

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191713 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.04

(51) Int. Cl. A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.12.18

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

(31) 62/782,281; 62/879,927

(32) 2018.12.19; 2019.07.29

(33) US

(86) PCT/US2019/067090

(87) WO 2020/132016 2020.06.25

(71) Заявитель:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

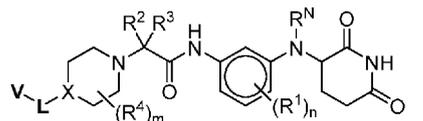
(72) Изобретатель:

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., Сьюй Шуйчань (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе предложены соединения пиперидиндиона, имеющие следующую структуру:



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

A1

202191713

202191713

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569519EA/018

ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 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 №№ 62/782 281, поданной 19 декабря 2018 г., и 62/879 927, 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 андрогеновыми рецепторами играет решающую роль в патогенезе рака предстательной железы 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 предстательной железы.

[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 (ARE - англ. androgen responsive elements), управляя транскрипцией канонических мишеней, подобных как KLK3 (также известный как предстательной железы специфический 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 предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто диагностируемых некожных видов рака среди мужчин в США и второй по распространенности причиной смерти от рака с более чем 200 000 новых случаев и более 30 000 смертей ежегодно в Соединенных Штатах.

[0006] Андроген-депривационная терапия (АДТ) является стандартом лечения запущенного РПЖ. Пациенты с запущенным РПЖ подвергаются АДТ либо с помощью

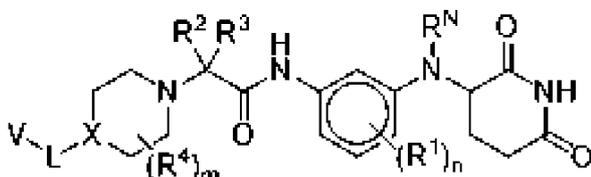
агонистов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ), антагонистов ЛГРГ, либо путем двусторонней орхиэктомии. Несмотря на первоначальный ответ на АДТ, прогрессирование заболевания неизбежно, и рак переходит в кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРП). До 30% пациентов с раком предстательной 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 методами 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, R¹, R², R³, R⁴, 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 андрогеновым рецептором, 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 способы лечения или профилактики заболеваний, опосредованных андрогеновым рецептором, 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 описанные здесь алкильные группы называются «замещенными», они могут быть замещены любым заместителем или заместителями, как те, которые встречаются в примерных соединениях и вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, а также галогеном; гидроксид; алкокси; циклоалкилокси, арилокси, гетероциклокси, гетероарилокси, гетероциклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, аралкилокси, гетероциклоалкилалкилокси, гетероариалкилокси, гетероциклоалкилалкилокси; оксо ($=\text{O}$); амино, алкиламино, циклоалкиламино, ариламино, гетероциклоламино, гетероариламино, гетероциклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, аралкиламино, гетероциклоалкилалкиламино, гетероариалкиламино, гетероциклоалкилалкиламино; имино; имидо; амидино; гуанидино; энамино; ациламино; сульфониламино; мочевиной, нитромочевиной; оксим; гидроксиламино; алкоксиамино; аралкоксиамино; гидразино; гидразида; гидразино; азидо; нитро; тио ($-\text{SH}$), алкилтио; $=\text{S}$; сульфенилом; сульфониллом; аминосульфониллом; фосфонатом; фосфиниллом; ацилом; формилом; карбоксии; сложным эфиром; карбаматом; амидо; циано; изоцианато; изотиоцианато; цианато; тиоцианато; или $-\text{B}(\text{OH})_2$. В определенном варианте осуществления, когда описанные здесь алкильные группы называются «замещенными»,

они могут быть замещены любым заместителем или заместителями, как те, которые встречаются в примерных соединениях и вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, а также галогеном (хлоро, йодо, бромо, или фтор); алкилом; гидроксилом; алкокси; алкоксиалкилом; амино; алкиламино; карбокси; нитро; циано; тиолом; тиоэфиром; имином; имидом; амидином; гуанидин; енамином; аминокарбонилем; ациламино; фосфонатом; фосфином; тиокарбонил; сульфинилом; сульфоном; сульфонамидом; кетоном; альдегидом; сложным эфиром; мочевиной; уретаном; оксимом; гидроксиламином; алкоксиамином; аралкоксиамином; N-оксидом; гидразином; гидразидом; гидразоном; азидом; изоцианатом; изотиоцианатом; цианатом; тиоцианатом; В(ОН)₂ или О(алкил)аминокарбонилем.

[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, например, однокольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропил, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил и т.п., или структуры с множественными или мостиковыми кольцами, 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 т.п. 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 (пирролопиримидил или 1H-пирроло[2,3-b]пиримидил), индазолил, бензимидазолил (например, 1H-бензо [d]имидазолил), имидазопиримидил (например, азабензимидазолил или 1H-имидазо[4,5-b]пиримидил), пиразолопиримидил, триазолопиримидил, бензотриазолил (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолил), бензоксазолил (например, бензо[d]оксазолил), бензотиазолил, бензотиадиазолил, изоксазолопиримидил, 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 гетероарилом) 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]изоксазолил), тиазолил, тиазолинил, изотиазолил, тиadiaзолил, оксадиазолил, пиперидил, пиперазинил (например, пиперазин-2-онил), морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил (например, тетрагидро-2H-пиранил), тетрагидротиопиранил, оксатианил, диоксил, дитианил, пиранил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, дигидропиридил, дигидродитиенил, дигидродитионил, 1,4-диоксаспиро[4,5]деканил, гомопиперазинил, хинуклидил, индолил, (например, индолил-2-онил или изоиндолин-1-онил), индолинил, изоиндолил, изоиндолинил, азаиндолил (пирролопиридил или 1H-пирроло[2,3-b]пиридил), индазолил, индолизинил, бензотриазолил (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолил), бензимидазолил (например, 1H-бензо[d]имидазолил или 1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-онил), бензофуранил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксадиазолил, бензоксазинил, бензодитинил, бензоксатинил, бензотиазинил, бензоксатинил, бензоксазолил (например, бензо[d]оксазолил), бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[1,3]диоксолил, пиразолопиридил (например, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридил, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридил), имидазопиридил (например, азабензимидазолил или 1H-имидазо[4,5-b]пиридил), триазолопиридил, изоксазолопиридил, пуринил, ксантинил, аденинил, гуанинил, хинолинил, изохинолинил (например, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-онил), хинолизинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, нафтиридирил, птеридинил, тианафталенил, дигидробензотиазинил, дигидробензофуранил, дигидроиндолил, дигидробензодиоксинил, тетрагидроиндолил, тетрагидроиндазолил, тетрагидробензимидазолил, тетрагидробензотриазолил, тетрагидропирролопиридил, тетрагидропиразолопиридил, тетрагидроимидазопиридил, тетрагидротриазолопиридил, тетрагидропиримидин-2(1H)-он и тетрагидрохинолильные группы. Типичные неароматические гетероциклические группы не включают конденсированные кольцевые соединения, которые содержат конденсированную ароматическую группу. Примеры неароматических гетероциклических групп включают азиридирил, азетидинил, азепанил, пирролидил, имидазолидинил (например, имидазолидин-4-онил или имидазолидин-2,4-дионил), пиразолидинил, тиазолидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидрофуранил, пиперидил, пиперазинил (например, пиперазин-2-онил), морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил (например, тетрагидро-2H-пиранил), тетрагидротиопиранил, оксатианил, дитианил, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил, гомопиперазинил, хинуклидил или тетрагидропиримидин-2(1H)-он. Типичные замещенные гетероциклические группы могут быть монозамещенными или замещенными более одного раза, например, без ограничения, пиридилные или морфолинильные 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, циклопентилметил, циклогексилметил, циклопропилэтил, циклобутилэтил, циклопентилэтил, циклогексилэтил, циклопентилпропил, 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 «гетероарилалкил» 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: -NH₂, -NH(R[#]) или -N(R[#])₂, где каждый R[#] независимо представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил (например, гетероарил или гетероциклоалкил) или гетероциклилалкил (например, гетероарилалкил 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: $\text{-C(O)(R}^\#)$ или -C(O)H , где $\text{R}^\#$ 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 , $\text{-C(O)-NH(R}^\#)$, $\text{-C(O)-N(R}^\#)_2$, -NH-C(O)H , $\text{-NH-C(O)-(R}^\#)$, $\text{-N(R}^\#)-C(O)H$, или $\text{-N(R}^\#)-C(O)-(R}^\#)$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо определен выше.

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

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

[0038] Группа «сульфониламино» представляет собой радикал формулы: $\text{-NHSO}_2(\text{R}^\#)$ или $\text{-N(алкил)SO}_2(\text{R}^\#)$, где каждый алкил и $\text{R}^\#$ определены выше.

[0039] В контексте настоящего описания, если не указано иное, «сложноэфирная» группа представляет собой радикал формулы: $\text{-C(O)-O-(R}^\#)$ или $\text{-O-C(O)-(R}^\#)$, где $\text{R}^\#$ определен выше.

[0040] В одном варианте осуществления «сложноэфирная» группа представляет собой «алкоксикарбонильную» группу, которая представляет собой радикал формулы: -C(O)-O-(алкил) , где алкил определен выше. Термин «циклоалкилоксикарбонил», «арилоксикарбонил», «гетероциклилоксикарбонил», «гетероарилоксикарбонил», «гетероциклоалкилоксикарбонил» или тому подобное отражает приведенное выше описание для «алкоксикарбонила», где термин «алкокси» заменен на «циклоалкилокси», «арилокси», «гетероциклилокси», «гетероарилокси», «гетероциклоалкилокси» и т.п. соответственно.

[0041] В контексте настоящего описания, если не указано иное, «карбаматная» группа представляет собой радикал формулы: -O-C(O)-NH_2 , $\text{-O-C(O)-NH(R}^\#)$, $\text{-O-C(O)-N(R}^\#)_2$, $\text{-NH-C(O)-O-(R}^\#)$, или $\text{-N(R}^\#)-C(O)-O-(R}^\#)$, где каждый $\text{R}^\#$ независимо определен выше.

[0042] «Мочевинная» группа представляет собой радикал формулы: -N(алкил)C(O)N(R[#])₂, -N(алкил)C(O)NH(R[#]), -N(алкил)C(O)NH₂, -NHC(O)N(R[#])₂, -NHC(O)NH(R[#]), или -NH(CO)NH₂, где каждый алкил и R[#] независимо определены выше.

[0043] 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; амино; 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 гетероциклическим, 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, хинолинил, изохинолинил, акридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил) арилокси; аралкилокси; гетероциклилокси; и гетероциклилалкокси.

[0044] 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.

[0045] 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'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, холина, диэтаноламина, этилендиамина, меглумин(N-метилглюкамина) и прокаина. Подходящие нетоксичные кислоты включают, но не ограничиваются ими, неорганические

и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиловая, бензенсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фуруновая, галактуриновая, 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 гидрохлоридные, муравьиной кислоты и мезилатные соли. Другие хорошо известны в данной области, см., например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) or *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

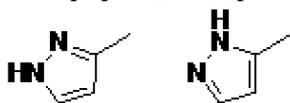
[0046] В контексте данного документа,ю если не указано иное, термин «стереоизомер» или «стереоизомерно чистый» означает один стереоизомер соединения пиперидиндиона, который по существу не содержит других стереоизомеров этого соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение, имеющее один хиральный 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 включены в раскрытые здесь варианты осуществления, включая их смеси.

[0047] 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).

[0048] 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.

[0049] «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:



[0050] 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.

[0051] Следует также отметить, что пиперидиндионовые соединения могут содержать неестественные 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). Как используется в данном документе, «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.

[0052] 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.

[0053] Следует отметить, что если есть несоответствие между изображенной структурой и названием этой структуры, изображенной структуре придается большее значение.

[0054] «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.

[0055] «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.

[0056] 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.

[0057] Термин «субъект» или «пациент» в контексте настоящего описания включает животное, включая, но не ограничиваясь, животное, такое как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или

морская свинка, в одном варианте осуществления изобретения млекопитающее, в другом варианте осуществления изобретения человек. В одном из вариантов осуществления изобретения субъектом является человек, страдающий заболеванием, опосредованным андрогеновым рецептором, или имеющим риск заболевания, или его симптомом.

[0058] Термин «андрогеновый рецептор», или «AR», или «NR3C4» в контексте настоящего документа относится к ядерному гормональному рецептору, активируемому связыванием андрогеновых гормонов, включая тестостерон или дигидротестостерон. Термин «андрогеновый рецептор» может относиться к нуклеотидной последовательности или последовательности белка андрогенового рецептора человека (к примеру, Entrez 367, Uniprot P10275, RefSeq NM_000044 или RefSeq NP_000035).

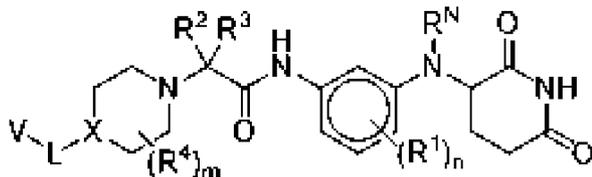
[0059] Термин «AR-полноразмерный» (AR-FL) в контексте данного документа относится к белку AR, который содержит все четыре функциональных домена, включая N-концевой домен трансактивации (NTD, экзон 1), ДНК-связывающий домен (DBD, экзоны 2-3), шарнирный домен (экзон 4) и C-концевой лиганд-связывающий домен (LBD, экзоны 4-8).

[0060] Термин «кастрационно-резистентный рак предстательной железы» (CRPC) относится к прогрессирующему раку предстательной железы, который ухудшается или прогрессирует, пока пациент продолжает принимать андрогенную депривационную терапию или другие методы лечения, направленные на снижение уровня тестостерона, или раку предстательной железы, который считается гормонорезистентным, гормонально наивным, андрогеннезависимым или устойчивым к химической или хирургической кастрации. Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC) - это запущенный рак предстательной железы, который развился несмотря на продолжающуюся ADT и/или хирургическую кастрацию. Устойчивый к кастрации рак предстательной железы определяется как рак предстательной железы, который продолжает прогрессировать, ухудшаться или отрицательно влиять на здоровье пациента, несмотря на предшествующую хирургическую кастрацию, продолжающееся лечение агонистами гонадотропин-высвобождающего гормона (например, лейпролидом) или антагонистами (например, дегареликсом или абареликсом), антиандрогенами (например, бикалутамидом, флутамидом, энзалутамидом, кетоконазолом, аминоглутетамидом), химиотерапевтическими агентами (например, доцетакселом, паклитакселом, кабазитакселом, адриамицином, митоксантроном, эстрамустином, циклофосфамидом), ингибиторами киназы (иматинибом (Gleevec.RTM.) или гефитинибом (Iressa.RTM.), кабозантинибом (Cometriq.TM., также известным как XL184)) или другими препаратами для лечения рака предстательной железы (например, вакцинами (сипулеуцел-Т (Provenge.RTM.), GVAX и т. д.), травами (PC-SPES) и ингибиторами лиазы (абиратерон)), о чем свидетельствует возрастание или повышение уровня специфического антигена предстательной железы (PSA) в сыворотке крови, метастазирование, метастазирование в кости, боль, поражение лимфатических узлов, увеличение размера или сывороточные

маркеры роста опухоли, ухудшение диагностических маркеров прогноза или состояния пациента.

Соединения пиперидиндиона

[0061] 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 выбирают из галогена, CN, и C_{1-3} алкила;

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

каждый R^4 независимо выбран из замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила и галогена или двух R^4 групп, вместе с одним и тем же атомом углерода или смежными 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 CR^x ;

R^x представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил;

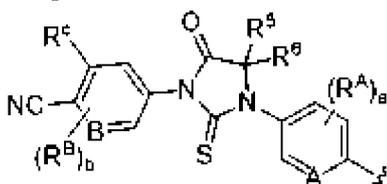
L представляет собой -O-, $-O(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_p-$;

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 и незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

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

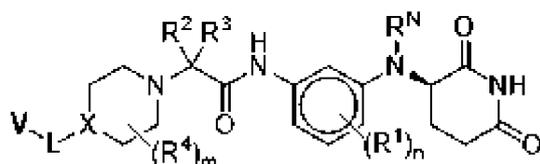
R^C представляет собой галоген или CF_3 ;

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

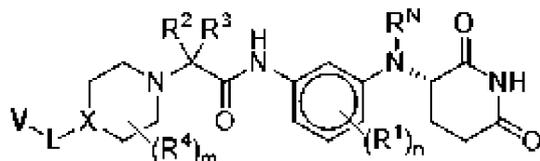
b равно 0-2.

[0062] В одном варианте осуществления соединения формулы (I), соединение представляет собой



(IIIa).

[0063] В другом варианте осуществления соединения формулы (I), соединение представляет собой

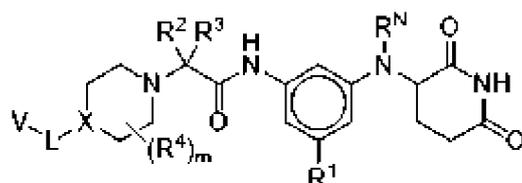


(IIIb).

[0064] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (IIIa) и (IIIb) каждый R^1 независимо выбирают из галогена, CN, и C_{1-3} алкила. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (IIIa) и (IIIb), каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, Br, CN, $-CH_3$, и $-CH_2CH_3$. В других вариантах реализации каждый R^1 независимо выбран из Cl, F и CN.

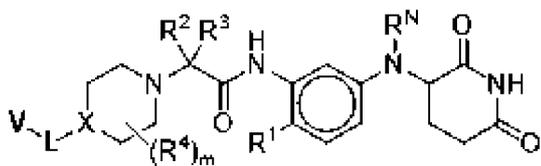
[0065] В некоторых вариантах реализации соединений формулы (I) n равно 0. В других вариантах реализации n равно 1.

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



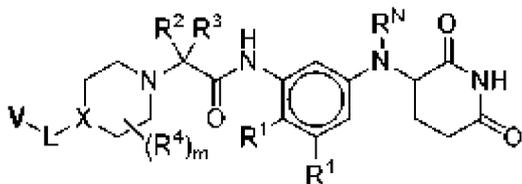
(III).

[0067] В других вариантах осуществления соединений формулы (I) соединение представляет собой



(IV).

[0068] В еще других вариантах осуществления соединений формулы (I) соединение представляет собой



(V).

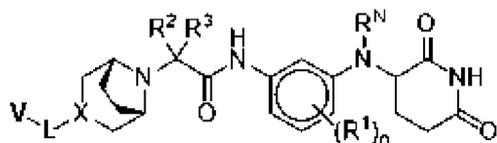
[0069] В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы (III), (IV) или (V), где каждый R^1 независимо выбран из Cl, F и CN. В некоторых таких вариантах осуществления, R^1 представляет собой F или Cl.

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) R^2 и R^3 каждый независимо выбирают 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. В некоторых подобных вариантах осуществления каждый R^2 и R^3 независимо выбирают 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.

[0071] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) каждый R^4 независимо выбирают 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 реализации каждый R^4 независимо выбран из замещенного или незамещенного метила, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил. В других вариантах реализации каждый R^4 независимо выбран из метила и CH_2OH , или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

[0072] 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.

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный 4-7-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой



(VI).

[0074] В некоторых вариантах реализации соединений формулы (I), R^x представляет собой H. В других вариантах реализации, R^x представляет собой CH_3 . В еще других вариантах осуществления, R^x представляет собой F.

[0075] В некоторых вариантах реализации соединений формулы (I), L представляет собой $-O-$, $-O(CH_2)-$, или $-O(CH_2)(CH_2)-$.

[0076] В некоторых вариантах реализации соединений формулы (I) A представляет собой CH. В некоторых других вариантах реализации соединений формулы (I) B представляет собой CH. В других вариантах реализации B представляет собой N.

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

[0078] В некоторых вариантах реализации соединений формулы (I) каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, n-пентила, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_3$, 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 циклопентила. В некоторых таких вариантах осуществления каждый R^A независимо выбран из Cl, F, этила, изопропила, CF_2CH_3 , и CH_2CH_2F . В других вариантах осуществления каждый R^A независимо выбран из Cl, F, этила, изопропила, CF_2CH_3 , и CH_2CH_2F . В еще других вариантах реализации каждый R^A независимо выбран из Cl, этила, изопропила, CF_2CH_3 и CH_2CH_2F .

[0079] В некоторых вариантах реализации соединений формулы (I), b равно 0. В некоторых вариантах реализации соединений формулы (I), R^C представляет собой CF_3 .

[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 других 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.

[0081] В некоторых вариантах реализации соединений формулы (III), (IV) или (V), каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, и CN, и R^2 и R^3 представляют собой H или метил. В некоторых таких вариантах реализации каждый R^4 независимо выбран из метила 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 других таких вариантах осуществления, L представляет собой $-O-$, $-O(CH_2)-$, или $-O(CH_2)(CH_2)-$. В других таких

вариантах осуществления А представляет собой СН. В еще других таких вариантах осуществления В представляет собой СН, и каждый R^A независимо выбран из Cl, F, этила, изопропила, CF_2CH_3 , и CH_2CH_2F . В других таких вариантах осуществления В представляет собой N, и каждый R^A независимо выбран из Cl, этила, изопропила, CF_2CH_3 и CH_2CH_2F . В некоторых других таких вариантах осуществления каждый R^A представляет собой Cl, F, этил, изопропил, CF_2CH_3 , и CH_2CH_2F . В других таких 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.

[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, $-CH_3$, и $-CH_2CH_3$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбирают 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 и этила или двух групп R^4 , вместе с одним и тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил или циклобутил;

X представляет собой CR^x ;

R^x представляет собой H, F или CH_3 ;

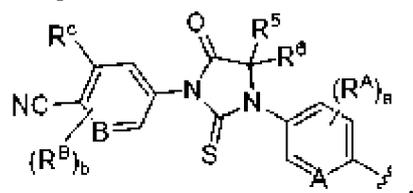
L представляет собой $-O-$, $-O(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_p-$;

n равно 0-4;

m равно 0-8;

p равно 1-3;

V представляет собой



где

A представляет собой N, СН или CR^A ;

B представляет собой N, СН 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, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_3$, 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 циклопентила;

каждый R^B независимо выбирают 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 циклопропил, циклобутил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[0083] 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, $-CH_3$, и $-CH_2CH_3$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбирают 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 и этила или двух групп R^4 , вместе с одним и тем же атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный циклопропил или циклобутил;

X представляет собой CR^x ;

R^x представляет собой H, F, или CH_3 ;

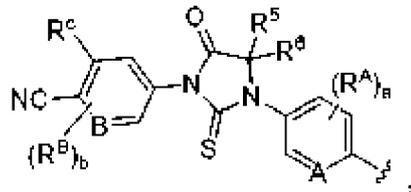
L представляет собой $-O-$, $-O(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_p-$;

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 Cl, Br, F, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_3$, 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 циклопентила;

каждый R^B независимо выбирают 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 циклопропил, циклобутил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[0084] Дополнительные варианты осуществления, представленные в данном документе, включают любые комбинации одного или нескольких конкретных вариантов осуществления, изложенных выше.

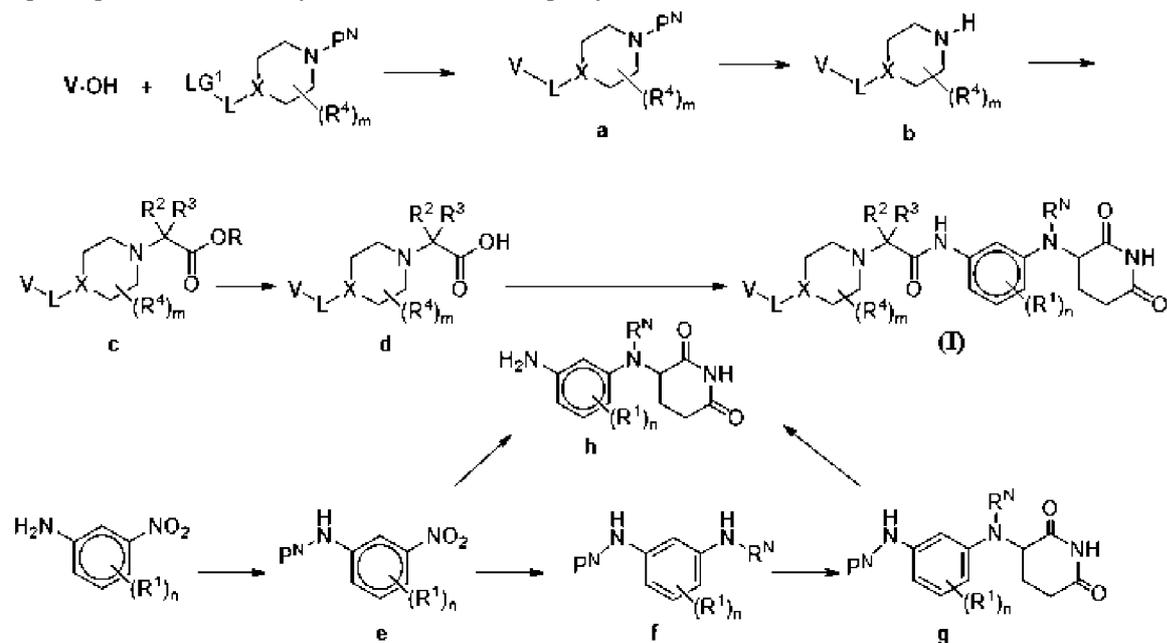
[0085] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) соединение представляет собой соединение из Таблицы 1.

[0086] Типичные соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V) и (VI) представлены в Таблице 1.

[0087] 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, где соединение в концентрации 1 мкМ приводит к деградации белка AP по меньшей мере примерно на 50% или более.

Способы получения соединений пиперидиндиона

[0088] Описанные здесь 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 1-6, 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

[0089] Как показано на Схеме 1, пиперидиндионовые соединения формулы (I), где L представляет собой $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$, можно получить, исходя из реакции производного фенола (A представляет собой CH или CR^A) или пиридинона (A представляет собой N) V-OH с соответствующим образом дериватизированным и N-защищенным пиперидилом (к примеру, где P^N представляет собой Boc, а уходящая группа LG^1 представляет собой Br, Cl, OTs или OMs) в присутствии основания в растворителе (к примеру, CsCO_3 в DMF или K_2CO_3 в ацетонитриле) при повышенной температуре (к примеру, между примерно 40°C и примерно 70°C) с получением промежуточного соединения **a**. В альтернативном варианте, когда LG^1 представляет собой -OH, V-OH обрабатывают в условиях реакции Мицунобу (например, PPh_3 и DIAD или DEAD в растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре) с получением промежуточного соединения **a**. Удаление N-защитной группы P^N из промежуточного соединения **a** (к примеру, когда P^N представляет собой Boc, обработкой кислотой в растворителе, к примеру, HCl в диоксане или EtOAc, при комнатной температуре или TFA в DCM, при комнатной температуре), обеспечивает промежуточное соединение **b**. Реакцией промежуточного соединения **b** с $\text{Br-C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)\text{COOR}$ (где R представляет собой C_{1-4} алкил, например, метил, этил или трет-бутил) в присутствии основания, такого как TEA, DBU, или DIEA, в растворителе, таком как THF, NMP, или DMF, необязательно при повышенной температуре (например, температуре от около 20°C до около 80°C), необязательно в присутствии NaI, получают промежуточное соединение **c**. 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/ H_2O или смеси диоксан/ H_2O ; или, когда R представляет собой трет-бутил, обработка кислотой в растворителе, такой как HCl в смесях диоксана/DCM или TFA в DCM, дает промежуточное соединение **d**.

