+1]^+$.

[00558] **5-(3-(4-(2-бромэтокси)-3-циклопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** К смеси 5-(3-(3-циклопропил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (1,00 г, 2,24 ммоль, 1 экв) и 1,2-дибромэтана (8,42 г, 44,8 ммоль, 3,38 мл, 20 экв) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (0,93 г, 6,72 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 часов. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, остаток очищали препаративной обращенно-фазовой жидкостной хроматографией (57-87% ацетонитрила+0,05% соляной кислоты в воде, 20 мин). Соединение 5-(3-(4-(2-бромэтокси)-3-циклопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (0,30 г, 0,51 ммоль, выход 22,7%, соляная кислота) получали в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 555,0 $[M+1]^+$.

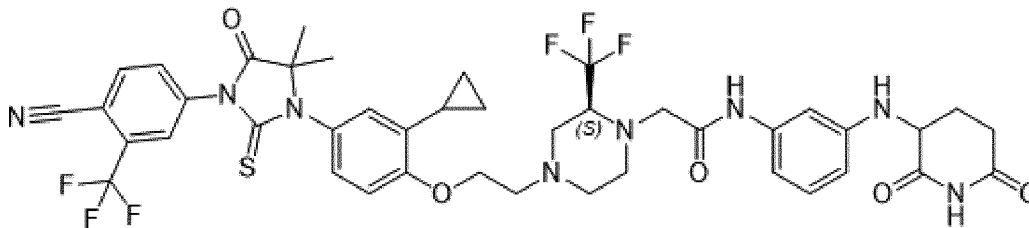
[00559] **(3S)-*трет*-Бутил 4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат.** К смеси *трет*-бутил (3S)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,08 г, 0,31 ммоль, 1 экв) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,12 г, 0,41 ммоль, 1,3 экв) в ДМФ (2 мл) добавляли ДИПЭА (0,20 г, 1,57 ммоль, 0,27 мл, 5 экв) и йодид натрия (14,1 мг, 0,09 ммоль, 0,3 экв). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Смесь выливали в воду и экстрагировали этиловым эфиром (20 мл × 2), и объединенные органические фазы концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (5% MeOH/ДХМ) с получением (3S)-*трет*-бутил 4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,04 г, 77,9 мкмоль, выход 24,7%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 536,3 $[M+Na]^+$.

[00560] **N-(3-((2,6-Диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((S)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамид.** К смеси (3S)-*трет*-бутил 4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,07 г, 0,13 ммоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли бромистоводородную/уксусную кислоту (0,5 мл, 33% v/v). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((S)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамид (0,10 г, неочищенный, бромистоводородная кислота) в виде белого твердого вещества.

[00561] **2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокс)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** К смеси N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((S)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,10 г, 0,20 ммоль, 1 экв., бромистоводородная кислота) и 5-(3-(4-(2-бромэтокси)-3-циклопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,13 г,

0,24 ммоль, 1,2 экв) в ДМФ (2 мл) добавляли ДИПЭА (0,61 ммоль, 0,11 мл, 3 экв) и йодид натрия (0,01 г, 0,06 ммоль, 0,3 экв). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали, и остаток очищали стандартными способами с получением 2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (45,3 мг, 47,90 мкмоль, выход 23,7%, чистота 97%, соляная кислота). МС (ИЭР) m/z 886,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,79 (с, 1H), 9,69 (уш д, $J=2,4$ Гц, 1H), 9,23 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,02-6,97 (м, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,82-6,76 (м, 1H), 6,40 (уш д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,24 (дд, $J=4,8, 11,2$ Гц, 1H), 3,91-3,54 (м, 7H), 3,24-3,12 (м, 2H), 2,79-2,69 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,24-2,03 (м, 3H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,49 (с, 6H), 0,99-0,89 (м, 2H), 0,61 (д, $J=4,4$ Гц, 2H).

Пример 45: 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



[00562] **Бензил (3-(2-хлорацетида)фенил) карбамат.** Смесь 2-хлоруксусной кислоты (3,02 мл, 26,8 ммоль) и НАТУ (11,7 г, 30,9 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Затем последовательно добавляли бензил (3-аминофенил)карбамат (5,00 г, 20,6 ммоль) и ДИПЭА (10,7 мл, 61,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, остаток очищали препаративной обращенно-фазовой жидкостной хроматографией (40-70% ацетонитрила+0,05% соляной кислоты в воде, в течение 20 мин). Собранные фракции концентрировали, pH доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением бензил (3-(2-хлорацетида)фенил) карбамата (3,50 г, 10,9 ммоль, выход 53,2%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 319,1 $[M+1]^+$

[00563] **(S)-трет-Бутил 4-(2-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат.** К смеси трет-бутил (3S)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,40 г, 1,57 ммоль) и бензил (3-(2-хлорацетида)фенил)карбамата (0,70 г, 2,20 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли йодид натрия (71,0 мг, 0,47 ммоль) и ДИПЭА (0,82 мл, 4,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия,

концентрировали под вакуумом и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-15% EtOAc/петролейный эфир). (S)-*трет*-бутил 4-(2-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат (0,44 г, неочищенный) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 559,2 $[M+Na]^+$.

[00564] (S)-*трет*-Бутил 4-(2-((3-аминофенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. Смесь (S)-*терт*-бутил 4-(2-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,44 г, 0,83 ммоль) и палладия на активированном угле (0,10 г, 10% масс.) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в атмосфере водорода в течение 12 ч. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением (S)-*трет*-бутил 4-(2-((3-аминофенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,28 г, 0,69 ммоль, выход 83,9%) в виде неочищенного бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 347,1 $[M+1]^+$.

[00565] (3S)-*трет*-Бутил 4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси (S)-*трет*-бутил 4-(2-((3-аминофенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,28 г, 0,69 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (0,40 г, 2,09 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли бикарбонат натрия (0,17 г, 2,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 часов, затем смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (60% EtOAc/петролейный эфир) с получением (3S)-*трет*-бутил 4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,18 г, 0,35 ммоль, выход 51,2%) в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР) m/z 514,2 $[M+1]^+$.

[00566] N-(3-((2,6-Диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((S)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамид. К смеси (3S)-*трет*-бутил 4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,18 г, 0,13 ммоль, 1 экв) в ДХМ (5 мл) добавляли бромистоводородную кислоту/уксусную кислоту (0,48 мл, чистота 33%). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((S)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,30 г, бромистоводородная кислота) в виде красного твердого вещества.

[00567] 4-(3-(3-Циклопропил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. Смесь 2-((3-циклопропил-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрила (5,00 г, 23,1 ммоль, 1 экв) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (5,80 г, 25,4 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФ (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем добавляли соляную кислоту/MeOH (4 М, 11,56 мл, 2 экв), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Остаток

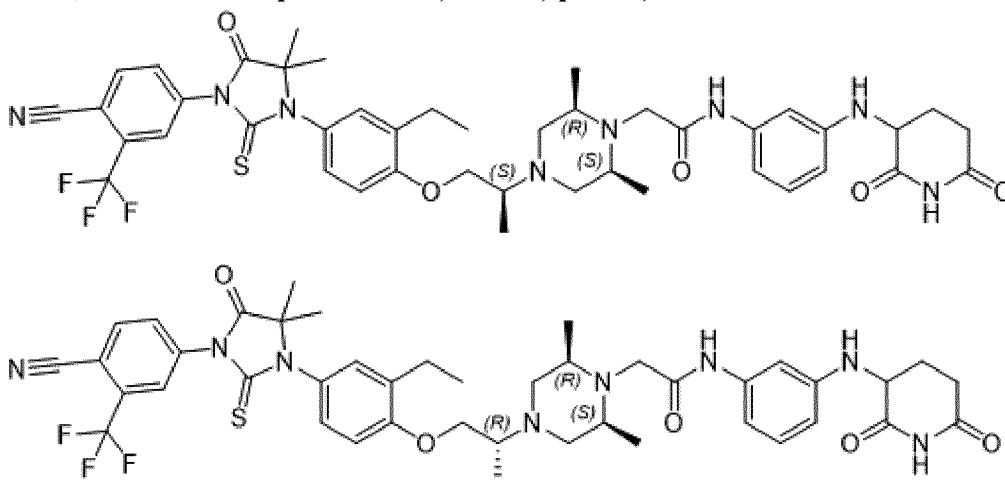
очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (40-70% ацетонитрил+0,05% соляная кислота в воде, 25 мин). Собранные фракции концентрировали под вакуумом и доводили pH до 8 насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этиловым эфиром (300 мл × 3), и объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-(3-(3-циклопропил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (4,90 г, 11,0 ммоль, выход 47,6%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 446,2 $[M+1]^+$.

[00568] **4-(3-(4-(2-бромэтокси)-3-циклопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** К смеси 4-(3-(3-циклопропил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (1,00 г, 2,24 ммоль, 1 экв) и 1,2-дибромэтана (8,43 г, 44,9 ммоль, 3,39 мл, 20 экв) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (0,93 г, 6,73 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (57-87% ацетонитрила+0,05% соляной кислоты в воде, 20 мин) с получением 4-(3-(4-(2-бромэтокси)-3-циклопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,650 г, 1,10 ммоль, выход 49,2%, гидрохлорид) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 554,0 $[M+1]^+$.

[00569] **2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** К смеси N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((S)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,12 г, 0,25 ммоль, 1 экв., бромистоводородная кислота) и 4-(3-(4-(2-бромэтокси)-3-циклопропилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,16 г, 0,28 ммоль, 1,13 экв., гидрохлорид) в ДМФ (2 мл) добавляли ДИПЭА (0,13 мл, 3 экв) и йодид натрия (0,01 г, 0,76 ммоль, 0,3 экв). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и очищали стандартными способами с получением 2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,09 г, 90,5 мкмоль, выход 35,8%, чистота 97%, гидрохлорид). МС (ИЭР) m/z 885,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,10 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 9,70 (уш с, 1H), 8,39 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,15 (с, 2H), 7,04-6,93 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,82-6,76 (м, 1H), 6,40 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,54 (с, 3H), 4,24 (дд, $J=4,4, 11,2$ Гц, 1H), 3,66-3,44 (м, 6H), 3,41-3,24 (м, 2H), 3,23-3,14 (м, 1H), 2,79-2,68 (м, 1H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,25-2,01 (м, 3H), 1,97-1,81 (м, 1H), 1,47 (с, 6H), 1,00-0,89 (м, 2H), 0,61 (д, $J=3,6$ Гц, 2H).

Пример 46: 2-((2S,6R)-4-((S)-1-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропан-2-ил)-2,6-

диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид и 2-((2S, 6R)-4-((R)-1-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



[00570] (2S,6R)-*трет*-Бутил 4-((S)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат и (2S,6R)-*трет*-бутил 4-((R)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат. К смеси (2S,6R)-*трет*-бутил 2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,20 г, 5,60 ммоль) и (R)-метил 2-хлорпропаноата (0,9 мл, 8,40 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли ДИПЭА (2,9 мл, 16,8 ммоль) одной порцией при 25 °С. Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (20 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 3:1) с получением смеси (2S,6R)-*трет*-бутил 4-((S)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)-2,6-димертилпиперазин-1-карбоксилата и (2S,6R)-*трет*-бутил 4-((R)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)-2,6-димертилпиперазин-1-карбоксилата (0,70 г, 2,33 ммоль, выход 41,6%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,04-4,12 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,36 (к, J=7,2 Гц, 1H), 2,54-2,67 (м, 3H), 2,38 (дд, J=11,6, 4,4 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,25-1,31 (м, 9H).

[00571] (2S,6R)-*трет*-Бутил 4-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат и (2S,6R)-*трет*-бутил 4-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат. К раствору полученной выше смеси (0,68 г, 2,26 ммоль) в ТГФ (10 мл) порциями добавляли алюмогидрид лития (0,13 г, 3,40 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли ТГФ (12 мл) и безводный сульфат натрия (10 г). Затем к перемешиваемой смеси по каплям добавляли воду (2 мл) при 0 °С, и смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc, 1:1) с получением смеси

(2S,6R)-*трет*-бутил 4-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата и (2S,6R)-*трет*-бутил 4-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,56 г, 2,04 ммоль, выход 90,2%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,15 (к, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,43-3,51 (м, 1H), 3,33-3,42 (м, 1H), 3,25 (с, 1H), 2,82-2,92 (м, 1H), 2,77 (дд, $J=11,2, 4,4$ Гц, 1H), 2,40-2,58 (м, 2H), 2,29 (дд, $J=11,2, 4,4$ Гц, 1H), 1,58 (с, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,23-1,36 (м, 6H), 0,88 (д, $J=6,8$ Гц, 3H)

[00572] **(2S,6R)-трет-Бутил 4-((S)-1-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат и (2S,6R)-трет-бутил 4-((R)-1-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.** К смеси 4-(3-(3-этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,50 г, 1,15 ммоль) и смеси, полученной выше (0,47 г, 1,73 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли (Е)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (0,58 г, 2,31 ммоль) при 25°C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли трибутилфосфан (0,57 мл, 2,31 ммоль). Затем смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении при 45°C. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 2:1) с получением смеси (2S,6R)-*трет*-бутил 4-((S)-1-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата и (2S,6R)-*трет*-бутил 4-((R)-1-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,70 г, 1,02 ммоль, выход 88,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 688,2 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,95-8,01 (м, 2H), 7,85 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,03-7,11 (м, 2H), 6,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,05-4,11 (м, 3H), 3,85-3,96 (м, 1H), 3,05-3,19 (м, 1H), 2,62-2,74 (м, 5H), 1,58 (с, 6H), 1,47 (с, 9H), 1,27-1,32 (м, 9H), 1,21-1,25 (м, 3H)

[00573] **4-(3-(4-((S)-2-((3S,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)пропокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил и 4-(3-(4-((R)-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пропокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору смеси, полученной выше (0,70 г, 1,02 ммоль, 1 экв) в ДХМ (15 мл), добавляли ТФУ (7,70 г, 67,5 ммоль, 5 мл, 66,4 экв) одной порцией при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (29-49% ацетонитрила в воде+0,1% ТФУ, 10 мин). Смесь концентрировали при пониженном давлении при 45°C для удаления ацетонитрила, и водную фазу доводили до pH 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали ДХМ (50 мл $\times$ 3), и объединенные органические фазы промывали рассолом (50 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Желаемую смесь продуктов 4-(3-(4-

((S)-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пропокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила и 4-(3-(4-((R)-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пропокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,48 г, 0,81 ммоль, выход 79,4%, чистота 99%) выделяли в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР) m/z 588,2 $[M+1]^+$

[00574] Энантиомер 1 и 2 4-(3-(4-((S или R)-2-((3S,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)пропокси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила. Полученную выше смесь (0,48 г, 0,81 ммоль) очищали с помощью хиральной СЖХ (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 50% 0,1% аммиака в 2-пропанол, 3,7 мин.), с получением 2 пиков, для которых хиральность не определялась.

[00575] Энантиомер 2 (0,27 г, 0,46 ммоль, выход 55,8%, чистота 99,6%) получали в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,95-8,01 (м, 2H), 7,85 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,03-7,11 (м, 2H), 6,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,09-4,14 (м, 1H), 3,89-3,99 (м, 1H), 3,01-3,14 (м, 1H), 2,87-2,98 (м, 2H), 2,75-2,85 (м, 2H), 2,70 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,02-2,09 (м, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,22-1,26 (м, 6H), 1,08 (д, $J=6,0$ Гц, 6H)

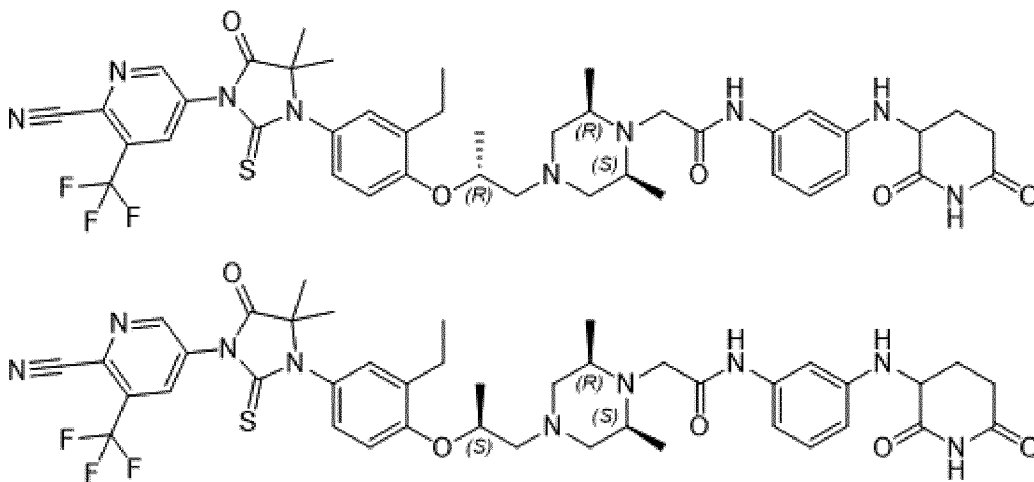
[00576] Энантиомер 1 (0,14 г, 0,24 ммоль, выход 28,8%, чистота 96,1%) получали в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,95-8,02 (м, 2H), 7,85 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,03-7,12 (м, 2H), 6,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,10-4,13 (м, 1H), 3,91-3,97 (м, 1H), 3,03-3,15 (м, 1H), 2,89-3,00 (м, 2H), 2,81 (т, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,70 (к, $J=7,60$ Гц, 2H), 2,05-2,18 (м, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,21-1,26 (м, 6H), 1,09 (д, $J=6,0$ Гц, 6H);

[00577] Энантиомер 2 2-((2S,6R)-4-((S или R)-1-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида К смеси полученного выше энантиомера 2 (0,22 г, 0,37 ммоль, 1 экв) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,17 г, 0,56 ммоль, 1,5 экв) в ДМФ (5 мл) добавляли ДИПЭА (0,15 г, 1,12 ммоль, 0,2 мл, 3 экв) и йодид калия (0,03 г, 0,19 ммоль, 0,5 экв) одной порцией при 25 °С. Смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 25 °С, и остаток выливали в воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл × 3), и объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали стандартными способами с получением энантиомера 2 2-((2S,6R)-4-((S или R)-1-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,12 г, 0,13 ммоль, выход 34,9%, чистота 99,0%, гидрохлорид). МС (ИЭР) m/z 847,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6+D_2O$) δ 8,37 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,10-7,26 (м, 3H), 7,00-7,08 (м, 1H), 6,90-6,95 (м, 1H), 6,78-6,87 (м, 1H), 6,46 (дд, $J=8,0, 2,0$ Гц, 1H), 4,40-4,47 (м, 1H), 4,30-4,38 (м, 1H), 4,25 (дд, $J=11,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,10-4,22 (м, 2H), 3,86-4,08 (м, 3H),

3,55-3,80 (м, 4H), 2,68-2,79 (м, 2H), 2,54-2,65 (м, 2H), 2,03-2,13 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,49 (с, 6H), 1,32 (д, J=4,8 Гц, 6H), 1,17 (т, J=7,6 Гц, 3H).

[00578] Энантиомер 1 получали тем же способом (0,058 г, 0,063 ммоль, выход 16,82%, чистота 95,29%, гидрохлорид). МС (ИЭР) m/z 847,4 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,79 (с, 1H), 8,38-8,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,06-8,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17-7,23 (м, 3H), 7,02- 7,06 (м, 1H), 6,96 (уш, с, 1H), 6,81-6,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,44-6,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,36-4,43 (м, 2H), 4,24-4,28 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,66 (м, 7H), 2,69-2,78 (м, 3H), 2,57-2,61 (м, 1H), 2,08-2,11 (м, H), 1,86-1,95 (м, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,30 (м, 6H), 1,16-1,20 (д, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 47: 2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-димэтил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид и 2-((2S, 6R)-4-((S)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-димэтил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



[00579] (2S,6R)-*трет*-Бутил 4-((S)-2-гидроксипропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат и (2S,6R)-*трет*-бутил 4-((R)-2-гидроксипропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат. Смесь (2S,6R)-*трет*-бутил 2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,50 г, 7,00 ммоль) и (S)-2-метилоксирана (588 мкл, 8,40 ммоль) в воде (10 мл) перемешивали в течение 20 ч при 70 °С. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и затем смесь экстрагировали ДХМ (10 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси (2S,6R)-*трет*-бутил 4-((S)-2-гидроксипропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата и (2S,6R)-*трет*-бутил 4-((R)-2-гидроксипропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,80 г, 6,61 ммоль, выход 94,4%) в виде неочищенного бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,08-4,14 (м, 2H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,40 (с, 1H), 2,73-2,76 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,56-2,58 (м, 1H), 2,43-2,46 (м, 1H), 2,21-2,30 (м, 2H), 2,08-2,12 (д, J=11,2, 4,4 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,27-1,31 (м, 6H), 1,14-1,16 (д, J=6,0 Гц, 3H).

[00580] **(2S,6R)-трет-Бутил 4-((R)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат и (2S,6R)-трет-бутил 4-((S)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.** К раствору полученной выше смеси (0,60 г, 2,20 ммоль, 1 экв) и 5-(3-(3-этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,96 г, 2,20 ммоль, 1 экв) в безводном ТГФ (1 мл) добавляли PPh₃ (0,69 г, 2,64 ммоль, 1,2 экв), затем (Е)-диизопропилдiazен-1,2-дикарбоксилат (1,34 г, 6,61 ммоль, 1,28 мл, 3 экв) при 0 °С, и затем реакционную смесь нагревали до 20°С в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (48-68% ацетонитрила в воде+0,1% ТФУ, 10 мин) и повторно очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (43-63% ацетонитрила в воде+0,1% ТФУ, 10 мин). РН собранных фракций доводили до 7-8 насыщенным бикарбонатом натрия, и фракции концентрировали для удаления органических летучих веществ. Водный раствор экстрагировали EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси (2S,6R)-трет-бутил 4-((R)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата и (2S, 6R)-трет-бутил 4-((S)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,45 г, 0,65 ммоль, выход 29,6%) в виде коричневого твердого вещества, и хиральная СЖХ показала 31% эи. МС (ИЭР) m/z 689,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,10 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 6,99-7,06 (м, 3H), 4,57-4,62 (м, 1H), 4,07-4,10 (м, 2H), 2,65-2,73 (м, 5H), 2,51-2,56 (м, 1H), 2,27-2,33 (м, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,47 (с, 9H), 1,44-1,45 (д, J=6,0 Гц, 1H), 1,26-1,27 (м, 6H), 1,20-1,24 (м, 3H).

[00581] **Энантимеры 1 и 2 (2S,6R)-трет-бутил 4-((R или S)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата.** Два энантиомера (2S,6R)-третбутил 4-((R)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,45 г, 0,65 ммоль, 1 экв.) и (2S,6R)-трет-бутил 4-((S)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,20 г, 0,29 ммоль, 0,44 экв.) разделяли методом хиральной СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм I.D, 3 мкм); подвижная фаза: фаза А углекислый газ, и фаза В изопропанол (0,05% диизопропиламин); градиентное элюирование: 5-40% ИП (0,05% ДИПЭА) в диоксиде углерода; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 35 °С; обратное давление: 100 бар). Затем два энантиомера дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ (колонка:

DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 20% 0,1% аммиака в изопропанол, 4,5 мин, 60 мин). Хиральность двух продуктов не определяли.

[00582] Энантиомер 1 (0,34 г, 0,49 ммоль, выход 75,4%, чистота 99,7%) получали в виде коричневого твердого вещества со 100% *эи.* ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,05-7,07 (м, 2H), 6,99-7,01 (м, 1H), 4,56-4,63 (м, 1H), 4,05-4,11 (м, 2H), 2,61-2,73 (м, 5H), 2,51-2,56 (м, 1H), 2,27-2,33 (м, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,47 (с, 9H), 1,44-1,45 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,25-1,27 (м, 6H), 1,22 -1,23 (м, 3H);

[00583] Энантиомер 2 (0,18 г, 0,26 ммоль, выход 39,8%, чистота 99,4%) получали в виде коричневого твердого вещества со 100% *эи.* ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,05-7,07 (м, 2H), 6,99-7,01 (м, 1H), 4,56-4,63 (м, 1H), 4,07-4,10 (м, 2H), 2,65-2,73 (м, 5H), 2,51-2,56 (м, 1H), 2,27-2,33 (м, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,47 (с, 9H), 1,44-1,45 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,25-1,27 (м, 6H), 1,22 -1,23 (м, 3H).

[00584] Энантиомеры 1 и 2 **5-(3-(4-(((*R* или *S*)-1-((3*S*,5*R*)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила.** К раствору энантиомера 1, (2*S*,6*R*)-*трет*-бутил 4-(((*R* или *S*)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,34 г, 0,49 ммоль, 1 экв) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,0 ммоль, 2 мл, 54,7 экв), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 20 °С. Реакционную смесь выливали в насыщенный хлорид аммония (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного энантиомера 1 5-(3-(4-(((*R* или *S*)-1-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,24 г, 0,41 ммоль, выход 82,6%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 589,2 $[\text{M}+1]^+$.

[00585] Энантиомер 2 5-(3-(4-(((*R* или *S*)-1-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила получали теми же способами в виде желтого масла. (130 мг, неочищенный) МС (ИЭР) m/z 589,3 $[\text{M}+1]^+$.