[0090] 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, Boc, обработкой Boc_2O в присутствии основания, такого как TЭА, DIEA 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 H_2 , в присутствии катализатора, такого как Pd/C, в растворителе таком, как EtOH или MeOH; или Fe и NH_4Cl в растворителе таком, как EtOH и H_2O) с получением промежуточного монозащищенного дериватизированного дианилина **f**. Реакцией сочетания промежуточного соединения **f** с 3-бромпиперидин-2,6-дионом в присутствии основания в растворителе (например, NaHCO_3 , CsCO_3 или K_2CO_3 , в DMF или NMP, при повышенной температуре, например, от около 50°C до около 80°C ; или DIEA в DMF или NMP, при повышенной температуре, например, около 150°C) с последующим удалением защитной группы P^N (например, когда P^N представляет собой Boc, обработкой кислоты в растворителе таком как TFA в DCM 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 °С) 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).

[0091] Связывание промежуточного соединения **d** с промежуточным соединением **h**, к примеру, в присутствии связывающего агента, такого как HATU, HBTU, EDC или DCC, необязательно в комбинации с HOBT, в присутствии основания, такого как DIEA, NMM или TEA в растворителе, таком как DCM, DMF или NMP, или их смесях, обеспечивает соединения формулы (I), где L представляет собой -O(CH₂)_p-.

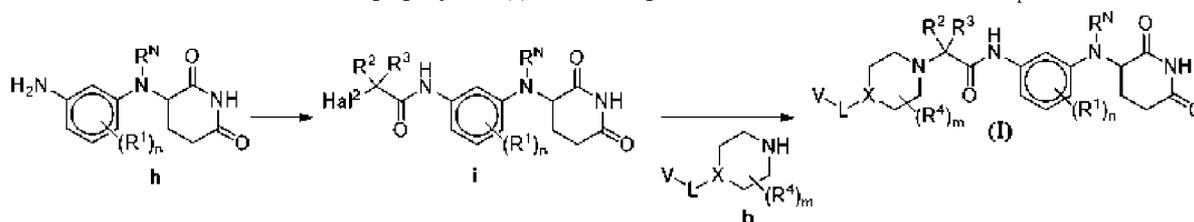


Схема 2

[0092] Альтернативные подходы к синтезу соединений формулы (I) показаны на Схеме 2. В одном варианте обычное промежуточное соединение **h** реагирует с Hal²-C(R²)(R³)COY (где Hal² представляет собой Cl или Br) в присутствии, когда Y представляет собой OH, связующий агент (например, HATU, HBTU или EDC или DCC, необязательно в комбинации с HOBT) и основание (например, DIEA, ТЭА или NMM) в растворителе (например, ДХМ, ДМФ, НМП или их смеси); или в присутствии, когда Y представляет собой Cl, основание, такое как TEA или DIEA, в растворителе, таком как DMF или NMP, при температуре от около 0°C до около 25 °С, с получением промежуточного соединения **i**. Обработка промежуточного соединения **i** промежуточным соединением **b** в присутствии основания, такого как DIEA, в растворителе, таком как DMF, при повышенной температуре, к примеру, между примерно 40°C и примерно 60 °С, необязательно в присутствии NaI обеспечивает целевые соединения формулы (I).

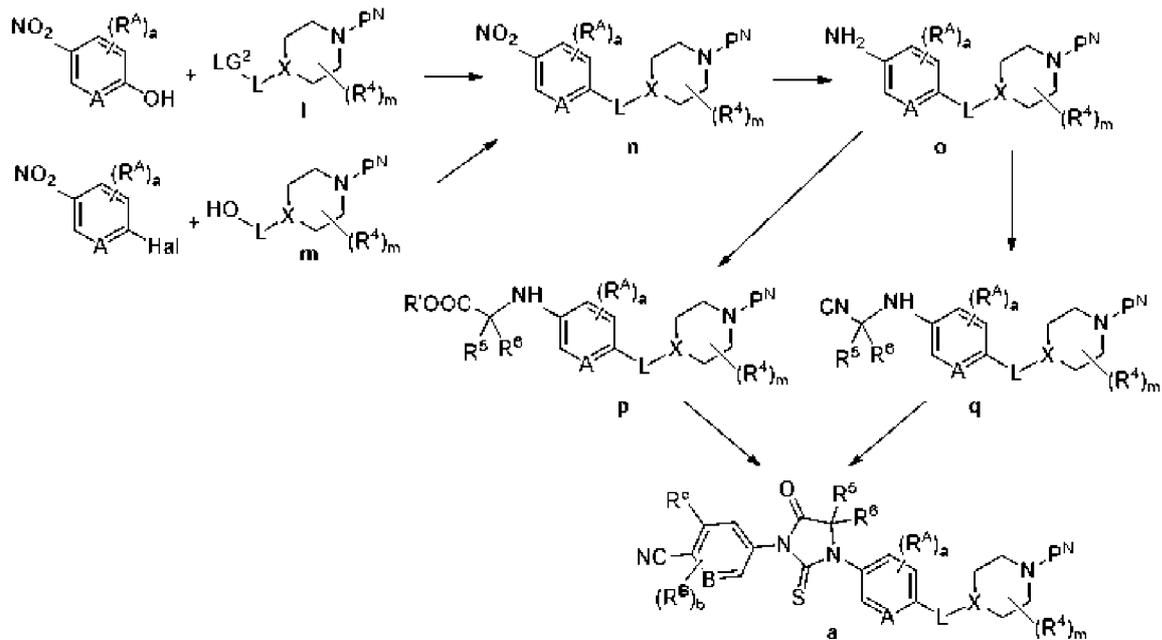


Схема 3

[0093] Альтернативный синтез промежуточного соединения **a**, где L представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-$, показан на Схеме 3. Соответствующим образом дериватизированный 4-нитрофенол или 5-нитропиридин-2-ол реагирует 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 (к примеру, основание представляет собой CsCO_3 или K_2CO_3 , растворитель представляет собой ацетонитрил, DMF или NMP, а температура составляет от около 50°C до около 80°C), чтобы получить промежуточное соединение **n**. Когда LG^2 представляет собой OH, проводят реакцию Мицунобу (с использованием PPh_3 и DIAD или DEAD в растворителе, таком как THF, 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, DIEA или TEA) 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 TEA, в растворителе, таком как EtOAc, при повышенной температуре, к примеру, от около 70°C

до около 90 °С, дает промежуточные соединения **a**, которые могут далее реагировать с получением соединений формулы (I), где L представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-$, как описано на схемах выше.

[0094] В альтернативном варианте, взаимодействие промежуточного соединения **o** с $\text{CN-C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{OH}$ в присутствии MgSO_4 при повышенной температуре, например, от около 50 °С до около 70 °С, дает промежуточное соединение **q**. Реагенты $\text{CN-C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)\text{OH}$ могут быть образованы реакцией $\text{C}(\text{=O})(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 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 DMF или DMA, с последующей обработкой кислотой, к примеру HCl, в растворителе, таком как MeOH или EtOH, при повышенной температуре, к примеру между около 70 °С и около 80 °С, обеспечивает промежуточное соединение **a**, которое можно использовать, как описано выше, для получения соединений формулы (I), где L представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-$.

[0095] Синтез промежуточных соединений **V-OH**, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, или замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, показан на Схемах 4, 5 и 6.

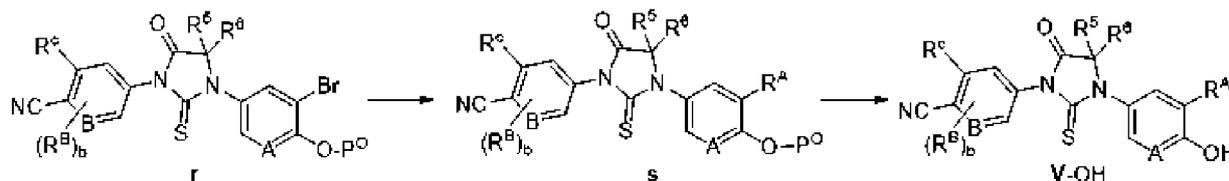


Схема 4

[0096] Промежуточное соединение **r**, где P^O представляет собой фенольную защитную группу, например ацетил или бензил, можно обработать $\text{R}^A\text{-Zn-Br}$ в присутствии катализатора и лиганда, например, CPhos PdG3 и CPhos в растворителе, например, толуоле, при пониженной температуре, например, от около 0 °С до около 25 °С, с образованием промежуточного соединения **s**. Удаление защитной группы P^O (когда P^O представляет собой ацетил, обработкой основанием, таким как K_2CO_3 , в растворителе, таком как MeOH или EtOH; или когда P^O представляет собой бензил, обработкой восстанавливающим агентом, таким как H_2 , в присутствии катализатора, такого как Pd/C, в растворителе, таком как EtOH или MeOH), обеспечивает промежуточные соединения **V-OH**, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил, или замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, который может использоваться в схемах выше.

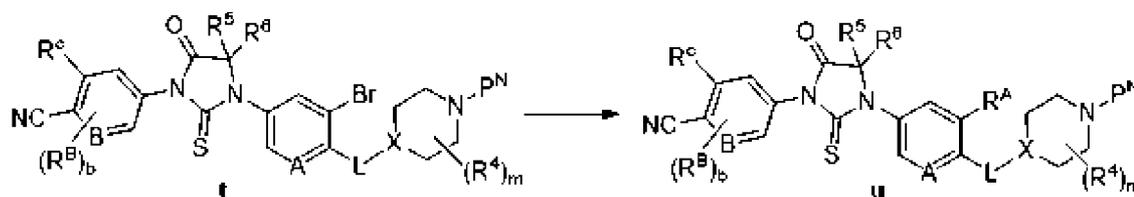


Схема 5

[0097] 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, CPhos PdG3 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.

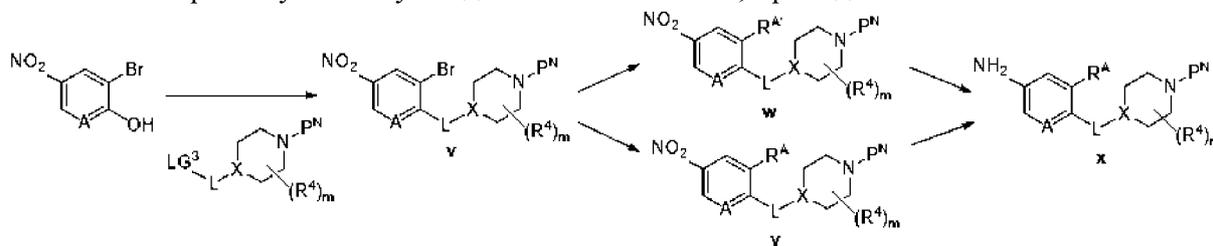
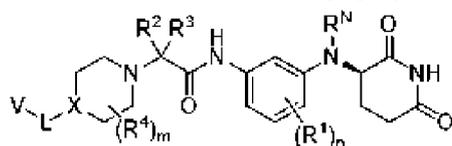


Схема 6

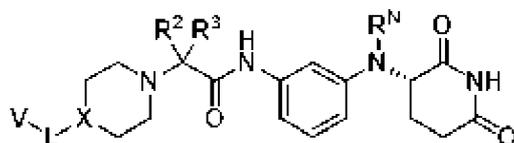
[0098] Промежуточные соединения **x**, где **L** представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-$ и R^A определены ниже, для использования на схемах выше, могут быть получены, как показано на Схеме 6. На первой стадии 2-бром-4-нитрофенол или 3-бром-5-нитропиридин-2-ол реагирует с соответствующим образом дериватизированным и N-защищенным пиперидилом (к примеру, где P^N представляет собой Boc, а уходящая группа LG^3 представляет собой Br, Cl, OT или OM) в присутствии основания в растворителе (к примеру, CsCO_3 или K_2CO_3 , в DMF, NMP или ацетонитриле) при повышенной температуре (к примеру, между примерно 40°C и примерно 70°C) с получением промежуточного соединения **v**. В альтернативном варианте, когда LG^3 представляет собой -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**. Введение R^A достигается реакцией промежуточного соединения **v** с боронатом $R^A[\text{B}(\text{OR}^+)_2]_2$, (где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C_{2-6} алкенил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C_{5-6} циклоалкенил, а R^+ вместе с атомом бора и атомами, к которым они присоединены, образует циклический боронат, к примеру, 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) в присутствии палладиевого катализатора (к примеру, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) и основания (такого как K_3PO_4) в растворителе (таком как 1,4-диоксан/водная смесь), с получением промежуточного соединения **w**, где R^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 R^A алкенильной группы или циклоалкенила в промежуточном продукте **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 между около 20°C и около 30°C обеспечивает промежуточные соединения **x**, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный

C₂₋₆ алкил, замещенный или незамещенный циклопропил, или замещенный или незамещенный C₅₋₆ циклоалкил, которые могут быть использованы в схемах выше для получения соединений формулы (I), где L представляет собой -O(CH₂)_p- и R^A представляет собой замещенный или незамещенный C₂₋₆ алкил, замещенный или незамещенный циклопропил или замещенный или незамещенный C₅₋₆ циклоалкил. В альтернативном варианте промежуточное соединение **v** обрабатывают R^ABF₃⁻K⁺, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆ алкил, в присутствии катализатора и лиганда (например, cataCXium® A Palladacycle Gen,3 и бутилди-1-адамантилфосфина), в присутствии основания, такого как Cs₂CO₃ или K₂CO₃, 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 C₁₋₆ алкил. Как и раньше, восстановление нитрогруппы в промежуточном продукте **y** с использованием восстанавливающего агента, такого как H₂, в присутствии катализатора, такого как Pd/C, в растворителе, таком как MeOH или EtOH, при температуре примерно 20°C и примерно 30 °C, обеспечивает промежуточные соединения **x**, где R^A представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆ алкил, который можно использовать на схемах выше для получения соединений формулы (I), где L представляет собой -O(CH₂)_p- и R^A представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₆ алкил.

[0099] 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).



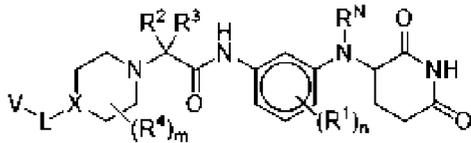
(IIb).

[00100] Альтернативно, хиральное разделение с помощью стандартных способов промежуточных соединений **h** или **i**, используемых, как описано на схемах выше, дает соединения формулы (IIa) или (IIb).

[00101] 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, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, N.Y., (5^e издание, 2014), которые могут быть добавлены или удалены с помощью изложенных в данном издании процедур.

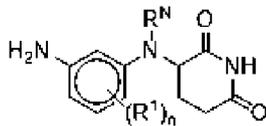
[00102] Термин «защищенный» по отношению к аминогруппам и гидроксильным группам относится к формам этих функциональных групп, которые защищены от нежелательной реакции с помощью защитных групп, известных специалистам в данной области, например, описанных в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T.W.; 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.

[00103] В одном аспекте в данном документе представлены способы получения соединения формулы (I):



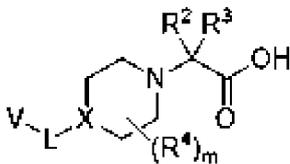
(I)

способы, включающие 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 выбирают из галогена, CN, и C_{1-3} алкила;

R^2 и R^3 каждый независимо выбирают 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 галоген, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или смежными 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 CR^x ;

R^x представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил;

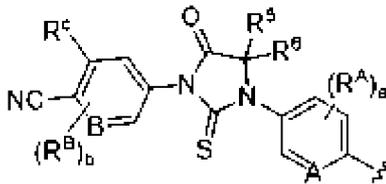
L представляет собой -O-, $-O(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_p-$;

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 выбирают из галогена, замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила или замещенного и незамещенного C₃₋₆ циклоалкила;

каждый R^B независимо выбирают 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 C₃₋₅ циклоалкил или 3-5-членный гетероцикл;

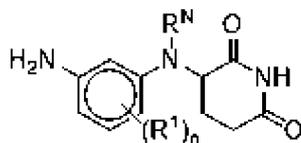
a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[00104] 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 DIEA, NMM или TЭА. В одном варианте осуществления изобретения основание представляет собой DIEA. В другом варианте осуществления растворитель представляет собой ДХМ, ДМФ, НМП или их смеси. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ.

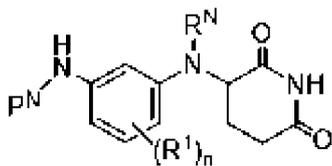
[00105] В следующих вариантах осуществления переменные R^N, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^A, R^B, R^C, L, V, A, B, n, m, p, a, и b являются такими, как определено в данном документе, если не указано иное

[00106] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (h)



(h),

способы включают снятие защиты с соединения формулы (g)

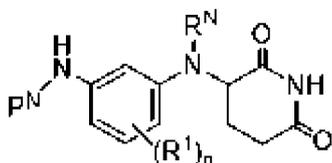


(g)

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

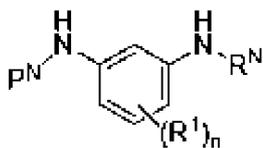
[00107] В некоторых вариантах осуществления P^N представляет собой Boc группу. В некоторых таких вариантах осуществления снятие защиты проводят обработкой кислотой в растворителе. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой TFA и растворитель представляет собой DCM. В других вариантах осуществления кислота представляет собой HCl, а растворитель представляет собой диоксан или EtOAc.

[00108] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (g)



(g)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (f)

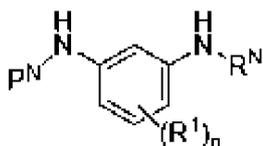


(f)

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

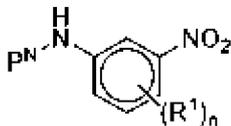
[00109] В некоторых таких вариантах осуществления основание представляет собой NaHCO_3 , CsCO_3 или K_2CO_3 а растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В одном варианте осуществления основание представляет собой NaHCO_3 , а растворитель представляет собой ДМФ. В некоторых таких вариантах осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 50°C до около 80°C . В других вариантах осуществления основание представляет собой DIEA. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В некоторых таких вариантах осуществления приведение в контакт проводят при температуре около 150°C .

[00110] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (f)



(f)

способы включают восстановление нитрогруппы в соединении формулы (e)

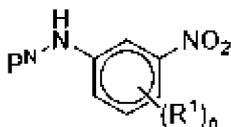


(e)

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

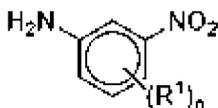
[00111] В некоторых таких вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой H_2 , а катализатор представляет собой Pd/C. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой EtOH или MeOH. В других вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой Fe и NH_4Cl . В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой EtOH и H_2O .

[00112] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (e)



(e)

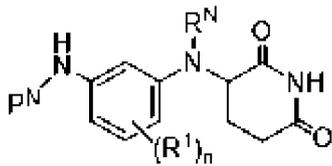
способы включают защиту нитроанилина формулы



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

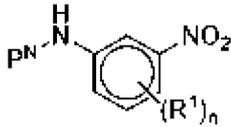
[00113] В некоторых таких вариантах осуществления аминозащитная группа P^N представляет собой Boc, и защитный агент представляет собой Boc_2O . В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой TЭА, DIEA или DBU. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой TЭА. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой ТГФ, НМП или ДМФ. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ТГФ.

[00114] В некоторых других вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (g)



(g)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (e)

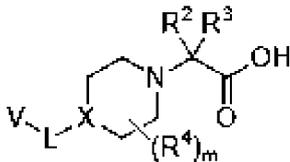


(e)

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).

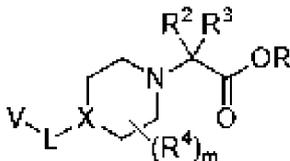
[00115] В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой NMP. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 80°C до около 100 °C.

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



(d)

способы включают снятие защиты с соединения формулы (c)

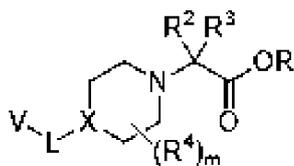


(c)

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

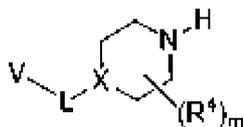
[00117] В некоторых вариантах осуществления, где R представляет собой метил или этил снятие защиты проводят обработкой основанием в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой LiOH или NaOH. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой смеси THF/H₂O или смеси диоксан/H₂O. 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.

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



(c)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (b)

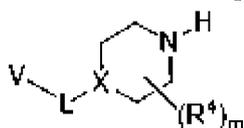


(b)

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

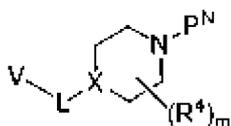
[00119] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА, DBU или DIEA. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА. В других вариантах осуществления растворитель представляет собой ТГФ, НМП, или ДМФ. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель 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 контактирование происходит в присутствии NaI.

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



(b)

способы включают снятие защиты с соединения формулы (a)

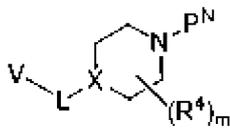


(a)

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

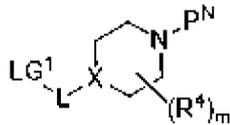
[00121] В некоторых вариантах осуществления P^{N} представляет собой Boc. В некоторых таких вариантах осуществления снятие защиты проводят обработкой кислотой в растворителе. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой HCl а растворитель представляет собой диоксан или EtOAc. В других вариантах осуществления кислота представляет собой TФУ, а растворитель представляет собой ДХМ.

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



(a)

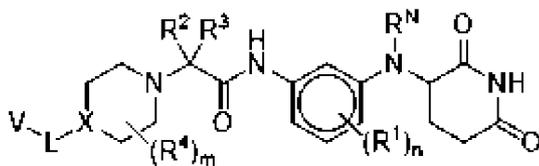
способы включают приведение в контакт соединения



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).

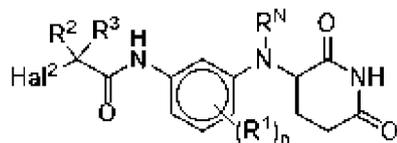
[00123] В некоторых вариантах осуществления, LG¹ представляет собой Br, Cl, OT, или OM, и приведение в контакт проводят в присутствии основания, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой CsCO₃ и растворитель представляет собой ДМФ. В других вариантах реализации основание представляет собой K₂CO₃ 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°C до около 70 °C. В некоторых вариантах осуществления, где LG¹ представляет собой -OH, и приведение в контакт 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.

[00124] Также представлены способы получения соединений формулы (I)



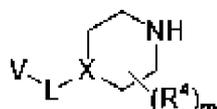
(I)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (i)



(i),

с соединением формулы (b)



(b),

где Hal^2 представляет собой Br, Cl, в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (I); где

R^{N} представляет собой H;

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

R^2 и R^3 каждый независимо выбирают 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 галоген, или две группы R^4 вместе с одним и тем же атомом углерода или смежными 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 CR^{X} ;

R^{X} представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил;

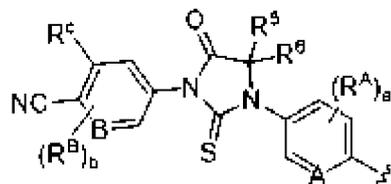
L представляет собой -O-, $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ или $-(\text{CH}_2)_p-$;

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 выбирают из галогена, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила или замещенного и незамещенного C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{B} независимо выбирают 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;

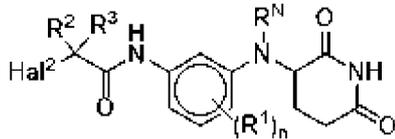
a равно 0-3; и

b равно 0-2.

[00125] В одном варианте осуществления основание представляет собой DIEA, ТЭА или NMM. В одном варианте осуществления основание представляет собой DIEA. В

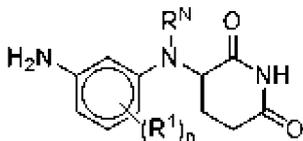
другом варианте осуществления растворитель представляет собой ДМФ или НМП. В одном варианте осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В одном таком варианте осуществления температура составляет от около 40°C до около 60 °C. В одном варианте контактирование проводят в присутствии NaI.

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



(i),

способы, включающие приведение в контакт соединения формулы (h)

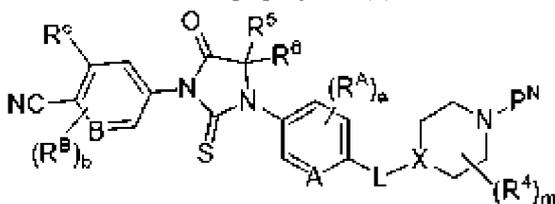


(h),

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

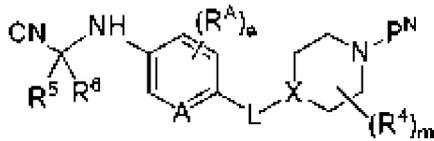
[00127] В некоторых вариантах осуществления, где Y представляет собой OH, контактирование проводят в присутствии связывающего агента и основания, в растворителе. В одном варианте осуществления связывающий агент представляет собой HATU, HBTU, EDC или DCC, необязательно в комбинации с HOBT. В одном варианте осуществления связывающий агент представляет собой HATU. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой DIEA, TEA, или NMM. В одном варианте осуществления основание представляет собой DIEA. 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 DIEA. 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.

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



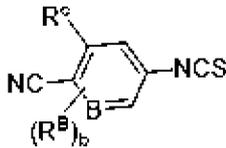
(a),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (q)



(q),

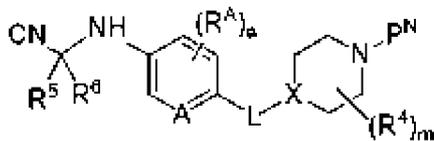
с соединением



в первом растворителе с последующей обработкой кислотой во втором растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (a), где L представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-$.

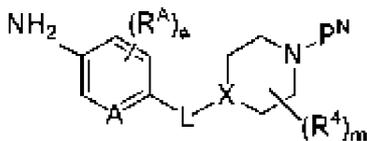
[00129] В некоторых вариантах осуществления первый растворитель представляет собой ДМФ или ДМА. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой HCl. В некоторых таких вариантах осуществления второй растворитель представляет собой MeOH или EtOH. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт с кислотой осуществляют при повышенной температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 70°C до около 80°C .

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



(q),

способы, включающие приведение в контакт соединения формулы (o)

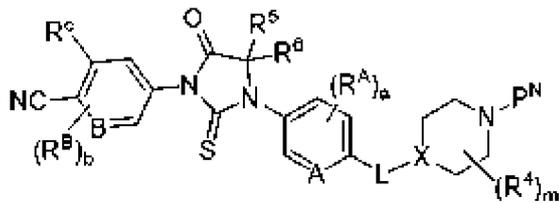


(o),

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

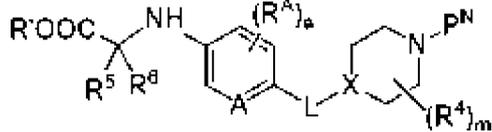
[00131] В некоторых вариантах осуществления осушающий агент представляет собой MgSO_4 . В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 50°C до около 70°C .

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



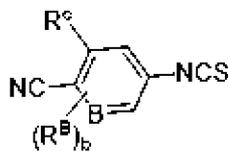
(a),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (p)



(p),

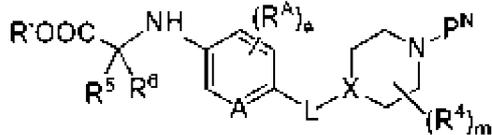
с соединением



где R' представляет собой C₁₋₃ алкил, в присутствии основания, в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (a), где L представляет собой -O(CH₂)_p-.

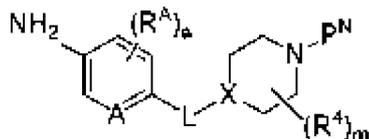
[00133] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой ТЭА. В другие варианты осуществления растворитель представляет собой EtOAc. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 70°C до около 90 °C.