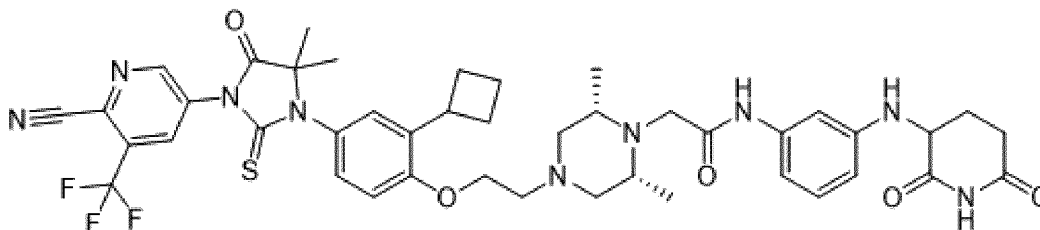
[00586] Энантиомеры 1 и 2 **2-((2*S*,6*R*)-4-(((*R* или *S*)-2-(4--(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-*N*-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида.** К раствору энантиомера 1, 5-(3-(4-(((*R* или *S*)-1-((3*S*,5*R*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-3-этилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,24 г, 0,41 ммоль, 1 экв.), и 2-хлор-*N*-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетамида (0,12 г, 0,41 ммоль, 1 экв) в ДМФ (2,5 мл) добавляли ДИПЭА (0,16 г, 1,22 ммоль, 213 мкл, 3 экв.) и затем йодид калия (0,03 г, 0,20 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 60 °С, и затем концентрировали при пониженном давлении получением остатка. Остаток

очищали стандартными способами с получением энантиомера 1 2-((2S,6R)-4-((*R* или *S*)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,14 г, 0,15 моль, выход 38,4%, чистота 97,0%, гидрохлорид). МС (ИЭР) m/z 848,4 $[M+1]^+$; ^1H ЯМ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,81 (с, 1H), 9,25-9,26 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,83-8,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 7,16-7,21 (м, 2H), 7,03-7,07 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,86-6,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,46-6,48 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,25-4,29 (м, 5H), 3,73 (м, 3H), 3,48 (м, 3H), 2,67-2,79 (м, 3H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,07-2,11 (м, 1H), 1,86-1,96 (м, 1H), 1,53 (с, 6H), 1,30-1,38 (м, 9H), 1,15-1,19 (т, $J=7,8$ Гц, 3H).

[00587] Энантиомер 2 2-((2S,6R)-4-((*R* или *S*)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,088 г, 0,104 ммоль, выход 45,20%, чистота 100%, гидрохлорид) получали тем же способом. МС (ИЭР) m/z 848,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,05-10,35 (м, 2H), 9,25 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,83 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,31-7,23 (м, 1H), 7,23-7,13 (м, 2H), 7,09-6,95 (м, 2H), 6,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,45-4,00 (м, 5H), 3,94-3,25 (м, 6H), 2,79-2,54 (м, 4H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,97-1,83 (м, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,34-1,24 (м, 9H), 1,16 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Пример 48: 2-((2R, 6S)-4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-димет

ил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфеноксипропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



[00588] **1-(Бензилокси)-2-бром-4-нитробензол.** К смеси 2-бром-4-нитрофенола (50,0 г, 0,229 моль, 1 экв) и бромметилбензола (47,0 г, 0,27 моль, 1,2 экв) в ацетонитриле (500 мл) добавляли карбонат калия (63,4 г, 0,46 моль, 2 экв), и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80 °С. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила. Добавляли воду, смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой. Неочищенный продукт растирали со смесью петролейного эфира/EtOAc (20:1), перемешивая при 25°С в течение 30 минут, а затем фильтровали, с получением 1-(бензилокси)-2-бром-4-нитробензола (68,0 г, 0,22 моль, выход 96,2%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48-8,49 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,16-8,19 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,35-7,48 (м, 5H), 6,99-7,02 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H).

[00589] **1-(Бензилокси)-2-циклобутил-4-нитробензол.** К раствору 1-(бензилокси)-2-бром-4-нитробензола (5,00 г, 16,2 ммоль, 1 экв) и циклобутилбороновой кислоты (2,43 г, 24,3 ммоль, 1,5 экв) в толуоле (50 мл) и воде (10 мл) добавляли карбонат цезия (15,8 г, 48,6 ммоль, 3 экв), а затем Pd (dppf)₂Cl₂ (1,19 г, 1,62 ммоль, 10 мол.%). Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 100 ° С в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (55-85% ацетонитрила в воде+0,1% ТФУ, 25 мин). Значение pH собранных фракций доводили до 7-8 насыщенным бикарбонатом натрия, фракции концентрировали для удаления органических летучих веществ, и водный раствор экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(бензилокси)-2-циклобутил-4-нитробензола (2,50 г, 8,82 ммоль, выход 13,6%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 284,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07-8,13 (м, 2H), 7,36-7,45 (м, 5H), 6,90-6,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,72-3,83 (м, 1H), 2,35-2,42 (м, 2H), 2,12-2,22 (м, 2H), 2,01-2,09 (м, 1H), 1,83-1,91 (м, 1H),

[00590] **4-(Бензилокси)-3-циклобутиланилин.** К раствору 1-(бензилокси)-2-циклобутил-4-нитро бензола (2,50 г, 8,82 ммоль, 1 экв) в EtOH (20 мл) и воде (20 мл) добавляли хлорид аммония (2,36 г, 44,1 ммоль, 5 экв.), затем железо (1,48 г, 26,4 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60 ° С. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 8:1 -3:1) с получением 4-(бензилокси)-3-циклобутиланилина (1,90 г, 7,50 ммоль, выход 84,9%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z: 254,1 [M+1]⁺.

[00591] **2-((4-(Бензилокси)-3-циклобутилфенил)амино)-2-метилпропаннитрил.** К смеси 4-(бензилокси)-3-циклобутиланилина (1,10 г, 4,34 ммоль) в 2-гидрокси-2-метилпропаннитриле (4,0 мл, 43,8 ммоль) добавляли сульфат магния (1,31 г, 10,8 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в *вакууме*, и остаток выливали в воду (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Реакционную массу использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 2-(4-бензилокси-3-циклобутил-анилино)-2-метилпропаннитрил (1,50 г, неочищенный) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 294,2 [M+1]⁺.

[00592] **5-(3-(4-(Бензилокси)-3-циклобутилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил.** Раствор 2-(4-бензилокси-3-циклобутил-анилино)-2-метилпропаннитрила (1,50 г, 4,68 ммоль) и 5-

изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (1,29 г, 5,62 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К раствору добавляли соляную кислоту в MeOH (4 М, 5,85 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Остаток выливали в воду (50 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Неочищенный продукт очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (85-98% ацетонитрила в воде+0,2% соляной кислоты, в течение 12 мин). Остаток выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc, который сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Соединение 5-(3-(4-(бензилокси)-3-циклобутилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (1,18 г, 2,14 ммоль, выход 45,8%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 551,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09-9,14 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,37-8,40 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,34-7,48 (м, 5H), 7,05-7,12 (м, 2H), 6,96-7,02 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,75-3,88 (м, 1H), 2,31-2,43 (м, 2H), 2,06-2,19 (м, 3H), 1,78-1,87 (м, 1H), 1,62 (с, 6H).

[00593] **5-(3-(3-Циклобутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** К раствору 5-(3-(4-(бензилокси)-3-циклобутилфенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (1,18 г, 2,14 ммоль) в ДХМ (15 мл) при -70°C в атмосфере азота добавляли трибромоборан (1,61 г, 6,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (30 мл) при -20°C и дальнейшим разбавлением водой (20 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc/петролейный эфир) с получением

5-(3-(3-циклобутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,53 г, 1,15 ммоль, выход 53,7%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 461,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09-9,12 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,37-8,39 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,03-7,06 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,98-7,02 (м, 1H), 6,87-6,91 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 3,65-3,75 (м, 1H), 2,38-2,47 (м, 2H), 2,08-2,23 (м, 3H), 1,86-1,94 (м, 1H), 1,62 (с, 6H).

[00594] **трет-Бутил 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил) пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфенокс)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К раствору 5-(3-(3-циклобутил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,33 г, 0,71 ммоль, 1 экв), трет-бутил 2-((2R,6S)-4-(2-гидроксиэтил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (0,39 г, 1,43 ммоль, 2 экв) и PPh_3 (0,37 г, 1,43 ммоль, 2 экв) в ТГФ (2 мл) добавляли (Е)-диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (0,28 г, 1,43 ммоль, 2 экв) при 0 °С.

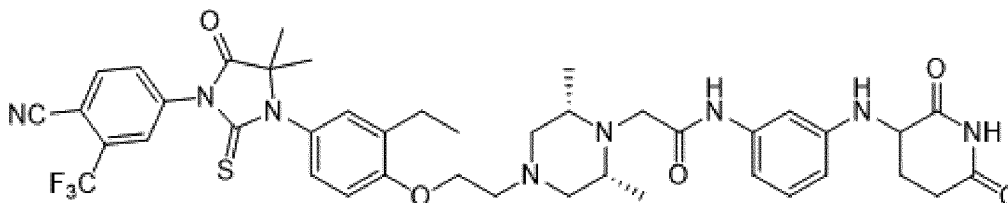
Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, и неочищенный продукт очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (50-70% ацетонитрила в воде+0,1% ТФУ, 10 мин). Остаток выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и водную фазу экстрагировали EtOAc, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Соединение *трет*-бутил 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат (0,16 г, 0,22 ммоль, выход 32,0%) получали в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 715,5 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,12-9,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,64-8,68 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,11-7,19 (м, 2H), 7,00-7,06 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,15-4,23 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,72-3,82 (м, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,97-3,09 (м, 2H), 2,88-2,96 (м, 2H), 2,80-2,86 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,31-2,42 (м, 2H), 2,02-2,16 (м, 5H), 1,80-1,89 (м, 1H), 1,57 (с, 6H), 1,47 (с, 9H), 1,06-1,13 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

[00595] **2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусная кислота.** Раствор *трет*-бутил 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (0,16 г, 0,23 ммоль, 1 экв) обрабатывали соляной кислотой в диоксане (4 М, 3,32 мл, 57,1 экв) и перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,16 г, неочищенная, гидрохлорид) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 659,1 $[M+1]^+$.

[00596] **2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** К смеси 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона (0,08 г, 0,34 ммоль, 1,5 экв, гидрохлорид), 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,15 г, 0,22 ммоль, 1 экв), НАТУ (0,13 г, 0,34 ммоль, 1,5 экв) в ДМФ (1 мл) добавляли ДИПЭА (0,14 г, 1,14 ммоль, 5 экв), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (50 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл $\times$ 5), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Остаток очищали стандартными способами с получением 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (72,0 мг, 0,08 ммоль, выход 36,0%, чистота 98%). МС (ИЭР) m/z 860,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,76 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 9,25 (с, 1H),

8,82 (с, 1H), 7,07-7,17 (м, 3H), 6,96-7,04 (м, 2H), 6,76-6,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,37-6,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,84-5,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,28 (уш с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,64-3,75 (м, 1H), 3,21 (с, 2H), 2,85-2,95 (д, J=10,8 Гц, 2H), 2,73 (уш с, 5H), 2,54-2,64 (м, 1H), 2,29-2,36 (м, 2H), 1,76-2,09 (м, 8H), 1,52 (с, 6H), 0,96-1,02 (д, J=5,6 Гц, 6H),

Пример 49: 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



[00597] ***трет*-Бутил (3S,5R)-4-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.** К раствору *трет*-бутил (3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,20 г, 5,60 ммоль, 1,00 экв) в ДМФ (7,2 мл) добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (1,31 г, 6,72 ммоль, 0,993 мл, 1,20 экв), йодид натрия (0,25 г, 1,68 ммоль, 0,30 экв) и ДИПЭА (2,17 г, 16,8 ммоль, 2,93 мл, 3,00 экв) при 15 °С. Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (21,0 мл) и экстрагировали EtOAc (5,0 мл x 2), и объединенные органические слои промывали рассолом (5,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc 100:1-0:1) с получением *трет*-Бутил (3S,5R)-4-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,80 г, неочищенный) в виде желтого масла.

[00598] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К раствору *трет*-бутил (3S,5R)-4-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,80 г, 5,42 ммоль, 1,00 экв) в MeOH (18,0 мл) добавляли соляную кислоту/MeOH (18,0 мл) при 10 °С. Полученную смесь перемешивали при 10 °С в течение 12 ч. Смесь гасили насыщенным бикарбонатом натрия до pH 8, концентрировали при пониженном давлении и затем экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (10,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. *трет*-Бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат (1,08 г, 4,73 ммоль, выход 86,3%) получали в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 3,44 (с, 2H), 2,81-2,89 (м, 4H), 2,44 (т, J=1,6 Гц, 2H), 1,477 (с, 9H), 1,05 (д, J=3,0 Гц, 6H).

[00599] **2-Бром-1-(2-бромэтоксид)-4-нитробензол.** К раствору 2-бром-4-нитрофенола (1,60 г, 7,34 ммоль, 1,0 экв) в ацетонитриле (12,8 мл) добавляли карбонат калия (2,03 г, 14,7 ммоль, 2,0 экв) и 1,2-дибромэтан (13,8 г, 73,4 ммоль, 5,54 мл, 10,0 экв) при 15 °С. Смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением желтого масла. К маслу при

перемешивании добавляли петролейный эфир (10,0 мл) с образованием твердого вещества желтого цвета, которое фильтровали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc, 50:1-0:1). 2-Бром-1-(2-бромэтокси)-4-нитробензол (1,93 г, 5,94 ммоль, выход 80,9%) получали в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,48 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,19-8,22 (дд, $J=9,2$ Гц, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,45 (т $J=6,4$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J=6,4$ Гц, 2H)

[00600] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К раствору *трет*-бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (1,08 г, 4,73 ммоль, 1,0 экв) в ацетонитриле (7,7 мл) добавляли карбонат калия (1,31 г, 9,46 ммоль, 2,0 экв) и 2-бром-1-(2-бромэтокси)-4-нитробензол (1,54 г, 4,73 ммоль, 1,0 экв) при 15 °С. Полученную смесь перемешивали при 90°С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (2,0 мл x 2), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100:1-0:1 петролейный эфир/EtOAc) с получением *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (2,08 г, 4,40 ммоль, выход 93,1%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,46 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,17-8,20 (м, 1H), 6,94 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,25 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,43 (с, 1H), 2,97-3,00 (м, 2H), 2,84-2,88 (м, 4H), 2,09(т, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,09 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

[00601] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметил-4-(2-(4-нитро-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат.** Смесь *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(2-бром-4-нитрофенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (2,07 г, 4,38 ммоль, 1,0 экв), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,35 г, 8,76 ммоль, 1,49 мл, 2,0 экв), карбоната калия (2,79 г, 13,1 ммоль, 3,0 экв) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,18 г, 0,22 ммоль, 0,05 экв) в диоксане (12,4 мл) и воде (6,20 мл) перемешивали при 90°С в атмосфере N_2 в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (5,00 мл) и экстрагировали EtOAc (10,0 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (5,00 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc 100:1-0:1) с получением *трет*-бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметил-4-(2-(4-нитро-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетата (1,80 г, неочищенный) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 420,2 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,11-8,14 (м, 1H), 6,90-7,26 (м, 2H), 5,86 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 4,21 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,97-3,00 (м, 2H), 2,80-2,84 (м, 4H), 2,04 (т, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,09 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

[00602] ***трет*-Бутил 2-((2R,6S)-4-(2-(4-амино-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К раствору *трет*-бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметил-4-(2-(4-нитро-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетата (1,80 г, 4,30 ммоль, 1,0 экв) в MeOH (18,0 мл) добавляли палладий на активированном угле (0,18 г, 10% масс., 1,0 экв). Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H_2 . Затем смесь

перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунт/кв. дюйм) при $30^\circ C$ в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали, промывали $MeOH$ ($3,0 \text{ мл} \times 3$) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил 2-((2R,6S)-4-(2-(4-амино-2-этилфенокс)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (1,68 г) в виде черного масла. МС (ИЭР) m/z 392,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,66 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,47-6,50 (м, 1H), 4,01 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,83-2,86 (м, 2H), 2,74 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 2,72 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,55-2,57 (м, 2H), 2,01 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,16 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,15 (д, $J=7,6$ Гц, 6H).

[00603] **Метил 2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(*трет*-бутокс)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этокс)-3-этилфенил)амино)-2-метилпропаноат.** К раствору *трет*-бутил-2-((2R, 6S)-4-(2-(4-амино-2-этилфенокс)этил) -2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (1,68 г, 4,29 ммоль, 1,0 экв) в метил 2-бром-2-метилпропаноате (4,19 г, 23,2 ммоль, 3,0 мл, 5,4 экв) добавляли бикарбонат натрия (1,08 г, 12,9 ммоль, 0,50 мл, 3,0 экв), и полученную смесь перемешивали при $90^\circ C$ в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали $EtOAc$ ($3,0 \text{ мл} \times 2$), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ $EtOAc$ 10:1-0:1). Метил 2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(*трет*-бутокс)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этокс)-3-этилфенил)амино)-2-метилпропаноат (1,05 г, 2,14 ммоль, выход 50,0%) получали в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z 492,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,43-6,46 (м, 1H), 4,01 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 2,94-2,98 (м, 2H), 2,84 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 2,73 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,54-2,56 (м, 2H), 2,01-2,04 (м, 3H), 1,49 (с, 6H), 1,46 (с, 9H), 1,14 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,08 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

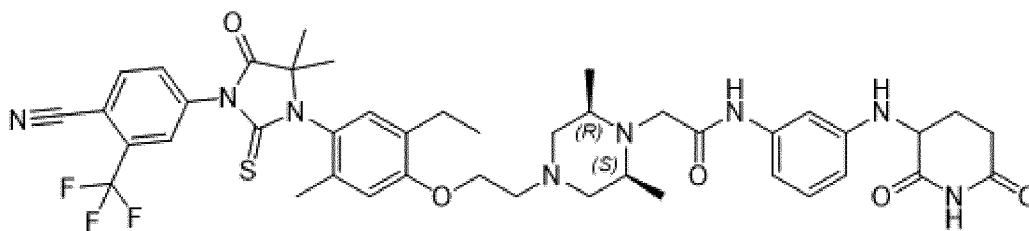
[00604] ***трет*-Бутил 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К раствору метил 2-((4-(2-((3R,5S)-4-(2-(*трет*-бутокс)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этокс)-3-этилфенил)амино)-2-метилпропаноат (1,05 г, 2,14 ммоль, 1,0 экв) в $EtOAc$ (8,4 мл) добавляли 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (0,97 г, 4,27 ммоль, 2,0 экв) и ТЭА (0,65 г, 6,41 ммоль, 0,89 мл, 3,0 экв). Полученную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 12 ч. Реакционную суспензию концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ $EtOAc$ 100:1-0:1). *трет*-Бутил 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат (0,71 г, 1,04 ммоль, выход 48,5%) получали в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96-7,98 (м, 2H), 7,83-7,85 (м, 1H), 7,05-7,08 (м, 2H), 6,92 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,11-4,15 (м, 3H), 3,44 (с, 2H), 2,96-2,98 (м, 2H), 2,80-2,87 (м, 4H), 2,65-2,70 (м, 2H), 2,03-2,08 (м, 3H), 1,91 (с, 2H), 1,57 (с, 6H), 1,46 (с, 9H), 1,10 (д, $J=6,0$ Гц, 6H).

[00605] **2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-**

ил)уксусной кислоты гидрохлорид. К раствору *трет*-бутил 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (0,70 г, 1,02 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (4,9 мл) добавляли соляную кислоту/диоксан (4 М, 4,90 мл, 19,3 экв) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, обрабатывали петролейным эфиром (5,00 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре сушили с получением 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил) -2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорид (0,56 г, 0,80 ммоль, выход 82,7%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 632,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,39 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,12-7,21(м, 3H), 4,50 (м, 2H), 4,00-4,05 (м, 2H), 3,67-3,75 (м, 2H), 3,58-3,59 (м, 2H), 2,63-2,69 (м, 2H), 1,50 (с, 6H), 1,24-1,25(м, 6H), 1,15-1,20 (м, 4H), 0,81-0,87 (м, 2H).

[00606] **2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** К раствору 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорида (550 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв) в ДМФ (3,3 мл) добавляли НАТУ (378 мг, 0,99 ммоль, 1,2 экв), 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (199 мг, 0,91 ммоль, 1,1 экв) и ДИПЭА (63,8 мг, 4,94 ммоль, 86,0 мкл, 6,0 экв), и полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (10,0 мл) при 0 °С, а затем фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в EtOAc (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали стандартными способами с получением. 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (160 мг, 0,19 ммоль, выход 23,3%). МС (ИЭР) m/z 833,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,8 (s, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,38 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,08 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,10-7,17 (м, 3H), 7,00-7,03 (м, 3H), 6,79 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,27-4,30 (м, 1H), 4,15-4,17 (м, 2H), 3,20 (с, 2H), 2,90 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 2,59-2,74 (м, 10H), 1,89-2,07 (м, 4H), 1,49 (с, 6H), 1,16 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 0,98 (д, $J=6,0$ Гц, 6H).

Пример 50: 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.



[00607] **(3R,5S)-1-(2-(Бензилокси)этил)-3,5-диметилпиперазин.** К смеси (2S,6R)-2,6-диметилпиперазина (8,00 г, 70,1 ммоль, 1 экв) и ((2-бромэтокси)метил)бензола (15,1 г, 70,1 ммоль, 1 экв) в ДМФ (80 мл) добавляли ДИПЭА (27,1 г, 210 ммоль, 3 экв), и смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Остаток выливали в воду (100 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (100 мл × 3), и объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл × 5), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир 0-60%) с получением (3R,5S)-1-(2-(бензилокси)этил)-3,5-диметилпиперазин (10,1 г, 40,8 ммоль, выход 58,2%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 249,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,28 (м, 5H), 4,55 (с, 2H), 3,62-3,56 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,99-2,90 (м, 2H), 2,85-2,82 (м, 1H), 2,81-2,78 (м, 1H), 2,63-2,57 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,67-1,60 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,06-1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

[00608] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(бензилокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К смеси *трет*-бутил-2-бромацетата (7,97 г, 40,8 ммоль, 1 экв) и (3R,5S)-1-(2-(бензилокси)этил)-3,5-диметилпиперазина (10,1 г, 40,8 ммоль, 1 экв) в ДМФ (100 мл) добавляли йодид калия (6,78 г, 40,8 ммоль, 1 экв) и ДИПЭА (15,8 г, 122 ммоль, 3 экв) одной порцией при 25°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 5 ч. Остаток выливали в воду (200 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл × 5), сушили с безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил-2-((2S,6R)-4-(2-(бензилокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (12,2 г, 33,6 ммоль, выход 82,5%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z 363,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,36-7,28 (м, $J=5\text{H}$), 4,54 (с, 2H), 3,60-3,55 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,02-2,92 (м, 2H), 2,80-2,74 (м, 2H), 2,59-2,53 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,94-1,85 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,11-1,05 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

[00609] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-гидроксиэтил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К раствору *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(бензилокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (6,00 г, 16,5 ммоль, 1 экв) в MeOH (120 мл) добавляли Pd/C (1,20 г, 10% масс) и гидроксид палладия (1,20 г, 20% масс) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували водородом, после чего смесь перемешивали в атмосфере водорода (15фунт/кв.дюйм) при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-гидроксиэтил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (8,06 г, 29,6 ммоль, выход 89,4%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 3,62-3,56 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,07-2,95 (м, 2H), 2,77-2,71 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 2,50-2,45 (м, 2H), 1,98-1,90 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,12-1,06 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

[00610] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(2-бром-5-метил-4-нитрофенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К раствору *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-гидроксиэтил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (4,00 г, 14,7 ммоль, 1 экв) в безводном ТГФ (40 мл) добавляли 2-метилпропан-2-олат натрия (2,12 г, 22,0 ммоль, 1,5 экв) в атмосфере азота при 0 °С, и реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 1 ч. После этого добавляли 1-бром-2-фтор-4-метил-5-нитробензол (5,16 г, 22,0 ммоль, 1,5 экв) в безводном ТГФ (10 мл), и реакционную смесь перемешивали еще 12 ч при 25 °С. Остаток выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (80 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3), и объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл $\times$ 1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Неочищенный продукт очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (30-45% ацетонитрила в воде+0,05% соляной кислоты, 15 мин) с получением *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(2-бром-5-метил-4-нитрофенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (2,20 г, 4,52 ммоль, выход 30,8%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 486,2 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,26-4,20 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,05-2,94 (м, 2H), 2,91-2,83 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 2,14-2,06 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,13-1,08 (д, $J=6,0$ Гц, 6H).

[00611] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметил-4-(2-(5-метил-4-нитро-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат.** К смеси *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(2-бром-5-метил-4-нитрофенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (1,78 г, 3,66 ммоль, 1 экв) в диоксане (10 мл) и воде (5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (1,13 г, 7,32 ммоль, 2 экв), карбонат натрия (0,77 г, 7,32 ммоль, 2 экв) и Pd(dppf)Cl_2 (0,27 г, 0,36 ммоль, 0,1 экв) одной порцией при 25°С в атмосфере азота. Смесь нагревали до 100°С и перемешивали в течение 12 ч. Остаток выливали в воду (50 мл), и водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл $\times$ 1), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*, и остаток, очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc /петролейный эфир). Соединение *трет*-бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметил-4-(2-(5-метил-4-нитро-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат (1,50 г, 3,46 ммоль, выход 94,5%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 434,4 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (с, 1H), 6,98-6,86 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,89-5,80 (дд, $J=18,0$, 1,2 Гц, 1H), 5,40-5,33 (дд, $J=11,2$, 0,8 Гц, 1H), 4,22-4,17 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,04-2,95 (м, 2H), 2,86-2,79 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 2,10-2,05 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,12-1,08 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

[00612] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-амино-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К раствору *трет*-бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметил-4-(2-(5-метил-4-нитро-2-винилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетата (1,50 г, 3,46 ммоль, 1 экв) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd/C (0,45 г, 10% масс) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в *вакууме* и трижды продували водородом, и смесь перемешивали в

атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм) при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (1-28% ацетонитрила в воде+0,2% муравьиной кислоты, 11 мин), и желаемые фракции выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл), а органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Соединение *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-амино-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил) ацетат (0,88 г, 2,17 ммоль, выход 62,7%) получали в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,59 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,05-3,99 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,04-2,93 (м, 2H), 2,89-2,82 (уш д, J=10,4 Гц, 2H), 2,76-2,71 (т, J=5,6 Гц, 1H), 2,60-2,50 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,05-1,96 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,19-1,13 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,12-1,07 (д, J=6,4 Гц, 6H).

[00613] **Метил 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этокси)-5-этил-2-метилфенил)амино)-2-метилпропаноат.** Смесь *трет*-бутил 2-((2S,6 R)-4-(2-(4-амино-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат (0,88 г, 2,17 ммоль, 1 экв), метил 2-бром-2-метилпропаноат (1,96 г, 10,8 ммоль, 5 экв) и ДИПЭА (1,40 г, 10,8 ммоль, 5 экв) перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Остаток выливали в воду (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл × 3), и объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Неочищенный продукт очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (20-50% ацетонитрила в воде+0,2% муравьиной кислоты, 11 мин), и желаемые фракции выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл), а органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме* с получением метил 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этокси)-5-этил-2-метилфенил)амино)-2-метилпропаноат (0,38 г, 0,76 ммоль, выход 35,2%) в виде желтого масла. MS (ИЭР) m/z 560,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,62 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,04-3,98 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 3,02-2,92 (м, 2H), 2,88-2,82 (д, J=10,0 Гц, 2H), 2,76-2,71 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,59-2,51 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,05-1,96 (т, J=10,8, 2H), 1,54 (с, 6H), 1,47 (с, 9H), 1,16-1,11 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,11-1,06 (д, J=6,0 Гц, 6H).

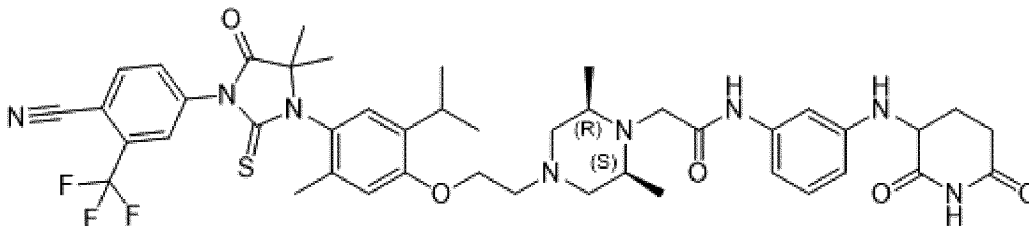
[00614] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил) ацетат.** Смесь 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (0,26 г, 1,13 ммоль, 1,5 экв), метил 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этокси)-5-этил-2-метилфенил)амино)-2-метилпропаноата (0,38 г, 0,75 ммоль, 1 экв), ТЭА (0,23 г, 2,25 ммоль, 3 экв) и EtOAc (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 10 ч. Остаток выливали в воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические фазы промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Неочищенный

продукт очищали препаративной ТСХ (1:1 петролейный эфир/EtOAc) с получением *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (0,21 г, 0,30 ммоль, выход 39,8%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 702,5 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01-7,95 (м, 2H), 7,90-7,85 (дд, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,16-4,13 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,02-2,96 (м, 2H), 2,91-2,84 (м, 2H), 2,83-2,78 (м, 2H), 2,70-2,56 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,10-2,06 (м, 2H), 1,69 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,23-1,18 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,12-1,10 (д, $J=6,0$ Гц, 6H).

[00615] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусная кислота.** К смеси *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (0,21 г, 0,30 ммоль, 1 экв) в ДХМ (0,5 мл) добавляли соляную кислоту в диоксане (4 М, 0,3 мл, 4 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию концентрировали с получением неочищенной 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,26 г, HCl) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 646,3 $[M+1]^+$.

[00616] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** К смеси 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона (0,11 г, 0,43 ммоль, 1,27 экв, HCl), 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,26 г, 0,34 ммоль, 1 экв., HCl), НАТУ (0,21 г, 0,54 ммоль, 1,58 экв) в ДМФ (2 мл) добавляли ДИПЭА (0,23 г, 1,81 ммоль, 5,28 экв), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Остаток очищали стандартными способами с получением Соединения 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,12 г, 0,14 ммоль, выход 39,7%, чистота 98%). МС (ИЭР) m/z 847,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,76 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,42-8,36 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,34-8,29 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,13-8,07 (м, 1H), 7,04-6,95 (м, 4H), 6,82-6,75 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,44-6,37 (м, 1H), 5,92-5,84 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,33-4,23 (м, 1H), 4,19-4,08 (м, 2H), 3,02 (с, 2H), 2,94-2,85 (д, $J=10,0$ Гц, 2H), 2,79-2,68 (м, 5H), 2,64-2,53 (м, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,14-2,07 (м, 1H), 2,05-1,97 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,18-1,11 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,02-0,93 (д, $J=6,0$ Гц, 6H).

Пример 51: 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропил -5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



[00617] **2-((2S,6R)-4-(2-(2-Бром-5-метил-4-нитрофенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К смеси натрия *трет*-бутоксид (0,79 г, 8,26 ммоль, 1,5 экв) в ТГФ (5 мл) добавляли *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-гидроксиэтил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат (1,50 г, 5,51 ммоль, 1 экв), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. После этого добавляли 1-бром-2-фтор-4-метил-5-нитробензол (1,93 г, 8,26 ммоль, 1,5 экв) в ТГФ (10 мл), и смесь перемешивали при 15°C в течение еще 1 ч. Остаток выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (30 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом (40 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (30-43% ацетонитрила+0,225% муравьиной кислоты в воде, 10 мин), и собранные фракции доводили до pH 7 насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(2-бром-5-метил-4-нитрофенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил) ацетата (1,19 г, 2,45 ммоль, выход 44,4%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 486,0 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ =8,28 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,31 (уш с, 2H), 2,85 (уш с, 4H), 2,72 (уш с, 2H), 2,56 (с, 5H), 1,96-1,68 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 0,97 (д, J=6,1 Гц, 6H).

[00618] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметил-4-(2-(5-метил-4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетат.** К смеси *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(2-бром-5-метил-4-нитрофенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (1,19 г, 2,45 ммоль, 1 экв) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,62 г, 3,67 ммоль, 1,5 экв) в диоксане (12 мл) и воде (1,2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,09 г, 0,12 ммоль, 0,05 экв) и карбонат натрия (0,78 г, 7,34 ммоль, 3 экв), и смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (25% EtOAc/петролейный эфир) с получением *трет*-бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметил-4-(2-(5-метил-4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-

ил)ацетата (1,20 г, 2,35 ммоль, выход 95,9%, чистота 87,5%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 448,2 $[M+H]^+$.

[00619] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-амино-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К смеси *трет*-бутил 2-((2S,6R)-2,6-диметил-4-(2-(5-метил-4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетата (0,95 г, 1,86 ммоль, 1 экв) в MeOH (20 мл) добавляли палладий на активированном угле (0,20 г, 10% масс) в атмосфере водорода (50 фунт/кв.дюйм). Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (100% EtOAc/петролейный эфир). *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-амино-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат (0,50 г, 1,11 ммоль, выход 59,9%, чистота 93,3%) получали в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 420,4 $[M+H]^+$.

[00620] **Метил 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этоксид)-5-изопропил-2-метилфенил)амино)-2-метилпропаноат.** Смесь *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-амино-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (0,50 г, 1,19 ммоль, 1 экв) и метил 2-бром-2-метилпропаноата (0,43 г, 2,38 ммоль, 0,31 мл, 2 экв) в ДИПЭА (1,5 мл) перемешивали при 130°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (67% EtOAc/петролейный эфир) с получением метил 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этоксид)-5-изопропил-2-метилфенил)амино)-2-метилпропаноата (0,30 г, 0,52 ммоль, выход 43,8%, чистота 90,4%) в виде красного масла. МС (ИЭР) m/z 520,5 $[M+H]^+$.

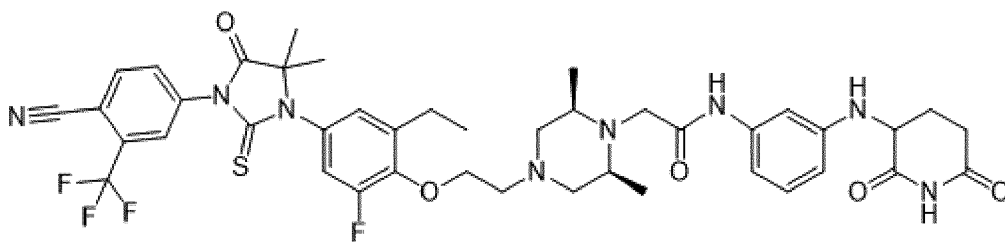
[00621] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К смеси метил 2-((4-(2-((3S,5R)-4-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)этоксид)-5-изопропил-2-метилфенил)амино)-2-метилпропаноата (0,25 г, 0,48 ммоль, 1 экв) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (0,22 г, 0,96 ммоль, 2 экв) в EtOAc (0,5 мл) добавляли ТЭА (0,14 г, 1,44 ммоль, 0,20 мл, 3 экв), и смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ (50% EtOAc/петролейный эфир). *трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-

диметилпиперазин-1-ил)ацетат (0,25 г, 0,29 ммоль, выход 61,5%, чистота 84,7%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 716,5 $[M+H]^+$.

[00622] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусная кислота.** К раствору *трет*-бутил 2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (0,25 г, 0,29 ммоль, 1 экв) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,5 ммоль, 1 мл, 45,6 экв), и смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3), и объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,19 г) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 660,2 $[M+H]^+$.

[00623] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** К смеси 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,19 г, 0,29 ммоль, 1 экв) и 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона (0,06 г, 0,25 ммоль, 0,85 экв, гидрохлорид) в ДМФ (2 мл) добавляли НАТУ (0,12 г, 0,32 ммоль, 1,1 экв) и ДИПЭА (0,11 г, 0,88 ммоль, 0,15 мл, 3 экв), и смесь перемешивали при 15°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали стандартными способами с получением 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,07 г, 0,08 ммоль, выход 26,7%, чистота 95,6%, гидрохлорид). МС (ИЭР) m/z 861,3 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 10,79 (с, 1H), 8,40 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,15-8,08 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 7,02-6,98 (м, 2H), 6,84 (уш д, J=8,0 Гц, 1H), 6,46 (уш д, J=7,8 Гц, 1H), 4,48 (уш с, 2H), 4,27 (уш дд, J=4,9, 11,5 Гц, 1H), 3,68-3,64 (м, 2H), 3,63-3,51 (м, 4H), 3,37-3,21 (м, 3H), 2,75 (уш с, 2H), 2,62 (уш с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,10 (тд, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,29 (уш с, 6H), 1,19 (дд, J=7,0, 8,6 Гц, 6H).

Пример 52: 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид



[00624] **2-Бром-6-фтор-4-нитрофенол.** К раствору 2-фтор-4-нитрофенола (8,00 г, 50,9 ммоль, 1 экв) в уксусной кислоте (25 мл) добавляли бром (8,95 г, 56,0 ммоль, 1,1 экв). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч. Реакционный раствор выливали в воду (100 мл) с образованием желтой суспензии. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (50 мл). Собранный фильтровальный осадок сушили при пониженном давлении с получением неочищенного 2-бром-6-фтор-4-нитрофенола (9,80 г, 41,5 ммоль, выход 81,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,26 (дд, $J=2,8$, 1,2 Гц, 1H), 8,17 (дд, $J=10,4$, 2,4 Гц, 1H).

[00625] **2-(Бензилокси)-1-бром-3-фтор-5-нитробензол.** Смесь 2-бром-6-фтор-4-нитрофенола (9,80 г, 41,5 ммоль, 1 экв), (бромметил)бензола (8,52 г, 49,8 ммоль, 1,2 экв), карбоната калия (11,5 г, 83,0 ммоль, 2 экв) и ацетонитрила (100 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Суспензию фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (5% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-(бензилокси)-1-бром-3-фтор-5-нитробензола (12,0 г, 36,8 ммоль, выход 88,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,32 (дд, $J=2,4$, 1,2 Гц, 1H), 8,31-8,21 (м, 1H), 7,55-7,45 (м, 2H), 7,44-7,33 (м, 3H), 5,35 (д, $J=1,59$ Гц, 2H).

[00626] **2-Фтор-4-нитро-6-винилфенол.** К раствору 2-(бензилокси)-1-бром-3-фтор-5-нитробензола (5,0 г, 15,3 ммоль, 1 экв) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (4,72 г, 30,6 ммоль, 2 экв) в диоксане (50 мл) и воде (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,12 г, 1,53 ммоль, 0,1 экв) и фосфат калия (9,76 г, 46,0 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (200 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-4% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-фтор-4-нитро-6-винилфенола (2,00 г, 10,9 ммоль, выход 71,2%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24-8,19 (м, 1H), 7,93 (дд, $J=9,6$, 2,4 Гц, 1H), 7,03-6,93 (м, 1H), 6,35-5,94 (м, 2H), 5,55 (д, $J=10,8$ Гц, 1H).

[00627] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(2-фтор-4-нитро-6-винилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К раствору 2-фтор-4-нитро-6-винилфенола (1,80 г, 9,83 ммоль, 1 экв), *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-гидроксиэтил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат (2,94 г, 10,8 ммоль, 1,1 экв) и ди-*n*-гексадецилдитиофосфат аммония (4,96 г, 19,6 ммоль, 2 экв.) в толуоле (5 мл) добавляли трибутилфосфат (3,98 г, 19,6 ммоль, 2 экв) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов в атмосфере

азота. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*, и неочищенный продукт очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (35-65% ацетонитрила в воде+0,225% муравьиной кислоты, 8 мин). pH водной фазы доводили до 7 добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3), и объединенные органические фазы промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(2-фтор-4-нитро-6-винилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат (1,90 г, 4,34 ммоль, выход 44,2%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,27-8,22 (м, 1 H), 8,10 (дд, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=17,6, 11,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,51 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,28 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,75-2,65 (м, 4H), 2,59 (т, J=5,2 Гц, 2H), 1,71 (т, J=10,4 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 0,92 (д, J=6,4 Гц, 6H).

[00628] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-амино-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** К раствору *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(2-фтор-4-нитро-6-винилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат (1,90 г, 4,34 ммоль, 1 экв) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (0,20 г, 10% масс) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и три раз продували водородом, после чего смесь перемешивали в атмосфере водорода (15фунт/кв.дюйм) при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целитовую подушку, и фильтрат концентрировали *в вакууме* с получением сырого продукта. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc/петролейный эфир) для получения *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-амино-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (1,30 г, 3,17 ммоль, выход 73,1%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,24-6,15 (м, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,84 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,76 (д, J=10,0 Гц, 2H), 2,54-2,51 (м, 4H), 1,75 (т, J=10,4 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,09 (т, J=7,6 Гц, 3H), 0,96 (д, J=6,0 Гц, 6H).

[00629] ***трет*-Бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат.** Смесь *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-амино-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (0,80 г, 1,95 ммоль, 1 экв), 2-гидрокси-2-метилпропаннитрила (4,66 г, 54,7 ммоль, 5 мл, 28,1 экв) и сульфата магния (0,59 мг, 4,88 ммоль, 2,5 экв) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (1 г) в виде желтого масла. MS (ИЭР) m/z 477,4 [M+1]⁺.

[00630] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусная кислота.** К раствору *трет*-бутил 2-((2S,6R)-4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (1,00 г, 2,10 ммоль, 1 экв) в ДМФ (5 мл) добавляли 4-изотиоцианато-2-

(трифторметил) бензонитрил (0,48 г, 2,10 ммоль, 1 экв), и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем добавляли соляную кислоту в MeOH (4 М, 5,56 мл, 10,6 экв), и смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и неочищенный продукт очищали полупрепаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (30-60% ацетонитрила в воде+0,225% хлористоводородной кислоты, 20 мин) с получением 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,18 г, 0,28 ммоль, выход 13,2%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=11,6, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,02-3,77 (м, 3H), 3,66 (с, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,29-3,08 (м, 2H), 2,74 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,52 (с, 6H), 1,35 (с, 2H), 1,28-1,15 (м, 9H).

[00631] **2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид.** К раствору 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,17 г, 0,26 ммоль, 1 экв) и 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона (0,074 г, 0,29 ммоль, 1,1 экв, гидрохлорид) в ДМФ (2 мл) добавляли HATU (0,11 г, 0,29 ммоль, 1,1 экв) и ДИПЭА (0,17 г, 1,31 ммоль, 5 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и очищали стандартными способами, чтобы получить 2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид (0,08 г, 0,09 ммоль, выход 35,9%). МС (ИЭР) m/z 851,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 8,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,10-8,03 (м, 1H), 7,27 (дд, J=12,0, 2,4 Гц, 1H), 7,12-6,99 (м, 3H), 6,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,60-4,51 (с, 2H), 4,28 (дд, J=11,2, 4,8 Гц, 5H), 3,80 (д, J=10,4 Гц, 2H), 3,65-3,37 (м, 4H), 2,80-2,69 (м, 3H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,38 (д, J=5,2 Гц, 6H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Анализы

КЛЕТОЧНЫЙ АНАЛИЗ

[00632] **VCaP Анализ разложения AR.** Тестируемые соединения предварительно разливали в 96-луночный планшет Corning CellBind с прозрачным дном (Cat#3300) с помощью акустического дозатора для создания 10-точечной серии концентраций при разведении 1:3 для каждого соединения. Конечная максимальная концентрация каждого соединения составляла 5 мкМ. В качестве контроля использовали ДМСО с конечной концентрацией 0,1%. Клетки VCaP, культивированные в DMEM с 8% фетальной бычьей сывороткой (ФБС), высевали по 50 тыс. клеток на лунку в объеме 200 мкл в планшет с соединением и инкубировали при 37°C в инкубаторе с CO₂ в течение 24 часов. Среду

осторожно удаляли из клеток и планшет помещали на лед. Сто мкл ледяного буфера для лизиса клеток 1x от Cell Signaling Technologies (Cat # 9803) добавляли в каждую лунку с клетками, и планшет инкубировали при 4°C на шейкере в течение 1 часа. Пятнадцать мкл клеточного лизата использовали для обнаружения AR ELISA с помощью набора PathScan Total Sandwich AR ELISA (Cell Signaling Technology, Cat # 12580). Уровни AR в лунках, обработанных соединением, нормализовали к уровню контроля ДМСО и выражали как процент от контроля (PoC) (y). Четырехпараметрическую логистическую модель (сигмоидальная модель доза-реакция) применяли для определения DC_{50} и EC_{50} соединения с использованием следующего уравнения:

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

$A = Y_{\text{Мин}}$ (самый низкий уровень AR, нормализованный к контролю ДМСО в ответ на обработку соединением, как определено аппроксимацией кривой)

$B = Y_{\text{Макс}}$ (максимальный уровень AR, как определено аппроксимацией кривой)

$C = EC_{50}$

D = угловой коэффициент Хилла

x = концентрация соединения

EC_{50} = концентрация соединения, когда $y = (Y_{\text{Макс}} - Y_{\text{Мин}}) / 2$

DC_{50} = концентрация соединения, когда $y = 50\%$ контроля ДМСО (50% разложения AR)

y = уровень белка AR, нормализованный к контролю ДМСО

[00633] Самый низкий измеренный уровень AR, нормализованный к контролю ДМСО в ответ на обработку соединением, называемый значением Y , использовали для характеристики эффективности разложения AR, опосредованной соединением.

[00634] Каждое из соединений пиперидиндиона в Таблице 1 тестировали в анализе разложения VCAP AR, и установили, что оно обладает активностью. Все соединения в Таблице 1 имеют $DC_{50} < 1$ мкМ и $Y < 50\%$ от контроля ДМСО.

[00635] **Анализ пролиферации раковых клеток простаты.** Клетки VCAP или ENZR высевали из расчета 10 тыс. клеток на лунку в 96-луночные планшеты CellBind (Costar) с использованием среды DMEM+8% ФБС. Клетки инкубировали в течение ночи при 37 °C, и тестируемое соединение серийно разбавляли и добавляли в лунку. После семидневной инкубации среду для анализа удаляли инверсией, и планшет замораживали в течение ночи при -80 °C. Планшеты размораживали при комнатной температуре и в каждую лунку добавляли 100 мкл деионизированной воды (ddH₂O). Планшеты инкубировали при 37°C в инкубаторе без CO₂ в течение 1 ч, а затем замораживали при -80°C в течение ночи. Планшеты размораживали до комнатной температуры и в каждую лунку добавляли 100 мкл буфера TNE (NaCl, Tris, ЭДТК) + краситель Hoescht (1,0 мг/мл, 1:400). Флуоресцентный сигнал измеряли при 460 нм. Все данные нормализовали как процент от контроля ДМСО. Четырехпараметрическую логистическую модель (сигмоидальная модель доза-реакция) применяли для определения значения GI_{50} соединения с использованием следующего уравнения:

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

$A = Y_{\text{Мин}}$ (самая низкая жизнеспособность клеток в люминесцентных единицах, нормализованная к контролю ДМСО в ответ на обработку соединением, определенная аппроксимацией кривой)

$B = Y_{\text{максМакс}}$ (максимальная жизнеспособность клеток, измеренная как единица люминесценции, нормализованная к контролю ДМСО, как определено аппроксимацией кривой)

$$C = EC_{50}$$

D = угловой коэффициент Хилла

GI_{50} = концентрация соединения, когда $Y = (Y_{\text{Макс}} + Y_{t_0})/2$

EC_{50} = концентрация соединения, когда $y = (Y_{\text{Макс}} - Y_{\text{Мин}})/2$

IC_{50} = концентрация соединения, когда $Y = 50\%$ от контроля ДМСО

y = жизнеспособность клеток, измеренная в единицах люминесценции и нормализованная в процентах от контроля ДМСО.

t_0 = время, когда было добавлено соединение

Y_{t_0} = значение y в момент t_0

[00636] Соединения пиперидиндиона были или будут протестированы в анализе пролиферации клеток рака простаты, и показали или покажут свою активность в нем.

АНАЛИЗЫ IN VIVO

[00637] **Анализ разложения AR.** Анализы разложения AR in vivo проводили на мышах NSG, несущих ксенотрансплантаты опухолей рака простаты VCaP. Мышей-самцов NSG инокулировали клетками VCaP в боковой области над правой лапой. После инокуляции животных опухолям давали вырасти примерно до 500 мм³ перед рандомизацией. Рандомизированным животным вводили испытуемые соединения в составе 20% лабрасола, 80% 25 mM цитратного буфера, pH 3. Соединения вводили перорально один раз в день в течение 3 дней. После введения последней дозы соединения плазму и опухоли собирали и обрабатывали для анализа разложения AR. Уровни внутриопухолевого AR измеряли с помощью вестерн-блоттинга. Статистический анализ проводили с использованием одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA).

[00638] Соединения пиперидиндиона были или будут протестированы в анализе разложения AR in vivo, и показали или покажут свою активностью в нем.

[00639] **Модель ксенотрансплантата рака простаты VCaP.** Исследование ксенотрансплантата проводили на самцах мышей NSG с ксенотрансплантатами опухолей рака простаты VCaP. Мышам-самцам NSG подкожно инокулировали клетки VCaP в боковую область над правой задней лапой. После инокуляции животных опухолям давали вырасти примерно до 200 мм³ перед рандомизацией. Во время рандомизации мышей с опухолями VCaP размером от 75 до 250 мм³ объединяли вместе и рандомизировали в различные группы лечения. Тестируемые соединения, приготовленные в 20% лабрасоле, 80% 25 mM цитратном буфере pH 3, вводили в дозе объемом 5 мл/кг. Соединения вводили перорально один раз в день на протяжении всего исследования. Опухоли измеряли

дважды в неделю, используя штангенциркуль, и объем опухолей рассчитывали по формуле $W^2 \times L/2$. Статистический анализ выполняли с использованием одностороннего или двустороннего дисперсионного анализа (ANOVA).

[00640] Соединения пиперидиндиона были или будут протестированы на модели ксенотрансплантата рака простаты VCAP и показали или будут показаны как эффективные средства лечения рака простаты в этих моделях.

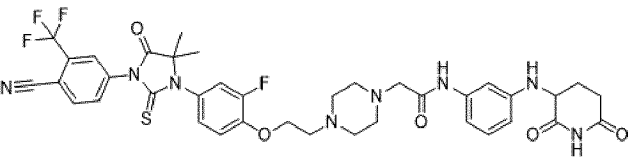
Таблицы активности

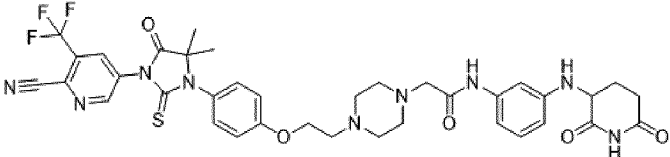
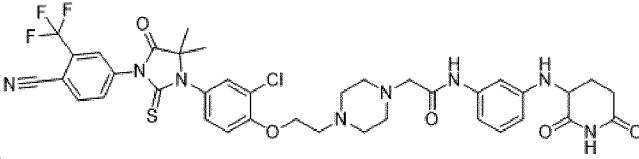
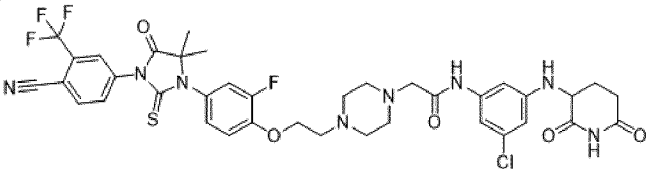
[00641] Каждое из соединений пиперидиндиона, представленных в таблице 1, было протестировано в одном или нескольких анализах разложения AR, показанных выше, например, анализе разложения VCAP AR, и было обнаружено, что оно проявляет в нем активность.