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



(p),

способы, включающие приведение в контакт соединения формулы (o)



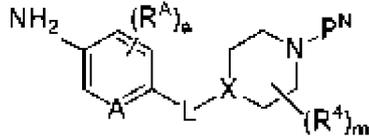
(o),

с R'OOC-C(R⁵)(R⁶)Hal, где Hal представляет собой Br или Cl, в присутствии основания в условиях, подходящих для получения соединения формулы (p).

[00135] В некоторых вариантах осуществления Hal представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой DIEA или ТЭА. В

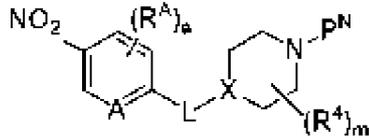
некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 110°C до около 130 °C.

[00136] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (o)



(o),

способы включают восстановление соединения формулы (n)

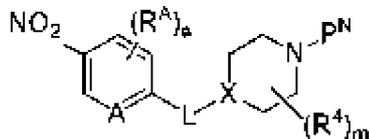


(n),

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

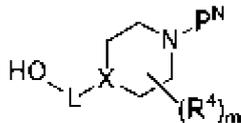
[00137] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой H₂. В некоторых таких вариантах осуществления приведение в контакт проводят в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой Pd/C. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой EtOH. В других вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой Fe и NH₄Cl. В некоторых таких вариантах осуществления растворитель представляет собой EtOH и H₂O. В некоторых таких вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления температура составляет около 80 °C.

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



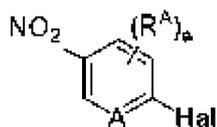
(n),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (m)



(m),

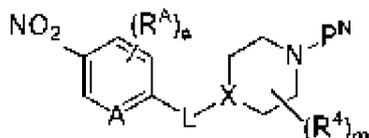
с соединением



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

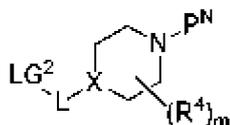
[00139] В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой CsCO₃ или K₂CO₃. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой K₂CO₃. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил, ДМФ, ТГФ или НМП. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при повышенной температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 50 °С до около 70 °С.

[00140] В некоторых других вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (n)



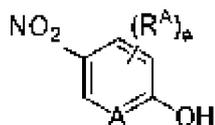
(n),

способы включают приведение в контакт соединения формулы (l)



(l),

с соединением

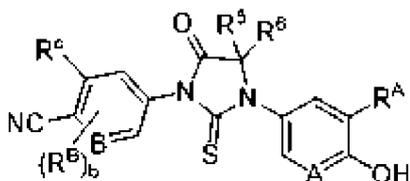


где LG² представляет собой Br, Cl или OH, в условиях, подходящих для получения соединения формулы (n), где А представляет собой N.

[00141] В некоторых вариантах осуществления, LG² представляет собой Br или Cl, и приведение в контакт 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 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 реализации температура составляет примерно от 50 °С до 80 °С. В некоторых вариантах реализации Hal представляет собой Br, основание представляет собой CsCO₃, растворитель представляет собой ДМФ, и температура

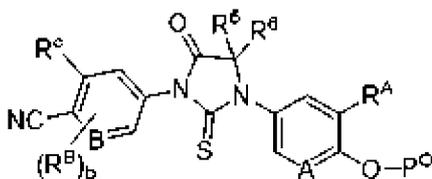
составляет около 70 °С. В других вариантах реализации NaI представляет собой Cl, основание представляет собой K₂CO₃, растворитель представляет собой ацетонитрил, и температура составляет около 60 °С. В некоторых вариантах осуществления, LG² представляет собой OH, и приведение в контакт проводят в присутствии 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.

[00142] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы V-ОН



V-ОН

способы включают снятие защиты с соединения формулы (s)

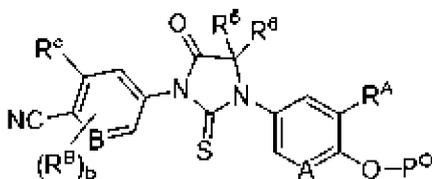


(s)

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-ОН.

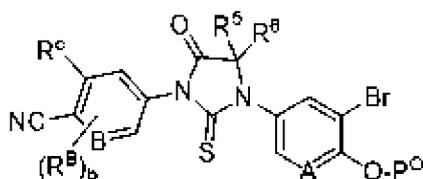
[00143] В некоторых вариантах осуществления P^O представляет собой ацетил, и снятие защиты проводят обработкой основанием в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой такое как K₂CO₃. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой MeOH или EtOH. 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.

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



(s)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (r)

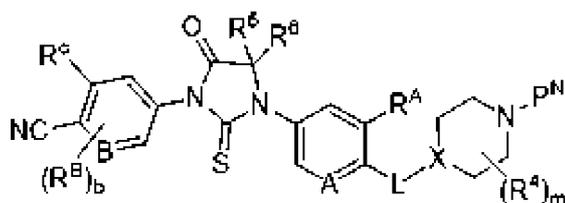


(r)

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).

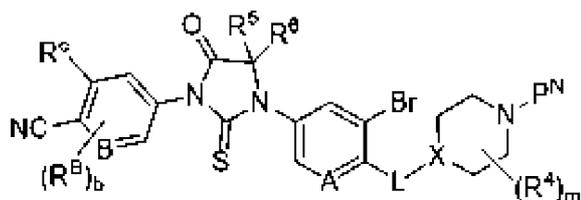
[00145] В некоторых вариантах осуществления катализатор и лиганд представляют собой CPhosPdG3 и CPhos. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при более низкой температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 0°C до около 25°C .

[00146] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (u)



(u)

способы включают приведение в контакт соединения формулы (t)

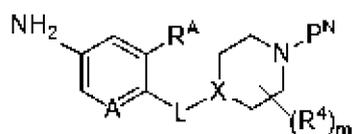


(t)

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).

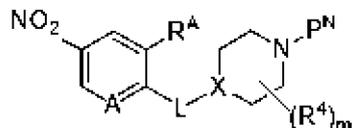
[00147] В некоторых вариантах осуществления катализатор и лиганд представляют собой CPhosPdG3 и CPhos. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при более низкой температуре. В некоторых таких вариантах осуществления температура составляет от около 0°C до около 25°C .

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



(x)

способы включают восстановление соединения формулы (y)

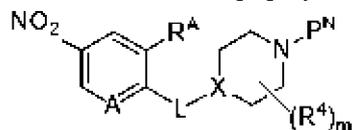


(y)

с восстанавливающим агентом, где L представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-$, и R^{A} представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил в растворителе в условиях, подходящих для получения соединения формулы (x).

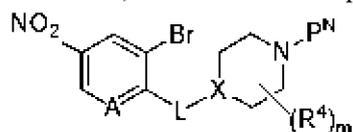
[00149] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой H_2 , в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой Pd/C. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой MeOH или EtOH. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 20°C до около 30°C .

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



(y)

способы, включающие приведение в контакт соединения формулы (v)



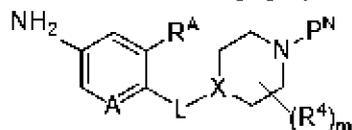
(v)

с $\text{R}^{\text{A}}\text{BF}_3\text{K}^+$, 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).

[00151] 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.

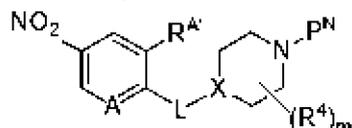
В некоторых вариантах осуществления температура составляет от около 90°C до около 110 °C.

[00152] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (x)



(x)

способы, включающие восстановление соединения формулы (w)

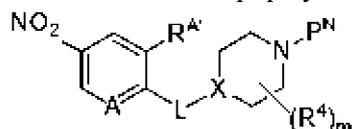


(w)

с восстанавливающим агентом, где L представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-$, 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 обеспечения 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.

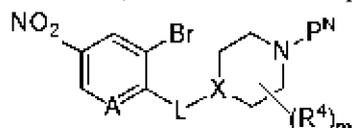
[00153] В некоторых вариантах осуществления восстанавливающий агент представляет собой H_2 , в присутствии катализатора. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой Pd/C. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой MeOH или EtOH. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт проводят при температуре от около 20°C до около 30 °C.

[00154] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (w)



(w)

способы, включающие приведение в контакт соединения формулы (v)



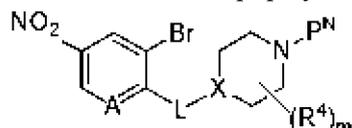
(v)

с $\text{R}^{\text{A}}[\text{B}(\text{OR}^+)_2]_2$, 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).

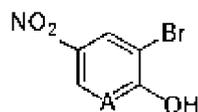
[00155] В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой Pd(dppf)Cl₂. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой K₃PO₄. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь 1,4-диоксан/вода.

[00156] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают получение соединения формулы (v)

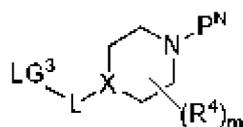


(v)

способы включают приведение в контакт соединения



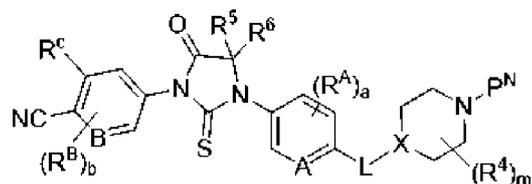
с соединением



где LG³ представляет собой OH, Br, Cl, OT или OM в условиях, подходящих для получения соединения формулы (v).

[00157] В некоторых вариантах осуществления, LG³ представляет собой Br, Cl, OTs, или OMs, и приведение в контакт проводят в присутствии основания, в растворителе. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой CsCO₃ или K₂CO₃. 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°C до около 70 °C. В других вариантах реализации LG³ представляет собой -OH, и контактирование 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.

[00158] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (a):



(a)

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

[00159] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (a), где

A представляет собой N, CH или CR^A;

B представляет собой N, CH, или CR^B;

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

каждый R^B независимо выбирают 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

X представляет собой CR^X;

R^X представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил;

L представляет собой -O-, -O(CH₂)_p- или -(CH₂)_p-;

m равно 0-8;

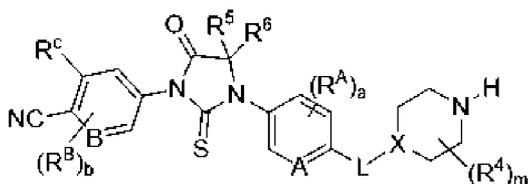
p равно 1-3;

каждый R⁴ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил, или две группы R⁴ вместе с одним и тем же атомом углерода или смежными 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 гетероцикл; и

R^N представляет собой аминозащитную группу.

[00160] В одном варианте осуществления R^N представляет собой **трет-бутилоксикарбонил или карбоксибензил**.

[00161] 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 в другом месте в данном документе.

[00162] 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 выбирают из галогена, замещенного или незамещенного C₁₋₆ алкила и замещенного или незамещенного C₃₋₆ циклоалкила;

каждый R^B независимо выбирают 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

X представляет собой CR^X;

R^X представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил;

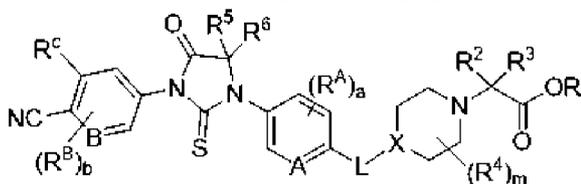
L представляет собой -O-, -O(CH₂)_p- или -(CH₂)_p-;

m равно 0-8;

p равно 1-3; и

каждый R⁴ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил, или две группы R⁴ вместе с одним и тем же атомом углерода или смежными 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 гетероцикл.

[00163] В одном варианте осуществления в данном документе представлены соединения, имеющие следующую формулу (c):



(c)

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

[00164] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (c), где

A представляет собой N, CH или CR^A;

B представляет собой N, CH, или CR^B;

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

каждый R^B независимо выбирают 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

X представляет собой CR^X;

R^X представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил;

L представляет собой -O-, -O(CH₂)_p- или -(CH₂)_p-;

m равно 0-8;

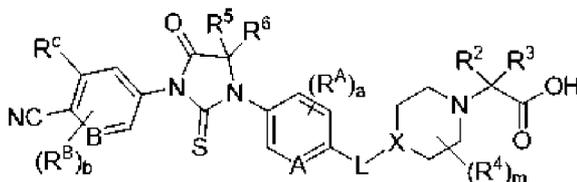
p равно 1-3;

каждый R⁴ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил, или две группы R⁴ вместе с одним и тем же атомом углерода или смежными 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 гетероцикл;

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

R представляет собой C₁₋₄ алкил.

[00165] 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 в другом месте в данном документе.

[00166] В одном варианте осуществления в данном документе предложено соединение формулы (d), где

A представляет собой N, CH или CR^A;

В представляет собой N, CH, или CR^B;

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

каждый R^B независимо выбирают 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

X представляет собой CR^x;

R^x представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил;

L представляет собой -O-, -O(CH₂)_p- или -(CH₂)_p-;

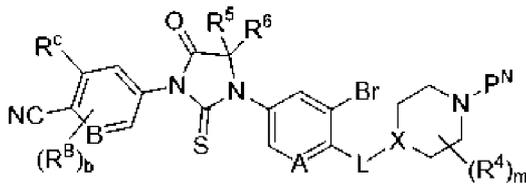
m равно 0-8;

p равно 1-3;

каждый R⁴ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₁₋₃ алкил, или две группы R⁴ вместе с одним и тем же атомом углерода или смежными 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 гетероцикл; и

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

[00167] 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 в другом месте в данном документе.

[00168] 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 выбирают 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;

b равно 0-2

X представляет собой CR^X ;

R^X представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил;

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

m равно 0-8;

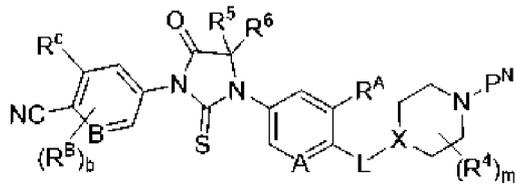
p равно 1-3;

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 смежными 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 гетероциклил; и

P^N представляет собой аминозащитную группу.

[00169] В одном варианте осуществления P^N представляет собой **трет-бутилоксикарбонил или карбоксибензил**.

[00170] 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 в другом месте в данном документе.

[00171] 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^B независимо выбирают из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^A представляет собой галоген, замещенный или незамещенный C_{1-6} алкил или замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

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 CR^x ;

R^x представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил;

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

m равно 0-8;

p равно 1-3;

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 смежными 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

R^N представляет собой аминозащитную группу.

[00172] В одном варианте осуществления R^N представляет собой **трет-бутилоксикарбонил или карбоксибензил**.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[00173] 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.

[00174] Способы, представленные в данном документе, включают введение эффективного количества одного или более соединений пиперидиндиона субъекту, нуждающемуся в этом.

[00175] 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.

[00176] 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. К примеру, соединение пиперидиндиона представляет собой

соединение из Таблицы 1.

[00177] В другом аспекте в данном документе представлены соединения для применения в лечении или профилактике опосредованного AP 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 AP, 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 AP-опосредованного заболевания у субъекта, включающей введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения пиперидиндиона, как описано в данном документе.

[00178] 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 из Таблицы 1.

[00179] 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.

[00180] В отдельных вариантах осуществления заболевание, опосредованное AP, представляет собой рак предстательной железы. В некоторых таких вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC). В некоторых таких вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (mCRPC). В еще одном варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой неметастатический CRPC (nmCRPC). В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы является гормонально-рефрактерным. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы является устойчивым к лечению антагонистом AP. Например, рак предстательной железы 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.

[00181] 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 реализации уровни АР снижены на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% по сравнению с уровнями АР до введения соединения пиперидиндиона.

[00182] 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.

[00183] 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).

[00184] В некоторых вариантах осуществления, представленные в данном документе соединения, можно использовать в любом из вышеупомянутых способов.

[00185] В некоторых вариантах осуществления соединения пиперидиндиона, представленное в данном документе, можно использовать в любом из вышеупомянутых

способов.

фармацевтические композиции и способы введения

[00186] 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.

[00187] 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 могут быть приготовлены методами, обычно применяемыми с использованием обычных органических или неорганических добавок, таких как наполнитель (*например*, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее (*например*, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), разрыхлитель (*например*, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), лубрикант (*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.

[00188] 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

[00197] 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.

[00198] Композиции могут быть в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, парентеральных растворов, пастилок, суппозиториев, суспензий и т.п. Композиции могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали дневную дозу или подходящую часть суточной дозы в единице дозировки, 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.

[00199] 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.

[00200] 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.

[00201] 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.

[00202] 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

[00203] 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.

[00204] 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).

[00205] Используемые условные сокращения:

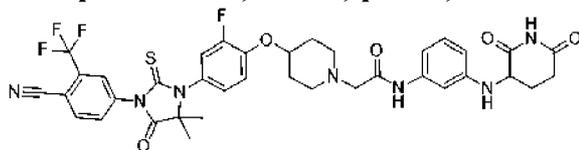
Woc	трет-бутоксикарбонил
Woc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
nBuLi	n-Бутиллитий

CataCXium®A Palladacycle Gen. 3	Аддукт метансульфонато(диадамантил-н-бутилфосфино)-2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия (II) с дихлорметаном
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
DCM	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DEAD	Диэтилазодикарбоксилат
ДИПЭА	N, N-Диизопропилэтиламин
ДМА	N, N-Диметилацетамид
ДМФ	N, N-Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ESI	Ионизация электрораспылением
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
FeCl ₂	Хлорид железа(II)
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HTRF	Гомогенная флуоресценция с временным разрешением
ЖХМС	Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
MeOH	Метанол
MS	Масс-спектрометрия
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
НМП	N-Метилпирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
OMs	Мезилат
OTs	Тозилат
PPh ₃	Трифенилфосфин

TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
Tf ₂ O	Трифлатный ангидрид
THF	Тetraгидрофуран
THP	Тetraгидропиран
TLC	Тонкослойная хроматография
TMSCl	Триметилсилил хлорид
TMSCN	Триметилсилил цианид
TMSOTf	Триметилсилил трифторметансульфонат
TsOH	п-Толуолсульфоновая кислота

Синтез соединений

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



[00206] **4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору тиокарбонилдихлорида (82,9 г, 0,72 моль) в воде (1 л) добавляли 4-амино-2-(дифторметил-фторанил)бензонитрил (90 г, 0,48 моль) при 15 °С. После добавления реакционную смесь перемешивали при 28°С в течение 6 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-5% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-изотиоцианато-2-(трифторметил) бензонитрила (110 г, выход 99,7%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,85 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=1,6 Гц, 8,0 Гц, 1H).

[00207] **2-(3-Фтор-4-гидрокси-анилино)-2-метил-пропаннитрил.** К раствору 4-амино-2-фтор-фенола (80 г, 0,63 моль) в ацетоне (400 мл) и DCM (800 мл) добавляли триметилсилилформонитрил (87,4 г, 0,88 моль) и триметилсилил трифторметансульфонат (7,0 г, 0,03 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 16 ч, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (10-25% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(3-фтор-4-гидроксианилино)-2-метилпропаннитрила (76 г, выход 62,2%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,18 (s, 1H), 6,82 (t, J=10,0 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=2,4 Гц, 13,2 Гц, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 1,55 (s, 6H).

[00208] **4-[3-(3-Фтор-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору 2-(3-фтор-4-

гидроксианилино)-2-метилпропаннитрила (80 г, 0,41 моль) в диметилацетамиде (1,2 л) добавляли 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (113 г, 0,49 моль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. 2,0 М раствор HCl в MeOH (800 мл) и MeOH (800 мл) добавляли при температуре 0-10 °C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, затем выливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (10-15% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-[3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (52,2 г, выход 29,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,38 (s, 1H), 8,38 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07-8,05 (m, 1H), 7,22 (dd, J=2,4 Гц, 11,6 Гц, 1H), 7,09 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 1,50 (s, 6H).

[00209] **трет-Бутил 4-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфеноксипиперидин-1-карбоксилат.** 4-(3-(3-Фтор-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,5 г, 1,181 ммоль), трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (0,660 г, 2,362 ммоль) и карбонат цезия (1,154 г, 3,54 ммоль) объединяли в DMF (8 мл) и смесь нагревали до 80 °C во флаконе с завинчивающейся крышкой. Через 16 ч раствор распределяли между водой и смесью EtOAc (75%) и гексанов (25%). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-45% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества при сушке (0,558 г, 0,920 ммоль, выход 78%). MS (ESI) m/z 629 [M+Na]⁺.

[00210] **4-(3-(3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорид.** К раствору трет-бутил-4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфеноксипиперидин-1-карбоксилата (0,568 г, 0,936 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (2,34 мл, 9,36 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 30 мин раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,569 г, 1,05 ммоль, количественный выход). MS (ESI) m/z 543 [M+1]⁺.

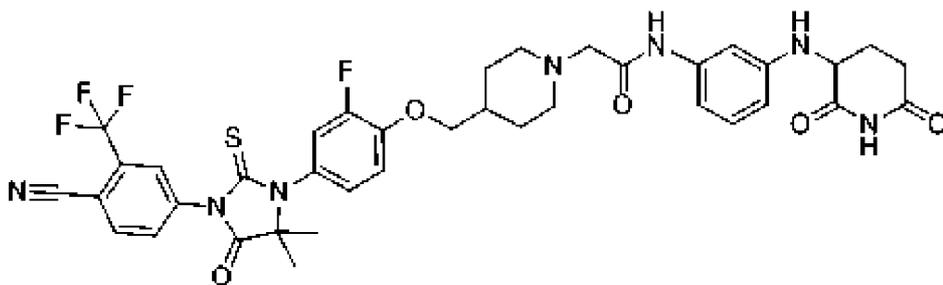
[00211] **метил 2-(4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфеноксипиперидин-1-ил)ацетат.** 4-(3-(3-фтор-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорид (0,250 г, 0,460 ммоль) объединяли с TEA (0,193 мл, 1,38 ммоль) в THF (2,5 мл). После перемешивания в течение 2 минут добавляли метил 2-бромацетат (0,047 мл, 0,460 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в колбе с завинчивающейся крышкой. Через 2 ч раствор концентрировали при пониженном давлении с получением белого остатка, который

очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-100% EtOAc в гексане, затем 0-5% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0,231 г, 0,399 ммоль, выход 87%). MS (ESI) m/z 579 [M+1]⁺.

[00212] **2-(4-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)уксусная кислота.** Метил 2-(4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)ацетат (0,243 г, 0,420 ммоль) растворяли в THF (2 мл) и обрабатывали раствором гидрата гидроксида лития (0,176 г, 4,20 ммоль), растворенным в воде (2,000 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 1 час раствор подкисляли 2 М водным раствором HCl до pH 5. Затем смесь распределяли между водой и 10% MeOH в DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом и органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,163 г, 0,289 ммоль, выход 69%). MS (ESI) m/z 565 [M+1]⁺.

[00213] **2-(4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида формат.** К смеси 2-(4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (0,060 г, 0,106 ммоль), 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион трифторацетата (0,034 г, 0,106 ммоль) и DIEA (0,056 мл, 0,319 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли NATU (0,040 г, 0,106 ммоль) при температуре окружающей среды. Через 1 ч раствор очищали стандартными методами, получая 2-(4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид формиат (0,033 г, 0,043 ммоль, 40,5% выход). MS (ESI) m/z 766 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,78 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 8,39 (d, J=8,19 Гц, 1 H), 8,28 (d, J=1,71 Гц, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,06 (dd, J=8,13, 1,77 Гц, 1 H), 7,41 (t, J=9,17 Гц, 1 H), 7,31 (dd, J=11,74, 2,45 Гц, 1 H), 7,11-7,17 (m, 1 H), 6,97-7,03 (m, 2 H), 6,86 (d, J=8,07 Гц, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,40 (dd, J=7,82, 1,59 Гц, 1 H), 5,87 (d, J=7,82 Гц, 1 H), 4,51-4,59 (m, 1 H), 4,26 (br d, J=7,82 Гц, 1 H), 3,13 (s, 2 H), 2,80 (td, J=5,23, 1,77 Гц, 2 H), 2,68-2,76 (m, 1 H), 2,53-2,66 (m, 3 H), 2,37-2,45 (m, 1 H), 1,99-2,14 (m, 3 H), 1,74-1,91 (m, 3 H), 1,51 (s, 6 H), 0,85 (br d, J=10,76 Гц, 1 H), 0,01-0,02 (m, 2 H), -0,03 - -0,01 (m, 3 H), -0,15 (s, 1 H).

Пример 2: 2-(4-((4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид формиат



[00214] **трет-Бутил 4-(((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.**

4-(3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,500 г, 1,18 ммоль), трет-бутил-4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,693 г, 2,36 ммоль) и карбонат цезия (1,154 г, 3,54 ммоль) объединяли в DMF (8 мл) и смесь нагревали до 70°C во флаконе с завинчивающейся крышкой. Через 16 ч раствор распределяли между водой и смесью EtOAc (75%) и гексанов (25%). Водную фазу экстрагировали той же смесью EtOAc (75%) и гексанов (25%). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-45% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде пены, которая затвердевала при сушке (0,558 г, 0,899 ммоль, выход 76%). MS (ESI) m/z 643 $[M+Na]^+$.

[00215] **4-(3-(3-Фторо-4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорид.** трет-Бутил 4-(((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (0,558 г, 0,899 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) и обрабатывали 4,0 М раствором HCl в диоксане (2,248 мл, 8,99 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 30 мин раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества (0,528 г, 0,948 ммоль, количественный выход). MS (ESI) m/z 521 $[M+1]^+$.

[00216] **Метил 2-(4-(((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-ил)ацетат.** 4-(3-(3-Фторо-4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорид (0,250 г, 0,449 ммоль) объединяли с TEA (0,188 мл, 1,346 ммоль) в THF (2,5 мл). Затем добавляли метил-2-бромацетат (0,045 мл, 0,449 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды во флаконе с завинчивающейся крышкой. Через 2 часа раствор концентрировали при пониженном давлении, получая белый остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,166 г, 0,280 ммоль, выход 62,4%). MS (ESI) m/z 593 $[M+1]^+$.

[00217] **2-(4-((4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота.**

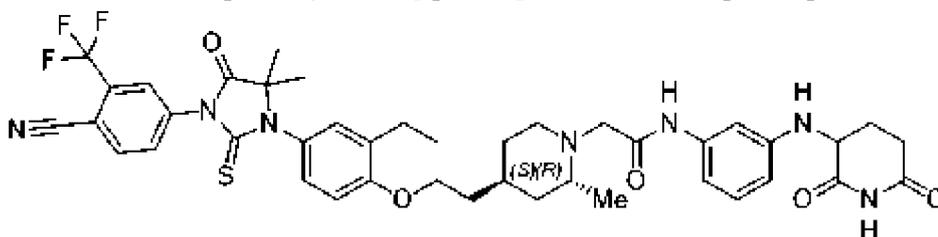
Метил 2-(4-((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-ил)ацетат (0,166 г, 0,280 ммоль) растворяли в THF (2 мл) и обрабатывали раствором гидрата гидроксида лития (0,118 г, 2,80 ммоль) в воде (2,00 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 1 ч раствор подкисляли 2,0 М водным раствором HCl до pH=5 и распределяли между водой и раствором 10% MeOH в DCM. Органические слои объединяли, промывали рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,122 г, 0,211 ммоль, выход 75%). MS (ESI) m/z 579 [M+1]⁺.