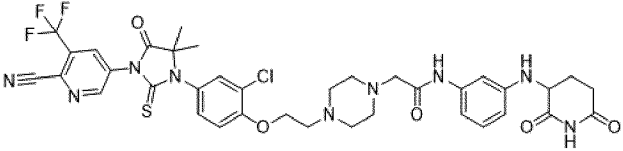
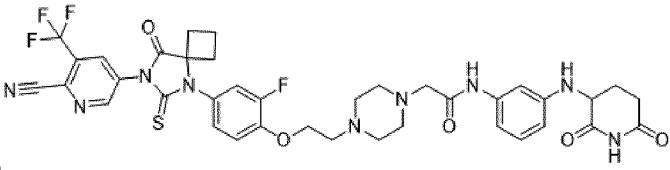
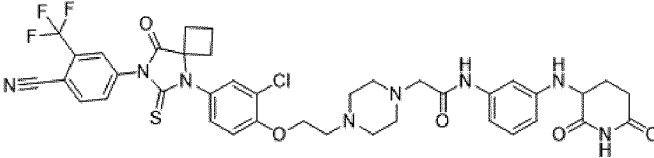
[00642] Было показано, что все соединения, представленные в таблице 1, имеют $DC_{50} < 1$ мкМ и $Y < 50\%$ от контроля ДМСО, при этом некоторые соединения имеют значение DC_{50} **С**: $DC_{50} \leq 0,10$ мкМ, некоторые - значение DC_{50} **В**: $0,10$ мкМ $< DC_{50} \leq 0,50$ мкМ, а для других - значение DC_{50} **А**: $0,50$ мкМ $< DC_{50} \leq 1,0$ мкМ.

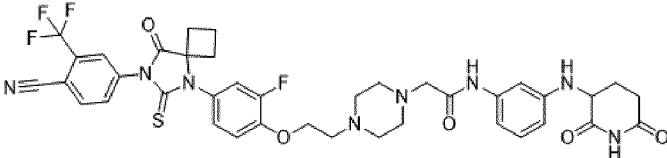
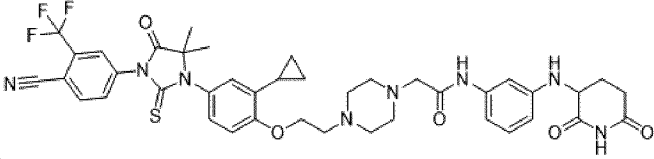
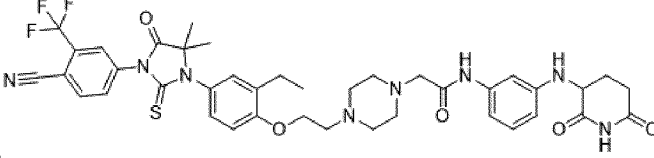
[00643] Кроме того, было показано, что соединения имеют значение эффективности разложения AR $Y < 50\%$ от контроля ДМСО, причем некоторые соединения имеют $0 < Y \leq 25\%$ (отмечено *), некоторые соединения имеют $25\% < Y \leq 35\%$ (отмечено **), а другие имеют $35\% < Y < 50\%$ (отмечено ***).

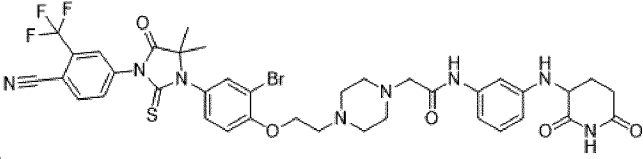
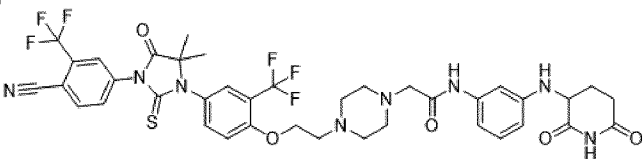
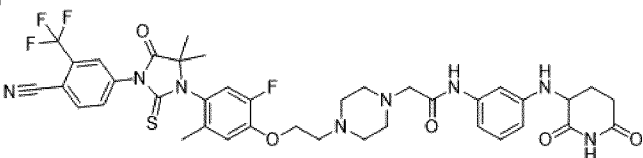
[00644] Таблица 1.

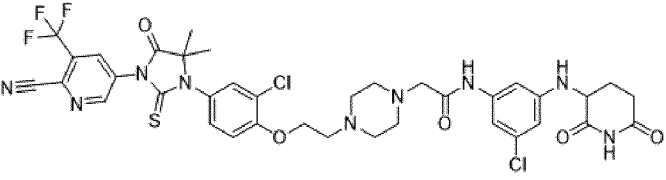
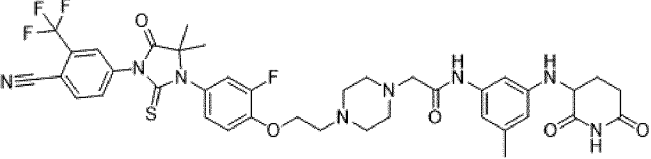
Со ед №	Структура соедин	Название соедин	MH ⁺ Эксп.	DC ₅₀	Y
1		2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	795,2	С	** *

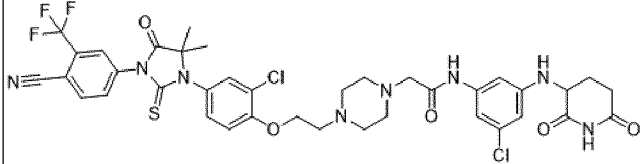
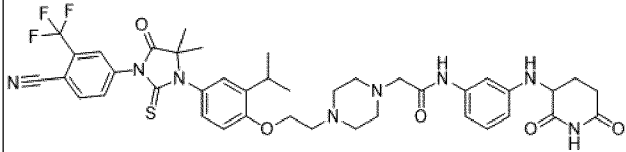
2		2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-((трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1- ил)фенокси)этил)пипер азин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	778,0	С	**
3		2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1- ил)фенокси)этил)пипер азин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	811,3	С	*
4		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2-(4- (2-(4-(3-(4-циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- фторфенокси)этил)пип еразин-1-ил)ацетамид	829,6	С	*

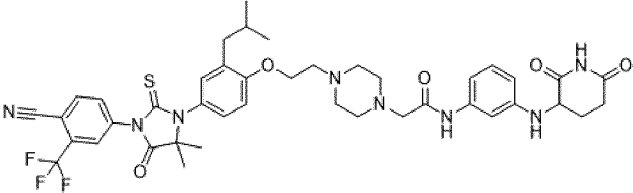
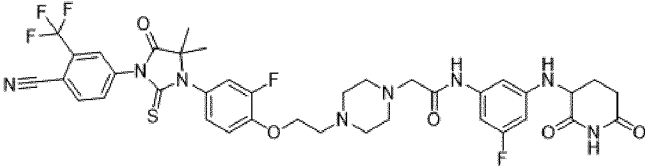
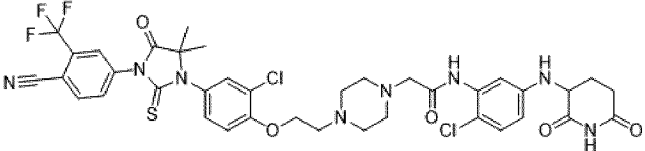
5		2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1- ил)фенокси)этил)пипер азин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	812,1	С	*
6		2-(4-(2-(4-(7-(6-циано- 5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-8-оксо-6- тиоксо-5,7- диазаспиро[3.4]октан- 5-ил)-2- фторфенокси)этил)пип еразин -1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	808,4	С	**
7		2-(4-(2-(2-Хлор-4-(7-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 8-оксо-6-тиоксо-5,7- диазаспиро[3.4]октан- 5- ил)фенокси)этил)пипер азин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	823,4	С	*

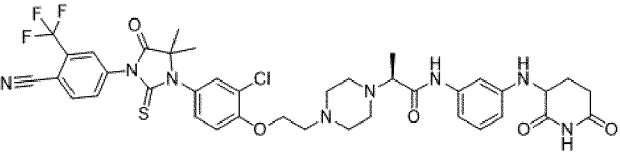
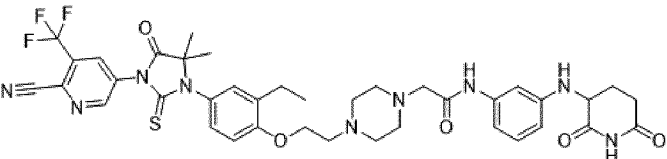
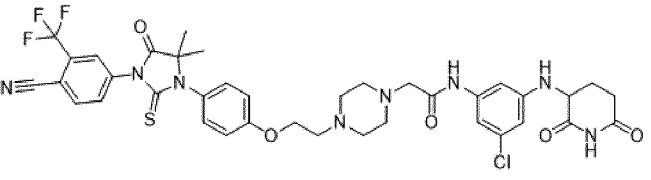
8		2-(4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	807,4	С	**
9		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	817,2	С	*
10		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	805,2	С	*

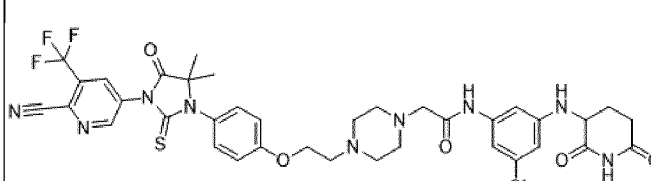
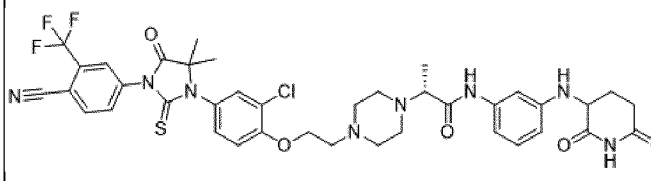
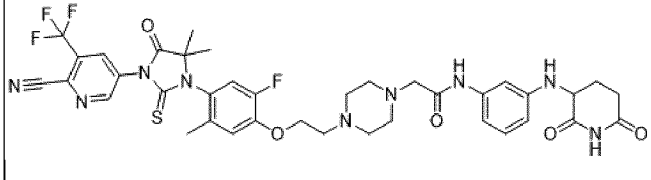
11		2-(4-(2-(2-бром-4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1- ил)фенокси)этил)пипер азин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	855,0	С	**
12		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано- 3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- (трифторметил)фенокс и)этил)пиперазин-1- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	845,3	В	** *
13		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано- 3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил) -2-фтор-5- метилфенокси)этил)пи перазин-1-ил)-N-(3- (2,6-диоксопиперидин- 3- иламино)фенил)ацетам ид	809,2	С	** *

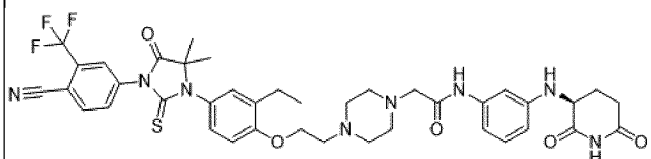
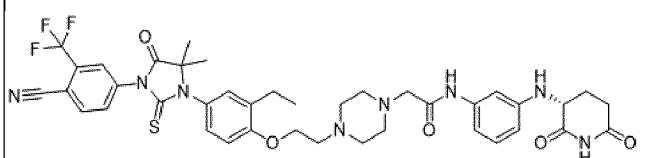
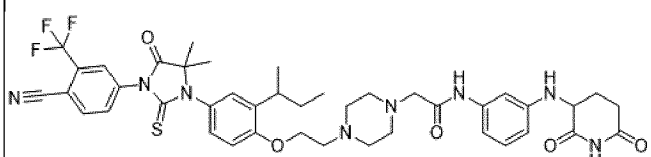
14		2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1- ил)фенокси)этил)пипер азин-1-ил)-N-(3-хлор 5- (2,6-диоксопиперидин- 3- иламино)фенил)ацетам ид	846,2	С	*
15		2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано- 3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- фторфенокси)этил)пип еразин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-5- метилфенил)ацетамид	809,3	С	**

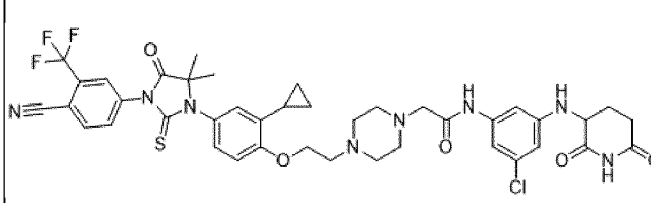
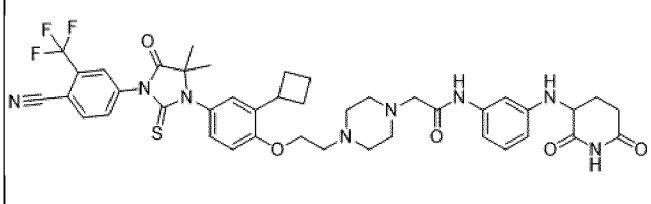
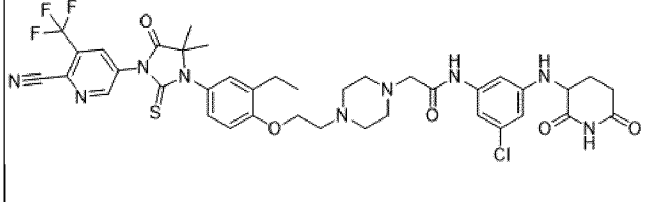
16		2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1- ил)фенокси)этил)пипер- азин-1-ил)-N-(3-хлор- 5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам- ид	846,2	С	*
17		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано- 3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- изопропилфенокси)эти- л)пиперазин-1-ил)-N- (3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам- ид	819,4	С	*

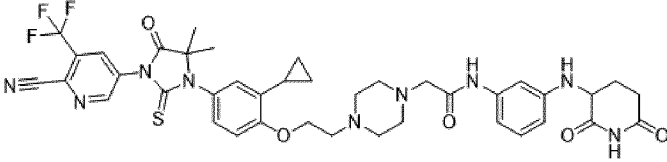
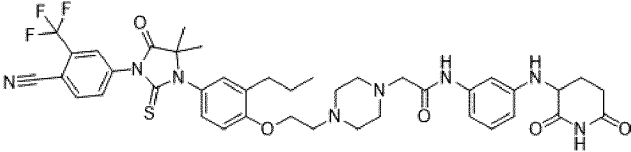
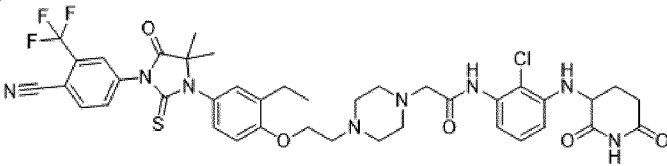
18		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изобутилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	833,4	С	*
19		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	813,3	С	*
20		2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(2-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	845,2	С	*

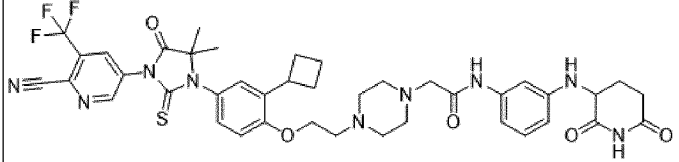
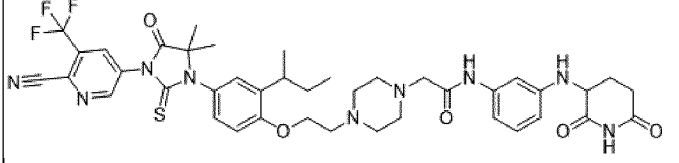
21		(2S)-2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанамид	825,2	С	*
22		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	806,4	С	*
23		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	811,2	С	*

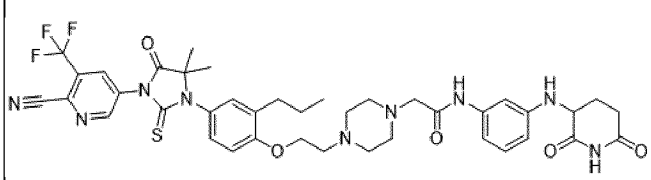
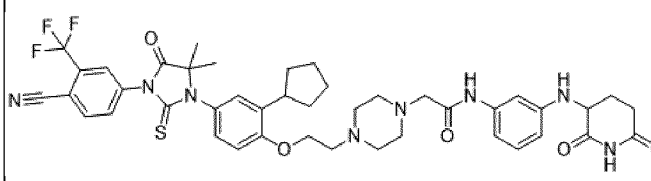
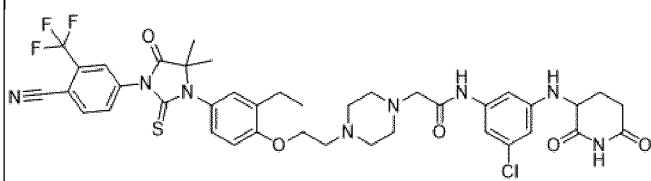
24		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди-н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	812,2	С	*
25		(2R)-2-(4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанамид	825,2	С	** *
26		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди-н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фтор-5-метилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	810,2	С	**

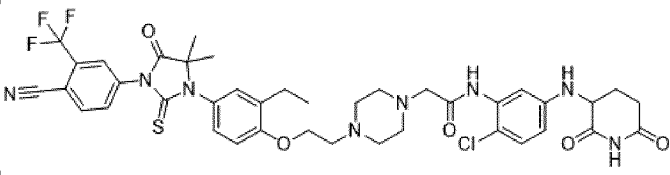
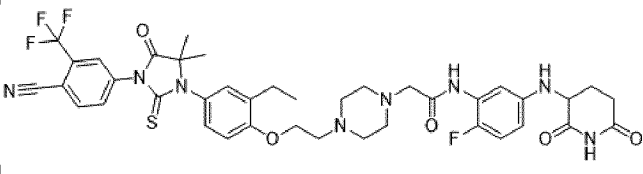
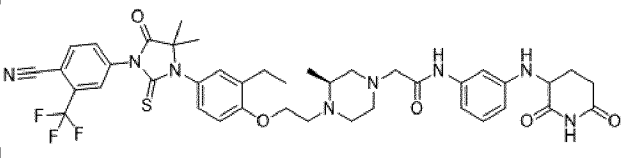
27		(S)-2-(4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе- разин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам- ид	805,0	С	*
28		(R)-2-(4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе- разин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам- ид	805,0	С	*
29		2-(4-(2-(2-сек-бутил-4- (3-(4-циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1- ил)фенокси)этил)пипер- азин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам- ид	833,2	А	**

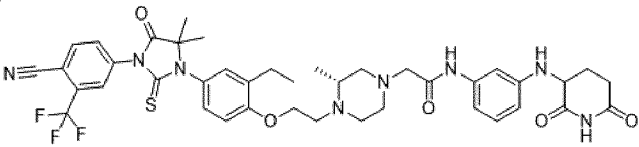
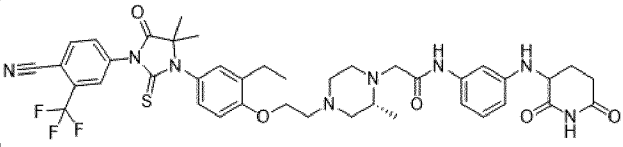
30		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	851,2	С	*
31		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	831,2	С	*
32		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)пириди-н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	840,2	С	*

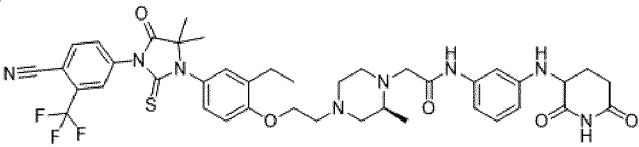
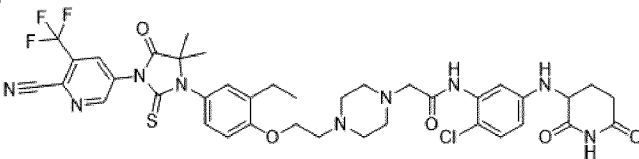
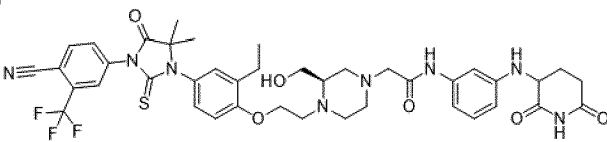
33		2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	818,2	С	*
34		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-пропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	819,4	С	*
35		N-(2-хлор-3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	839,2	В	**

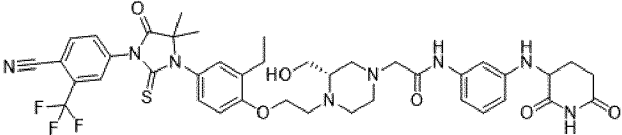
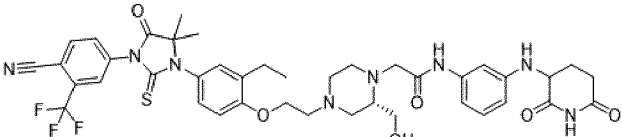
36		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	832,6	С	*
37		2-(4-(2-(2-сек-бутил-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	834,6	А	** *

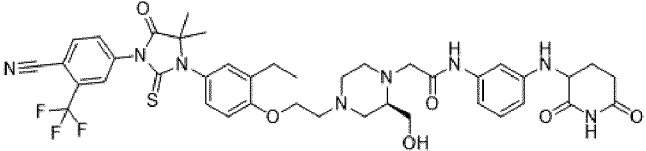
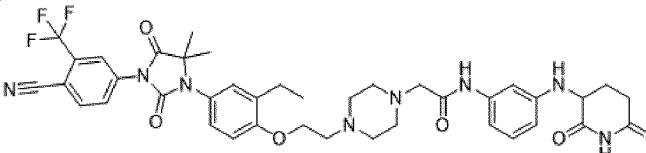
38		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-пропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	820,6	С	*
39		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопентилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	845,2	В	**
40		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	839,2	С	*

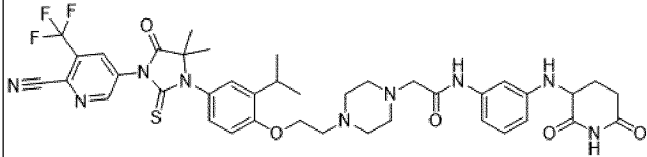
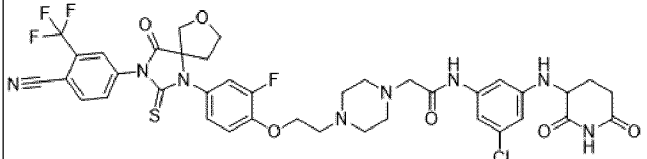
41		N-(2-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	839,2	C	*
42		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	823,2	C	*
43		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-3-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	819,2	C	*

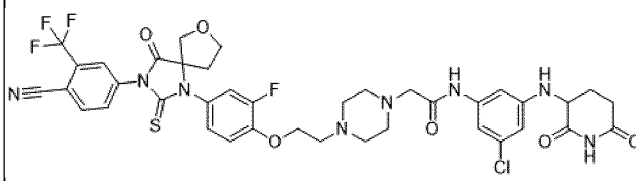
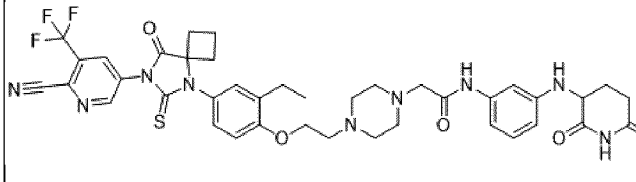
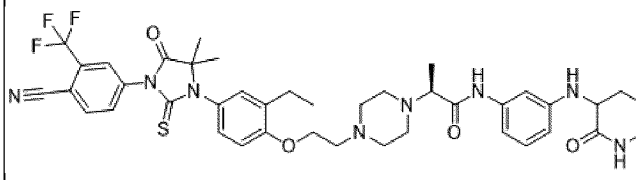
44		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокс)этил)-3- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	819,0	С	*
45		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокс)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	819,3	С	*

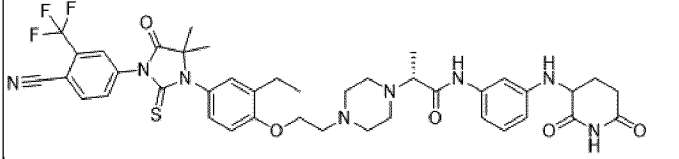
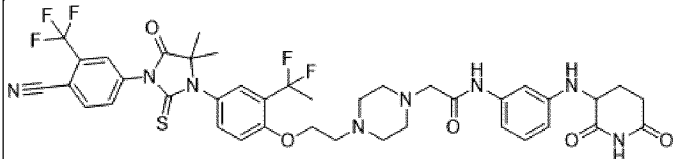
46		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4- Циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	819,2	С	*
47		N-(2-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2-(4- (2-(4-(3-(6-циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе разин-1-ил)ацетамид	840,2	С	*
48		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-3- (гидроксиметил)пипера зин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	835,2	С	*

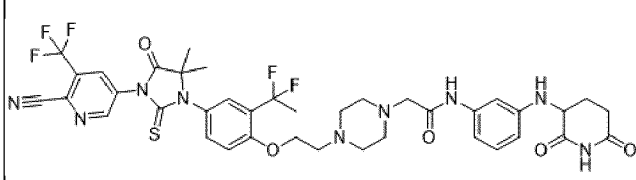
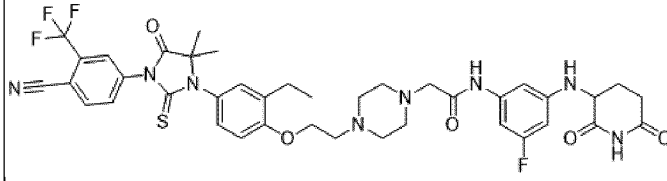
49		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокс)этил)-3- (гидроксиметил)пипера зин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	835,0	С	**
50		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокс)этил)-2- (гидроксиметил)пипера зин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	835,0	А	** *

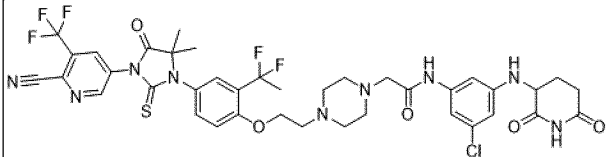
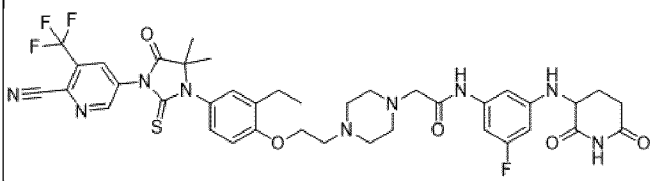
51		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	835,0	В	** *
52		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	789,4	С	**

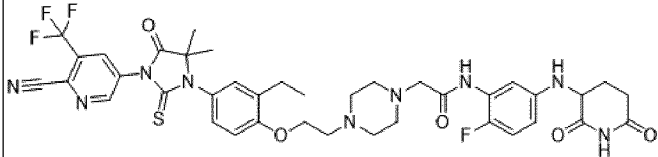
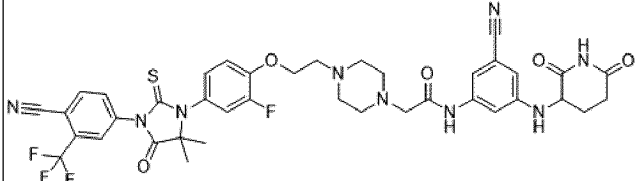
53		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	820,2	С	*
54		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-2-тиоксо-7-окса-1,3-дiazаспиро[4.4]нонан-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид (ТГП-энантиомер 1)	857,2	С	*

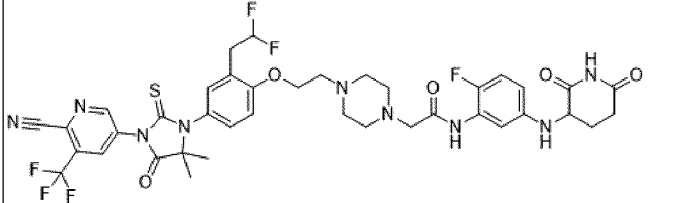
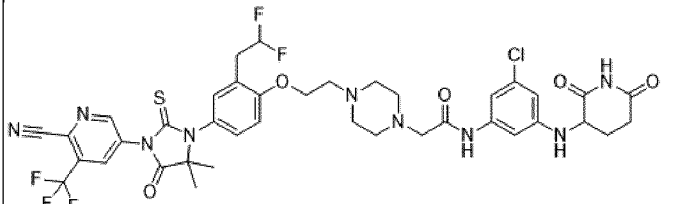
55		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-2-тиоксо-7-окса-1,3-диаза Spiro[4.4]нонан-1-ил)-2-фторфенокс)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид (ТПП-энантиомер 2)	857,2	В	**
56		2-(4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диаза Spiro[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	818,3	С	*
57		(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанамид	819,4	С	*

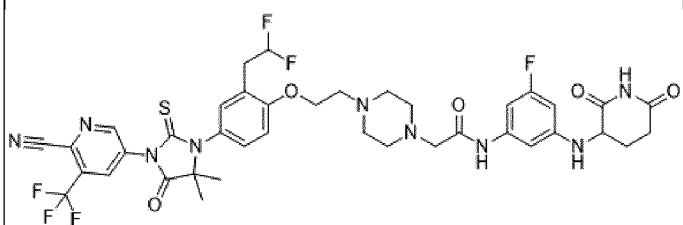
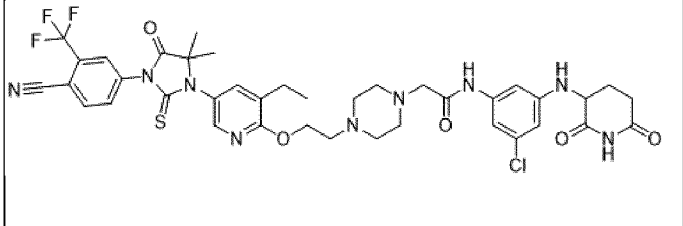
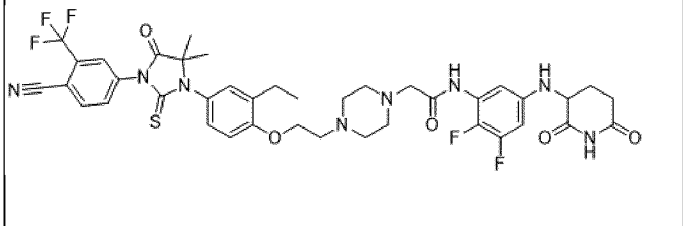
58		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе- разин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)пропан амид	819,4	С	*
59		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано- 3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(1,1- дифторэтил)фенокси)э- тил)пиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	841,2	С	*

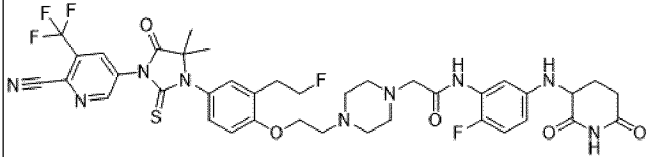
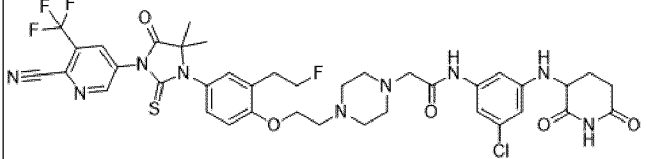
60		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-((трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(1,1- дифторэтил)фенокси)э тил)пиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	842,2	С	*
61		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-((трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе разин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-5- фторфенил)ацетамид	823,0	С	*

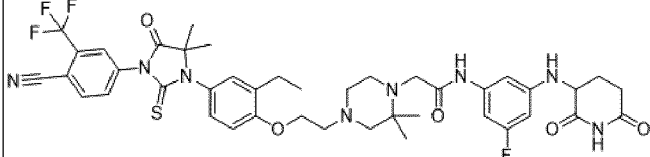
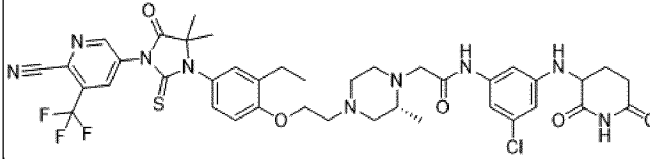
62		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)э тил)пиперазин-1-ил)ацетамид	876,2	С	*
63		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пипе разин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	824,8	С	*

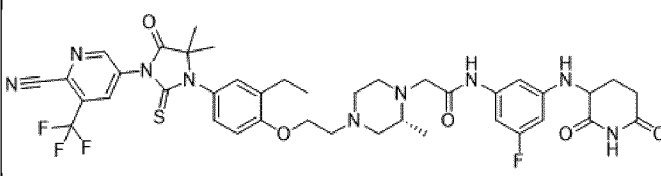
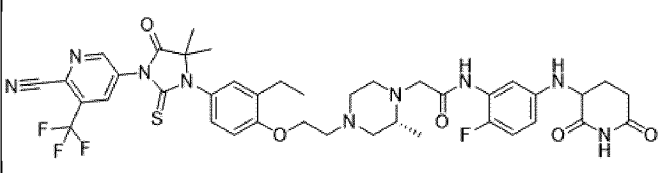
64		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	824,2	С	*
65		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	820,2	В	**

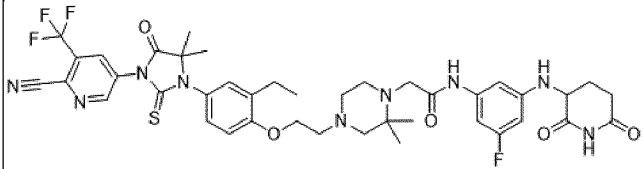
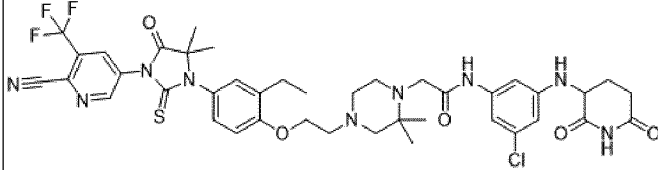
66		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2,2-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	860,5	С	*
67		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2,2-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	876,5	С	*

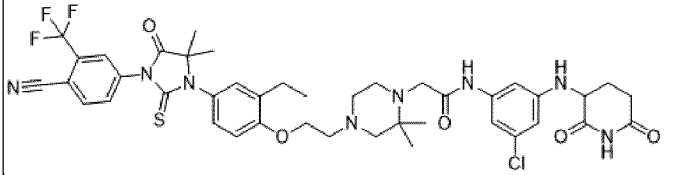
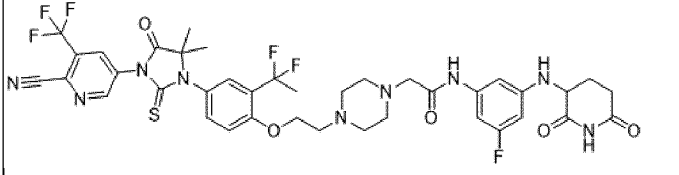
68		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(2,2- дифторэтил)фенокси)э тил)пиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-5- фторфенил)ацетамид	860,5	C	*
69		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2-(4- (2-(5-(3-(4-циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-3-этилпиридин - 2- илокси)этил)пиперазин -1-ил)ацетамид	840,2	C	*
70		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано- 3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе разин-1-ил)-N-(5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-2,3- фторфенил)ацетамид	841,2	C	*

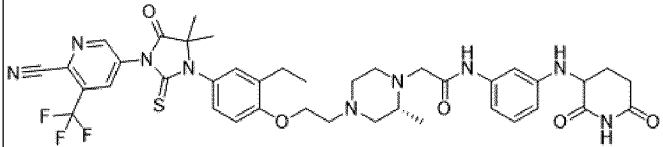
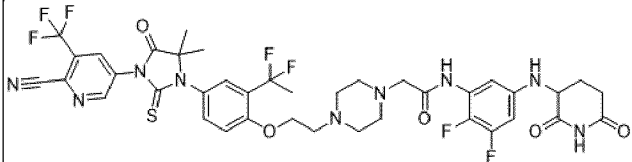
71		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	842,5	С	*
72		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	858,6	С	*

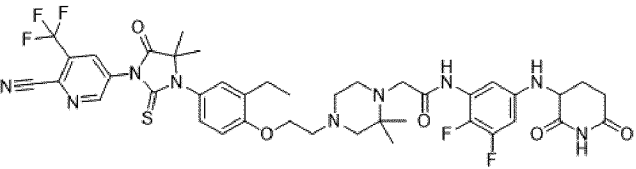
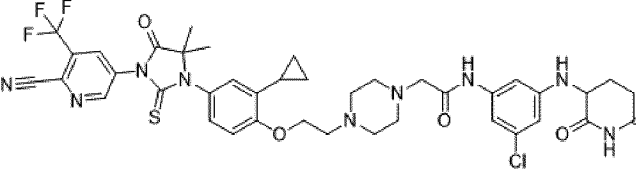
73		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-((трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	851,3	С	*
74		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди-н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	854,3	С	*

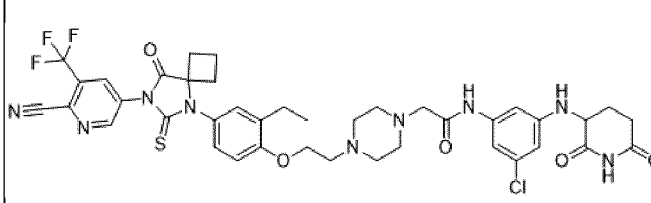
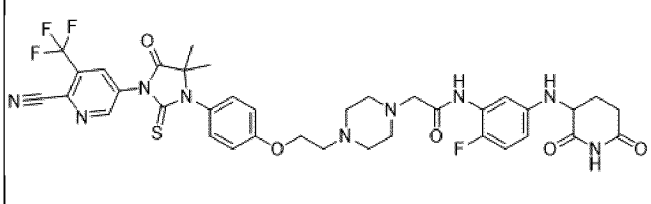
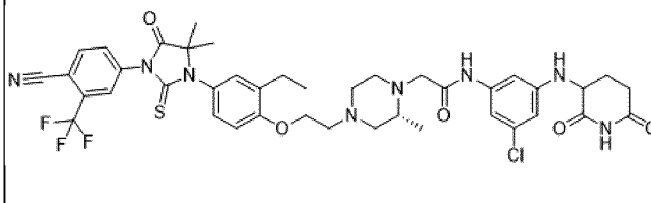
75		2-((R) 4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-5- фторфенил)ацетамид	838,2	C	*
76		2-((R) 4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-2- фторфенил)ацетамид	838,2	C	*

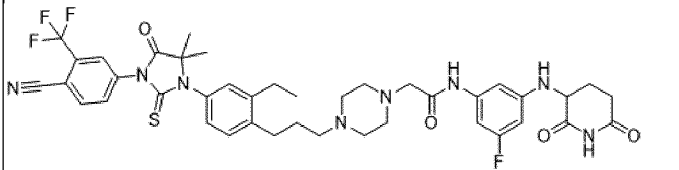
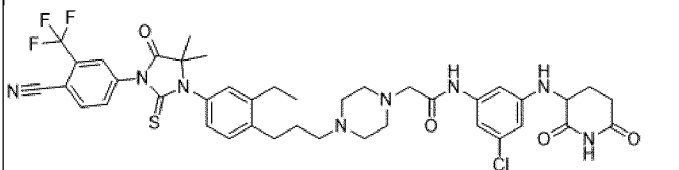
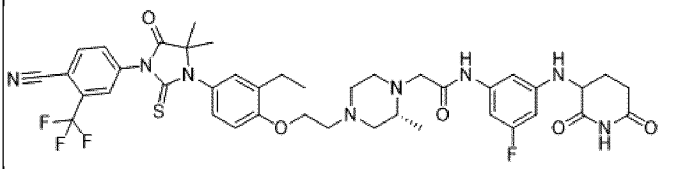
77		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	852,3	С	*
78		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид		С	*

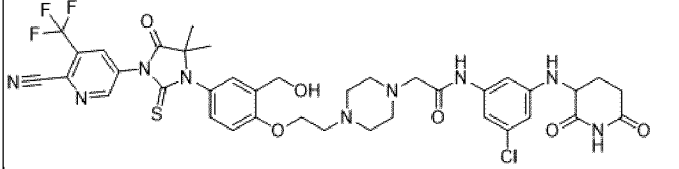
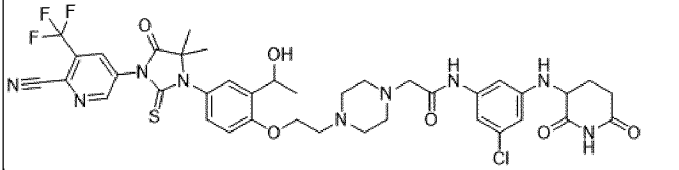
79		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	867,3	С	**
80		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	860,0	С	*

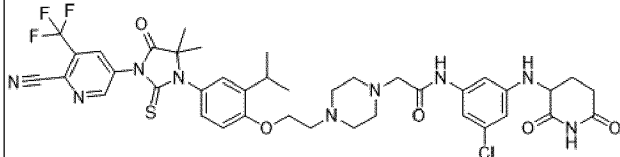
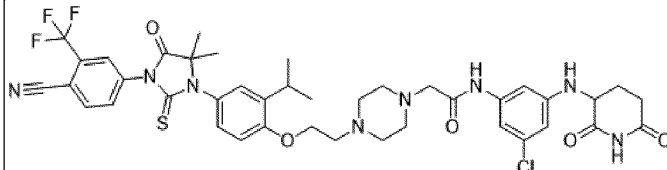
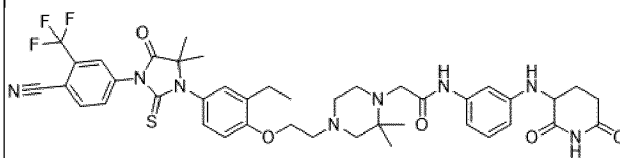
81		2-((R) 4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	820,3	С	*
82		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано- 5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(1,1- дифторэтил)фенокси)э тил)пиперазин-1-ил)- N-(5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-2,3- дифторфенил)ацетамид	878,0	С	*

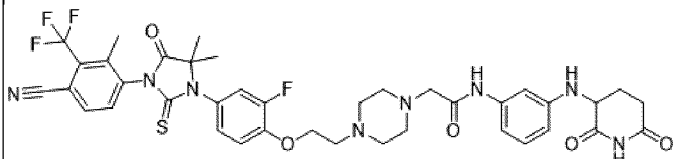
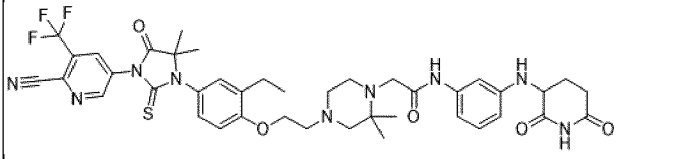
83		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2,3-дифторфенил)ацетамид	870,2	С	*
84		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	852,2	С	*

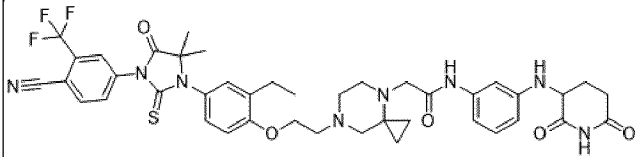
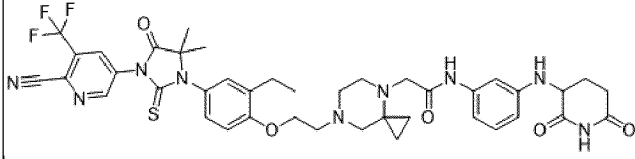
85		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	852,4	С	*
86		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	796,2	С	**
87		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	853,2	С	*

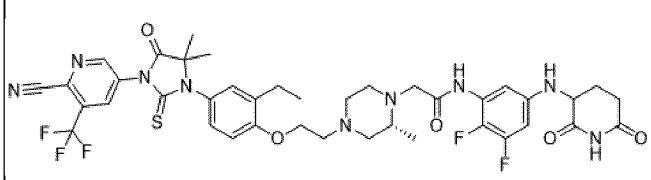
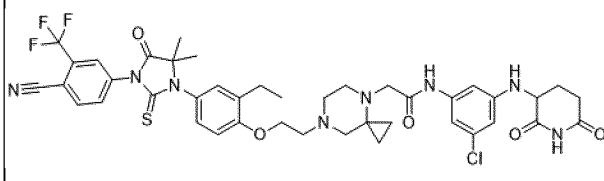
88		2-(4-(3-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил)пропил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	821,4	С	*
89		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(3-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил)пропил)пиперазин-1-ил)ацетамид	838,2	С	*
90		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	837,4	С	*

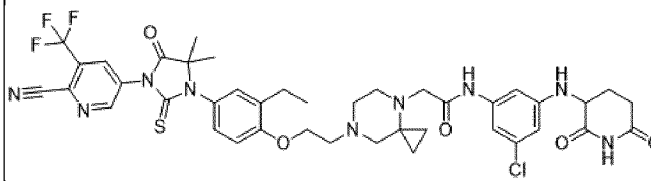
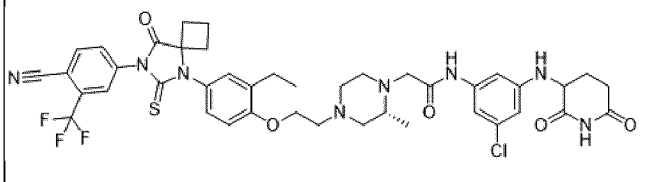
91		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)фенок си)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	842,0	С	** *
92		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1-гидроксиэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	856,3	В	** *

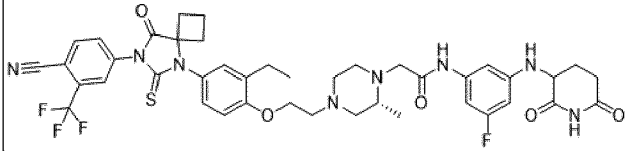
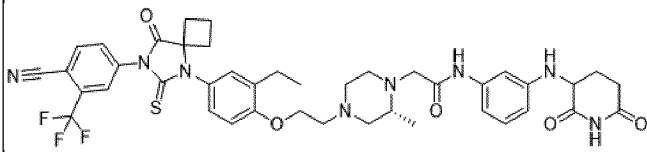
93		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди-н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	854,1	С	*
94		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	853,2	В	**
95		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	833,4	С	*

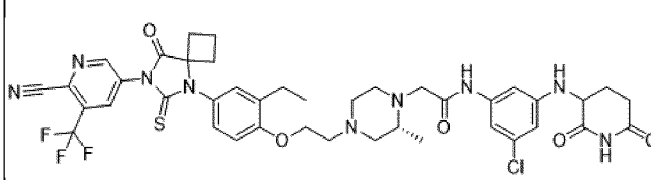
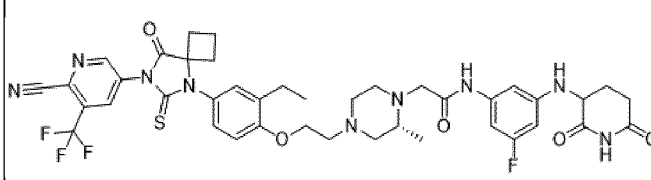
96		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-2-метил-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	809,4	С	** *
97		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	834,4	С	*

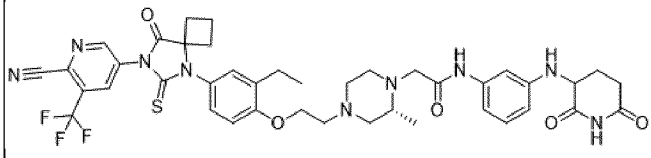
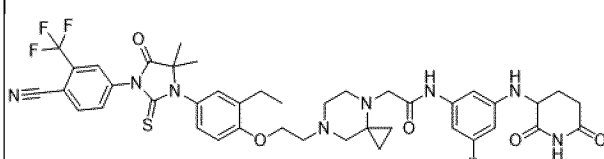
98		2-(7-(2-(4-(3-(4-циано-3-((трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	831,4	С	**
99		2-(7-(2-(4-(3-(6-циано-5-((трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	832,4	С	*

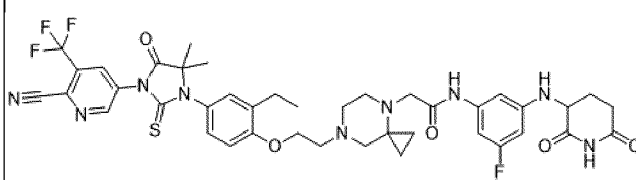
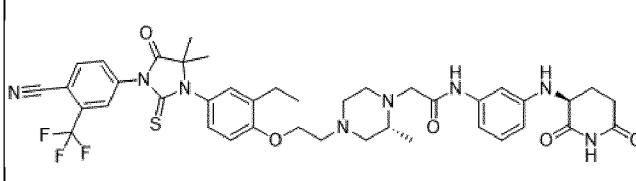
100		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокс)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-2,3- дифторфенил)ацетамид	856,4	С	*
101		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2-(7- (2-(4-(3-(4-циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокс)этил)-4,7- дiazаспиро[2.5]октан- 4-ил)ацетамид	865,3	С	*

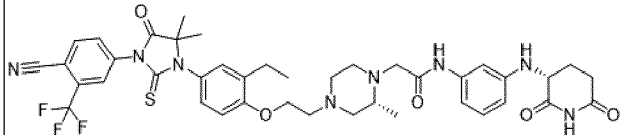
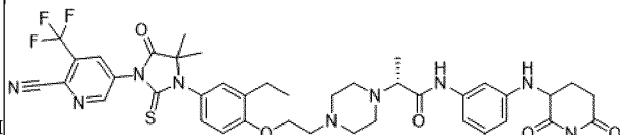
102		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(7-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)ацетамид	866,2	С	*
103		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	865,4	С	*

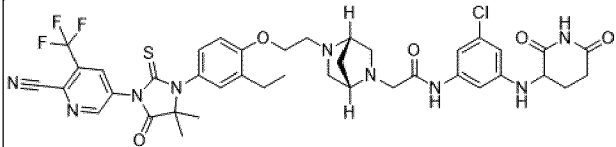
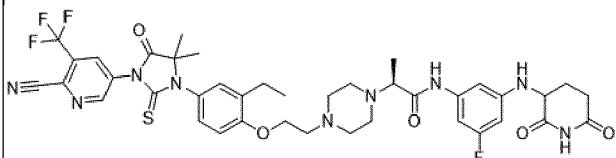
104		2-((R)-4-(2-(4-(7-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 8-оксо-6-тиоксо-5,7- дiazаспи́ро[3.4]октан- 5-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-5- фторфенил)ацетамид	849,4	С	*
105		2-((R)-4-(2-(4-(7-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 8-оксо-6-тиоксо-5,7- дiazаспи́ро[3.4]октан- 5-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино) фенил)ацетамид	831,4	С	*

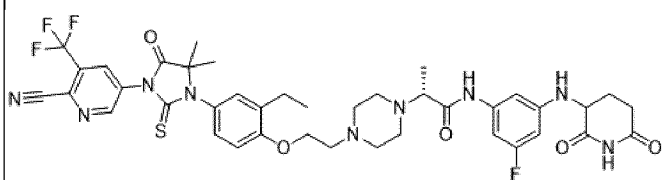
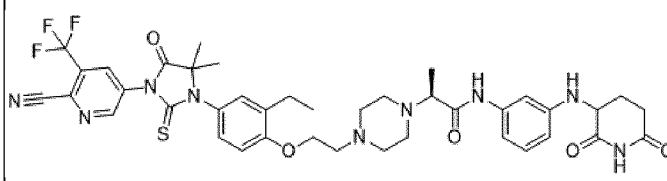
106		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	866,3	C	*
107		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	850,2	C	*