[00218] **2-(4-((4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-**

диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид формиат. В сцинтилляционном флаконе

2-(4-((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота (0,060 г, 0,104 ммоль), 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (0,033 г, 0,104 ммоль) и DIEA (0,054 мл, 0,311 ммоль) были объединены в DMF (1 мл). Добавляли HATU (0,039 г, 0,104 ммоль). Через 1 ч при температуре окружающей среды раствор разбавляли ДМСО и очищали стандартными методами с получением 2-(4-((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида формиата (0,037 г, 0,047 ммоль, 46% выход). MS (ESI) m/z 780 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,77 (s, 1 H), 9,41 (br d, J=2,45 Гц, 1 H), 8,39 (d, J=8,31 Гц, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,06 (dd, J=8,38, 1,77 Гц, 1 H), 7,28-7,38 (m, 2 H), 7,16 (d, J=8,68 Гц, 1 H), 6,97-7,02 (m, 2 H), 6,81 (d, J=8,20 Гц, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,38-6,41 (m, 1 H), 5,88 (d, J=7,34 Гц, 1 H), 4,22-4,30 (m, 1 H), 4,00 (br d, J=5,87 Гц, 2 H), 3,27-3,30 (m, 3 H), 3,03-3,15 (m, 2 H), 2,87-2,98 (m, 2 H), 2,68-2,79 (m, 1 H), 2,52-2,63 (m, 3 H), 2,16-2,28 (m, 2 H), 2,05-2,14 (m, 2 H), 1,76-1,94 (m, 4 H), 1,42-1,53 (m, 8 H), 1,22-1,30 (m, 1 H), 0,95 (d, J=6,60 Гц, 1 H), 0,82-0,88 (m, 1 H), 0,01-0,02 (m, 2 H), -0,03 - -0,01 (m, 4 H), -0,15 (s, 1 H).

Пример 3: 2-[(2R,4S)-4-[2-[4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]этил]-2-метил-1-пиперидил]-N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетамид гидрохлорид



[00219] **трет-Бутил (R, E)-4-(2-этокси-2-оксоэтилиден)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат.** Во флакон, содержащий гидрид натрия (0,281 г, 7,03 ммоль, 1,50 экв.) добавляли THF (4,69 мл, 1 M). Флакон помещали в ледяную баню и по каплям добавляли триэтилфосфоноацетат (1,40 мл, 7,03 ммоль, 1,50 экв.). После перемешивания в течение 10 мин колбу снимали с ледяной бани и нагревали до комнатной температуры. Трет-бутил рац-(2R)-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 4,69 ммоль, 1,00 экв.) добавляли в виде раствора в THF (2,0 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавляли диэтиловым эфиром (75 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 x 100 мл) и рассолом (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали до оранжевого масла, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем (15-30% диэтиловый эфир в гексане) с получением трет-бутил (R, E)-4-(2-этокси-2-оксоэтилиден)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,01 г, 3,56 ммоль, выход 76,0%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) m/z 306,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 5,53 (br s, 1H), 5,49-5,44 (m, 1H), 4,57-4,35 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 4H), 3,54 (td, $J=1,8$, 18,6 Гц, 1H), 3,03-2,98 (m, 3H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,53-2,40 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,93 (br dd, $J=3,2$, 16,8 Гц, 1H), 1,85 (br d, $J=16,8$ Гц, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,46 (s, 6H), 1,26 (dt, $J=0,8$, 7,1 Гц, 5H), 1,16 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,10 (d, $J=6,7$ Гц, 2H).

[00220] **трет-Бутил (2R)-4-(2-этокси-2-оксо-этил)-2-метил-пиперидин-1-карбоксилат.** К раствору трет-бутил (R, E)-4-(2-этокси-2-оксоэтилиден)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (1,280 г, 4,52 ммоль) в EtOH (18,1 мл, 0,25 M), а затем ~1 г смоченного палладия на угле. Колбу откачивали под домашним вакуумом и трижды продували водородным баллоном. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Через 16 ч реакционный раствор фильтровали через целит и фильтрат концентрировали, получая желтое масло. Неочищенный материал растворяли в хлороформе, фильтровали через шприц-фильтр и концентрировали, получая трет-бутил (2R)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,183 г, 4,145 ммоль, выход 91,7%) в виде смеси диастереомеров 2:3. MS (ESI) m/z 308,2 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 4,21-4,05 (m, 4H), 4,02-3,84 (m, 1H), 3,77-3,62 (m, 1H), 3,06 (ddd, $J=5,7$, 10,3, 13,9 Гц, 1H), 2,94-2,79 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,73-1,53 (m, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,45 (s, 8H), 1,26 (t, $J=7,1$ Гц, 6H), 1,17 (d, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,15 (s, 3H).

[00221] **Этил 2-[(2R)-2-метил-4-пиперидил]ацетат гидрохлорид.** Во флакон, содержащий трет-бутил (2R)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,452 г, 1,58 ммоль), добавляли 4,0 M раствор HCl в диоксане (7,92 мл, 31,68 ммоль, 20 экв.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, затем концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида этил 2-[(2R)-2-метил-4-пиперидил]ацетата (0,342 г, 1,542 ммоль, выход 97,4%) в виде белого твердого вещества. Материал переносили без дополнительной очистки. MS (ESI) 186,2 $[M+1]^+$

[00222] **Этил 2-[(2R)-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-метил-4-пиперидил]ацетат.**

Во флакон на 40 мл, содержащий гидрохлорид этил 2-[(2R)-2-метил-4-пиперидил]ацетата (1,00 г, 4,51 ммоль), добавляли DMF (15,034 мл) и DIEA (4,71 мл, 27,1 ммоль), а затем 4-метоксибензилхлорид (0,67 мл, 4,96 ммоль). Реакцию нагревали до 50 °С. Реакционный раствор разбавляли EtOAc (125 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2×125 мл) и рассолом (125 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали, получая масло янтарного цвета, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0,5-10% MeOH в DCM с 0,2% TEA), получая этил 2-[(2R)-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-метил-4-пиперидил]ацетат (1,09 г, 3,57 ммоль, выход 79,1%) в виде прозрачного бесцветного масла. MS (ESI) m/z 306,2 [M+1]⁺.

[00223] **2-[(2R,4S)-1-[(4-Метоксифенил)метил]-2-метил-4-пиперидил]этанол.**

Раствор этил 2-[(2R)-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-метил-4-пиперидил]ацетата (1,19 г, 3,9 ммоль, 1,00 экв.) в THF (19,5 мл, 0,1 M) помещали в охлаждающую баню EtOH/вода при -20 °С. По каплям добавляли раствор диизобутилалюминийгидрида (1,39 мл, 7,79 ммоль, 2,00 экв.) в THF (5 мл). Через 20 мин реакцию гасили с помощью обработки Физера. К раствору осторожно по каплям добавляли воду (0,31 мл), затем 15% водный раствор NaOH (0,31 мл) и воду (1,1 мл). Раствор перемешивали в течение 2 минут, а затем разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл) и давали ему нагреться до комнатной температуры. Через 15 минут при комнатной температуре добавляли безводный сульфат натрия и суспензию перемешивали в течение 30 минут. Суспензию фильтровали через целит, и твердые вещества тщательно промывали диэтиловым эфиром, а затем EtOAc. Раствор концентрировали до прозрачного бесцветного масла. Неочищенный материал очищали с помощью SFC (колонка *iridis* VEN, 10% MeOH с 10 mM модификатором ацетатом аммония) с получением 2-[(2R,4S)-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-метил-4-пиперидил]этанола (0,380 г, 1,44 ммоль, выход 37,0%). MS (ESI) m/z 264,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,37-7,29 (m, 2H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,93 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3,67 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,54-1,40 (m, 3H), 1,22-1,16 (m, 3H).

[00224] **трет-Бутил (2R,4S)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метил-пиперидин-1-карбоксилат.** 2-[(2R,4S)-1-[(4-метоксифенил)метил]-2-метил-4-пиперидил]этанол (0,545 г, 2,07 ммоль), Вос₂O (0,903 г, 4,14 ммоль, 2,00 экв.), и 10% гидроксид палладия на углеродном порошке (0,145 г, 0,210 ммоль, 0,10 экв.) объединяли в MeOH (20,7 мл, 0,1 M) и помещали на шейкер Парра при 60 psi. Через 16 ч реакционный раствор фильтровали через целит, и целит промывали MeOH и EtOAc. Фильтрат концентрировали с получением гелеобразного материала, который растворяли в MeOH (10 мл) и обрабатывали ультразвуком. Добавляли силикагель вместе с EtOAc (30 мл) и суспензию медленно концентрировали до тонкого порошка, который загружали в колонку с силикагелем для очистки (30-100% диэтилового эфира в гексане) с получением трет-бутила (2R, 4S)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,442 г, 1,82 ммоль, выход 87,8%). MS

(ESI) m/z 266,2 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 4,50-4,27 (m, 1H), 4,07-3,85 (m, 1H), 3,70 (t, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,91-2,76 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,49-1,46 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (dt, $J=5,6, 12,8$ Гц, 1H), 1,13 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,05 (dq, $J=4,6, 12,7$ Гц, 1H).

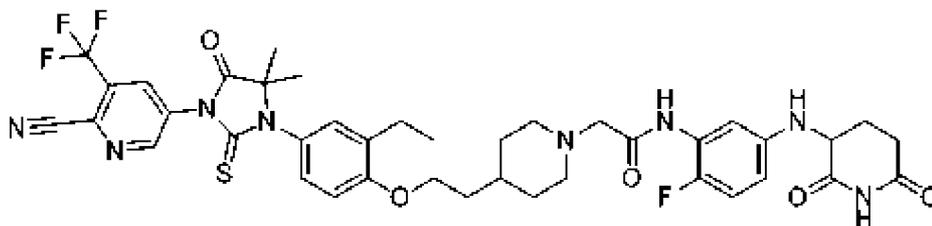
[00225] **(2R,4S)-4-[2-[4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]этил]-2-метил-пиперидин-1-карбоксилат.** Во флакон с трифенилфосфином (0,106 г, 0,400 ммоль, 1,50 экв.) и THF (1 мл) на ледяной бане добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,070 мл, 0,370 ммоль, 1,40 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 10 минут, за это время гомогенный раствор превратился в белую суспензию. Раствор трет-бутил (2R,4S)-4-(2-гидроксиэтил)-2-метил-пиперидин-1-карбоксилата (0,070 г, 0,270 ммоль) в THF (1 мл) сразу добавляли, и реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 5 минут. Раствор 4-[3-(3-этил-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (0,139 г, 0,320 ммоль, 1,20 экв.) (приготовленный, как описано в данном документе) в THF (0,7 мл). Реакционный раствор перемешивали при 0°C. Через 2 часа реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Через 16 ч реакционный раствор концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (10-50% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил (2R,4S)-4-[2-[4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]этил]-2-метил-пиперидин-1-карбоксилата (0,145 г, 0,145 ммоль, 54,4% выход). MS (ESI) m/z 559,0 $[M - Вос+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,00-7,93 (m, 2H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 4,57-4,33 (m, 1H), 4,06 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,94-2,75 (m, 1H), 2,68 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 3H), 1,59-1,55 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,44-1,32 (m, 2H), 1,23 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,17-1,09 (m, 4H).

[00226] **4-(3-(3-Этил-4-(2-((2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** Во флакон, содержащий трет-бутил (2R,4S)-4-[2-[4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]этил]-2-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,142 г, 0,210 ммоль) добавляли DCM (0,850 мл, 0,10 M) а затем TFA (0,5 мл, 6,53 ммоль, 30 экв.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут, затем разбавляли EtOAc (75 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×75 мл), водой (75 мл) и рассолом. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 4-(3-(3-этил-4-(2-((2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила в виде янтарного масла, которое переносили без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 559,2 $[M+1]^+$.

[00227] **2-[(2R,4S)-4-[2-[4-[3-[4-Циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]этил]-2-метил-1-пиперидил]-N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетамид гидрохлорид.** Во флакон

вместимостью 2 драм, содержащий 4-[3-[3-этил-4-[2-[(2R,4S)-2-метил-4-пиперидил]этокси]фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (0,078 г, 0,140 ммоль) и 2-хлоро-N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетамид (0,041 г, 0,140 ммоль, 1,00 экв.) добавляли DMF (0,347 мл, 0,4 М), а затем DIEA (0,15 мл, 0,830 ммоль, 6,00 экв.). Реакционный раствор нагревали до 45 °С. Через 14 ч реакционный раствор разбавляли DMSO до общего объема 2 мл, фильтровали и очищали стандартными методами с получением 2-[(2R,4S)-4-[2-[4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этилфенокси]этил]-2-метил-1-пиперидил]-N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетамида гидрохлорида (0,078 г, 0,090 ммоль, 65% выход). MS (ESI) m/z 818,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 10,55-10,47 (m, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,84 (dd, $J=2,1, 8,3$ Гц, 1H), 7,18-7,04 (m, 4H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,48 (br d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,13-4,04 (m, 3H), 3,96-3,82 (m, 2H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,48-3,33 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,65 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 3H), 1,95-1,77 (m, 5H), 1,59-1,55 (m, 6H), 1,52-1,37 (m, 3H), 1,22 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 4: 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид гидрохлорида



[00228] **1-(Бензилокси)-2-бromo-4-нитробензол.** К смеси 2-бromo-4-нитрофенола (30,00 г, 137,61 ммоль, 1 экв.) и карбонат калия (57,06 г, 412,8 ммоль, 3,00 экв.) в ацетонитриле (300 мл) добавляли (бромметил) бензол (25,89 г, 151,4 ммоль, 1,1 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (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. MS (ESI) m/z 332,0 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,44 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,27 (dd, $J=2,8, 9,2$ Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,38-7,34 (m, 1H), 5,37 (s, 2H).

[00229] **1-(Бензилокси)-4-нитро-2-винилбензол.** К смеси 1-(бензилокси)-2-бром-4-нитробензола (20,00 г, 64,91 ммоль, 1,00 экв.) 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (19,99 г, 129,8 ммоль, 22,02 мл, 2,00 экв.) и фосфата калия (41,33 г, 194,7 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (300 мл) и воде (150 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (4,75 г, 6,49 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре (25 °С). Реакционную смесь дегазировали, а затем нагревали до 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота, фильтровали и фильтрат концентрировали

под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-1% EtOAc в петролейном эфире) с получением продукта: 1-(бензилокси)-4-нитро-2-винилбензола (12,5 г, 48,9 ммоль, выход 75,4%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI): m/z 278,1 [M+Na]⁺.

[00230] **4-Амино-2-этилфенол.** К раствору 1-(бензилокси)-4-нитро-2-винилбензола (12,50 г, 48,9 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (50 мл) и THF (50 мл) добавляли палладий на угле (2,00 г, чистота 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 psi) при 50°C в течение 12 часов, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-2% EtOAc в петролейном эфире) с получением продукта, 4-амино-2-этилфенол (6,40 г, 46,6 ммоль, 95,3% выход) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 170,2 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 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).

[00231] **5-Изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** К раствору 5-амино-3-(трифторметил)пиколинонитрила (20,00 г, 106,9 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (200 мл) добавляли тиокарбонилдихлорид (24,58 г, 213,8 ммоль, 16,39 мл, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-5% EtOAc в петролейном эфире) с получением продукта, 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (18,90 г, 82,47 ммоль, выход 77,2%) в виде жидкости желтого цвета. MS (ESI) m/z 230,1 [M+1]⁺.

[00232] **2-((3-Этил-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил.** К раствору 2-гидрокси-2-метилпропаннитрила (18,64 г, 219,0 ммоль, 20 мл, 4,69 экв.) в 4-амино-2-этилфеноле (6,40 г, 46,6 ммоль, 1,00 экв.) добавляли сульфат магния (14,04 г, 116,6 ммоль, 2,50 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 × 2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (200 мл × 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. MS (ESI) m/z 205,1 [M+1]⁺.

[00233] **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, 46,5 ммоль, 1,00 экв.) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитриле (8,53 г, 37,2 ммоль, 0,80 экв.) в DMF (100 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Затем добавляли 4,0 М раствор HCl в MeOH (100 мл, 2,15 экв.). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Полученную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл×2). Объединенные

органические экстракты промывали рассолом (50 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (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)пиколинитрил (13,30 г, 30,61 ммоль, выход 65,8%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 457,2 [M+Na]⁺.

[00234] **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)пиперидин-1-карбоксилат.** 5-(3-(3-Этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил (3,95 г, 9,09 ммоль), трет-бутил 4-(2-бромэтил)пиперидин-1-карбоксилат (3,99 г, 13,6 ммоль), и карбонат цезия (4,44 г, 13,6 ммоль) объединяли в DMF (64,9 мл). Эту смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов, затем разбавляли EtOAc (300 мл), водой (75 мл) и рассолом (75 мл). Слои разделяли, органический слой промывали рассолом (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до масла. Масло очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-45% EtOAc в гексане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали до масла, которое растирали и осаждали из смеси диэтилового эфира и гексанов. 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)пиперидин-1-карбоксилат (4,67 г, 7,23 ммоль, выход 80%) собирали фильтрованием и сушили в вакуумной печи в течение 4 часов. MS (ESI) m/z 546 [M+H]⁺.

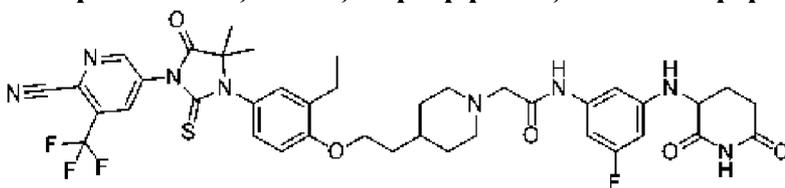
[00235] **5-(3-(3-Этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорид.** Добавляли раствор трет-бутил 4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксид)этил)пиперидин-1-карбоксилата (4,57 г, 7,08 ммоль) в DCM (75 мл). К этой смеси добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (20 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до масла, которое затем растирали в диэтиловом эфире с получением 5-(3-(3-этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (1,5 г, 2,58 ммоль, выход 36,4). MS (ESI) m/z 546,2 [M+1]⁺.

[00236] **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)уксусной кислоты гидрохлорид.** К раствору 5-(3-(3-этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила гидрохлорида (1,50 г, 2,58 ммоль) в THF (15 мл) добавляли DIEA (1,800 мл, 10,31 ммоль), а затем трет-бутил-2-бромацетат (0,400 мл, 2,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Добавляли еще 0,25 эквивалента реагентов и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь

разбавляли EtOAc (125 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл). Слои разделяли, органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до масла. Масло растворяли в DCM (50 мл) и обрабатывали 4,0 М раствором HCl в диоксане и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем концентрировали до масла. Остаток растирали с диэтиловым эфиром в течение часа, чтобы получить 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорид (1,545 г, 2,414 ммоль, 94% выход) в виде твердого вещества, собранного фильтрованием, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи при 45 °С. MS (ESI) m/z 604,2 [M+1]⁺.

[00237] **2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид 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)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорид (0,100 г, 0,156 ммоль), 3-((3-амино-4-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (0,050 г, 0,183 ммоль), NATU (0,089 г, 0,234 ммоль), и DIEA (0,109 мл, 0,625 ммоль) объединяли в DMF (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДМСО (1 мл), фильтровали и очищали стандартными методами 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)пиперидин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид гидрохлорида (0,028 г, 0,033 ммоль, 20,9% выход). MS (ESI) m/z 823,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H) 9,25 (d, J=1,96 Гц, 1 H) 8,83 (d, J=1,83 Гц, 1 H) 7,09-7,22 (m, 4 H) 6,98-7,08 (m, 1 H) 6,51 (dt, J=8,65, 3,44 Гц, 1 H) 4,14-4,31 (m, 4 H) 4,06-4,13 (m, 2 H) 3,65-3,75 (m, 1 H) 3,05-3,20 (m, 2 H) 2,58-2,80 (m, 4 H) 2,06-2,15 (m, 1 H) 1,71-2,02 (m, 7 H) 1,57-1,70 (m, 2 H) 1,52 (s, 6 H) 1,11-1,20 (m, 3 H).

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

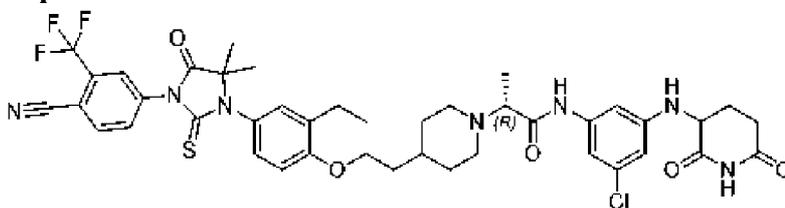


[00238] **3-((3-Амино-5-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид.** 3-Бромпиперидин-2,6-дион (4,57 г, 23,78 ммоль), 5-фторбензол-1,3-диамин (1,50 г, 11,89 ммоль) и DIEA (6,23 мл, 35,7 ммоль) объединяли в DMF (18 мл), и смесь нагревали до 150°C во флаконе с завинчивающейся крышкой. Через 24 часа раствор частично концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (5-25% ацетонитрила в воде, 0,1% муравьиной

кислоты в течение 25 минут). Соответствующие фракции разбавляли несколькими каплями 2,0 М водной HCl и фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде гидрохлоридной соли (1,15 г, 3,71 ммоль, выход 31%). MS (ESI) m/z 238 $[M+1]^+$.

[00239] **2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид формиат.** 2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты дигидрохлорид (0,100 г, 0,148 ммоль) (приготовлено, как описано здесь), 3-((3-амино-5-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (0,054 г, 0,163 ммоль), и DIEA (0,129 мл, 0,739 ммоль) объединяли в DMF (0,75 мл) и раствор перемешивали в течение 2 минут. Затем добавляли NATU (0,062 г, 0,163 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды. Через 90 мин раствор разбавляли ДМСО (1 мл) и очищали стандартными методами, получая 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид формиат (0,018 г, 0,020 ммоль, 13% выход). MS (ESI) m/z 823 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,80 (s, 1 H), 9,53 (s, 1 H), 9,24 (d, $J=1,83$ Гц, 1 H), 8,82 (d, $J=1,83$ Гц, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,07-7,17 (m, 3 H), 6,73-6,80 (m, 2 H), 6,18-6,25 (m, 2 H), 4,30 (s, 1 H), 4,09 (br t, $J=6,24$ Гц, 2 H), 3,06 (s, 2 H), 2,82-2,89 (m, 2 H), 2,73 (s, 1 H), 2,58-2,70 (m, 3 H), 2,25-2,45 (m, 3 H), 2,00-2,24 (m, 4 H), 1,88 (br d, $J=12,35$ Гц, 2 H), 1,63-1,79 (m, 5 H), 1,44-1,58 (m, 8 H), 1,29-1,42 (m, 3 H), 1,24 (br s, 2 H), 1,16 (t, $J=7,52$ Гц, 4 H), 0,95 (d, $J=6,60$ Гц, 1 H), 0,79-0,90 (m, 2 H), 0,01-0,01 (m, 1 H), -0,03 - -0,01 (m, 2 H), -0,15 (s, 1 H).

Пример 6: (2R)-N-(3-Хлоро-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)пиперидин-1-ил)пропанамид гидрохлорид



[00240] **2-((3- Бром -4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил.** К раствору 4-амино-2-бромфенола (5,00 г, 26,6 ммоль) в DCM (177 мл) в ацетоне (89 мл) добавляли триметилсилилцианид (4,66 мл, 37,2 ммоль) и триметилсилилтрифторметилсульфонат (0,241 мл, 1,330 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, 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. MS (ESI) m/z 256,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 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).

[00241]

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 N водный раствор HCl (5 мл), и реакционную смесь нагревали при 70 °C. 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, 2,42 ммоль, выход 62,0%) в виде белого твердого вещества. MS (ИЭР) m/z 484,0 $[M+1]^+$.

[00242]

2-Бром-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенилацетат. К раствору 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 DCM (7,74 мл) добавляли DIEA (0,541 мл, 3,10 ммоль), а затем ацетилхлорид (0,132 мл, 1,858 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 часов 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 хроматографией на колонке с силикагелем (20-50% EtOAc в гексане), получая 2-бром-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенилацетат (0,766 г, 1,455 ммоль, выход 94%). MS (ESI) m/z 526,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (dd, $J=2,1, 8,2$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

[00243]

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 (2,00 г, 3,80 ммоль), [(2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис(N, N-диметиламино)-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) метансульфонат (0,311 г, 0,380 ммоль) и 2-(2-дициклогексилфосфанилфенил)-N1,N1,N3,N3-тетраметилбензол-1,3-диамин (0,166 г, 0,380 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 M раствором бромиды этилцинка(II) в ТГФ (6,08 мл, 3,04 ммоль, 0,80 экв). Через 30 минут использовали дополнительные 0,5 эквивалента раствора бромиды

этилцинк (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%). MS (ESI) m/z 476 [M+1]⁺.

[00244]

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, 1,842 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%). MS (ESI) m/z 434 [M+1]⁺.

[00245] **трет-бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-карбоксилат.**

Смесь 4-(3-(3-этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,500 г, 1,154 ммоль), трет-бутил-4-(2-бромэтил)пиперидин-1-карбоксилат (0,506 г, 1,730 ммоль), карбонат цезия (0,564 г, 1,730 ммоль) и DMF (5,0 мл) нагревали до 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением темно-красного масла. Масло помещали в EtOAc и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-60% EtOAc в гексане). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-карбоксилата (0,680 г, 1,05 ммоль, выход 91%) в виде светло-розового пенистого полутвердого вещества. MS (ESI) m/z 645,2 [M+1]⁺.

[00246] **4-(3-(3-этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.**

Раствор трет-бутил-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-карбоксилат (0,680 г, 1,05 ммоль) в DCM (5,0 мл) обрабатывали TFA (2,0 мл, 26,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением темно-

пурпурного твердого вещества в виде пены. Твердое вещество растворяли в MeOH и загружали в колонку с сильным катионообменником. Колонку последовательно промывали водой, MeOH, а затем 5%-ным раствором гидроксида аммония в MeOH, который элюировал продукт. 4-(3-(3-этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,530 г, 0,973 ммоль, выход 92%) выделяли в виде светло-зеленого пенистого твердого вещества после удаления растворителей при пониженном давлении в виде светло-зеленого пенистого твердого вещества. MS (ESI) m/z 545,2 [M+1]⁺.

[00247] **(R)-метил 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-ил)пропаноата трифторацетат.** Смесь 4-(3-(3-этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,265 г, 0,487 ммоль), (S)-метил 2-хлорпропаноат (0,089 г, 0,73 ммоль), TEA (0,203 мл, 1,46 ммоль) и THF (2,5 мл) нагревали до 85°C в течение 48 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением темно-желтого масла. Масло растворяли в DMSO и очищали обращенно-фазовой полупрепаративной HPLC (5-95% ацетонитрила+0,1% TFA в воде+0,1% TFA, в течение 30 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали до компонента органического растворителя. Оставшуюся жидкость замораживали и лиофилизировали с получением (R)-метил-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-ил)пропаноат, трифторацетат (0,172 г, 0,231 ммоль, выход 47,5%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 631,2 [M+1]⁺.

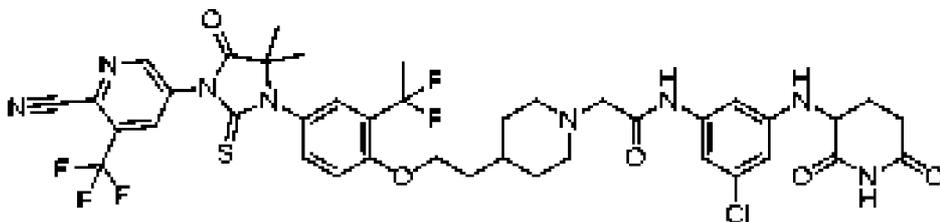
[00248] **(R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-ил)пропановая кислота.** Раствор (R)-метил 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-ил)пропаноат (0,172 г, 0,273 ммоль) в THF (1,0 мл) и воде (0,333 мл) обрабатывали гидроксидом лития (0,065 г, 2,73 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Водную фазу разбавляли водой и обрабатывали 1,0 н водным раствором HCl для доведения pH до 4. Продукт выпадал в осадок в виде желтовато-коричневого липкого твердого вещества, которое отделяли от водного слоя надосадочной жидкости и сушили в печи в течение ночи с получением (R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-ил)пропановой кислоты (0,123 г, 0,199 ммоль, выход 73,1%). MS (ESI) m/z 617,0 [M+1]⁺.

[00249] **3-((3-амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид.** Смесь 3-бромпиперидин-2,6-диона (2,69 г, 14,0 ммоль), 5-хлорбензол-1,3-диамина (1,00 г, 7,01 ммоль), DIEA (3,67 мл, 21,04 ммоль) в DMF (12,0 мл) нагревали до 150°C в течение 24 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (5-25% ацетонитрила+0,1% муравьиной кислоты в воде+0,1%

муравьиной кислоты, в течение 25 минут). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и обрабатывали 1,0 н водным раствором HCl (5,0 мл). Органический растворитель удаляли при пониженном давлении перед лиофилизацией с получением гидрохлорида 3-((3-амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-диона (0,472 г, 1,63 ммоль, выход 23,2%) в виде твердого вещества темно-коричневого цвета. MS (ESI) m/z 254,0 $[M+1]^+$.

[00250] **(2R)-N-(3-хлоро-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)пиперидин-1-ил)пропанамид гидрохлорид.** Смесь (R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты (0,123 г, 0,199 ммоль), 3-((3-амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (0,069 г 0,24 ммоль), DIEA (0,139 мл, 0,798 ммоль), HATU (0,083 г, 0,219 ммоль) и DMF (1,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь растворяли в ДМСО и очищали стандартными методами с получением (2R)-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)пиперидин-1-ил)пропанамид гидрохлорида (0,079 г, 0,089 ммоль, выход 44,6%). MS (ESI) m/z 853,2 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,75-10,86 (m, 1H), 10,59-10,69 (m, 1H), 8,35-8,42 (m, 1H), 8,25-8,31 (m, 1H), 8,04-8,10 (m, 1H), 7,07-7,20 (m, 3H), 6,96-7,02 (m, 1H), 6,79-6,87 (m, 1H), 6,53 (t, $J=1,90$ Гц, 1H), 4,34 (br dd, $J=4,22, 11,55$ Гц, 1H), 3,99-4,13 (m, 6H), 3,56-3,66 (m, 1H), 3,43 (br d, $J=11,00$ Гц, 1H), 3,06-3,19 (m, 1H), 2,92-3,05 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 3H), 1,62-2,12 (m, 8H), 1,52-1,58 (m, 3H), 1,49 (s, 5H), 1,13-1,19 (m, 3H).

Пример 7: N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамида гидрохлорид



[00251] **2-(1,1-дифторэтил)-4-нитрофенол.** Раствор 1-(2-гидрокси-5-нитрофенил)этанона (1,27 г, 7,00 ммоль) в DCM (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 °C. 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 остаточное твердое

вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем (10-40% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-бежевого твердого вещества (1,23 г, выход 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ частей на миллион 8,33 (d, $J=2,57$ Гц, 1 H), 8,24 (dd, $J=8,99$, 2,63 Гц, 1 H), 7,06 (d, $J=9,05$ Гц, 1 H), 6,51-6,92 (уш.с., 1 H), 2,08 (t, $J=18,9$ Гц, 3 H).

[00252] **трет-бутил 4-(2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-нитрофенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.** К раствору 2-(1,1-дифторэтил)-4-нитрофенола (4,00 г, 19,69 ммоль) и трет-бутил-4-(2-бромэтил)пиперидин-1-карбоксилата (5,75 г, 19,69 ммоль) в сухом ДМФ (20 мл) добавляли карбонат цезия (12,83 г, 39,4 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере азота при 65°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду (60 мл) и перемешивали, затем экстрагировали EtOAc (100 мл \times 2). Объединенные экстракты промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл) и сушили над сульфатом натрия. Объединенные органические слои фильтровали через пробку из силикагеля и концентрировали с получением трет-бутил-4-(2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-нитрофенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (7,10 г, 17,1 ммоль, выход 87%) в виде мелкозернистого вязкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ частей на миллион 1,15-1,24 (m, 2 H) 1,69-1,78 (m, 3 H) 1,80-1,90 (m, 2 H) 1,95-2,08 (m, 4 H) 2,63-2,80 (m, 2 H) 4,18-4,34 (m, 2 H) 6,91-7,16 (m, 1 H) 8,17-8,34 (m, 1 H) 8,35-8,46 (m, 1 H).

[00253] **трет-Бутил 4-(2-(4-амино-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.** К раствору трет-бутил-4-(2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-нитрофенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (7,00 г, 16,89 ммоль) в EtOH (200 мл) добавляли палладий/углерод (0,750 г, чистота 10%). Смесь дегазировали водородом, затем перемешивали в атмосфере водорода, поддерживаемой баллоном при 25°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил 4-(2-(4-амино-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (6,50 г, 16,9 ммоль, 100% выход) как пурпурное твердое вещество. МС (ИЭР) m/z 384,2 $[\text{M}]^+$.

[00254] **трет-Бутил 4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.** Раствор трет-бутил-4-(2-(4-амино-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (6,50 г, 16,91 ммоль) в ацетоне (60 мл) охлаждали до 0°C и добавляли триметилсиланкарбонитрил (2,52 г, 25,4 ммоль), а затем триметилсилилтрифторметансульфонат (0,153 мл, 0,845 ммоль). Смесь перемешивали в течение 7 часов, в течение которых температура достигла температуры окружающей среды. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-70% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил 4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (4,00 г, 8,86 ммоль, 52,4% выход) в виде сиропа. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,10-1,22 (m, 2 H) 1,43-1,47 (m, 9 H) 1,63 (s,

7 H) 1,68-1,77 (m, 5 H) 1,92-1,95 (m, 1 H) 2,02-2,05 (m, 1 H) 2,65-2,77 (m, 2 H) 3,99-4,05 (m, 2 H) 4,06-4,16 (m, 2 H) 6,85-6,91 (m, 1 H) 7,06-7,14 (m, 2 H).

[00255] **5-(3-(3-(1,1-Дифторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил.**

Раствор *трет*-бутил 4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 8,84 ммоль) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (2,03 г, 8,84 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали MeOH (30 мл), водой (8 мл) и 6,0 М водным раствором соляной кислоты (6,48 мл, 39,12 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 16 часов, концентрировали для удаления компонента MeOH, охлаждали до 0°C и медленно обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и EtOAc (100 мл). Материал дополнительно экстрагировали из водной фазы EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаточную оранжевую пену растворяли в DCM (10 мл), обрабатывали TFA (30 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Раствор фильтровали, концентрировали и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-10% MeOH в DCM). Собранные фракции концентрировали, чтобы получить 5-(3-(3-(1,1-дифторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил 2,2,2-трифторацетат (5,10 г, 7,33 ммоль, 83% выход) в виде оранжевого твердого вещества. MS (ESI) m/z 582,1 [M+1]⁺.

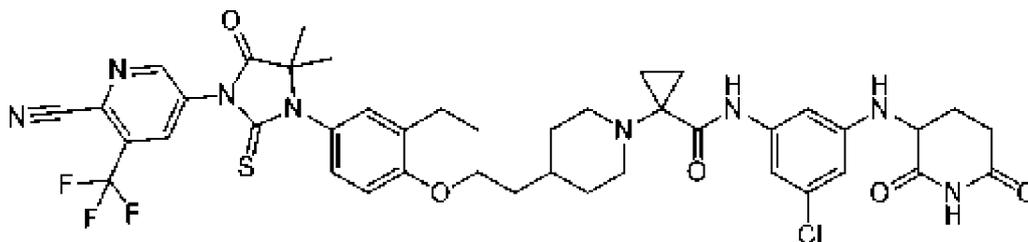
[00256] **2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)уксусная кислота.** К раствору 5-(3-(3-(1,1-дифторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-

(трифторметил)пиколинонитрил 2,2,2-трифторацетата (2,00 г, 2,88 ммоль) в THF (15 мл) добавляли DIEA (3,01 мл, 17,25 ммоль), затем *трет*-бутил-2-бромацетат (0,518 мл, 3,45 ммоль), и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc (125 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл). Слои разделяли, и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до масла. К маслу, растворенному в DCM (50 мл), добавляли соляную кислоту (12,88 мл, 51,5 ммоль) в виде 4,0 М раствора в диоксане, и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали до масла, которое растирали с диэтиловым эфиром в течение 1 часа. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием, промывали диэтилэфиром и сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи при 45°C 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)пиперидин-1-

ил)уксусной кислоты гидрохлорида (1,90 г, 2,81 ммоль, 98% выход). MS (ESI) m/z 640,2 $[M+1]^+$.

[00257] **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-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамида гидрохлорид** Смесь 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)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты гидрохлорида (0,200 г, 0,296 ммоль), 3-((3-амино-5-хлорофенил)амино)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (0,086 г, 0,296 ммоль), и DIEA (0,310 мл, 1,775 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали в течение 5 мин. Добавляли HATU (0,169 г, 0,444 ммоль), и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов, затем разбавляли EtOAc (100 мл), водой (100 мл) и рассолом (20 мл). Органический слой разделяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до масла. Масло очищали стандартными методами, чтобы получить N-(3-хлоро-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-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамида гидрохлорид (0,021 г, 0,024 ммоль, 8,1% выход). MS (ESI) m/z 875,0 $[M]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 0,71-0,92 (m, 1 H) 1,15-1,32 (m, 4 H) 1,48-1,61 (m, 7 H) 1,72-2,15 (m, 10 H) 2,64-2,84 (m, 2 H) 3,99-4,40 (m, 4 H) 6,26-6,43 (m, 1 H) 6,45-6,57 (m, 1 H) 6,77-6,91 (m, 1 H) 6,93-7,04 (m, 1 H) 7,26-7,57 (m, 3 H) 8,72-8,90 (m, 1 H) 9,18-9,32 (m, 1 H) 9,73-10,02 (m, 1 H) 10,75-10,89 (m, 1 H).

Пример 8: N-(3-Хлоро-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)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксамид гидрохлорид



[00258] **1,1-Диметил-4-оксопиперидин-1-иум йодид**. К раствору 1-метилпиперидин-4-она (15,00 г, 132,56 ммоль, 1,00 экв.) в ацетоне (75 мл) по каплям при 0°C добавляли йодметан (20,70 г, 145,81 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, полученную белую суспензию собирали фильтрованием, промывали EtOAc (100 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 1,1-диметил-4-оксопиперидин-1-иум йодида (32,80 г, 128,6 ммоль, выход 97,0%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 3,76 (t, $J=6,4$ Гц, 4H), 3,28 (s, 6H), 2,71 (br s, 4h).

[00259] **Метил 1-(4-оксопиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилат.** К кипящей с обратным холодильником смеси иодида 1,1-диметил-4-оксопиперидин-1-иума (25,24 г, 98,95 ммоль, 1,50 экв.), карбоната калия (10,03 г, 72,56 ммоль, 1,10 экв.) и EtOH (200 мл) добавляли раствор гидрохлорида метил-1-аминоциклопропанкарбоксилата (10,00 г, 65,97 ммоль, 1,00 экв.) в воде (50 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Летучие растворители удаляли при пониженном давлении, получая остаток, который разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). После разделения слоев водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-8% EtOAc в петролейном эфире) с получением метил 1-(4-оксопиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (2,10 г, 10,65 ммоль, 16,1% выход) как бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 3,65 (s, 3H), 3,23 (br s, 4H), 2,34 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,36 (q, $J=4,0$ Гц, 2H), 1,07 (q, $J=3,6$ Гц, 2H).

[00260] **Метил 1-(4-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтилиден)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилат.** Раствор гидрида натрия (0,639 г, 16,0 ммоль, чистота 60%, 1,50 экв.) в THF (20 мл), обработанный *трет*-бутил 2-(диэтоксифосфорил)ацетатом (3,49 г, 13,84 ммоль, 1,30 экв.), добавляли по каплям при 0 °C, перемешивали при 0°C в течение 10 мин. К этой смеси по каплям добавляли раствор метил-1-(4-оксопиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (2,10 г, 10,65 ммоль, 1,00 экв.) в THF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл \times 2). Органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-2% EtOAc в петролейном эфире) с получением метил 1-(4-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтилиден)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (2,95 г, 9,99 ммоль, 93,8% выход) как белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 5,56 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,03-2,84 (m, 6H), 2,17 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,30 (q, $J=4,0$ Гц, 2H), 0,98 (q, $J=3,6$ Гц, 2H).

[00261] **Метил 1-(4-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилат.** Смесь метил 1-(4-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтилиден)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (2,95 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.), палладия на активированном угле (0,600 г, чистота 10%) и THF (60 мл) перемешивали при 20°C в атмосфере водорода (15 psi) в течение 10 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали, получая метил 1-(4-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (2,69 г, 9,05 ммоль, 90,6% выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 3,64 (s, 3H), 3,01 (td, $J=11,6, 2,4$ Гц, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,10 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (q, $J=4,0$ Гц, 2H), 1,08 (td, $J=12,0, 4,4$ Гц, 2H), 0,91 (q, $J=3,6$ Гц, 2H).

[00262] **2-(1-(1-(Метоксикарбонил)циклопропил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота.** К раствору метил 1-(4-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (2,49 г, 8,37 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10 мл) добавляли 4,0

М раствор HCl в диоксане (10 мл, 4,78 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч и концентрировали при пониженном давлении. 2-(1-(1-(метоксикарбонил)циклопропил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты гидрохлорид (2,12 г, 7,63 ммоль, 91,2% выход) был выделен в виде белого твердого вещества и использован на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CH₃OD) δ ppm 3,86-3,78 (m, 5H), 3,55 (d, J=11,6 Гц, 2H), 2,32 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,10-2,03 (m, 3H), 1,76-1,63 (m, 6H).

[00263] **Метил 1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилат.** К раствору гидрохлорида 2-(1-(1-(метоксикарбонил)циклопропил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (2,12 г, 7,63 ммоль, 1,00 экв.) в THF (11 мл) добавляли 4-метилморфолин (1,54 г, 15,27 ммоль, 2,00 экв.), затем по каплям добавляли изобутилкарбонхлоридат (1,04 г, 7,63 ммоль, 1,00 экв.) при -15 °С. Смесь перемешивали при этой температуре 10 мин. Полученную суспензию отделяли фильтрованием и промывали THF (2 мл). Фильтраты объединяли в колбе, нагретой до -15 °С. Одной порцией добавляли раствор боргидрида натрия (0,433 г, 11,45 ммоль, 1,50 экв.) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 20 минут. К смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл), и полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением метил-1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (1,59 г, 7,00 ммоль, выход 91,6%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующем этапе без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,68 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,00 (td, J=11,6, 2,0 Гц, 2H), 2,84-2,81 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 3H), 1,28-1,24 (m, 2H), 1,06 (qd, J=12,4, 4,0 Гц, 2H), 0,92-0,90 (m, 2H).

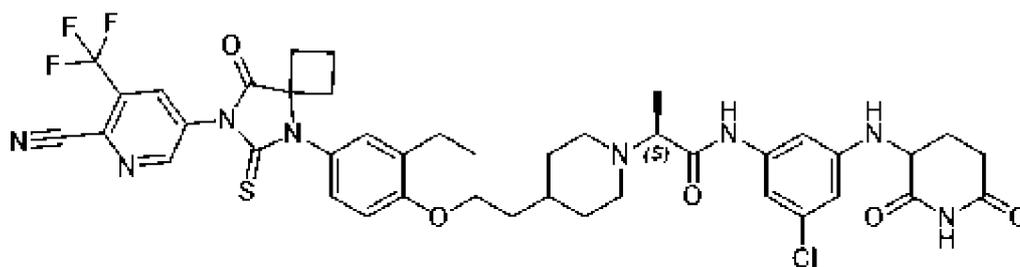
[00264] **Метил 1-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилат.** К смеси метил 1-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (0,525 г, 2,31 ммоль, 1,00 экв.), 5-(3-(3-этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (1,00 г, 2,31 ммоль, 1,00 экв.) и трифенилрфосфина (0,909 г, 3,46 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли (Е)-диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (0,701 г, 3,460 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали полупрепаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (33-63% ацетонитрила в воде+0,1% TFA, 27 мин) с получением метил 1-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (0,854 г, 1,33 ммоль, 57,4% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,93 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,05 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,04 (t, J=10,0 Гц, 2H), 2,87 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,69 (q, J=7,2 Гц,

2H), 1,79-1,69 (m, 5H), 1,60 (s, 6H), 1,29-1,27 (m, 2H), 1,23 (t, J=11,6 Гц, 3H), 1,19-1,09 (m, 2H), 0,93 (q, J=3,6 Гц, 2H).

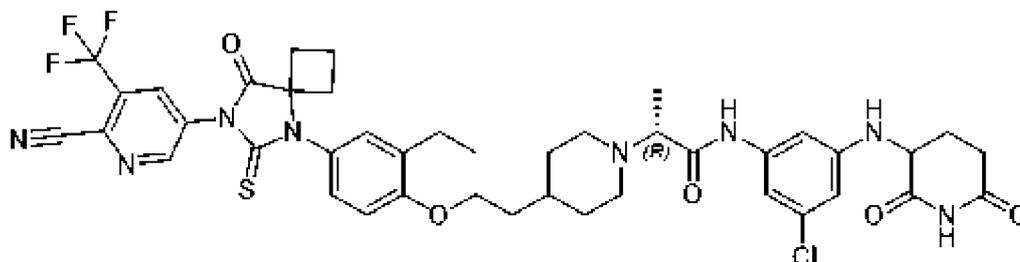
[00265] **1-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоновой кислоты гидрохлорид.** Раствор метил 1-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (0,854 г, 1,33 ммоль, 1,00 экв.) растворенный в 6,0 н водном растворе HCl (40 мл, 180,9 экв.) перемешивали при 100°C в течение 36 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и наблюдали двухфазную смесь. Раствор супернатанта декантировали, твердое вещество, осаждавшееся на поверхности колбы, растворяли в ацетонитриле (20 мл) и раствор концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида 1-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (0,850 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 630,2 [M+1]⁺.

[00266] **N-(3-Хлоро-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)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксамид гидрохлорид.** Смесь гидрохлорида 1-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (0,850 г, 1,280 ммоль, 1 экв.), 3-((3-амино-5-хлорофенил)амино)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (0,370 г, 1,28 ммоль, 1,00 экв.), NATU (0,582 г, 1,53 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (0,660 г, 5,10 ммоль, 4,00 экв.) и DMF (6 мл) перемешивали при 25°C в течение 36 часов, фильтровали и фильтрат очищали стандартными методами с получением N-(3-хлоро-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)пиперидин-1-ил)циклопропанкарбоксамид гидрохлорида (0,302 г, 0,332 ммоль, 26,0% выход). MS (ESI) m/z 865,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,24 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,82 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 3H), 6,90 (d, J=18,0 Гц, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,61-3,56 (m, 4H), 2,78-2,56 (m, 4H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,93-1,75 (m, 9H), 1,61-1,50 (m, 8H), 1,17-1,13 (m, 4H).

Примеры 9 и 10: (2S)-N-(3-Хлоро-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)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)пиперидин-1-ил)пропанамид гидрохлорид и (2R)-N-(3-хлоро-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)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)пиперидин-1-ил)пропанамид гидрохлорид



и



[00267] **1-((3-Этил-4-гидроксифенил)амино)циклобутанкарбонитрил.** К раствору 4-амино-2-этилфенола (3,500 г, 25,51 ммоль, 1 экв.) и циклобутанона (1,970 г, 28,07 ммоль, 2,10 мл, 1,10 экв.) в THF (70 мл) добавляли триметилсилилцианид (3,040 г, 30,62 ммоль, 3,83 мл, 1,20 экв.) и трифлат скандия (1,260 г, 2,550 ммоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, концентрировали, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100% DCM) с получением 1-((3-этил-4-гидроксифенил)амино)циклобутанкарбонитрила (2,650 г, 11,96 ммоль, 46,9% выход) как желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 217,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 6,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,51 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,42 (dd, $J=2,8, 8,4$ Гц, 1H), 4,61 (br s, 1H), 3,75 (br s, 1H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,27-2,09 (m, 2H), 1,22 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

[00268] **4-(5-(3-Этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** К раствору 1-((3-этил-4-гидроксифенил)амино)циклобутанкарбонитрила (1,450 г, 6,70 ммоль, 1,00 экв) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (1,840 г, 8,050 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Затем добавляли 4,0 М раствор HCl в MeOH (15 мл, 8,95 экв.) и MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором 60 мл (30 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-35% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-(5-(3-этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (3,00 г, 6,35 ммоль, 94,7% выход) как серое твердое

вещество. MS (ESI) m/z 446,1 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,03-7,94 (m, 2H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,08 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,44 (br s, 1H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,68-2,52 (m, 4H), 2,31-2,15 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,29 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

[00269] ***трет*-Бутил 4-(2-(бензилокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.** К раствору *трет*-бутил-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 13,08 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (30 мл) добавляли гидрид натрия (1,050 г, 26,16 ммоль, чистота 60%, 2,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, затем обрабатывали бензилбромидом (3,360 г, 19,62 ммоль, 2,33 мл, 1,5 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (40 мл) при 0°C, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0~4% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил 4-(2-(бензилокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (3,70 г, 11,58 ммоль, 88,5% выход) выделенного в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,39-7,28 (m, 5H), 4,50 (s, 2H), 4,19-3,91 (m, 2H), 3,52 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,80-2,56 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,17-1,01 (m, 2H).

[00270] **4-(2-(Бензилокси)этил)пиперидин.** К раствору *трет*-бутил-4-(2-(бензилокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (3,70 г, 11,58 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (25 мл) добавляли раствор 4,0 М раствора HCl в диоксане (25 мл, 8,60 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли EtOAc (50 мл) и pH доводили до 9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Неочищенный материал экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3), и органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 4-(2-(бензилокси)этил)пиперидина (3,00 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 220,2 $[M+1]^+$.

[00271] ***трет*-бутил 2-(4-(2-(Бензилокси)этил)пиперидин-1-ил)пропаноат.** К раствору 4-(2-(бензилокси)этил)пиперидина (3,00 г, 13,7 ммоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил 2-бромпропаноата (5,72 г, 27,4 ммоль, 2,00 экв.) в ацетонитриле (30 мл) добавляли DIEA (8,84 г, 68,4 ммоль, 11,91 мл, 5,00 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-8% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил 2-(4-(2-(бензилокси)этил)пиперидин-1-

ил)пропаноата (3,68 г, 10,4 ммоль, 75,9% выход) в виде желтого масла. MS (ESI) m/z 348,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,39-7,25 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 3,50 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,17 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,34 (dt, $J=2,4, 11,6$ Гц, 1H), 2,22 (dt, $J=2,1, 11,6$ Гц, 1H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,56 (q, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,46-1,38 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H), 1,25 (d, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,23-1,13 (m, 1H).

[00272] **Хиральное разделение (S)-трет-бутил 2-(4-(2-(бензилокси)этил)пиперидин-1-ил)пропаноата и (R)-трет-Бутил 2-(4-(2-(бензилокси)этил)пиперидин-1-ил)пропаноата.** Два энантиомера *трет*-бутил-2-(4-(2-(бензилокси)этил)пиперидин-1-ил)пропаноата (3,68 г, 10,6 ммоль) разделяли с помощью хиральной SFC, используя следующий метод (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм x 30 мм, 5 μ км); подвижная фаза В: 0,1% водный раствор аммиака в MeOH; градиент В=15%; 2,5 мин) с получением энантиомера 1 (0,550 г, 1,45 ммоль, чистота 91,6%) в виде бесцветного масла и энантиомер 2 (0,960 г, 2,73 ммоль, чистота 98,9%) получали в виде бесцветного масла.

[00273] Выделение (R) и (S) не было выполнено. Каждый энантиомер использовали отдельно на следующих этапах.

[00274] **Энантиомер 1 трет-бутил-2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)пропаноата.** К раствору энантиомера 1 *трет*-бутил-2-(4-(2-(бензилокси)этил)пиперидин-1-ил)пропаноата (0,550 г, 1,580 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd на угле (0,050 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 16 часов. Катализатор удалили фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К раствору остатка (0,550 г, неочищенный) в MeOH (10 мл) добавляли Pd на угле (0,050 г, чистота 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 Psi) при 25°C еще 16 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить энантиомер 1 *трет*-бутил-2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)пропаноата (0,420 г, неочищенный), полученный в виде масла желтого цвета и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

[00275] **Энантиомер 1 трет-бутил 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)пиперидин-1-ил)пропаноата.** К раствору 5-(5-(3-этил-4-гидроксибензил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,300 г, 0,672 ммоль, 1,00 экв.), энантиомеру 1 *трет*-бутил 2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)пропаноата (0,208 г, 0,806 ммоль, 1,2 экв.) и трифенилфосфина (0,212 г, 0,806 ммоль, 1,20 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли диизопропилдiazен-1,2-дикарбоксилат (0,163 г, 0,806 ммоль, 0,157 мл, 1,20 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов, затем разбавляли водой (30 мл) и неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (50 мл \times 3).

Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100% EtOAc, 0-10% MeOH в DCM) с последующей препаративной TLC на силикагеле (50% EtOAc в петролейном эфире). Энантиомер 1 *трет*-бутил 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)пиперидин-1-ил)пропаноат (0,240 г, 0,345 ммоль, выход 51,4%) получали в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 686,1 [M+1]⁺.

[00276] Энантиомер 1 **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)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты**. К раствору энантиомера 1 *трет*-бутил 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)пиперидин-1-ил)пропаноата (0,240 г, 0,350 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (2 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением энантиомера 1 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)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты (0,220 г, неочищенная) в виде желтого масла которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 630,1 [M+1]⁺.

[00277] Диастереомер 1 **N-(3-хлоро-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-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)пиперидин-1-ил)пропанамид гидрохлорида**. К раствору энантиомера 1 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)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты (0,220 г, 0,349 ммоль, 1,00 экв.) и 3-((3-амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-диона гидрохлорида (0,152 г, 0,524 ммоль, 1,50 экв.) в DMF (3 мл) добавляли DIEA (0,226 г, 1,75 ммоль, 0,304 мл, 5,00 экв.) и NATU (0,133 г, 0,349 ммоль, 1,00 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч и фильтровали. Фильтрат очищали полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (40-70% ацетонитрила+0,225% муравьиной кислоты в воде в течение 9 минут). Собранную фракцию концентрировали для удаления большей части ацетонитрила, обрабатывали 1,0 М водным раствором HCl (5 мл) и лиофилизировали. Твердое вещество разбавляли EtOAc (50 мл) и доводили pH до 9 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3), и органические слои промывали рассолом, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали стандартными методами, получая диастереомер 1 N-(3-хлоро-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-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)пиперидин-1-ил)пропанамид гидрохлорида (0,047 г, 0,052 ммоль, 14,8% выход). MS (ESI) m/z 865,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm

10,90-10,68 (m, 2H), 9,90 (br s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,25-7,12 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 3H), 3,62 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 3,16 (br s, 1H), 3,00 (br d, J=10,8 Гц, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 6H), 2,44 (br s, 2H), 2,12-1,89 (m, 6H), 1,87-1,73 (m, 3H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,56 (br d, J=6,6 Гц, 5H), 1,22-1,15 (m, 3H).