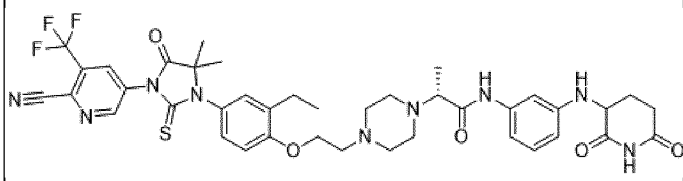
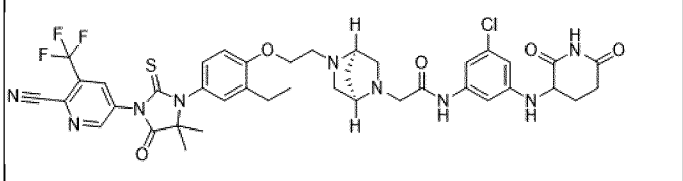
108		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6- циано-5- (трифторметил) пиридин-3-ил)-8-оксо- 6-тиоксо-5,7- дiazаспиро[3.4]октан- 5-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	832,31	C	*
109		2-(7-(2-(4-(3-(4-циано- 3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-4,7- diazаспиро[2.5]октан- 4-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-5- фторфенил)ацетамид	849,3	C	*

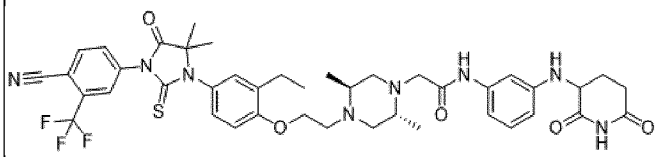
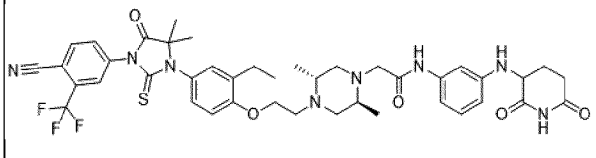
110		2-(7-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	850,3	C	*
111		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	819,0	C	*

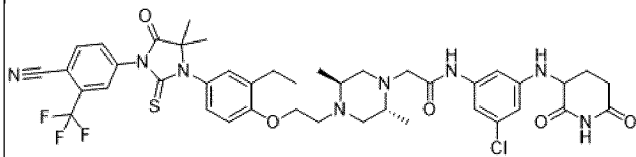
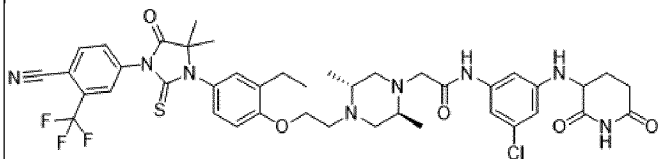
112		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-((R)-2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	819,0	С	*
113 (Пик 1) или 114 (Пик 2)		(2R)-N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2-(4- (2-(4-(3-(6-циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе разин-1-ил)пропанамид или (2S)-N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2-(4- (2-(4-(3-(6-циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе разин-1-ил)пропанамид	854,2 854,0	С С	* *

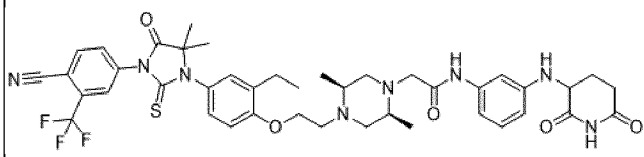
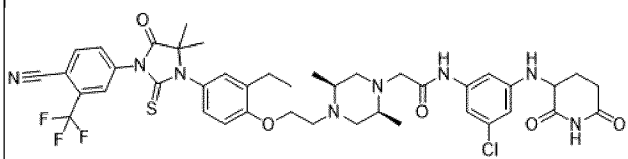
115		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетамид	852,3	В	**
116		(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)пропанамид	838,2	С	*

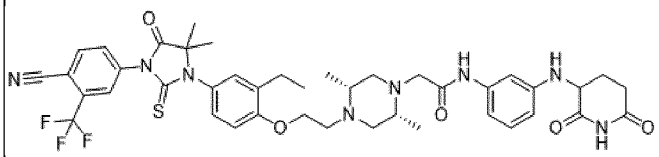
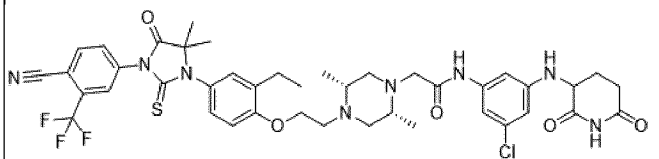
117		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе разин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-5- фторфенил)пропанами д	838,2	C	*
118		(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе разин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино) фенил)пропанами д	820,7	C	*

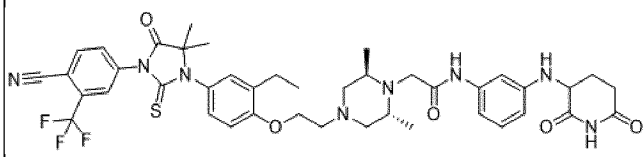
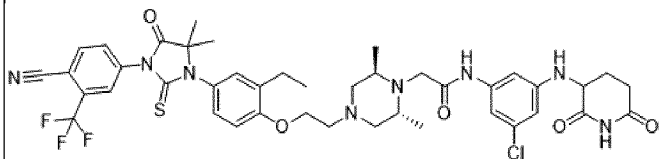
119		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе разин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино) фенил)пропанамид	820,4	С	*
120		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2- ((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2,5- диазабицикло[2.2.1]геп тан-2-ил)ацетамид	852,0	В	**

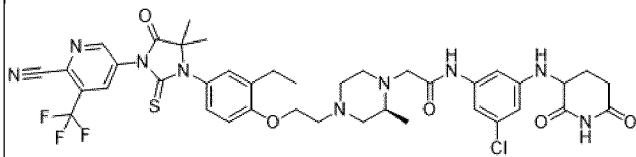
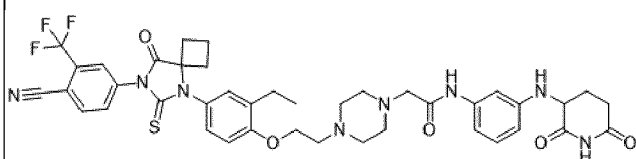
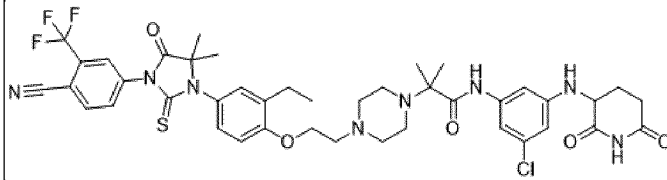
121		2-((2R,5S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	833,0	С	*
122		2-((2S,5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	833,0	В	**

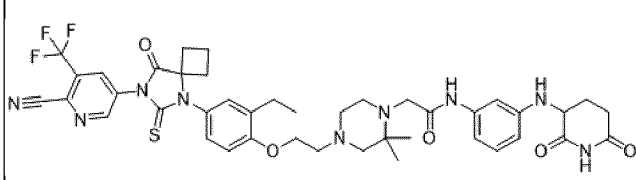
123		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2R, 5S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	868,0	С	*
124		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2S,5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	867,0	В	*

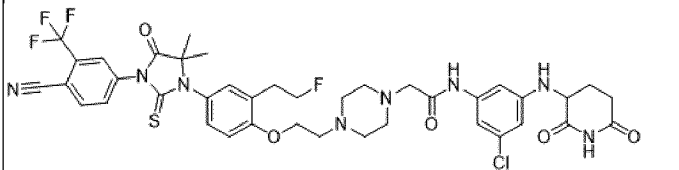
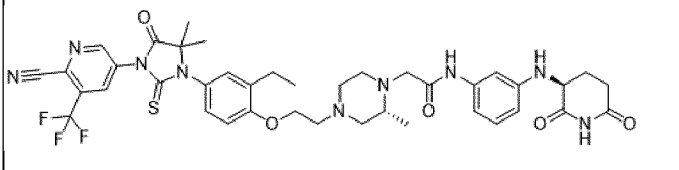
125		2-((2S,5S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2,5- диметилпиперазин-1- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	833,0	В	*
126		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2- ((2S,5S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2,5- диметилпиперазин-1- ил)ацетамид	867,0	С	*

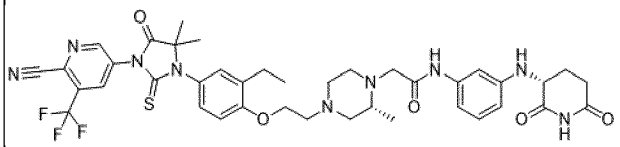
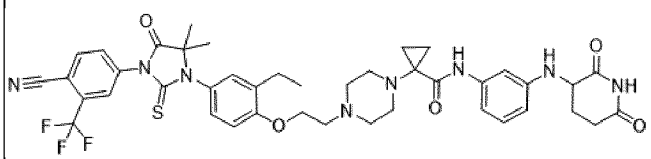
127		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	833,0	С	*
128		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	867,0	С	*

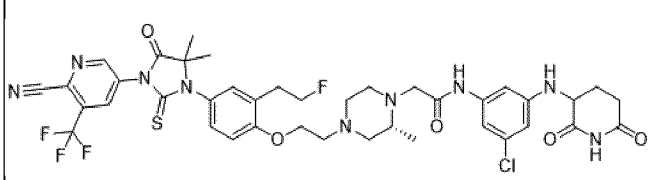
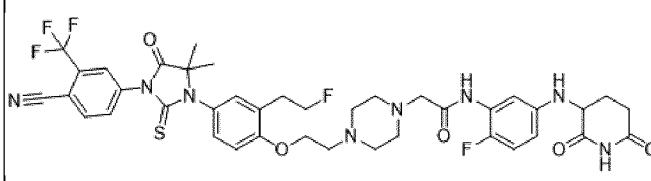
129		2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	833,0	С	*
130		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2R,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	867,0	С	*

131		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	854,1	С	*
132		2-(4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспи́ро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	817,0	С	*
133		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-2-метилпропанамид	867,2	В	**

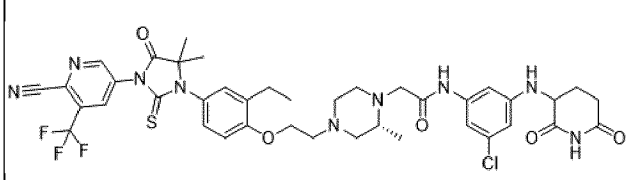
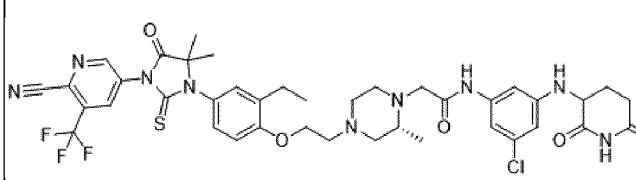
134		2-(4-(2-(4-(7-(6-циано-5-((трифторметил)пириди н-3-ил)-8-оксо-6- тиоксо-5,7- дiazаспиرو[3.4]октан- 5-ил)-2- этилфенокси)этил)-2,2- диметилпиперазин-1- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	846,3	C	*
135		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2- ((R)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(2- фторэтил)фенокси)эти л)-2-метилпиперазин- 1-ил)ацетамид	871,2	C	*

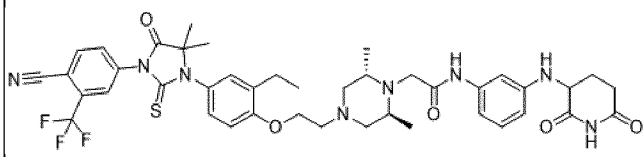
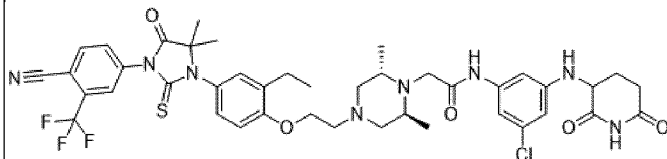
136		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)ацетамид	857,3	С	*
137		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	820,0	С	*

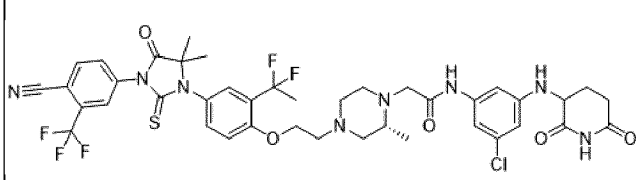
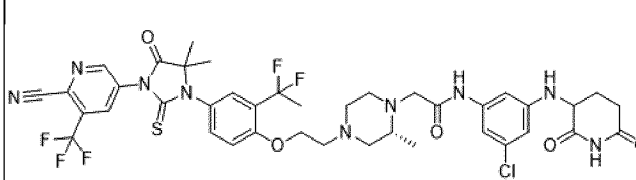
138		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокс)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-((R)-2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	820,0	С	*
139		1-(4-(2-(4-(3-(4-циано- 3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокс)этил)пипе разин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил) циклопропанкарбоксам ид	831,6	С	*

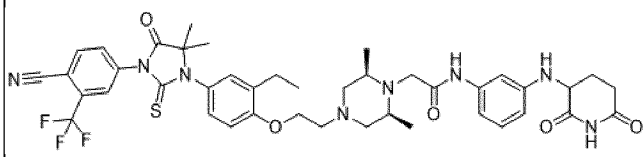
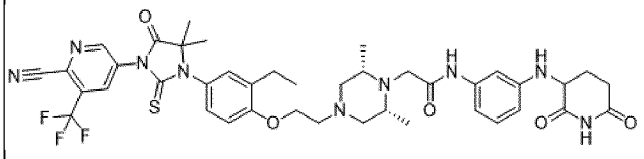
140		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(фторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	872,1	С	*
141		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(фторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	841,2	С	*

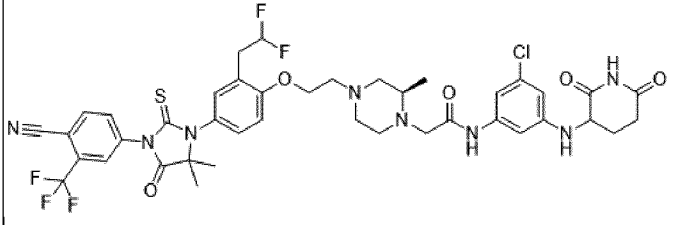
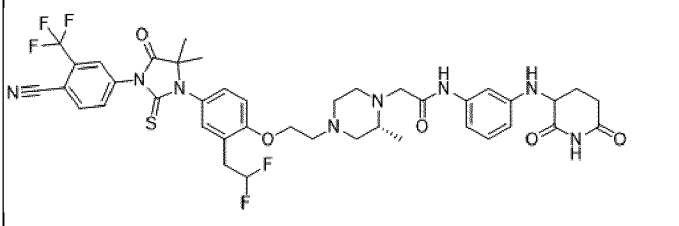
142		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пириди	884,2	C	*
143		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспи́ро[3.4]октан-5-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	883,2	C	*

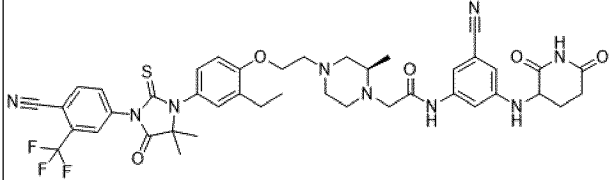
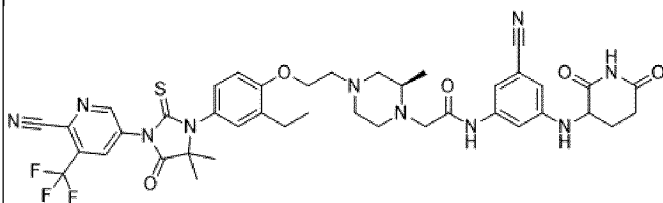
144		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	854,0	C	*
145		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	854,0	C	*

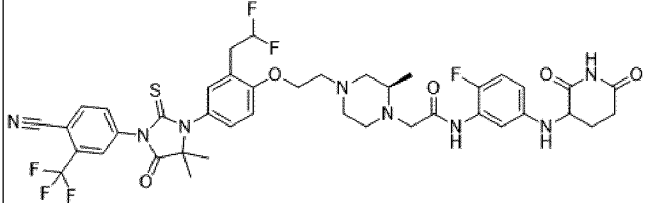
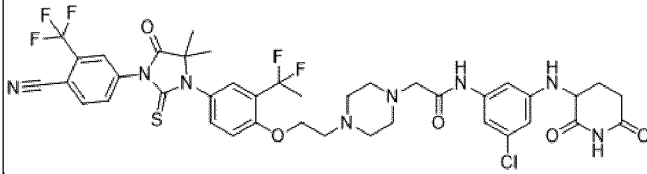
146		2-((2S,6S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2,6- диметилпиперазин-1- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	833,0	С	*
147		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2- ((2S,6S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2,6- диметилпиперазин-1- ил)ацетамид	867,0	С	*

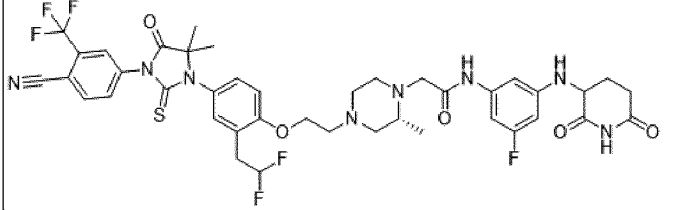
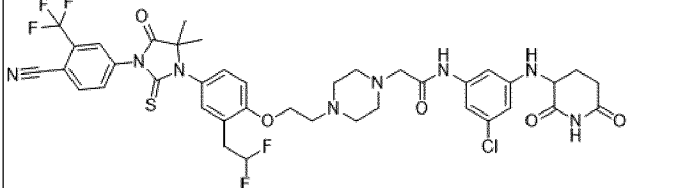
148		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	889,2	C	*
149		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)пириди-н-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	890,3	C	*

150		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	833,0	С	*
151		2-((2R, 6S)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	834,0	С	*

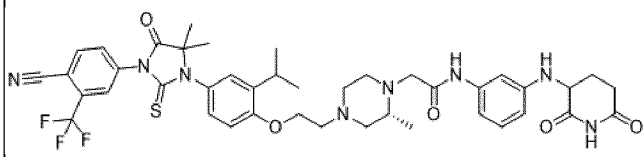
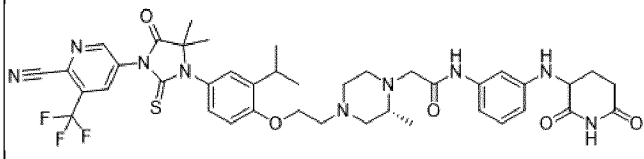
152		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2,2-дифторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)ацетамид	889,0	С	*
153		2-((R) 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2,2-дифторэтил)фенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	855,0	С	*

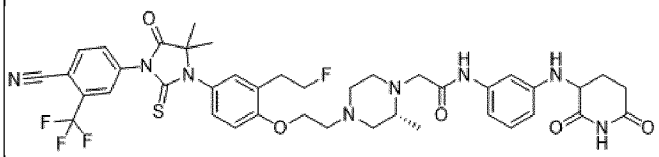
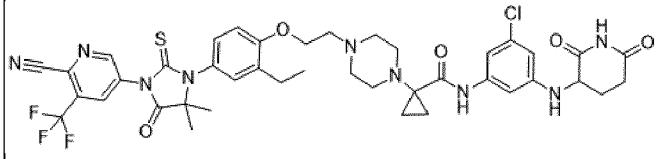
154		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-циано 5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	844,0	С	*
155		N-(3-циано-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2- ((R)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- метилпиперазин-1- ил)ацетамид	845,0	С	*

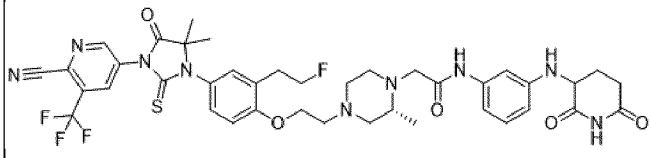
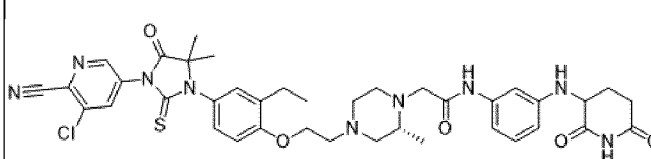
156		2-((R) 4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(2,2- дифторэтил)фенокси)э тил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-2- фторфенил)ацетамид	873,3	С	*
157		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2-(4- (2-(4-(3-(4-циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(1,1- дифторэтил)фенокси)э тил)пиперазин-1- ил)ацетамид	875,3	С	*

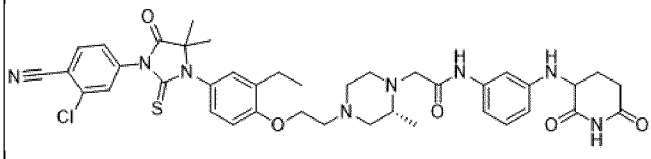
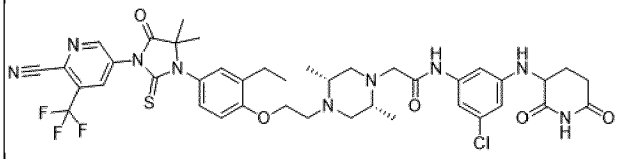
158		2-((R) 4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(2,2- дифторэтил)фенокси)э тил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-5- фторфенил)ацетамид	873,3	С	*
159		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2-(4- (2-(4-(3-(4-циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(2,2- дифторэтил)фенокси)э тил)пиперазин-1- ил)ацетамид	875,3	С	*

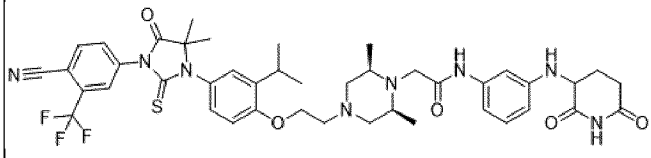
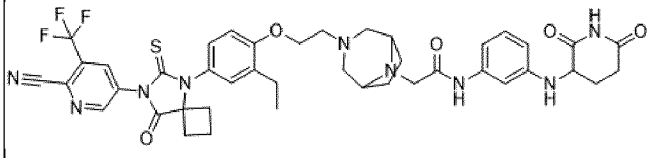
160		823,3	C	*
161		824,3	C	*

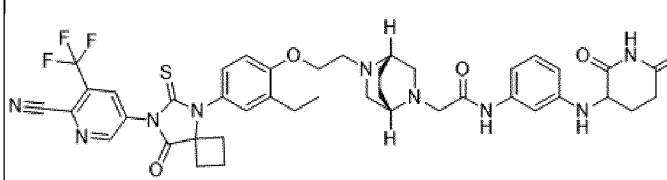
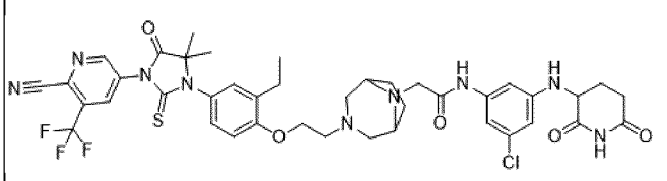
162		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- изопропилфенокси)эти л)-2-метилпиперазин- 1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	833,4	В	**
163		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- изопропилфенокси)эти л)-2-метилпиперазин- 1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	834,3	В	*

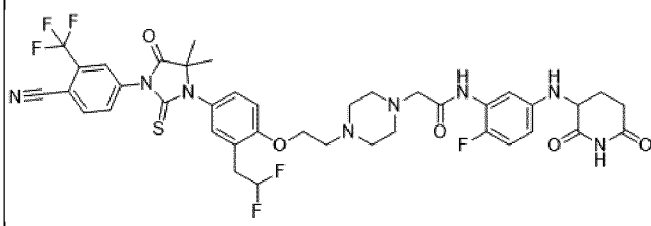
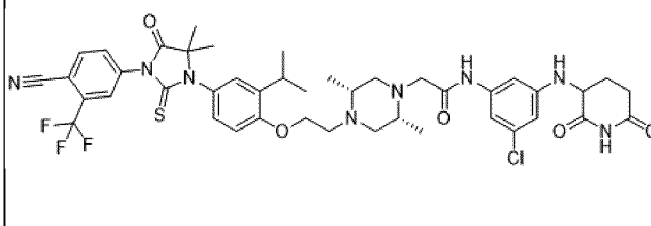
164		2-((R) 4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(2- фторэтил)фенокси)эти л)-2-метилпиперазин- 1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	837,3	С	*
165		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-1-(4- (2-(4-(3-(6-циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)пипе разин-1- ил)циклопропанкарбок самид	866,71	С	*

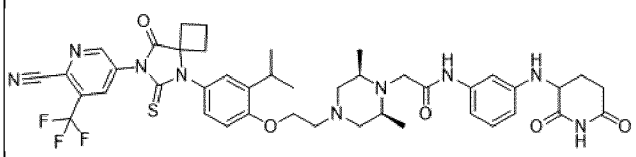
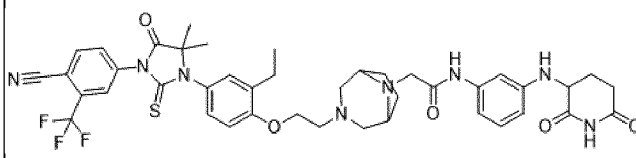
166		2-((R) 4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(2- фторэтил)фенокси)эти л)-2-метилпиперазин- 1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	838,2	С	*
167		2-((R) 4-(2-(4-(3-(5- хлор -6- циано-пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- метилпиперазин-1-ил)- N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	786,3	С	*

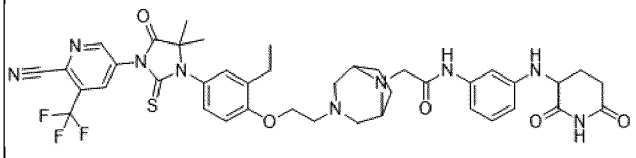
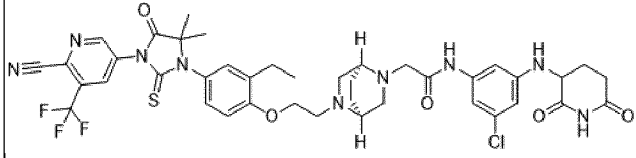
168		2-((R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	785,1	С	*
169		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	868,2	С	*