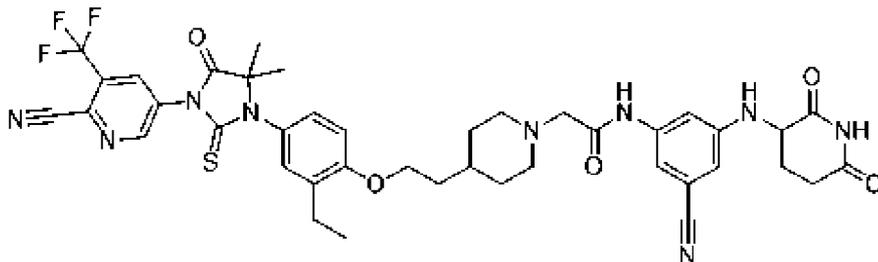
[00278] **Энантиомер 2 трет-бутил 2-(4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропаноата.** К раствору 5-(5-(3-этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,300 г, 0,672 ммоль, 1,00 экв.), энантиомера 2 трет-бутил-2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)пропаноата (0,208 г, 0,806 ммоль, 1,20 экв.) (получен, как описано выше) и трифенилфосфина (0,264 г, 1,01 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли диизопропилдiazен-1,2-дикарбоксилат (0,204 г, 1,01 ммоль, 0,196 мл, 1,5 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли трифенилфосфин (0,264 г) и диизопропилдiazен-1,2-дикарбоксилат (0,196 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C еще 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (21% EtOAc в петролейном эфире) с последующей препаративной TLC на силикагеле (50% EtOAc в петролейном эфире) с получением энантиомера 2 трет-бутил 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)пиперидин-1-ил)пропаноата (0,120 г, 0,162 ммоль, выход 24,2%) в виде желтого масла. MS (ESI) m/z 686,3 [M+1]⁺.

[00279] **Энантиомер 2 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)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты.** К раствору энантиомера 2 трет-бутил 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)пиперидин-1-ил)пропаноата (0,120 г, 0,175 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (2 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (10 мл, 229 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Энантиомер 2 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)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты (0,120 г, неочищенный) был получен в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 630,2 [M+1]⁺.

[00280] **Диастереомер 2 N-(3-хлоро-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-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)пиперидин-1-ил)пропанамид гидрохлорида.** К раствору энантиомера 2 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)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты (0,120 г, 0,190 ммоль, 1,00 экв.) и

3-((3-амино-5-хлорофенил)амино)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (0,100 г, 0,343 ммоль, 1,80 экв.) в DMF (2 мл) добавляли HATU (0,072 г, 0,190 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (0,123 г, 0,953 ммоль, 0,166 мл, 5,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, фильтровали. Фильтрат очищали стандартными методами, чтобы получить диастереомер 2 N-(3-хлоро-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-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)пиперидин-1-ил)пропанамид гидрохлорида (0,030 г, 0,033 ммоль, 17,5% выход). MS (ESI) m/z 865,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 1,15-1,21 (m, 3 H), 1,53 (br s, 1 H), 1,56 (br d, $J=6,85$ Гц, 3 H), 1,68 (br d, $J=12,72$ Гц, 1 H), 1,74-2,14 (m, 9 H), 2,37-2,45 (m, 2 H), 2,57-2,68 (m, 6 H), 2,70-2,81 (m, 1 H), 3,00 (br d, $J=11,86$ Гц, 1 H), 3,10-3,23 (m, 1 H), 3,61 (br d, $J=12,23$ Гц, 1 H), 4,12 (br s, 3 H), 4,34 (br d, $J=6,97$ Гц, 1 H), 6,36 (br s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,85-6,94 (m, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,15 (br d, $J=3,55$ Гц, 2 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 8,76 (d, $J=1,59$ Гц, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 10,08 (br s, 1 H), 10,80 (s, 1 H), 10,85 (br s, 1 H).

Пример 11: N-(3-циано-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-этилфенокс)этил)пиперидин-1-ил)ацетамид трифторацетат



[00281] *трет*-Бутил N-(3-бromo-5-нитрофенил)-N-*трет*-бутоксикарбонил-карбамат. К раствору 3-бром-5-нитроанилина (5,500 г, 25,34 ммоль, 1,00 экв) в пиридине (50 мл) добавляли Woc_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 хроматографией на колонке с силикагелем (3% EtOAc в петролейном эфире) с получением *трет*-бутил N-(3-бromo-5-нитро-фенил)-N-*трет*-бутоксикарбонил-карбамата (8,00 г, 19,2 ммоль, 76,0% выход) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,37 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,20 (t, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,12 (t, $J=1,6$ Гц, 1H), 1,40 (s, 18H).

[00282] *трет*-Бутил (3-циано-5-нитрофенил) карбамат. К смеси *трет*-бутил-N-(3-бром-5-нитрофенил)-N-*трет*-бутоксикарбонилкарбамата (4,300 г, 10,31 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (5 мл) добавляли цианид цинка (2,420 г, 20,61 ммоль, 2,00 экв.) и тетраakis[трифенилфосфин]палладий (0) (2,380 г, 2,060 ммоль, 0,20 экв.), и смесь перемешивали при 100°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и продукт экстрагировали EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные

органические экстракты промывали рассолом (15 мл × 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (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 твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,24 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 1,50 (s, 9H).

[00283] ***трет*-Бутил (3-амино-5-цианофенил)карбамат.** К смеси *трет*-бутил N-(3-циано-5-нитрофенил)карбамата (1,100 г, 4,180 ммоль, 1,00 экв) в EtOH (30 мл) и воды (10 мл) добавляли нитрат железа (1,400 г, 25,07 ммоль, 6,00 экв) и хлорид аммония (2,240 г, 41,79 ммоль, 10,00 экв) при 25 °С. Смесь нагревали до 80 °С, перемешивали в течение 10 ч в атмосфере азота и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3-амино-5-цианофенил)карбамата (0,950 г, 4,07 ммоль, выход 97,0%) в виде черно-коричневого масла. MS (ESI) m/z 178,1 [M-55]⁺.

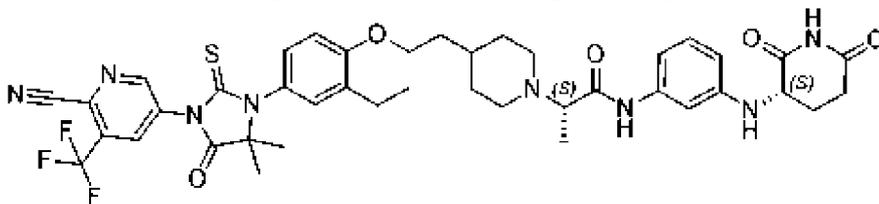
[00284] **3,5-Диаминобензонитрил.** К раствору *трет*-бутил (3-амино-5-цианофенил)карбамата (0,200 г, 0,857 ммоль, 1,00 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли 4,0 М раствора HCl в 1,4-диоксане (4 мл, 10,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Получали соединение 3,5-диаминобензонитрила (0,100 г, 0,751 ммоль, выход 88,0%) в виде белого твердого вещества.

[00285] **3-Амино-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензонитрил.** К раствору 3,5-диаминобензонитрила (0,100 г, 0,751 ммоль, 1,00 экв.) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (0,288 г, 1,50 ммоль, 2,00 экв.) в DMF (1 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (0,094 г, 1,13 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С 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 TLC (петролейный эфир 50% EtOAc). Соединение 3-амино-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензонитрил (0,050 г, 0,20 ммоль, 27% выход) был получен в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 245,2 [M+1]⁺.

[00286] **N-(3-Циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперидин-1-ил)ацетамида трифторацетат.** 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокс)этил)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты дигидрохлорид (0,100 г, 0,148 ммоль), 3-амино-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензонитрил (0,047 г, 0,192 ммоль), NATU (0,062 г, 0,163 ммоль) и DIEA (0,103 мл, 0,591 ммоль) объединяли в DMF (1 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды во флаконе с завинчивающейся крышкой. Через 2 часа раствор

разбавляли DMSO (1 мл) и очищали стандартными методами с получением указанного в заголовке соединения. (0,041, 0,049 ммоль, 33,4% выход). MS(EI) m/z 830 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,84 (s, 1 H), 9,24 (d, $J=1,96$ Гц, 1 H), 8,82 (d, $J=1,96$ Гц, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,08-7,19 (m, 4 H), 6,82 (br s, 1 H), 6,53 (s, 2 H), 4,40 (br s, 1 H), 3,99-4,22 (m, 3 H), 2,74 (s, 1 H), 2,52-2,69 (m, 4 H), 2,07 (br s, 2 H), 1,93 (br dd, $J=12,23, 4,28$ Гц, 3 H), 1,65-1,84 (m, 4 H), 1,51 (s, 9 H), 1,16 (t, $J=7,52$ Гц, 4 H), 0,83 (s, 1 H), -0,04 - -0,01 (m, 1 H).

Пример 12: (S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пропанамид гидрохлорид



[00287] *трет*-Бутил N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]карбамат. К раствору трет-бутил N-(3-аминофенил)карбамата (10,90 г, 52,1 ммоль) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (10,00 г, 52,1 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли бикарбонат натрия (4,38 г, 52,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (800 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, затем промывали смесью EtOAc и петролейного эфира (1:1) (100 мл) и сушили в вакууме с получением трет-бутил N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]карбамата (14,00 г, 84,2% выход) в виде синего твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,77 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 6,93 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,31-6,29 (m, 1H), 5,78 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

[00288] 3-(3-Аминоанилин)пиперидин-2,6-дион. К раствору трет-бутил-N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]карбамата (12,00 г, 37,6 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли TFA (61,6 г, 540 ммоль, 40 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли МТВЕ (60 мл) и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Твердое вещество собирали фильтрованием и растворяли в воде (400 мл) перед тем, как довести pH до 7 добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Материал экстрагировали EtOAc (500 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при повышенном давлении с получением 3-(3-аминоанилино)пиперидин-2,6-диона (8,00 г, выход 97,1%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,83 (s, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 5,97-5,83 (m, 3H), 5,47 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,26-4,22 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 2H), 2,15-2,14 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 1H).

[00289] **(R)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион и (S)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион.** Два энантиомера 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона (8 г) разделяли с помощью хирального SFC, и фракции концентрировали при температуре ниже 35°C с получением двух пиков. Абсолютная конфигурация была определена методом спектроскопии колебательного кругового дихроизма (VCD). (R)-3-((3-Аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (2,80 г, выход 35,0%, ee 97,7%) и (S)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (2,90 г, выход 36,3%, 97,1% ee) выделяли в виде коричневого твердого вещества. Условия очистки SFC (колонка: Chiralpak IC-H, 250×30 мм, внутренний диаметр 5 □□м; подвижная фаза: А для CO₂ и В для EtOH: ацетонитрил=2:1; градиент: В% = 40%; скорость потока: 75 г/мин).

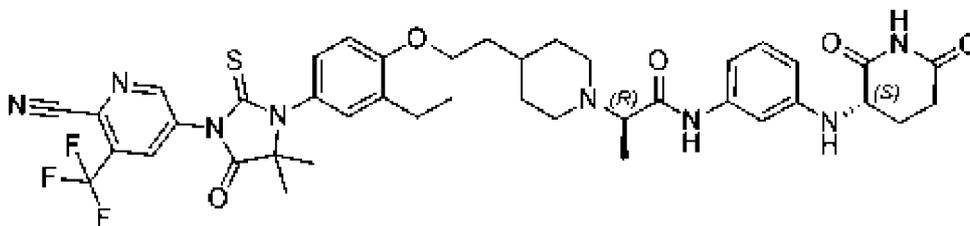
[00290] **(R)-Метил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропаноат.** (R)-Метил 2-хлоропропаноат (0,179 мл, 1,65 ммоль, 2,40 экв.) добавляли к перемешиваемой смеси 5-(3-(3-этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорида (0,400 г, 0,687 ммоль, 1,00 экв.) (приготовлено, как описано здесь) и ТЕА (0,383 мл, 2,75 ммоль, 4,00 экв.) в THF (5,87 мл, 0,117 молярный). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при 85 °С, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением (S)-метил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропаноата (0,331 г, 0,524 ммоль, 76% выход, 94,3% ee) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 632,2 [M+1]⁺.

[00291] **(S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропановая кислота.** Суспензия (S)-метил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропаноата (0,231 г, 0,366 ммоль, 1,00 экв.) в смеси 3:1 ТГФ (3,52 мл) и воды (1,2 мл) (0,078 моль) обрабатывали добавлением гидроксида лития (0,091 г, 3,81 ммоль, 10,4 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, а затем доводили pH до 3 добавлением 6,0 н водного раствора HCl. Органический слой экстрагировали EtOAc, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,222 г, 0,359 ммоль, 98% выход) в виде бежевого твердого вещества. MS (ESI) m/z 618,2 [M+1]⁺.

[00292] **(S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пропанамид гидрохлорид.** (S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-

2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты гидрохлорид (0,111 г, 0,180 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с (S)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дионом (0,039 г, 0,180 ммоль, 1,00 экв.), НАТУ (0,075 г, 0,2 ммоль, 1,10 экв.), DIEA (0,094 мл, 0,54 ммоль, 300 экв.) в DMF (0,899 мл, 0,2 М). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, затем гасили водой и разбавляли EtOAc, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, и остаток очищали стандартными методами, получая (2S)-2-[4-[2-[4-[3-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-этилфенокси]этил]-1-пиперидил]-N-[3-[[3(S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пропанамида гидрохлорид (0,056 г, 0,063 ммоль, выход 35%). MS (ESI) m/z 819,4 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,79 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,88 (q, 1H, $J=7,6$ Гц), 9,24 (d, 1H, $J=1,8$ Гц), 8,82 (d, 1H, $J=2,0$ Гц), 7,1-7,2 (m, 3H), 7,05 (t, 1H, $J=8,1$ Гц), 6,97 (t, 1H, $J=1,7$ Гц), 6,85 (br d, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,47 (dd, 1H, $J=1,8, 8,0$ Гц), 4,27 (br dd, 1H, $J=4,9, 11,5$ Гц), 4,10 (br t, 2H, $J=5,7$ Гц), 4,05 (квин, 1H, $J=6,8$ Гц), 3,43 (br d, 1H, $J=11,0$ Гц), 3,27 (br s, 1H), 3,1-3,2 (m, 1H), 2,9-3,0 (m, 1H), 2,7-2,8 (m, 1H), 2,63 (q, 2H, $J=7,6$ Гц), 2,6-2,6 (m, 1H), 2,1-2,1 (m, 1H), 1,98 (br d, 2H, $J=13,3$ Гц), 1,91 (br dq, 1H, $J=4,5, 12,1$ Гц), 1,82 (br s, 1H), 1,76 (q, 2H, $J=5,6$ Гц), 1,6-1,7 (m, 1H), 1,55 (br d, 3H, $J=6,8$ Гц), 1,53 (br s, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,16 (t, 3H, $J=7,5$ Гц).

Пример 13: (2R)-2-[4-[2-[4-[3-[6-Циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]этил]-1-пиперидил]-N-[3-[[3(S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пропанамида гидрохлорид



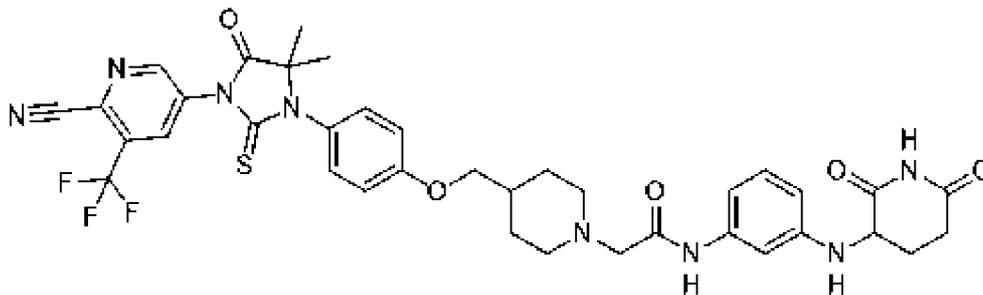
[00293] (R)-Метил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропаноат. (S)-Метил 2-хлоропропаноат (0,101 г, 0,825 ммоль, 1,20 экв.) добавляли к перемешиваемой смеси 5-(3-(3-этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этоксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорида (0,400 г, 0,687 ммоль, 1,00 экв.) и ТЕА (0,383 мл, 2,75 ммоль, 4,00 экв.) в THF (5,87 мл, 0,117 молярный). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 дней при 85 °С, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением (R)-метил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропаноата (0,296 г, 0,469 ммоль, 68,2% выход, 94% ee) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 632,2 $[M+1]^+$.

[00294] (R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропановая кислота. Суспензию (R)-метил 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-

(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксизтил)пиперидин-1-ил)пропаноата (0,194 г, 0,307 ммоль, 1,00 экв.) в смеси 3:1 THF (2,95 мл) и воды (0,984 мл) (0,078 молярный) обрабатывали гидроксидом лития (0,077 г, 3,2 ммоль, 10,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, разбавляли EtOAc и водой и доводили pH до 3 добавлением 6,0 н. водного HCl. Органический слой экстрагировали EtOAc, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксизтил)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты (0,195 г, 0,259 ммоль, 84% выход) в виде бежевого твердого вещества. MS (ESI) m/z 618,2 [M+1]⁺.

[00295] **(R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксизтил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)пропанамид гидрохлорид.** (R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксизтил)пиперидин-1-ил)пропановая кислота (0,097 г, 0,158 ммоль, 1,00 экв.) была объединена с (S)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дионом (полученным, как описано в данном документе) (0,035 г, 0,158 ммоль, 1,00 экв.), NATU (0,066 г, 0,174 ммоль, 1,10 экв) и DIEA (0,083 мл, 0,474 ммоль, 4,00 экв.) в ДМФА (0,789 мл, 0,200 моль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Использовали дополнительный (S)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (0,035 г, 0,158 ммоль, 1,00 экв.), NATU (0,066 г, 0,174 ммоль, 1,10 экв.) и DIEA (0,083 мл, 0,474 ммоль, 4,00 экв.), и реакционную смесь перемешивали еще 18 ч, затем гасили водой и разбавляли EtOAc, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, и остаток очищали стандартными методами, получая (2R)-2-[4-[2-[4-[3-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-этилфеноксизтил]-1-пиперидил]-N-[3-[[3(S)-2,6-диоксо-3-пиперидил]амино]фенил]пропанамид гидрохлорид (0,027 г, 0,031 ммоль, выход 19,7%). MS (ESI) m/z 819,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,87 (q, 1H, J=7,0 Гц), 9,24 (d, 1H, J=1,8 Гц), 8,82 (d, 1H, J=2,1 Гц), 7,1-7,2 (m, 3H), 7,05 (t, 1H, J=7,9 Гц), 6,97 (t, 1H, J=1,8 Гц), 6,85 (dd, 1H, J=0,8, 7,8 Гц), 6,47 (dd, 1H, J=1,9, 8,0 Гц), 4,27 (br dd, 1H, J=4,8, 11,3 Гц), 4,10 (br t, 2H, J=5,9 Гц), 4,05 (квин, 1H, J=6,8 Гц), 3,43 (br d, 2H, J=8,4 Гц), 3,07 (qd, 2H, J=12,7, 59,9 Гц), 2,7-2,8 (m, 1H), 2,63 (q, 2H, J=7,6 Гц), 2,6-2,6 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 1H), 1,99 (br d, 2H, J=12,6 Гц), 1,91 (br dq, 1H, J=4,2, 12,3 Гц), 1,82 (br s, 1H), 1,76 (q, 2H, J=5,6 Гц), 1,6-1,7 (m, 1H), 1,55 (d, 3H, J=6,8 Гц), 1,53 (br s, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,16 (t, 3H, J=7,6 Гц).

Пример 14: 2-(4-((4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)феноксизтил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид



[00296] **5-Изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрил.** К раствору 5-амино-3-(трифторметил)пиколинонитрила (1,00 г, 5,34 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли тиофосген (0,922 г, 8,020 ммоль, 1,50 экв.) одной порцией в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов, затем охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении при 40 °C. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-1% EtOAc в петролейном эфире) с получением 5-изотиоцианато-3- (трифторметил) пиколинонитрила (0,870 г, 3,80 ммоль, выход 71,0%) в виде светло-желтого масла. MS (ESI) m/z 230,1 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 9,11 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J=2,1$ Гц, 1H).

[00297] ***трет*-Бутил-4-((4-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.** К раствору 4-нитрофенола (1,290 г, 9,29 ммоль, 1,00 экв.) и *трет*-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (2,000 г, 9,29 ммоль, 1,00 экв.) в THF (8 мл) добавляли трифенилфосфин (6,090 г, 23,22 ммоль, 2,50 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (3,76 г, 18,6 ммоль, 3,61 мл, 2,00 экв.) в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 9 ч, затем разбавляли EtOAc (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-15% EtOAc в петролейном эфире). Фракции концентрировали и материал растирали (2% EtOAc в петролейном эфире (50 мл \times 2) с получением *трет*-бутил-4-((4-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,070 г, 3,15 ммоль, выход 33,9%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 281,0 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,25-8,15 (m, 2H), 7,24-7,08 (m, 2H), 4,10-3,90 (m, 4H), 2,92-2,58 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,21-1,14 (m, 2H).

[00298] ***трет*-Бутил 4-((4-аминофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.** К смеси *трет*-бутил-4-((4-нитрофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (6,50 г, 19,3 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (80 мл) добавляли палладий на угле (1,00 г, чистота 10%). Смесь трижды дегазировали водородом и перемешивали при 25°C в атмосфере водорода (15 фунтов на кв. дюйм) в течение 10 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить *трет*-бутил 4-((4-аминофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (5,50 г, 17,9 ммоль, 93% выход) в виде черного твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 6,63 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,48 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,66 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,82-2,61 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,70 (br s, 2H), 1,40-1,38 (m, 9H), 1,17-1,04 (m, 2H).

[00299] **трет-Бутил 4-((4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.** К раствору *трет*-бутил-4-((4-аминофенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5,50 г, 17,9 ммоль, 1,00 экв.) в DIEA (55 мл) и 1-метил-2-пирролидиноне (5 мл) добавляли метил 2-бром-2-метилпропаноат (9,75 г, 53,8 ммоль, 6,96 мл, 3,00 экв.). Через 12 часов при 140°C реакционную смесь выливали в смесь EtOAc и воды (1:1) (100 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc (80 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (80 мл × 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, чтобы получить *трет*-бутил 4-((4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (4,60 г, 10,2 ммоль, 56,7% выход) в виде желтого масла. MS (ESI) m/z 407,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 6,67 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,40 (d, J=9,0 Гц, 2H), 5,40 (s, 1H), 3,99-3,86 (m, 2H), 3,68 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,81-2,62 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,69 (br s, 2H), 1,41-1,36 (m, 15H), 1,13-1,04 (m, 2H).

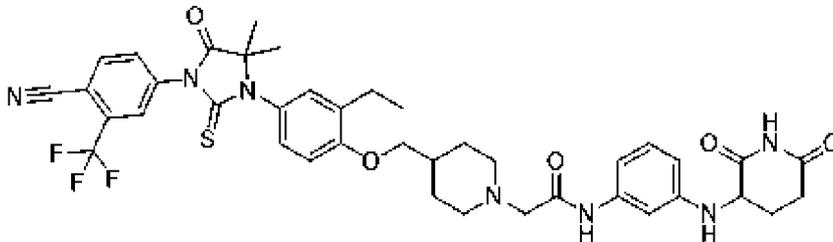
[00300] **трет-Бутил 4-((4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.** К раствору *трет*-бутил-4-((4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 12,3 ммоль, 1,00 экв) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинитрила (5,64 г, 24,6 ммоль, 2,00 экв.) в EtOAc (50 мл) добавляли ТЕА (2,49 г, 24,6 ммоль, 3,42 мл, 2,00 экв.) одной порцией в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 60°C в течение 10 ч, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-50% EtOAc в петролейном эфире), чтобы получить *трет*-бутил 4-((4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (3,900 г) в виде желтой пены и *трет*-бутил 4-((4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (2,54 г) в виде неочищенного красного масла. MS (ESI) m/z 504,1 [M-Вос+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,25 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,82 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,01 (br s, 2H), 3,93-3,88 (m, 2H), 2,90-2,69 (m, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,18 (s, 2H)

[00301] **5-(4,4-Диметил-5-оксо-3-(4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорид.** Раствор *трет*-бутил 4-((4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (2,80 г, 4,64 ммоль, 1,00 экв.) в THF (10 мл) обрабатывали 4,0 М раствором HCl в диоксане (10 мл) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После концентрирования при пониженном давлении, 5-(4,4-диметил-5-оксо-3-(4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-2-

тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколилонитрил гидрохлорид (2,80 г, неочищенный) был выделен в виде желтой пены. MS (ESI) m/z 504,0 $[M+1]^+$

[00302] **2-(4-((4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид.** К смеси 5-(4,4-диметил-5-оксо-3-(4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколилонитрил гидрохлорида (0,130 г, 0,241 ммоль, 1,00 экв.) и 2-хлоро-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,072 г, 0,241 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (0,156 г, 1,20 ммоль, 5,00 экв.), Смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали стандартными методами с получением 2-(4-((4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,114 г, 0,138 ммоль, 57,3% выход). MS (ESI) m/z 763,3 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,53 (br s, 1H), 10,02-9,78 (m, 1H), 9,24 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,82 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (br s, 1H), 6,85 (br d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,45 (br d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,25 (br dd, $J=4,9, 11,5$ Гц, 1H), 4,11 (br d, $J=4,3$ Гц, 2H), 3,93 (br d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,66-3,07 (m, 4H), 2,81-2,68 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,15-1,87 (m, 5H), 1,72 (br s, 2H), 1,50 (s, 6H).

Пример 15: 2-(4-((4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)метил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид



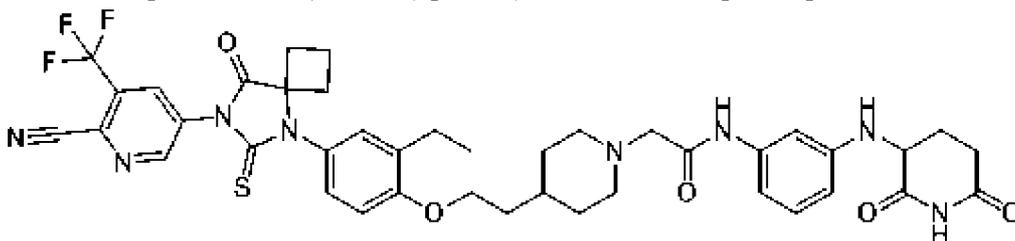
[00303] **трет-Бутил 4-((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.** 4-(3-(3-этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,100 г, 0,23 ммоль) (приготовлено, как описано здесь), трет-бутил 4-(бромометил)пиперидин-1-карбоксилат (0,064 г, 0,23 ммоль) и карбонат цезия (0,113 г, 0,35 ммоль) объединяли в DMF (1,54 мл), и раствор перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), водой (20 мл) и рассолом (20 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали рассолом (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-20% DCM в MeOH) с получением трет-бутил-4-((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-

диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,146 г, 0,230 ммоль, количественный выход). MS (ESI) m/z 631,2 $[M+1]^+$.

[00304] **4-(3-(3-Этил-4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорид.** К раствору *трет*-бутил-4-((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,146 г, 0,23 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2,0 мл, 26,0 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды, концентрировали до масла при пониженном давлении после 3 ч, и обрабатывали 4 н раствором HCl в диоксане (5 мл) и DCM (5 мл). Суспензию обрабатывали ультразвуком и концентрировали при пониженном давлении до масла, которое растирали с диэтиловым эфиром и гексанами. 4-(3-(3-Этил-4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорид был выделен после удаления растворителя при пониженном давлении (0,103 г, 0,18 ммоль, выход 78%). MS (ESI) m/z 531,2 $[M+1]^+$.