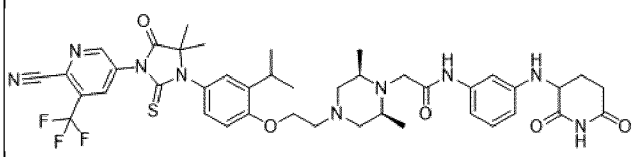
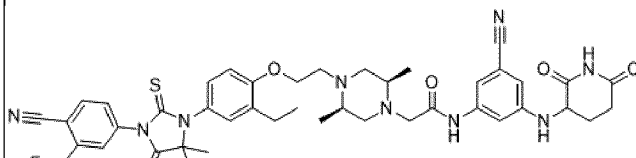
170		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	847,3	C	*
171		2-(3-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	844,4	C	*

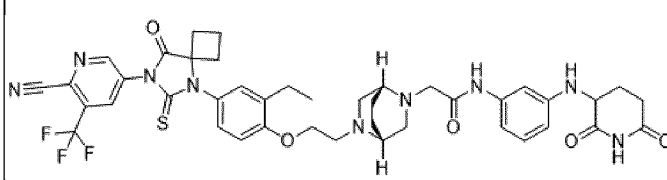
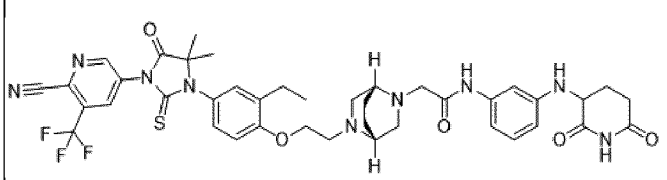
172		2-((1S,4S)-5-(2-(4-(7-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-8-оксо-6- тиоксо-5,7- дiazаспиро[3.4]октан- 5-ил)-2- этилфенокс)этил)-2,5- дiazабицикло[2.2.2]окт ан-2-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	844,41	В	** *
173		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2--(3- (2-(4-(3-(6-циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокс)этил)-3,8- дiazабицикло[3.2.1]окт ан-8-ил)ацетамид	866,2	С	*

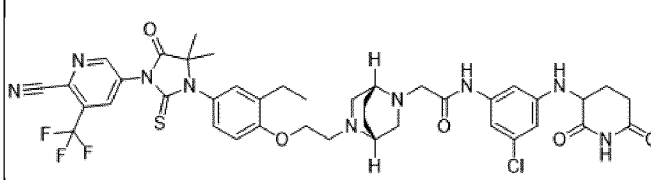
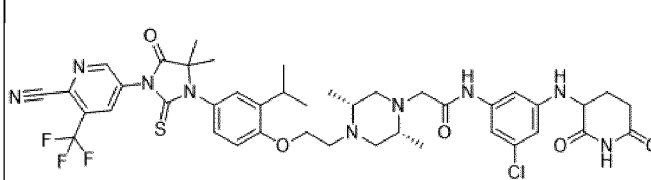
174		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2,2-дифторэтил)фенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	859,2	С	*
175		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	881,3	В	*

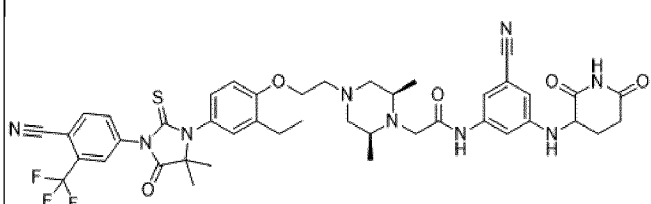
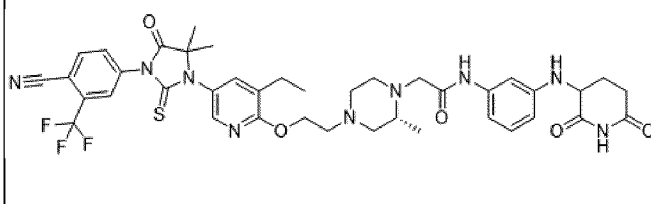
176		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	860,4	С	*
177		2-(3-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	831,4	В	*

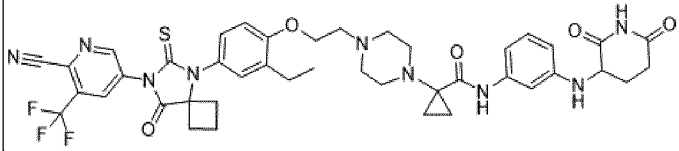
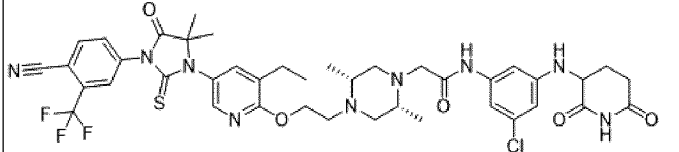
178		2-(3-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-3,8-диазобисцикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	832,4	С	**
179		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((1S,4S)-5-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диазобисцикло[2.2.2]октан-2-ил)ацетамид	866,2	В	**

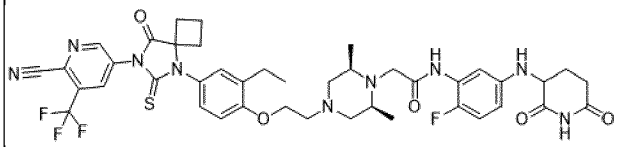
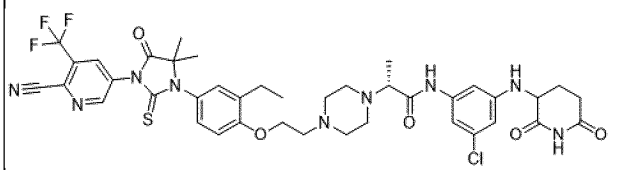
180		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- изопропилфенокси)эти л)-2,6- диметилпиперазин-1- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	848,3	С	*
181		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2,5- диметилпиперазин-1- ил)-N-(3-циано-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	858,3	С	*

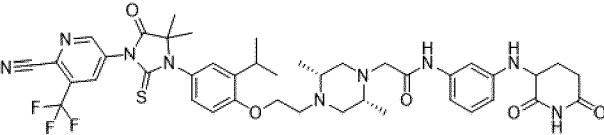
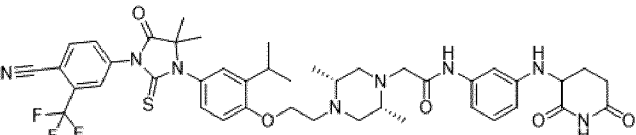
182		2-((1R,4R)-5-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-дизабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	844,4	В	**
183		2-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-дизабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	832,4	В	**

184		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди	866,2	В	**
185		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пириди	882,2	В	*

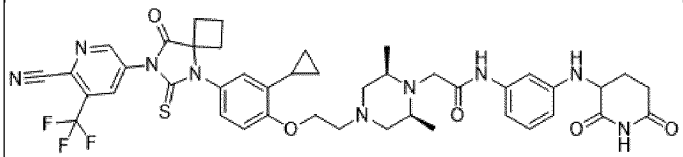
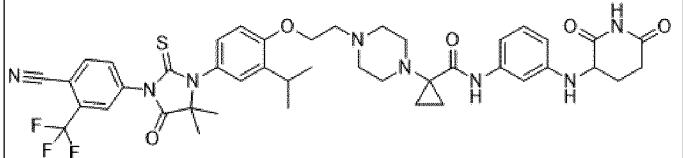
186		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	858,3	С	*
187		2-((R)-4-(2-(5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-илокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	820,3	С	*

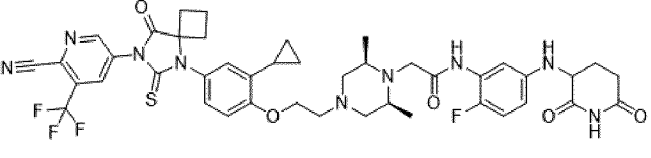
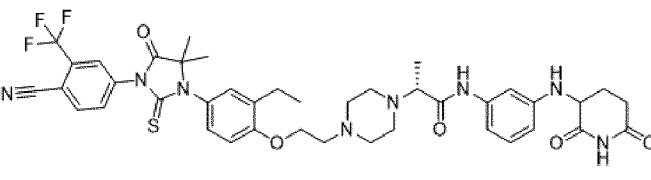
188		1-(4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)циклопропанкарбоксамида	844,3	С	*
189		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-илокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	868,2	С	*

190		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-этилфенокс)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	864,3	C	*
191		(2R)-N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперазин-1-ил)пропанамид	854,3	C	*

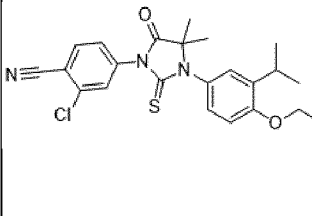
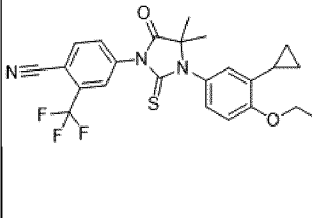
192		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	848,0	В	**
193		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	847,0	В	**

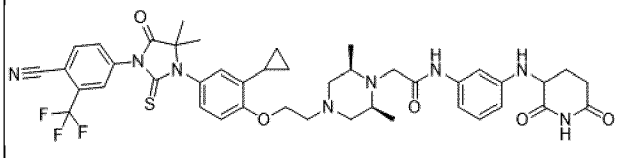
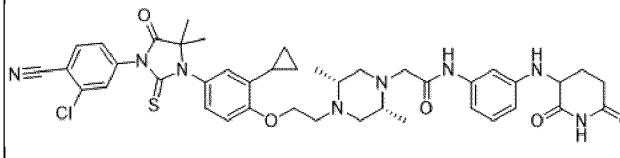
194		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3- (4-циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- изопропилфенокси)эти л)-2,6- диметилпиперазин-1- ил)-N-(3-циано-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	872,3	С	*
195		N-(3-хлор-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2- ((2S, 6R)4-(2-(4-(7-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-8-оксо-6- тиоксо-5,7- дiazаспиро[3.4]октан- 5-ил)-2- изопропилфенокси)эти л)-2,6- диметилпиперазин-1- ил)ацетамид	894,3	С	*

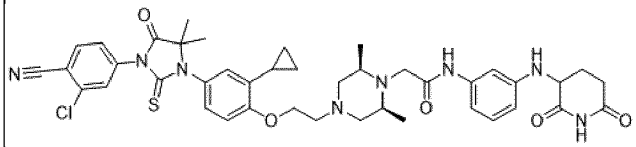
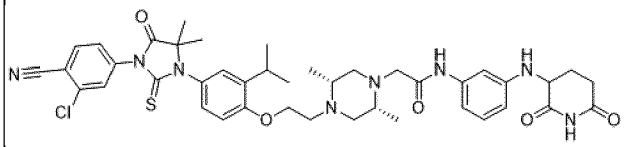
196		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	858,3	С	*
197		1-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изпропиленокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)циклопропанкарбоксамид	845,3	В	** *

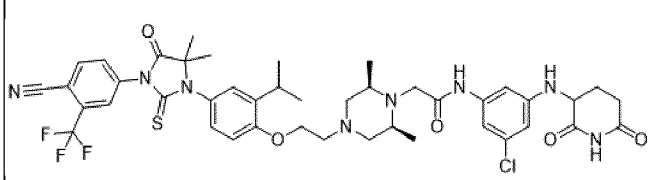
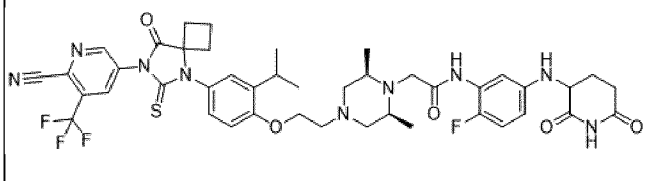
198		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	876,3	С	*
199		(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанамид	819,3	С	**

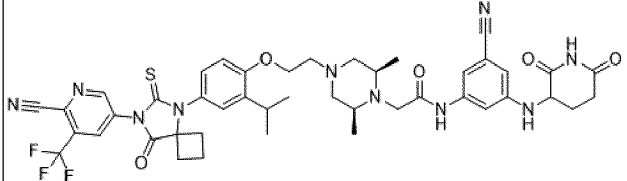
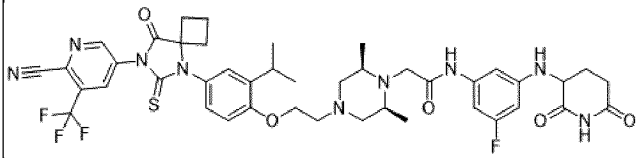
200		2-((R)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокс)этил)-2- (трифторметил)пипера зин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	874,0	C	*
201		2-((S)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокс)этил)-2- (трифторметил)пипера зин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	874,0	C	*

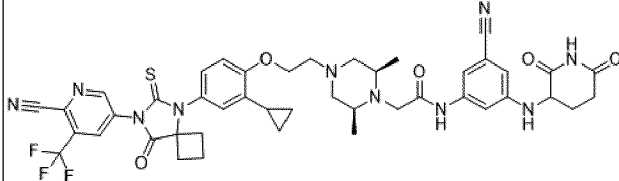
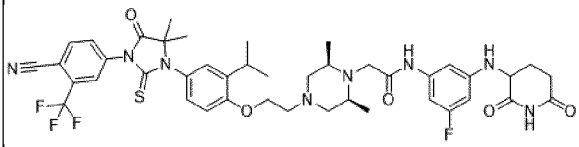
202		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	813,4	C	*
203		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	845,0	C	*

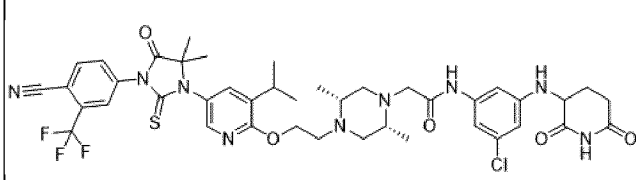
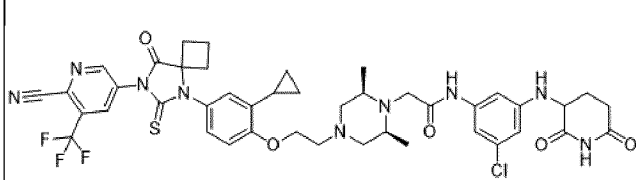
204		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	845,0	С	*
205		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	811,4	С	*

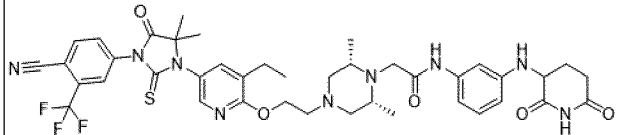
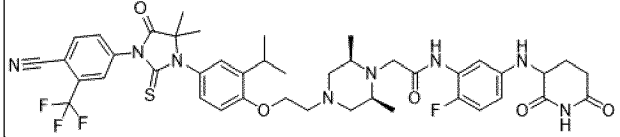
206		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	811,4	С	*
207		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	813,4	В	**

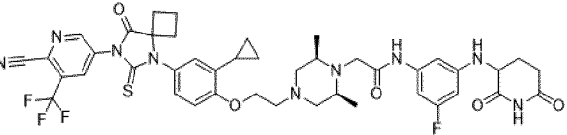
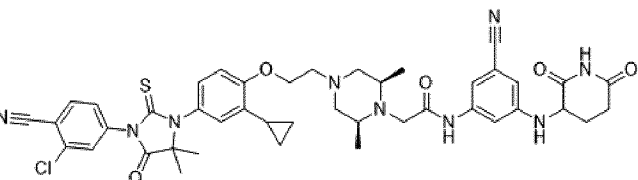
208		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	881,3	В	*
209		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	878,3	В	**

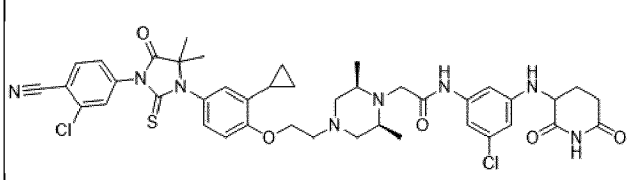
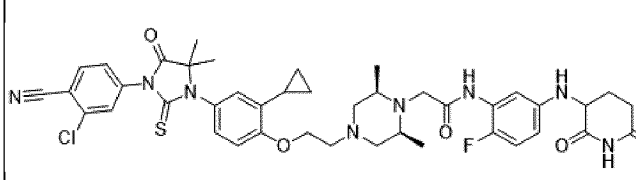
210		N-(3-циано-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пириди н-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	885,3	С	*
211		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пириди н-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	878,3	С	*

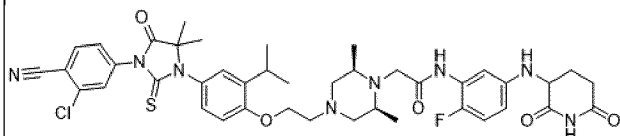
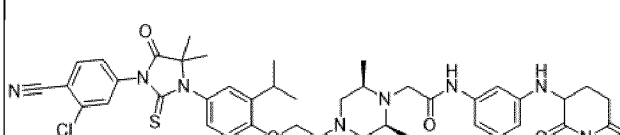
212		N-(3-циано-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пириди н-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-циклопропилфенокси)э тил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	883,3	С	*
213		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)эти л)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	865,2	С	*

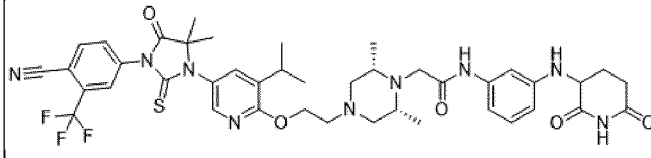
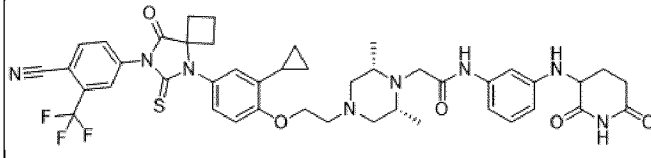
214		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-изопропилпиридин-2-илокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	882,3	В	**
215		N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пириди-н-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид	892,3	С	*

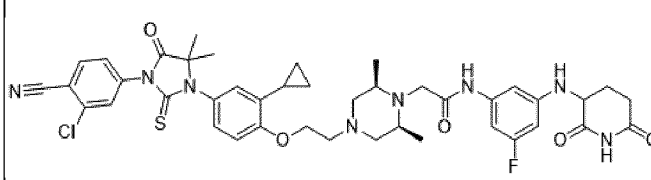
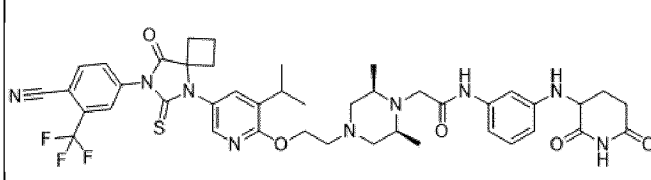
216		2-((2R,6S)-4-(2-(5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-илокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	834,3	С	**
217		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	865,3	А	*

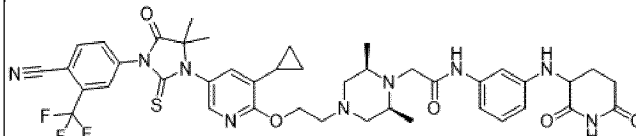
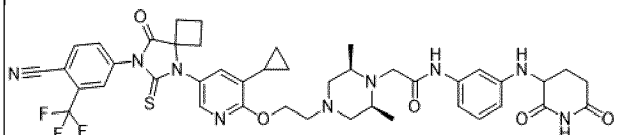
218		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	876,3	С	*
219		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	836,4	С	**

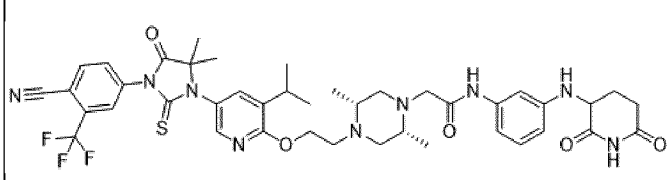
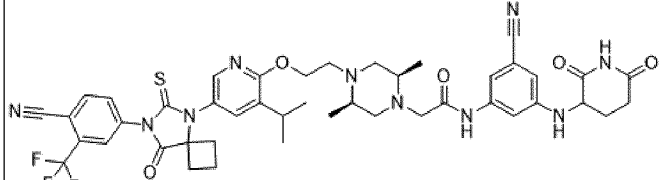
220		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	845,2	С	**
221		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	829,2	С	**

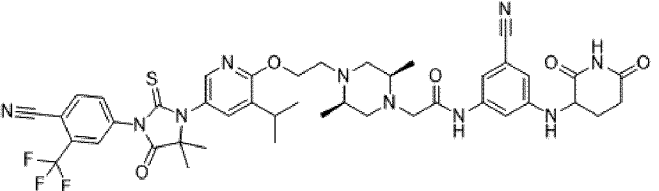
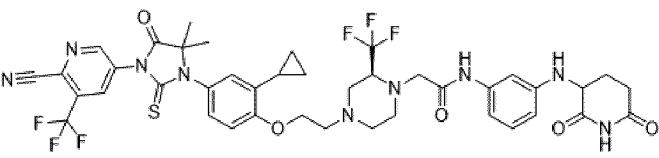
222		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	831,2	В	*
223		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-хлор-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	847,2	В	**

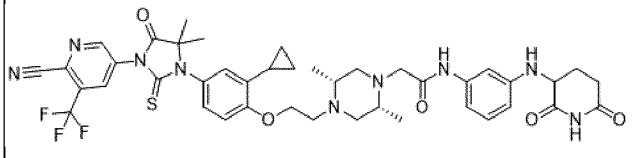
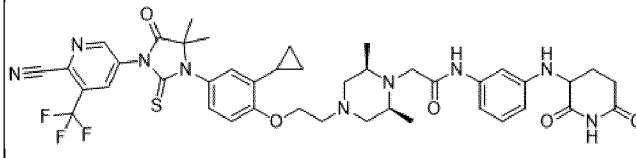
224		2-((2R,6S)-4-(2-(5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-изопропилпиридин-2-илокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	847,8	В	**
225		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	857,3	С	*

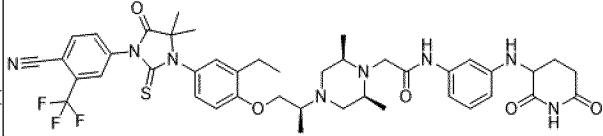
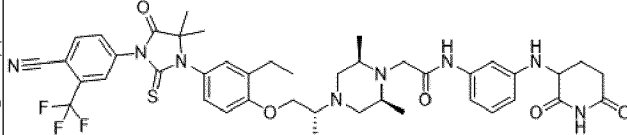
226		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	828,6	С	*
227		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-3-изопропилпиридин-2-илокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	860,3	С	*

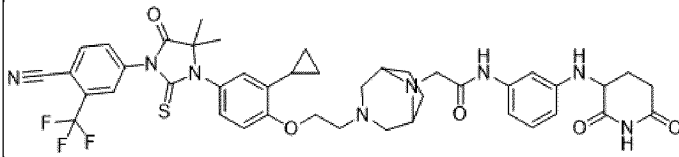
228		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-циклопропилпиридин-2-илокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	846,5	С	*
229		2-((2S,6R)-4-(2-(5-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-3-циклопропилпиридин-2-илокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	858,5	С	*

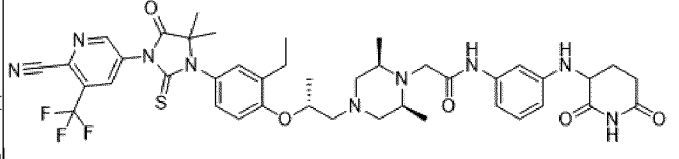
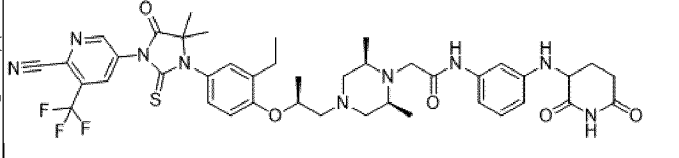
230		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-изопропилпиридин-2-илокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	848,4	А	** *
231		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-5-ил)-3-изопропилпиридин-2-илокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	885,3	В	*

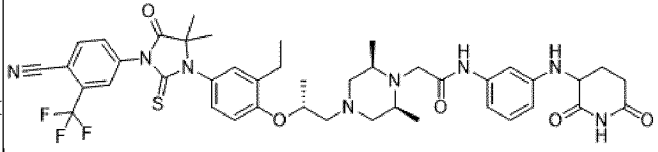
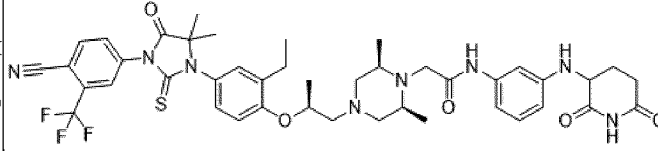
232		2-((2R,5R)-4-(2-(5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-изопропилпиридин-2-илокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	873,3	В	*
233		2-((S)-4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	886,2	С	*

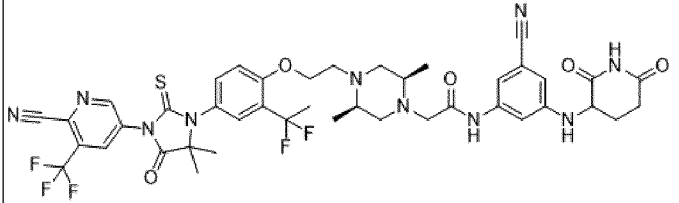
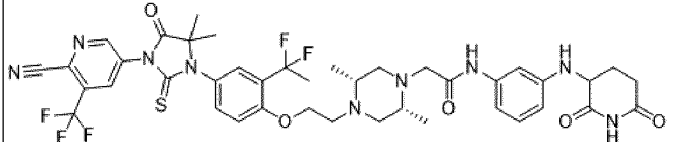
234		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	845,8	C	*
235		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	845,8	C	*