[00305] **2-(4-((4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид.** 4-(3-(3-Этил-4-(пиперидин-4-илметокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорид (0,083 г, 0,15 ммоль), 2-хлоро-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,043 г, 0,15 ммоль), и DIEA (0,103 мл, 0,59 ммоль) объединяли в DMF (1,0 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь очищали стандартными методами, чтобы получить 2-(4-((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид (0,028 г, 0,034 ммоль, 23% выход). MS (ESI) m/z 790,4 $[M+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,77-10,84 (m, 1 H), 10,40-10,46 (m, 1 H), 9,77-9,90 (m, 1 H), 8,36-8,42 (m, 1 H), 8,26-8,32 (m, 1 H), 8,05-8,10 (m, 1 H), 7,02-7,21 (m, 4 H), 6,93-6,97 (m, 1 H), 6,81-6,87 (m, 1 H), 6,43-6,51 (m, 1 H), 4,22-4,29 (m, 1 H), 4,07-4,16 (m, 2 H), 3,92-3,98 (m, 2 H), 3,54-3,63 (m, 2 H), 3,10-3,23 (m, 2 H), 2,61-2,75 (m, 3 H), 1,74-2,19 (m, 8 H), 1,49 (s, 6 H), 1,13-1,22 (m, 3 H).

Пример 16: 2-(4-(2-(4-(7-(6-Циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфеноксиметил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид



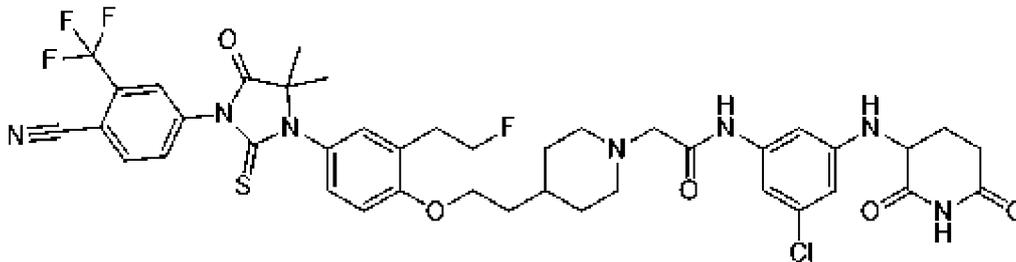
[00306] ***трет*-Бутил 4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфеноксид)этил)пиперидин-1-карбоксилат.** К раствору 5-(5-(3-этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,700 г, 1,57 ммоль, 1,00 экв.) (получен, как описано в данном документе), *трет*-бутил-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (0,431 г, 1,88 ммоль, 1,20 экв.) и трифенилфосфина (0,494 г, 1,88 ммоль, 1,20 экв.) в толуоле (7 мл) добавляли диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (0,380 г, 1,88 ммоль, 0,366 мл, 1,20 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-9,4% EtOAc в петролейном эфире) с получением *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)пиперидин-1-карбоксилата (1,61 г, 1,50 ммоль, 95,4% выход) в виде красного твердого вещества и *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)пиперидин-1-карбоксилата (0,290 г, 0,638 ммоль, 40,9% выход) в виде серого твердого вещества. MS (ESI) m/z 680,3 [M+23]⁺.

[00307] **5-(5-(3-Этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил.** К раствору *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)пиперидин-1-карбоксилата (1,61 г, 1,50 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (3 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (15 мл, 40,12 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали полупрепаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (30-60% ацетонитрила+0,225% муравьиной кислоты в воде в течение 22 минут). Затем собранные фракции концентрировали для удаления большей части ацетонитрила и обрабатывали 1,0 М водным раствором соляной кислоты (5 мл). Продукт был лиофилизирован. 5-(5-(3-Этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорид (0,515 г, 0,858 ммоль, 57,4% выход) был получен в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 558,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,81-8,62 (m, 2H), 7,22-7,09 (m, 3H), 4,10 (t, J=5,9 Гц, 2H), 3,25 (br d, J=12,5 Гц, 2H), 2,93-2,75 (m, 2H), 2,70-2,57 (m, 4H), 2,47-2,37 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,89 (br d, J=13,8 Гц, 2H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 2H), 1,17 (t, J=7,5 Гц, 3H).

[00308] **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-этилфеноксид)этил)пиперидин-1-ил)-N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид.** К раствору 5-(5-(3-этил-

4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила гидрохлорида (0,150 г, 0,252 ммоль, 1,00 экв.) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,101 г, 0,303 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (0,163 г, 1,26 ммоль, 0,220 мл, 5,00 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов, фильтровали и очищали стандартными методами 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-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорида (0,172 г, 0,200 ммоль, выход 79,2%). MS (ESI) m/z 817,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,82 (s, 1H), 10,70-10,50 (m, 1H), 10,06-9,81 (m, 1H), 9,22 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,28-7,11 (m, 3H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (br d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,47 (br d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,27 (br dd, $J=4,7, 11,3$ Гц, 1H), 4,12 (br d, $J=4,5$ Гц, 4H), 3,56 (br s, 2H), 3,32 (br s, 1H), 3,23-3,04 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 5H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 2,05-1,83 (m, 5H), 1,78 (br d, $J=5,7$ Гц, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 2H), 1,24-1,15 (m, 1H).

Пример 17: N-(3-Хлоро-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-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)пиперидин-1-ил)ацетамид гидрохлорид



[00309] **А. 1-(Бензилокси)-4-нитро-2-винилбензол.** К раствору 1-(бензилокси)-2-бromo-4-нитробензола (20,00 г, 64,91 ммоль, 1,00 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксоборолана (12,00 г, 77,89 ммоль, 13,21 мл, 1,20 экв.) в диоксане (200 мл) и воде (20 мл) добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II) дихлорида DCM (5,300 г, 6,490 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат калия (17,94 г, 129,82 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 26 часов в атмосфере азота, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-3% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-(бензилокси)-4-нитро-2-винилбензола (10,00 г, 39,17 ммоль, выход 60,3%) в виде желтого масла. MS (ESI) m/z 256,1 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CH_3OD) δ ppm 8,27 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J=2,8, 9,0$ Гц, 1H), 7,43-7,31 (m, 5H), 7,10 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,99 (dd, $J=11,2, 17,8$ Гц, 1H), 5,84 (dd, $J=0,9, 17,7$ Гц, 1H), 5,35 (dd, $J=0,9, 11,2$ Гц, 1H), 5,17 (s, 2H).

[00310] **2-(2-(Бензилокси)-5-нитрофенил)этанол.** К раствору 1-(бензилокси)-4-нитро-2-винилбензола (8,35 г, 32,7 ммоль, 1,00 экв.) в THF (200 мл) по каплям добавляли комплекс диметилсульфида борана (10 M, 8,18 мл, 2,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20°С в течение 2 ч в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли тетрагидрат пербората натрия (15,10 г, 98,13 ммоль, 3 экв.) при 0 °С, а затем по каплям при 0°С добавляли воду (60 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°С в течение 12 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора тиосульфата натрия (400 мл), и неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (3-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-(2-(бензилокси)-5-нитрофенил)этанола (4,50 г, 16,5 ммоль, выход 50,3%) в виде желтой смолы. MS (ESI) m/z 274,0 [M+1]⁺.

[00311] **1-(Бензилокси)-2-(2-фторэтил)-4-нитробензол.** К раствору 2-(2-(бензилокси)-5-нитрофенил)этанола (4,50 г, 16,5 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (50 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (7,96 г, 49,4 ммоль, 6,53 мл, 3,00 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20°С в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл) и pH доводили до 7-8 добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия, затем экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-5% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-(бензилокси)-2-(2-фторэтил)-4-нитробензола (3,150 г, 11,44 ммоль, выход 69,5%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 276,0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CH₃OD) δ ppm 8,19-8,13 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,21 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,70 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,58 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,15 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,09 (t, J=6,2 Гц, 1H).

[00312] **4-Амино-2-(2-фторэтил)фенол.** К раствору 1-(бензилокси)-2-(2-фторэтил)-4-нитробензола (3,78 г, 13,7 ммоль, 1,00 экв.) в EtOAc (50 мл) добавляли палладий на угле (1,460 г, 1,370 ммоль, 10% чистоты, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 30°С в течение 16 часов в атмосфере водорода (50 фунтов на квадратный дюйм), затем перемешивали при 30°С в течение еще 16 часов в атмосфере водорода (50 psi). Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат обрабатывали палладием на угле (1,460 г, 1,370 ммоль, чистота 10%, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 40°С в течение еще 16 часов в атмосфере водорода (50 фунтов/кв. дюйм), затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в МТВЕ (20 мл) и перемешивали при 20°С в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрованием, получая 4-амино-2-(2-фторэтил)фенол (1,73 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. (ESI) m/z 156.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 МГц, CH₃OD) δ ppm 6,66-6,56 (m, 2H), 6,56-6,48 (m, 1H), 4,60 (t, J=6,9 Гц, 1H), 4,48 (t, J=6,9 Гц, 1H), 2,97-2,86 (m, 2H).

[00313] **2-((3-(2-Фторэтил)-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил.** К раствору 4-амино-2-(2-фторэтил)фенола (1,100 г, 7,090 ммоль, 1,00 экв.) в 2-гидрокси-2-метилпропаннитриле (13,98 г, 164,27 ммоль, 15 мл, 23,20 экв.) добавляли магния сульфат (2,130 г, 17,72 ммоль, 2,50 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, **2-((3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)амино)-2-метилпропаннитрил** (1,500 г, неочищенный), полученный в виде коричневой смолы, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 196,1 [M-26]⁺.

[00314] **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** (1,500 г, 6,750 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (15 мл) добавляли 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (1,080 г, 4,720 ммоль, 0,70 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. После концентрирования при пониженном давлении остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (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. MS (ESI) m/z 452,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CH₃OD) δ ppm 8,16-8,12 (m, 2H), 7,98 (br d, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,07 (dd, J=2,6, 8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,68 (t, J=6,5 Гц, 1H), 4,56 (t, J=6,5 Гц, 1H), 3,09-3,00 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,56-1,50 (m, 1H).

[00315] **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)пиперидин-1-карбоксилат.** К раствору *трет*-бутил-4-(2-бромэтил)пиперидин-1-карбоксилата (0,777 г, 2,66 ммоль, 3,00 экв.) в DMF (4 мл) добавляли йодид натрия (0,398 г, 2,660 ммоль, 3,00 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 0,5 ч карбонат калия (0,367 г, 2,66 ммоль, 3,00 экв.), 18-краун-6 (0,703 г, 2,660 ммоль, 3,00 экв.) и **4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил** (0,400 г, 0,886 ммоль, 1,00 экв.) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов, фильтровали и фильтрат очищали полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (78-98% ацетонитрил в воде+0,225% муравьиной кислоты, более 7,8 минут) с получением *трет*-бутил-4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-

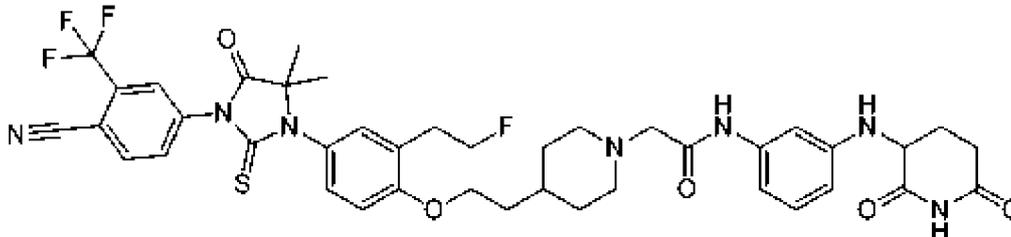
фторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (0,140 г, 0,211 ммоль, выход 23,8%) в виде желтой камеди. MS (ESI) m/z 563,2 [M-99]⁺.

[00316] **4-(3-(3-(2-Фторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорид**. К *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)пиперидин-1-карбоксилату (0,140 г, 0,211 ммоль, 1,00 экв.) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (5,0 мл, 95 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка (0,126 г). Часть 4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,063 г) очищали полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (25-45% ацетонитрил в воде+0,05% хлористоводородная кислота, в течение 10 мин). Затем 0,063 г 4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Очищенный раствор лиофилизировали, получая 4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-гидрохлорид тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,025 г, 0,042 ммоль, выход 19,9%), выделенный в виде желтого твердого вещества. Соединение 4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил гидрохлорид (0,063 г, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 563,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (br s, 1H), 8,57 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 8,39 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,29 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=1,7, 8,1 Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 4,69 (t, J=6,3 Гц, 1H), 4,58 (t, J=6,3 Гц, 1H), 4,10 (br t, J=5,9 Гц, 2H), 3,25 (br d, J=12,7 Гц, 2H), 3,03 (t, J=6,2 Гц, 1H), 2,97 (t, J=6,2 Гц, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,88 (br d, J=14,3 Гц, 2H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,45-1,35 (m, 2H).

[00317] **N-(3-Хлоро-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-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамид гидрохлорид**. К раствору неочищенного 4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорида (0,063 г, 0,105 ммоль, 1,00 экв.) и 2-хлор-N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,042 г, 0,126 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (0,054 г, 0,421 ммоль, 0,073 мл, 4,00 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч, затем фильтровали. Фильтрат очищали стандартными методами, чтобы получить N-(3-хлоро-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-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамид гидрохлорид (0,055 г, 0,061 ммоль, 57,7% выход). MS (ESI) m/z 856,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,82-10,77 (m, 1H), 10,73 (s, 1H), 10,00-9,75 (m, 1H), 8,39 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,29 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,07

(dd, $J=1,5, 8,3$ Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,71 (t, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,59 (t, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,33 (br dd, $J=4,8, 11,6$ Гц, 1H), 4,25-4,08 (m, 4H), 3,53 (br d, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,32 (br s, 1H), 3,18-2,95 (m, 4H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,98-1,73 (m, 6H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).

Пример 18: 2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид



[00318] **1-((3-(2-Фторэтил)-4-гидроксифенил)амино)циклобутанкарбонитрил.** К раствору 4-амино-2-(2-фторэтил)фенола (1,00 г, 6,44 ммоль, 1,00 экв.) (полученного, как описано в данном документе) и циклобутанона (0,542 г, 7,73 ммоль, 0,578 мл, 1,20 экв.) в THF (20 мл) добавляли триметилсилилцианид (0,767 г, 7,73 ммоль, 0,968 мл, 1,20 экв.) и трифлат скандия (0,634 г, 1,29 ммоль, 0,20 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере азота, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (6-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1-((3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)амино)циклобутанкарбонитрила (0,950 г, 4,06 ммоль, выход 62,9%) в виде желтой камеди. MS (ESI) m/z 235,1 $[M+1]^+$.

[00319] **5-(5-(3-(2-Фторэтил)-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил.** К раствору 1-((3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)амино)циклобутанкарбонитрила (0,400 г, 1,71 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (5 мл) добавляли 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинитрил (0,391 г, 1,71 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа, затем обрабатывали 4,0 М раствором HCl в MeOH (2,13 мл, 5 экв.) и перемешивали при 70°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в воде (40 мл) и pH доводили до 7-8 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Материал экстрагировали EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 5-(5-(3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,720 г, 1,55 ммоль, выход 90,8%) в виде желтой камеди. MS (ESI) m/z 465,1 $[M+1]^+$.

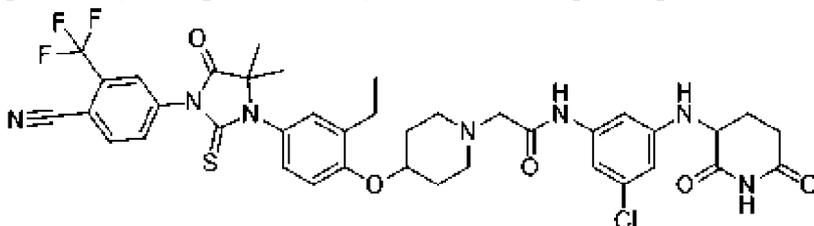
[00320] ***трет*-Бутил 4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.** Смесь 4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,300 г, 0,664 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат (0,198 г, 0,863 ммоль, 1,30 экв.) and трифенилфосфин (0,261 г, 0,996 ммоль, 1,50 экв.) в THF (3 мл) концентрировали при пониженном давлении, затем растворяли в THF (3 мл) в азоте и охлаждали до 0 °С. Добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,201 г, 0,996 ммоль, 0,193 мл, 1,5 экв.). Раствор перемешивали при 50°С в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл × 3), и объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл × 3), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-60% 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-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (0,320 г, 0,448 ммоль, 67,4% выход) в виде коричневого масла. MS (ESI) m/z 563,2 [M-100+1]⁺.

[00321] **4-(3-(3-(2-Фторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** Смесь *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)пиперидин-1-карбоксилата (0,300 г, 0,452 ммоль, 1,00 экв.) в 4,0 М растворе HCl в EtOAc (3,4 мл, 30 экв.) перемешивали при 25°С в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли EtOAc (100 мл). pH раствора довели до 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Раствор промывали рассолом (30 мл × 3), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле (9% MeOH в DCM) с получением 4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,100 г, 0,177 ммоль, выход 39,1%) в виде светло-желтого масла. MS (ESI) m/z 563,1 [M+1]⁺.

[00322] **2-(4-(2-(4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид.** ТК смеси 4-(3-(3-(2-фторэтил)-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,080 г, 0,142 ммоль, 1,00 экв.) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,041 г, 0,140 ммоль, 0,98 экв.) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0,051 г, 0,400 ммоль, 0,069 мл, 2,82 экв.) и раствор перемешивали при 50°С в течение 10 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали стандартными методами, получая 2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-

ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид (0,064 г, 0,073 ммоль, 52,0% выход). MS (ESI) m/z 822,1 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,70-10,50 (m, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,39 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,29 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,08 (dd, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,71 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,59 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=4,8, 11,6$ Гц, 1H), 3,54 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,20-3,08 (m, 2H), 3,05 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,99 (bt, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 4H), 1,77 (s, 3H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 6H).

Пример 19: N-(3-Хлоро-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пиперидин-1-ил)ацетамид гидрохлорид



[00323] **трет-Бутил 4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пиперидин-1-карбоксилат**. Смесь 4-[3-(3-этил-4-гидрокси-фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрила (0,832 г, 1,92 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (13,5 мл, 0,141 молярный), трет-бутил 4-(метилсульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (1,29 г, 4,61 ммоль, 2,40 экв.), и карбонат цезия (0,943 г, 2,88 ммоль, 1,50 экв.) нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили водой и разбавляли EtOAc, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-100% EtOAc/гексаны). Фракции концентрировали, и остаток растирали с DCM и гексанами, получая смесь трет-бутил-4-[4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-этилфенокси]пиперидин-1-карбоксилата (1,19 г, 1,930 ммоль, выход 100%) и соответствующий побочный продукт гидантоин в виде твердого вещества бежевого цвета. MS (ESI) m/z 637,7 $[M+Na]^+$.

[00324] **4-(3-(3-Этил-4-(пиперидин-4-илокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил дигидрохлорид**. Суспензию трет-бутил 4-[4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]пиперидин-1-карбоксилата (1,19 г, 1,93 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (8,53 мл, 0,226 молярный) обрабатывали 4,0 М раствором HCl в диоксане (7,23 мл, 28,92 ммоль, 15 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали с получением 4-[3-[3-этил-4-(4-пиперидилокси)фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-

(трифторметил)бензонитрила дигидрохлорид (1,15 г, 1,95 ммоль, выход 101%) в виде кремового твердого вещества. MS (ESI) m/z 516,0 $[M+H]^+$.

[00325]

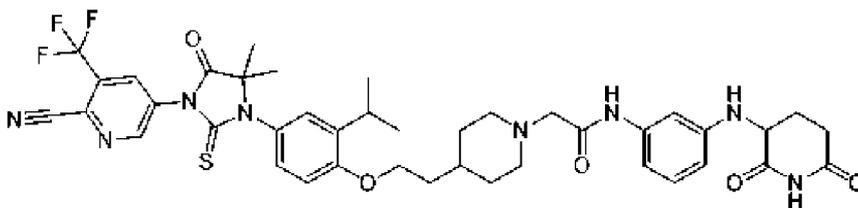
2-Хлор-N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.

3-((3-Амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-дион (3,74 г, 14,74 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлоруксусную кислоту (1,06 мл, 17,7 ммоль, 1,20 экв.) (полученную, как описано в данном документе), НАТУ (8,41 г, 22,11 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (7,72 мл, 44,2 ммоль, 3,00 экв.) объединяли в DMF (42,1 мл, 0,350 моль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 10 мин реакционную смесь распределяли между EtOAc и рассолом. Органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем (50-100% EtOAc в гексане) с получением зеленого маслянистого вещества, которое растирали в DCM и гексане. После удаления растворителей при пониженном давлении и дальнейшей сушки в высоком вакууме 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. MS (ESI) m/z 330,0 $[M]^+$; 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 6,92 (t, 1H, $J=1,7$ Гц), 6,82 (t, 1H, $J=1,8$ Гц), 6,47 (t, 1H, $J=1,9$ Гц), 6,32 (d, 1H, $J=8,1$ Гц), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,7-2,8 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 1H), 1,90 (dq, 1H, $J=4,7, 12,4$ Гц).

[00326]

N-(3-Хлоро-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-(4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-ил)ацетамид гидрохлорид. 2-Хлоро-N-[3-хлоро-5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетамид (0,126 г, 0,38 ммоль, 1,50 экв.) добавляли к перемешиваемой смеси 4-[3-[3-этил-4-(4-пиперидилокси)фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил дигидрохлорида (0,150 г, 0,25 ммоль, 1,00 экв.), йодида натрия (0,058 г, 0,38 ммоль, 1,50 экв.), DMF (2,12 мл, 0,120 моль) и DIEA (0,22 мл, 1,27 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60 °C, а затем раствор фильтровали и очищали стандартными методами с получением N-[3-хлоро-5-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]-2-[4-[4-[3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этилфеноксипиперидин-1-ил]ацетамид гидрохлорида (0,067 г, 0,08 ммоль, 30% выход). MS (ESI) m/z 810,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,82 (s, 1H), 10,6-10,7 (m, 1H), 10,1-10,3 (m, 1H), 8,39 (d, 1H, $J=8,2$ Гц), 8,29 (d, 1H, $J=1,7$ Гц), 8,07 (dd, 1H, $J=1,6, 8,2$ Гц), 7,16 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,52 (t, 1H, $J=1,8$ Гц), 4,6-4,9 (m, 1H), 4,33 (dd, 1H, $J=4,9, 11,5$ Гц), 4,21 (br d, 2H, $J=14,4$ Гц), 3,63 (br d, 1H, $J=12,1$ Гц), 3,3-3,4 (m, 4H), 2,6-2,8 (m, 4H), 1,9-2,3 (m, 6H), 1,49 (s, 6H), 1,19 (td, 3H, $J=7,4, 14,4$ Гц).

Пример 20: 2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфеноксипиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.



[00327] **трет-Бутил 4-(2-(2-бromo-4-нитрофенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.** К смеси 2-бром-4-нитрофенола (10,00 г, 45,87 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (10,52 г, 45,87 ммоль, 1,00 экв.), трифенилфосфина (14,44 г, 55,04 ммоль, 1,20 экв.) и THF (50 мл) добавляли (Е)-диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (11,13 г, 55,04 ммоль, 10,70 мл, 1,20 экв.) по каплям в атмосфере азота при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 10 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали полупрепаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (50-80% ацетонитрила в воде+0,1% TFA) с получением трет-бутил 4-(2-(2-бromo-4-нитрофенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (14,6 г, 33,9 ммоль, 73,9% выход) как желтого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (d, J=2,4 Гц, 1 Н), 8,19 (dd, J=9,2, 2,8 Гц, 1 Н), 6,93 (d, J=9,2 Гц, 1 Н), 4,18 (t, J=6,0 Гц, 2Н), 4,12 (q, J=7,2 Гц, 2Н), 2,73 (t, J=12,4 Гц, 2Н), 1,85 (q, J=6,0 Гц, 2Н), 1,79-1,73 (m, 3Н), 1,46 (s, 9Н), 1,24-1,16 (m, 2Н).

[00328] **трет-Бутил 4-(2-(4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.** Смесь трет-бутил 4-(2-(2-бromo-4-нитрофенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 6,99 ммоль, 1,00 экв.), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолана (2,350 г, 13,98 ммоль, 2,00 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлоропалладиума(II) (0,256 г, 0,349 ммоль, 0,05 экв.), фосфата калия (4,45 г, 20,96 ммоль, 3,00 экв.), диоксан (30 мл) и воду (15 мл) перемешивали при 90°С в атмосфере азота в течение 12 часов, затем разбавляли рассолом (50 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-(2-(4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (2,39 г, 6,12 ммоль, 87,6% выход) в виде желтого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,15 (dd, J=8,80, 2,80 Гц, 1Н), 8,09 (d, J=1,20 Гц, 1Н), 6,90 (d, J=8,80 Гц, 1Н), 5,23 (t, J=1,20 Гц, 1Н), 5,14 (d, J=0,80 Гц, 1Н), 4,15-4,10 (m, 4Н), 2,70 (t, J=12,00 Гц, 2Н), 2,11 (s, 3Н), 1,81 (q, J=6,40 Гц, 2Н), 1,73-1,68 (m, 3Н), 1,46 (s, 9Н), 1,30-1,23 (m, 1Н), 1,21-1,15 (m, 2Н).

[00329] **трет-Бутил 4-(2-(4-амино-2-изопропилфенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.** Смесь трет-бутил-4-(2-(4-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)фенокси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (2,39 г, 6,12 ммоль, 1,00 экв.), палладия на активированном угле (0,500 г, чистота 10%) и MeOH (30 мл) перемешивали при 30°С в атмосфере водорода (50 psi) в течение 24 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали, получая трет-бутил 4-(2-(4-амино-2-

изопропилфеноксид)этил)пиперидин-1-карбоксилат (2,05 г, 5,66 ммоль, 92,4% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 6,67 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,49 (dd, $J=8,4$, 2,8 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,93 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,48-3,08 (m, 3H), 2,70 (t, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,73-1,68 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,18 (d, $J=6,4$ Гц, 8H).

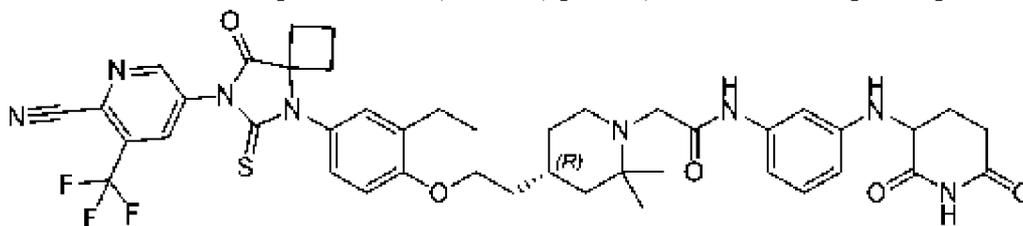
[00330] ***трет*-Бутил 4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-изопропилфеноксид)этил)пиперидин-1-карбоксилат.** Смесь *трет*-бутил 4-(2-(4-амино-2-изопропилфеноксид)этил)пиперидин-1-карбоксилата (2,39 г, 6,12 ммоль, 1,00 экв.), 2-гидрокси-2-метилпропаннитрила (1,860 г, 21,90 ммоль, 2 мл, 7,94 экв.) и сульфата магния (0,830 г, 6,90 ммоль, 2,50 экв.) перемешивали при 60°C в течение 12 часов. К смеси добавляли воду (10 мл) и EtOAc (10 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (10 мл \times 4), сушили, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-изопропилфеноксид)этил)пиперидин-1-карбоксилата (1,30 г, неочищенный) в виде коричневого масла. MS (ESI) m/z 403,2 [$M+1-27$] $^+$.