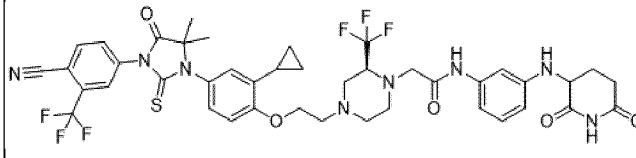
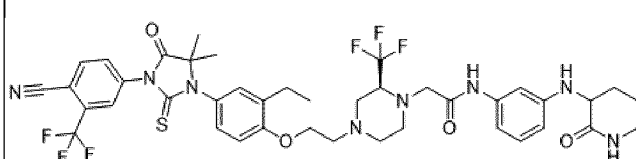
236 (Пик 1)		2-((2S,6R)-4-((S)-1-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	847,3	В	**
237 (Пик 2)		или 2-((2S,6R)-4-((R)-1-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропан-2-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	847,3	В	**

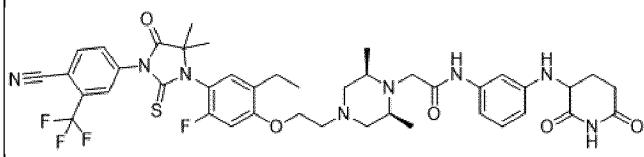
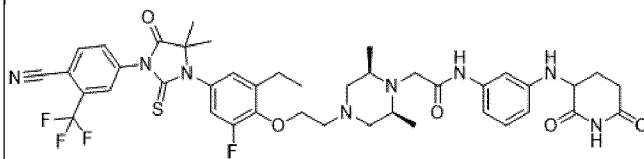
238		2-(3-(2-(4-(3-(4-циано-3-((трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- циклопропилфенокси)э- тил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]окт- ан-8-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам- ид	843	А	*

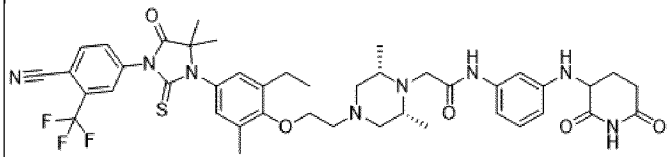
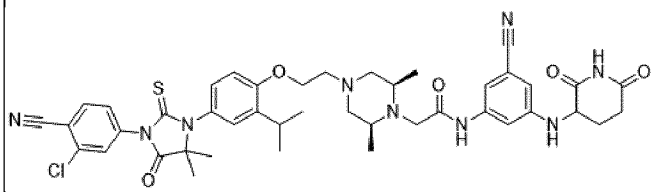
		2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид			
239 (Пик 1)		ид	848,3	С	*
240 (Пик 2)	или	или	848,4	В	**
		2-((2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид			

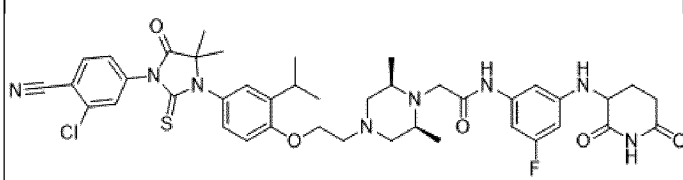
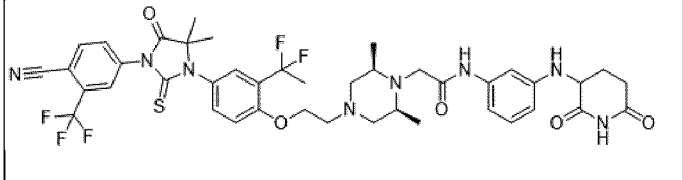
		2-((2S,6R)-4-((R)-2-(4-			
241 (Пик 1)		(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	847,3	В	*
	или	или	847,3	А	**
242 (Пик 2)		2-((2S,6R)-4-((S)-2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид			*

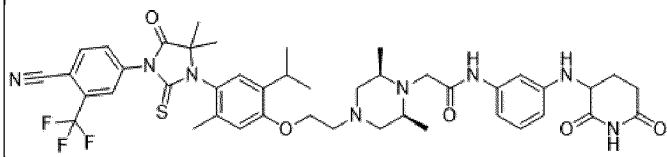
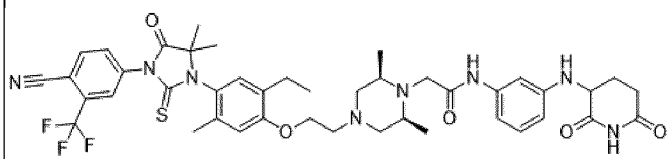
243		N-(3-циано-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2- ((2R,5R)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(1,1- дифторэтил)фенокси)э тил)-2,5- диметилпиперазин-1- ил)ацетамид	895,3	C	*
244		2-((2R,5R)-4-(2-(4-(3- (6-циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(1,1- дифторэтил)фенокси)э тил)-2,5- диметилпиперазин -1- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	870,3	C	*

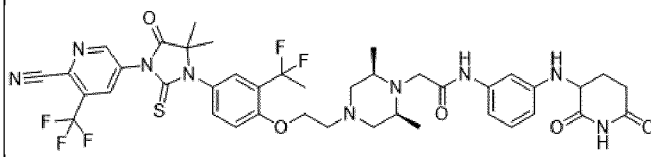
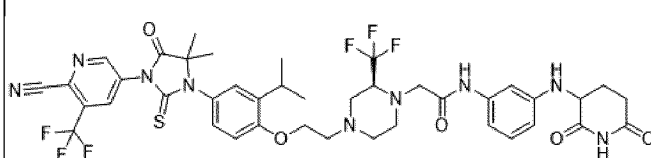
245		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- циклопропилфенокси)э тил)-2- (трифторметил)пипера зин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	885,3	С	*
246		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2- (трифторметил)пипера зин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	873,3	С	*

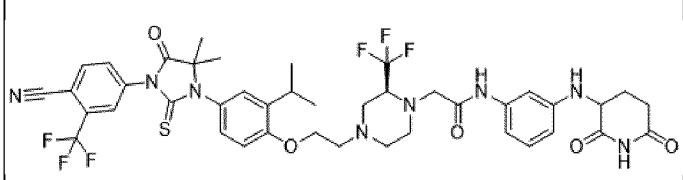
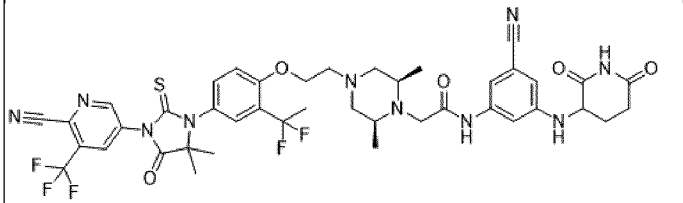
247		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-5-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	851,4	С	*
248		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-6-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	851,4	С	*

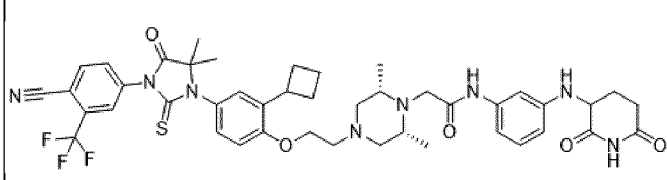
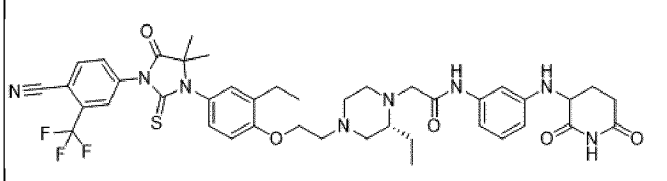
249		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-6-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	847,3	В	** *
250		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	837,8	С	*

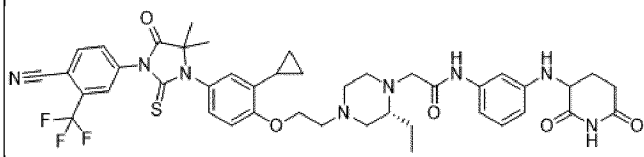
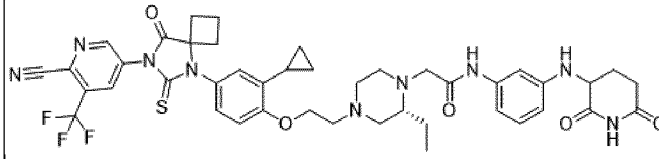
251		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	830,8	С	*
252		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	868,6	С	*

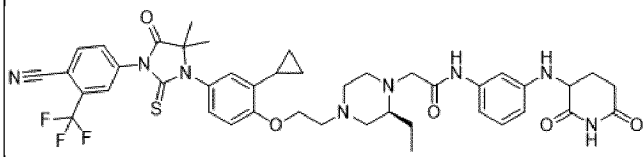
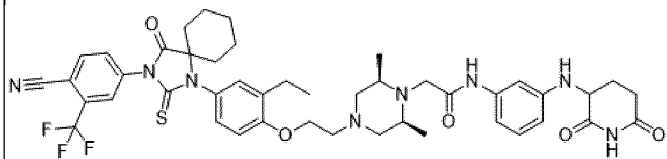
253		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	861,3	В	*
254		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-5-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	847,3	С	*

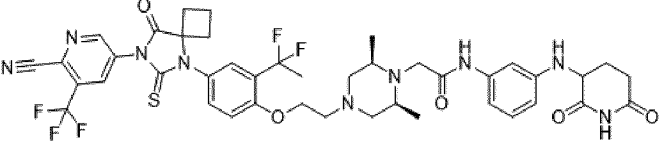
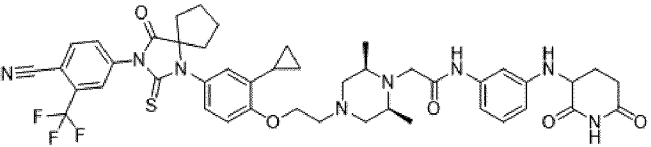
255		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(1,1- дифторэтил)фенокси)э тил)-2,6- диметилпиперазин -1- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	870,3	С	*
256		2-((S)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- изопропилфенокси)эти л)-2- (трифторметил)пипера зин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	888,3	В	**

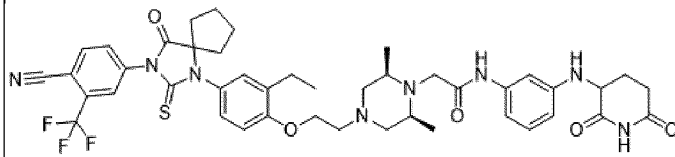
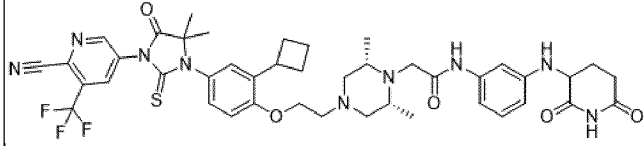
257		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- изопропилфенокси)эти л)-2- (трифторметил)пипера зин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	885,5	A	** *
258		N-(3-циано-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2- ((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-5,5-диметил-4- оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2-(1,1- дифторэтил)фенокси)э тил)-2,6- диметилпиперазин-1- ил)ацетамид	894,7	C	*

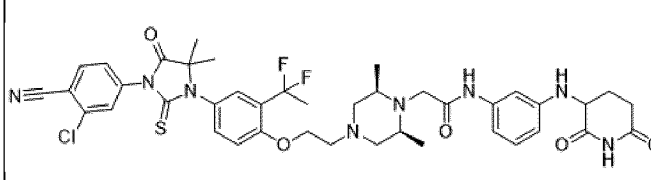
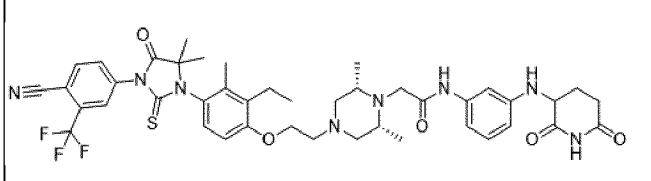
259		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	859,3	С	*
260		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-этилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	833,4	В	*

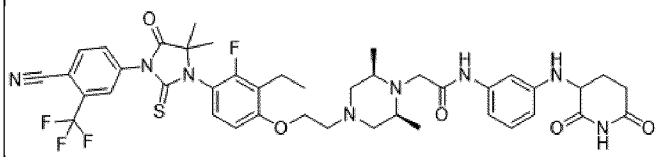
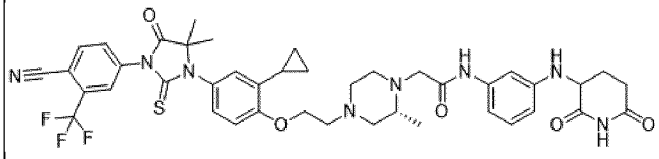
261		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- циклопропилфенокси) этил)-2-этилпиперазин- 1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	844,8	В	**
262		2-((R)-4-(2-(4-(7-(6- циано-5- (трифторметил)пириди н-3-ил)-8-оксо-6- тиоксо-5,7- диазаспиرو[3.4]октан- 5-ил)-2- циклопропилфенокси)э тил)-2-этилпиперазин- 1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	858,4	В	*

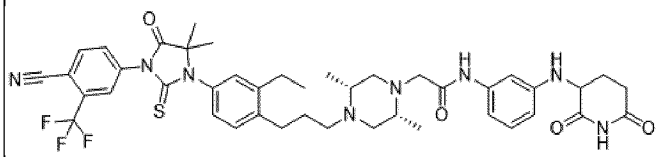
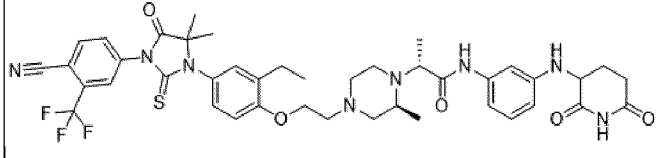
263		2-((S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин- 1-ил)-2- циклопропилфенокси) этил)-2-этилпиперазин- 1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	845,4	С	*
264		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3- (4-циано-3- (трифторметил)фенил)- 4-оксо-2-тиоксо-1,3- дiazаспи́ро[4.5]декан- 1-ил)-2- этилфенокси)этил)-2,6- диметилпиперазин-1- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетам ид	873,4	С	*

265		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-5-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	881,8	C	*
266		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нонан-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	871,8	C	*

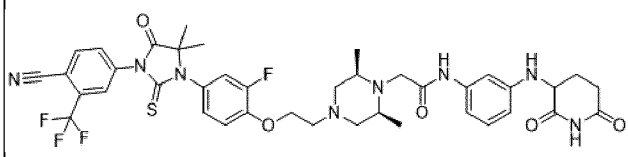
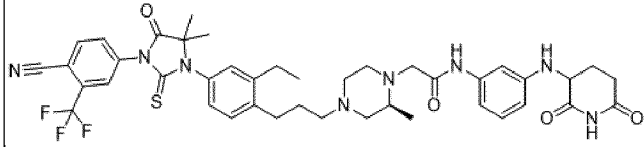
267		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-дiazаспиро[4.4]нонан-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	859,8	С	*
268		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклобутилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	860,5	С	**

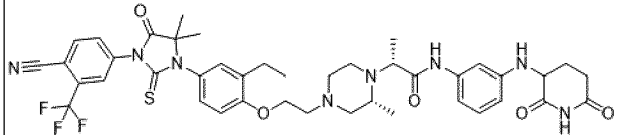
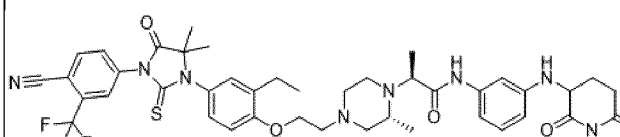
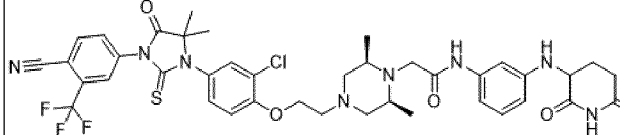
269		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	834,8	С	*
270		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-3-метилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	847,3	В	**

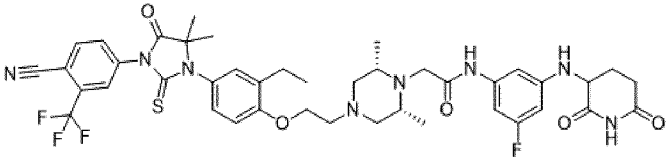
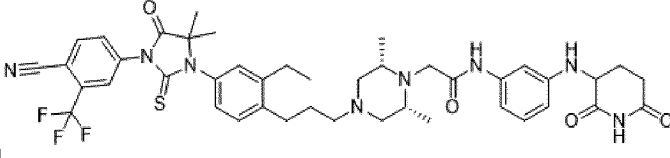
271		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этил-3-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	851,3	С	*
272		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	831,3	С	*

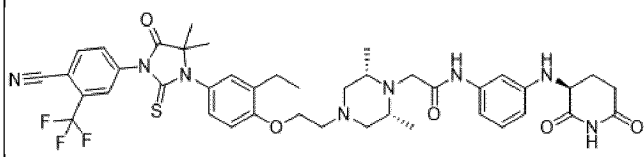
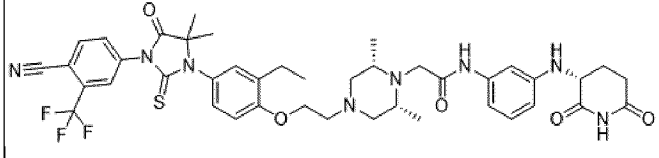
273		2-((2R,5R)-4--(3-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил)пропил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	831,3	С	*
274		(2R)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанамид	833,3	С	*

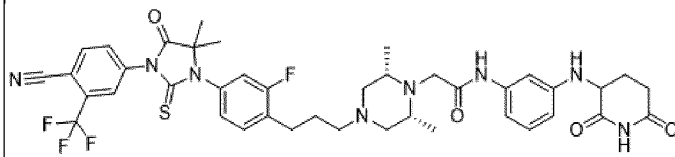
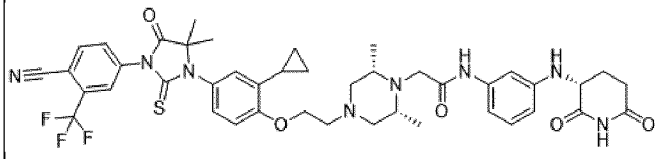
275		(2S)-2-((S)-4-(2-(4-(3-(4-((трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанамид	833,3	С	*
276		2-((R)-4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	825,3	С	*
277		2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокс)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	809,3	С	** *

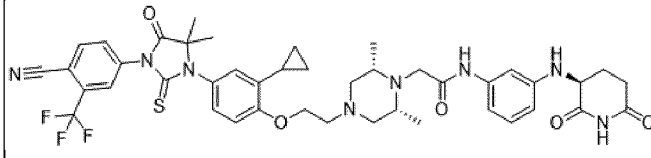
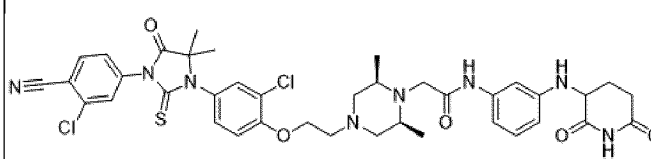
278		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	823,4	С	*
279		2-((S)-4-(3-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил)пропил)-2-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	817,3	С	*

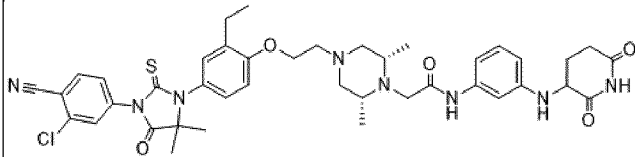
280		(2R)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанамид	833,3	В	** *
281		(2S)-2-((R)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанамид	833,3	С	*
282		2-((2S,6R)-4-(2-(2-хлор-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	839,2	С	*

283		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	852,2	С	*
284		2-((2R,6S)-4-(3-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	831,3	С	*

285		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	833,3	С	*
286		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	833,3	С	*

287		2-((2R,6S)-4-(3-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	821,3	С	*
288		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	845,3	С	*

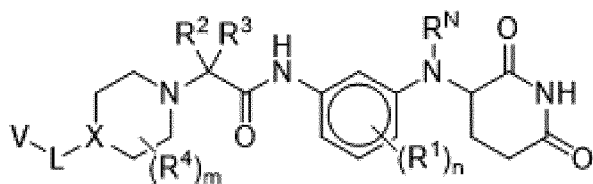
289		2-((2R,6S)-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-циклопропилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	845,3	С	*
290		2-((2S,6R)-4-(2-(2-хлор-4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид	806,6	С	*

291		2-((2S,6R)-4-(2-(4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид	799,3	С	*

[00645] Описания ряда процитированных ссылок полностью включены в данный документ посредством ссылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где

R^N представляет собой H;

каждый R^1 независимо выбран из галогена, CN, и C_{1-3} алкила;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H и C_{1-3} алкила, или R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или соседними атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

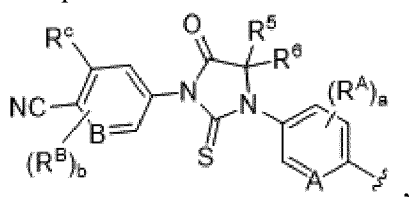
X представляет собой N;

L представляет собой $-O(C_{1-6}$ алкил)- или $-(C_{1-9}$ алкил)-;

n равно 0-4;

m равно 0-8;

V представляет собой



, где

A представляет собой N, CH, или CR^A ;

B представляет собой N, CH, или CR^B ;

каждый R^A независимо выбран из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила и замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил, или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

2. Соединение по п. 1, где L представляет собой $-O(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_p-$, и p равно 1-3.

3. Соединение по п. 1, где каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, Br, CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, и изопропила.

4. Соединение по п. 1, где каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, CN и $-CH_3$.

5. Соединение по п. 1, где n равно 0.

6. Соединение по п. 1, где n равно 1 или 2.

7. Соединение по п. 1, где каждый R^2 и R^3 независимо выбран из H, замещенного или незамещенного метила и этила, или где R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил, циклобутил или цикlopентил.

8. Соединение по п. 1, где каждый R^2 и R^3 независимо выбран из H и метила, или где R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

9. Соединение по п. 1, где R^2 и R^3 оба представляют собой H или метил, или где R^2 и R^3 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

10. Соединение по п. 1, где каждый R^4 независимо выбран из замещенного или незамещенного метила и этила, или где две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил или циклобутил.

11. Соединение по п. 1, где каждый R^4 независимо выбран из замещенного или незамещенного метила, или где две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

12. Соединение по п. 1, где каждый R^4 независимо выбран из метила, CF_3 и CH_2OH , или где две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

13. Соединение по п. 1, где m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

14. Соединение по п. 1, где m равно 0, 1 или 2.

15. Соединение по п. 1, где две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный 4-7-членный гетероциклил.

16. Соединение по п. 1, где L представляет собой $O(CH_2)(CH_2)-$, $-O(CH_2)(CH(CH_3))-$, $-O(CH_2)(C(CH_3)_2)-$, $-O(CH(CH_3))(CH_2)-$, $-O(C(CH_3)_2)(CH_2)-$, $-O(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$, $-O(CH(CH_3))(C(CH_3)_2)-$, $-O(C(CH_3)_2)(CH(CH_3))-$, $-(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))(CH(CH_3))-$, -

$(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$,
 $-(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$,
 $(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))-$,
 $(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$,
 $-(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$,
 $(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)-$,
 $(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)-$,
 $(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$,
 $(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$,
 $(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}(\text{CH}_3))-$ и
 $(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$.

17. Соединение по п. 1, где L представляет собой $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-\text{O}(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{C}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)-$, $(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$ или $-(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$.

18. Соединение по п. 1, где L представляет собой $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-\text{O}(\text{CH}(\text{CH}_3))(\text{CH}_2)-$ или $-(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)(\text{CH}_2)-$.

19. Соединение по п. 1, где A представляет собой CH.

20. Соединение по п. 1, где B представляет собой CH.

21. Соединение по п. 1, где B представляет собой N.

22. Соединение по п. 1, где a равно 0, 1 или 2.

23. Соединение по п. 19, где каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CF_3 , CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, циклопропила, циклобутила и циклопентила;

24. Соединение по п. 1, где каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, изобутила, втор-бутила, CF_3 , CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, циклопропила, циклобутила и циклопентила.

25. Соединение по п. 1, где каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, изобутила, втор-бутила, CF_3 , CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , циклопропила, циклобутила и циклопентила.

26. Соединение по п. 1, где каждый R^A независимо выбран из Cl, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, втор-бутила, CF_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, циклопропила и циклобутила.

27. Соединение по п. 1, где b равно 0 или 1.

28. Соединение по п. 1, где R^B представляет собой метил.

29. Соединение по п. 1, где R^C представляет собой CF_3 или Cl.

30. Соединение по п. 1, где R^5 и R^6 представляют собой метил, или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.

31. Соединение по п. 1, где R^5 и R^6 представляют собой метил, или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил, цикlopентил, циклогексил или тетрагидрофуранил.

32. Соединение из Таблицы 1.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изотополога или стереоизомера и фармацевтически приемлемые носитель, вспомогательное вещество или несущую среду.

34. Способ лечения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-32.

35. Способ лечения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по п. 33.

36. Способ по п. 34 или п. 35, отличающийся тем, что андроген-опосредованное заболевание представляет собой рак предстательной железы.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРП).

38. Соединение по любому пп. 1-32 для применения в способе лечения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором.

39. Фармацевтическая композиция по п. 33 для применения в способе лечения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором.

40. Соединение для применения по п. 38 или фармацевтическая композиция для применения по п. 39, отличающиеся тем, что андроген-опосредованное заболевание, представляет собой рак предстательной железы.

41. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 40, отличающиеся тем, что рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРП).

По доверенности