[00331] **5-(3-(3-Изопропил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорид.** К раствору *трет*-бутил-4-(2-(4-((2-цианопропан-2-ил)амино)-2-изопропилфеноксид)этил)пиперидин-1-карбоксилата (0,500 г, 1,16 ммоль, 1,00 экв.) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,266 г, 1,16 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (5 мл), перемешиваемому при 25°C в течение 1 ч, добавляли 4,0 М раствор HCl в MeOH (1,45 мл, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали полупрепаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (30-60% ацетонитрила в воде+0,05% HCl, 25 мин) с получением 5-(3-(3-изопропил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорида (0,342 г, 0,574 ммоль, выход 49,5%) в виде желтого масла. MS (ESI) m/z 560,2 [$M+1$] $^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,10 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,37 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,93 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,07 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,22 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 5H), 1,59 (s, 6H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,24-1,22 (m, 6H).

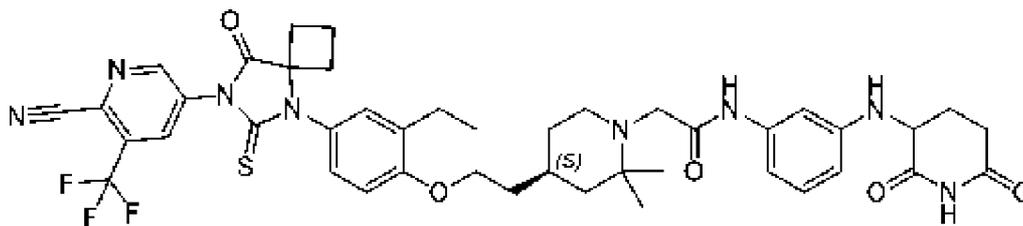
[00332] **2-(4-(2-(4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфеноксид)этил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида гидрохлорид.** Смесь 5-(3-(3-изопропил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорида (0,245 г, 0,411 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,129 г, 0,390 ммоль, 0,95 экв.), DIEA (0,170 г, 1,310 ммоль, 3,2 экв.) и ДМФ (1,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 10 ч, затем фильтровали. Фильтрат очищали стандартными методами, чтобы получить 2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-изопропилфеноксид)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-

ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид (0,177 г, 0,199 ммоль, 48,6% выход). MS (ESI) m/z 819,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,82 (s, 1H), 10,51-10,47 (m, 1H), 9,81-9,76 (m, 1H), 9,25 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,83 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,17-7,10 (m, 3H), 7,05 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,46 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=11,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,22-4,09 (m, 4H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,98-1,74 (m, 6H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,19 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 21 и 22: 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)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид и 2-((S)-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-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид



и



[00333] **Этил 2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-илиден)ацетат.** К раствору гидрида натрия (0,885 г, 22,130 ммоль, чистота 60%, 1,30 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетат (4,20 г, 18,73 ммоль, 1,01 экв.) по каплям при 0 °С. Через 10 минут по каплям добавляли раствор 1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-она (3,70 г, 17,0 ммоль, 1,00 экв.) в THF (20 мл), перемешивание продолжали при 20°С в течение 1 часа. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (50 мл), и продукт экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-1% EtOAc в петролейном эфире) с получением этил 2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-илиден)ацетата (3,99 г, 13,9 ммоль, 81,5% выход) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ ppm 7,37 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,31 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,23 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 3H), 1,16-1,13 (m, 6H).

[00334] **Метил 2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-ил)ацетат.** К раствору этил 2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-илиден)ацетата (2,00 г, 6,96 ммоль, 1,99 экв.) в MeOH (70 мл) порциями добавляли магниевую стружку (6,77 г, 278,36 ммоль, 40 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Температуру понижали до 0°C перед добавлением концентрированной HCl с образованием прозрачного раствора. К раствору добавляли бикарбонат натрия, чтобы довести pH до 8. Щелочной раствор экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-3% EtOAc в петролейном эфире) с получением метил 2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-ил)ацетата (1,40 г, 5,08 ммоль, 73,0% выход) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,35-7,27 (m, 4H), 7,21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,05 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,96 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,26 (td, J=12,4, 2,8 Гц, 1H), 2,19 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,53-1,48 (m, 1H), 1,29-1,26 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,11 (qd, J=12,8, 4,8 Гц, 1H), 1,05 (s, 3H).

[00335] **2-(1-Бензил-2,2-диметилпиперидин-4-ил)этанол**. К раствору метил 2-(1-бензил-2,2-диметил-4-пиперидил)ацетата (1,120 г, 4,070 ммоль, 100 экв.) в THF (25 мл) добавляли алюмогидрид лития (0,232 г, 6,10 ммоль, 1,50 экв.) порциями при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем разбавляли THF (20 мл), обрабатывали сульфатом натрия (15 г) и охлаждали до 0 °С. К перемешиваемой смеси по каплям добавляли воду (3 мл) и смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 часа. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-ил)этанола (0,990 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,36-7,27 (m, 4H), 7,21 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,06 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,68 (t, J=6,8 Гц, 1H), 2,96 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,23 (td, J=12,4, 2,8 Гц, 1H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 3H), 1,28-1,20 (m, 4H), 1,12-1,03 (m, 4H).

[00336] **Хиральное разделение энантиомеров (S)-2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-ил)этанола и (R)-2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-ил)этанола**. Энантиомеры 2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-ил)EtOH (0,980 г, 3,960 ммоль, 1,00 экв.) разделяли с помощью хиральной SFC (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: 0,1% водный раствор аммиака в 2-пропанол; В= 30%, 2,5 мин) с получением энантиомера 1 2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-ил)EtOH (0,421 г, 1,62 ммоль, выход 40,8%, t_{R1}=1,192 мин, ee=99,3%) и энантиомера 2 2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-ил)EtOH (0,463 г, 1,76 ммоль, выход 44,3%, t_{R2}=1,338 мин, ee=99,0%, 93,8% чистота) в виде желтого масла.

[00337] **Энантиомер 1**: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,36-7,27 (m, 4H), 7,21 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,06 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,68 (t, J=6,8 Гц, 1H), 2,96 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,23 (td, J=12,4, 2,8 Гц, 1H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 3H), 1,28-1,20 (m, 4H), 1,12-1,03 (m, 4H).

[00338] **Энантиомер 2**: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,36-7,27 (m, 4H), 7,21 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,06 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,68 (t, J=6,8 Гц, 1H), 2,96 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,56-

2,52 (m, 1H), 2,23 (td, J=12,4, 2,8 Гц, 1H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 3H), 1,28-1,20 (m, 4H), 1,12-1,03 (m, 4H).

[00339] Выделение (R) и (S) не было выполнено. Каждый энантиомер использовали отдельно на этапах, описанных ниже.

[00340] **Энантиомер 1 трет-бутил 4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата.** Смесь энантиомера 1 2-(1-бензил-2,2-диметил-4-пиперидил)этанола (0,420 г, 1,70 ммоль, 1,00 экв.), Woc_2O (0,741 г, 3,40 ммоль, 2,00 экв.), гидроксида палладия на активированном угле (0,150 г, чистота 10%) и MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в атмосфере водорода (50 psi) в течение 12 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением энантиомера 1 трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,202 г, 0,785 ммоль, выход 46,2%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,78-3,68 (m, 3H), 3,14-3,08 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,49-1,46 (m, 15H), 1,34-1,24 (m, 5H), 1,17-1,08 (m, 1H).

[00341] **Энантиомер 1 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-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата.** К раствору энантиомера 1 трет-бутил 4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,170 г, 0,661 ммоль, 1,00 экв.), 5-(5-(3-этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,324 г, 0,726 ммоль, 1,10 экв.) (полученный, как описано в данном документе) в THF (1 мл) добавляли трифенилфосфин (0,260 г, 0,991 ммоль, 1,50 экв.) с последующим добавлением (E) - диизопропилдiazен-1,2-дикарбоксилата (0,200 г, 0,991 ммоль, 1,50 экв) по каплям при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 10 ч. Летучие растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-8% этилацетата в петролейном эфире) с получением энантиомера 1 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-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,180 г, 0,262 ммоль, 39,7% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,11 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,99 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,08 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,81 (dt, J=13,6, 5,2 Гц, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,74-2,56 (m, 6H), 2,30-2,16 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,78 (q, J=6,0 Гц, 2H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (s, 1H), 1,26-1,22 (m, 5H).

[00342] **Энантиомер 1 5-(5-(4-(2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорида.** К раствору энантиомера 1 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-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,180 г, 0,262 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (1 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане

(0,33 мл, 5,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (37-57% ацетонитрила в воде+0,05% HCl). Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении до суспензии. Суспензию сушили вымораживанием, чтобы получить энантиомер 1 5-(5-(4-(2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорида (0,067 г, 0,108 ммоль, 41,1% выход) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 586,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,21 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,89-8,48 (m, 3H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 4,11 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 4H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 3H), 1,81-1,66 (m, 3H), 1,55-1,53 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 8H), 1,18 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

[00343] **Диастереомер 1 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-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида.** Смесь энантиомера 1 5-(5-(4-(2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорида (0,254 г, 0,434 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлоро-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид (0,144 г, 0,434 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (0,196 г, 1,52 ммоль, 0,264 мл, 3,50 экв.) и DMF (3,5 мл) перемешивали при 70°C в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали стандартными методами, получая диастереомер 1 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-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,191 г, 0,216 ммоль, 49,8% выход). MS (ESI) m/z 845,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,37-9,35 (m, 1H), 9,21 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,21-7,14 (m, 3H), 7,13-7,04 (m, 1H), 6,95 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,46 (dd, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,06-5,98 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 4,11 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,79 (dd, $J=14,8, 7,6$ Гц, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 6H), 2,45-2,42 (m, 3H), 2,08-2,06 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 4H), 1,83 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,81-1,57 (m, 5H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,18 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

[00344] **Энантиомер 2 трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата.** Смесь энантиомера 2 2-(1-бензил-2,2-диметилпиперидин-4-ил)EtOH (0,460 г, 1,860 ммоль, 1 экв.), Woc_2O (0,812 г, 3,720 ммоль, 2 экв.), гидроксида палладия (0,150 г, чистота 10%) и MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в атмосфере водорода (50 psi) в течение 12 часов. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением энантиомера 2 трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,295 г, 1,15 ммоль, выход 61,6%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 3,78-3,68 (m,

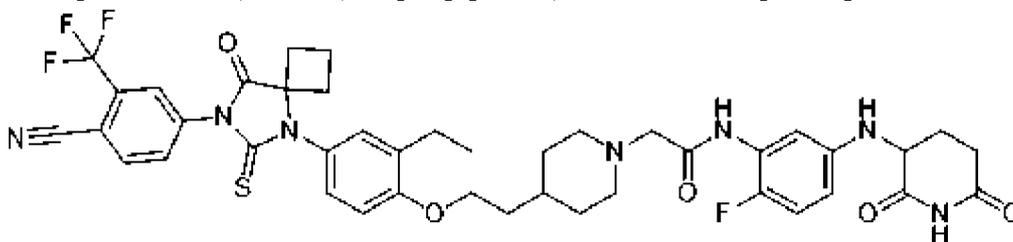
3H), 3,14-3,08 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 15H), 1,34-1,26 (m, 5H), 1,17-1,08 (m, 1H).

[00345] **Энантиомер 2 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-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата.** К раствору энантиомера 2 трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,288 г, 1,12 ммоль, 1,00 экв.), 5-(5-(3-этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,500 г, 1,12 ммоль, 1,00 экв.) (полученного, как описано в данном документе) в THF (3 мл) добавляли трифенилфосфин (0,440 г, 1,68 ммоль, 1,50 экв.) с последующим добавлением (Е)-диизопропилдiazен-1,2-дикарбоксилата (0,339 г, 1,680 ммоль, 1,50 экв.) по каплям при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 60°С в течение 10 ч, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (60-90% ацетонитрила в воде+0,05% HCl, 40 мин) с получением энантиомера 2 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-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,504 г, 0,735 ммоль, 65,6% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,11 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,08 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,81 (dt, J=13,6, 5,2 Гц, 1H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,74-2,56 (m, 6H), 2,29-2,17 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,78 (q, J=6,0 Гц, 2H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,58-1,53 (m, 4H), 1,47-1,36 (m, 10H), 1,31 (s, 1H), 1,27-1,25 (m, 3H).

[00346] **Энантиомер 2 5-(5-(4-(2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил гидрохлорида.** К раствору энантиомера 2 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-этилфенокси)этил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,500 г, 0,729 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (3 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (0,91 мл, 5,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с EtOAc (5 мл) с образованием белой суспензии. Суспензию собирали фильтрованием и промывали (EtOAc (5 мл × 2). Собранное твердое вещество суспендировали в ацетонитриле (10 мл), суспензию концентрировали и сушили при пониженном давлении с получением энантиомера 2 5-(5-(4-(2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила гидрохлорида (0,402 г, 0,637 ммоль, выход 87,4%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 586,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,95-8,75 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 2H), 4,10 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 4H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 8H), 1,17 (t, J=7,6 Гц, 3H).

[00347] **Диастереомер 2 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-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорид.** Смесь энантиомера 2 5-(5-(4-(2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)этоксид)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил гидрохлорида (0,200 г, 0,321 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлоро-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,107 г, 0,321 ммоль, 1 экв.), DIEA (0,145 г, 1,130 ммоль, 3,50 экв.) и DMF (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 72 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали стандартными методами с получением диастереомера 2 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-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид гидрохлорида (0,093 г, 0,105 ммоль, выход 32,5%). MS (ESI) m/z 845,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,37 (br, 1H), 9,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,76 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,21-7,13 (m, 3H), 7,05 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,36 (d, J=15,6 Гц, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 4,10 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=15,2, 8,0 Гц, 1H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,77-2,62 (m, 6H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,11-1,90 (m, 5H), 1,83 (d, J=8,0 Гц, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,18 (t, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 23: 2-(4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид гидрохлорид



[00348] **2-Этил-4-((1-изоцианоциклобутил)амино)фенол.** К раствору 4-амино-2-этилфенола (8,600 г, 62,69 ммоль, 1 экв.) и циклобутанона (6,590 г, 94,04 ммоль, 7,03 мл, 1,50 экв.) (полученного, как описано в данном документе) в THF (100 мл) добавляли триметилсилилцианид (15,55 г, 156,7 ммоль, 19,61 мл, 2,50 экв.) и трифторметансульфонат скандия (III) (3,09 г, 6,27 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические фазы сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (3-25% EtOAc в петролейном эфире), затем полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (20-50% ацетонитрила+0,225% муравьиной кислоты в воде, 32 мин). Выбранную фракцию концентрировали для удаления большей части ацетонитрила, и полученную суспензию обрабатывали разбавленной HCl и лиофилизировали с

получением 2-этил-4-((1-изоцианоциклобутил)амино)фенола (2,050 г, 9,480 ммоль, выход 15,1%) в виде твердого вещества коричневого цвета. MS (ESI+) m/z 217,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,51 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=2,8, 8,4 Гц, 1H), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,60 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,25-2,14 (m, 2H), 1,23 (t, J=7,5 Гц, 3H).

[00349]

4-(5-(3-Этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. Раствор 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (0,850 г, 3,730 ммоль, 1,30 экв.) и 2-этил-4-((1-изоцианоциклобутил)амино)фенола (0,620 г, 2,87 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа, затем обрабатывали 4,0 М раствором HCl в MeOH (10 мл, 13,95 экв.) и перемешивали при 70°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали под вакуумом для удаления MeOH, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл × 2), сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (5-15% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-(5-(3-этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,200 г, 0,449 ммоль, выход 15,7%) в виде коричневого масла. MS (ESI) m/z 468,0 [M+Na]⁺.

[00350]

трет-Бутил 4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-карбоксилат. Смесь 4-(5-(3-этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,200 г, 0,449 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (0,103 г, 0,449 ммоль, 0 экв.) и трифенилфосфина (0,236 г, 0,898 ммоль, 2,0 экв.) в THF (2 мл) обрабатывали диизопропилазодикарбоксилатом (0,182 г, 0,898 ммоль, 0,17 мл, 2,00 экв.) при 0 °C, и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (3-25% EtOAc в петролейном эфире) с получением продукта, трет-бутил-4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-карбоксилата (0,230 г, 0,413 ммоль, выход 92,0%) в виде твердого вещества коричневого цвета. MS (ESI) m/z 679,3 [M+1]⁺.

[00351]

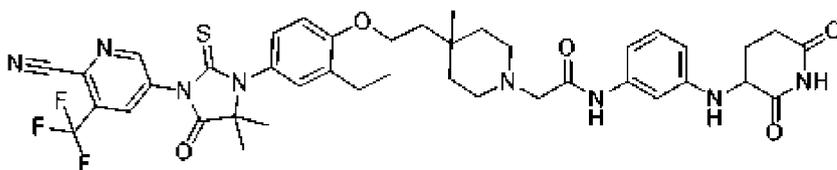
4-(5-(3-Этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору трет-бутил-4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-карбоксилата (0,230 г, 0,350 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (5 мл, 57,11 экв.) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(5-(3-этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила гидрохлорида (0,205 г,

0,346 ммоль, выход 98,7%) в виде желтого масла и используется на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 557,3 [M+1]⁺.

[00352] **2-Хлор-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид.** К раствору 2-хлоруксусной кислоты (0,478 г, 5,060 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (1,920 г, 5,060 ммоль, 1,20 экв.) одной порцией при 25°C в атмосфере азота, и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. К этому раствору добавляли 3-((3-амино-4-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион (1,00 г, 4,22 ммоль, 1,00 экв.) (полученный, как описано в данном документе) и DIEA (1,63 г, 12,6 ммоль, 2,2 мл, 3,00 экв.) и перемешивание продолжали при 25°C в течение 1 часа. Один основной пик с желаемой массой был показан на LCMS. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 4). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (30-45% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2-хлор-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамида (0,510 г, 1,53 ммоль, выход 36,3%) в виде твердого вещества коричневого цвета. MS (ESI) m/z 314,1 [M+1]⁺.

[00353] **2-(4-(2-(4-(7-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид гидрохлорид.** К раствору 4-(5-(3-этил-4-(2-(пиперидин-4-ил)этоксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-7-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил соляной кислоты (0,200 г, 0,337 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (3 мл) добавляли 2-хлор-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид (0,106 мг, 0,337 ммоль, 1 экв.) и DIEA (0,131 г, 1,01 ммоль, 0,18 мл, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч, охлаждали до комнатной температуры и доводили pH до 6 с помощью муравьиной кислоты. Смесь очищали стандартными методами, получая 2-(4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамида гидрохлорид (0,159 г, 0,181 ммоль, выход 53,6%). MS (ESI+) m/z 834,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,78 (s, 1H), 10,52-10,28 (m, 1H), 10,22-9,97 (m, 1H), 8,37 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,25 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,05 (dd, J=1,7, 8,3 Гц, 1H), 7,23-7,10 (m, 4H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,60-6,43 (m, 1H), 4,25 (d, J=6,5 Гц, 1H), 4,18 (d, J=4,0 Гц, 2H), 4,11 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,54 (br d, J=10,9 Гц, 2H), 3,30-3,03 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 4H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,18 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 24: 2-[4-[2-[4-[3-[6-Циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]этил]-4-метил-1-пиперидил]-N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетамид гидрохлорид



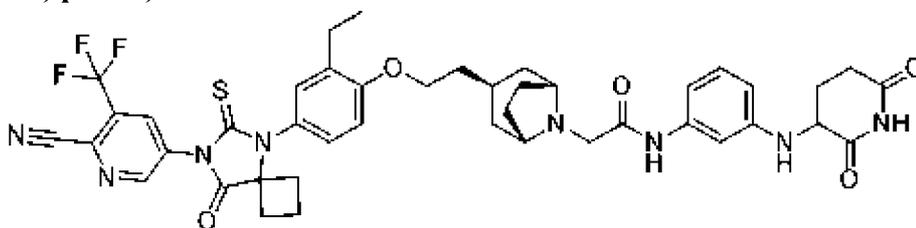
[00354] **трет-Бутил 4-[2-[4-[3-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]этил]-4-метил-пиперидин-1-карбоксилат.** Смесь 5-[3-(3-этил-4-гидроксифенил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,230 г, 0,530 ммоль) (полученного, как описано в данном документе), трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,142 г, 0,580 ммоль), трифенилфосфина (0,208 г, 0,790 ммоль) в THF (2,5 мл) перемешивали при 0°C в течение 15 минут перед добавлением по каплям диизопропилазодикарбоксилата (0,160 г, 0,790 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 45 мин при 0 °С, затем 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили при пониженном давлении. Твердый остаток растворяли в EtOAc и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гексане). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[2-[4-[3-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-этилфенокси]этил]-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,295 г, 0,447 ммоль, выход 84,5%) в виде пенистого оранжевого полутвердого вещества. МС(ИЭР) м/з 560,2 [М-Вос]⁺.

[00355] **5-[3-[3-Этил-4-[2-(4-метил-4-пиперидил)этокси]фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил гидрохлорид.** Трет-Бутил 4-[2-[4-[3-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]этил]-4-метил-пиперидин-1-карбоксилат (0,295 г, 0,450 ммоль) растворяли в 4,0 М растворе HCl в диоксане (2,00 мл, 8,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[3-[3-этил-4-[2-(4-метил-4-пиперидил)этокси]фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила гидрохлорида (0,286 г, 0,480 ммоль, выход 107%) в виде пенистого белого полутвердого вещества. MS (ESI) m/z 560,0 [M+1]⁺.

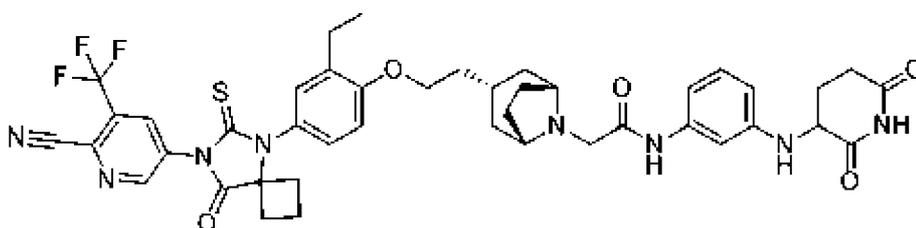
[00356] **2-[4-[2-[4-[3-[6-Циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксо-имидазолидин-1-ил]-2-этил-фенокси]этил]-4-метил-1-пиперидил]-N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетамид гидрохлорид.** Смесь 5-[3-[3-этил-4-[2-(4-метил-4-пиперидил)этокси]фенил]-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила гидрохлорида (0,143 г, 0,240 ммоль), 2-хлор-N-[3-[(2,6-диоксо-3-пиперидил)амино]фенил]ацетамида (0,071 г, 0,240 ммоль), DIEA (0,13 мл, 0,720 ммоль) в DMF (1 мл) нагревали до 60°C в течение 18 часов, затем разбавляли DMSO и очищали стандартными методами с получением 2-[4-[2-[4-[3-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-этилфенокси]этил]-4-метил-1-пиперидил]-N-[3-[(2,6-диоксо-3-

пиперидил)амино]фенил]ацетамида гидрохлорида (0,077 г, 0,086 ммоль, выход 36%). MS (ESI) m/z 819,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,80 (s, 1H), 10,47-10,57 (m, 1H), 9,66-9,97 (m, 1H), 9,25 (d, $J=2,08$ Гц, 1H), 8,82 (d, $J=2,08$ Гц, 1H), 7,09-7,20 (m, 3H), 7,01-7,08 (m, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,85 (br d, $J=7,58$ Гц, 1H), 6,46 (dd, $J=1,59, 8,19$ Гц, 1H), 4,22-4,29 (m, 1H), 4,09-4,21 (m, 4H), 3,20-3,48 (m, 4H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 3H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,85-2,05 (m, 3H), 1,74-1,83 (m, 3H), 1,64 (br d, $J=13,69$ Гц, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,11-1,20 (m, 5H), 1,07 (s, 1H).

Пример 25 и 26: 2-((1R,3r,5S)-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)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид и 2-((1R,3s,5S)-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)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



и



[00357] *трет*-Бутил (1R,5S)-3-(2-гидроксиэтил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат. К раствору, содержащему 2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)EtOH (1,00 г, 6,44 ммоль) в DCM (20 мл), добавляли $W_{O_2}O$ (1,54 г, 7,08 ммоль) и DIEA (2,47 мл, 14,1 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре во флаконе с завинчивающейся крышкой. Через 30 мин раствор распределяли между EtOAc и водой (3X). Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Масло очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-60% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде слегка желтого масла (1,14 г, 4,46 ммоль, выход 69,3%). MS (ESI) m/z 256 $[M+1]^+$.

[00358] *Трет*-бутил (1R,3r,5S)-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)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат. 5-[5-(3-Этил-4-гидроксифенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-диазаспиро[3.4]октан-7-ил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил (0,550 г, 1,23 ммоль), *трет*-бутил-рац-(1R,5S)-3-(2-гидроксиэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-

карбоксилат (0,377 г, 1,47 ммоль) и трифенилфосфин (0,355, 1,35 ммоль) (полученный, как описано в данном документе), объединяли в THF (6,2 мл). К раствору по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,26 мл, 1,35 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды во флаконе с завинчивающейся крышкой. После перемешивания в течение 2 дней раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученное красное масло очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-35% EtOAc в гексане) с получением смеси диастереомеров (0,950 г). Твердое вещество разделяли с помощью хиральной препаративной HPLC с обращенной фазой (95% MeOH в изократической воде, 0,1% TFA, Cosmosil 5PUE, 20×150 мм) с получением диастереомера 1 (0,132 г, 0,193 ммоль, выход 15,7%) и диастереомера 2 (0,428 г, 0,626 ммоль, выход 50,8%). MS (ESI) m/z 628 [M-(t-Бутил)]⁺.

[00359] Выделение хиральных центров не производилось. Каждый диастереомер использовали отдельно на этапах, описанных ниже.

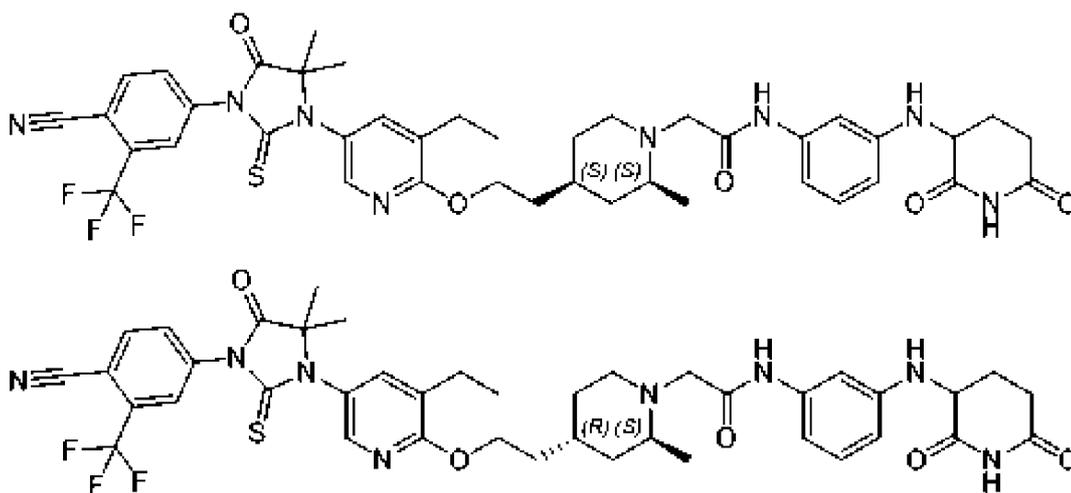
[00360] **Диастереомер 1 5-(5-(4-(2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этоксид)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила гидрохлорид.** К раствору диастереомера 1 *трет*-бутил-3-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфеноксид)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,127 г, 0,185 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 4,0 М раствор HCl в диоксане (1,16 мл, 4,64 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды и через 2 часа концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,126 г, 0,191 ммоль, количественный выход). MS (ИЭР) m/z 584 [M+1]⁺.

[00361] **Диастереомер 1 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-этилфеноксид)этил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.** Смесь диастереомера 1 из 5 5-(5-(4-(2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этоксид)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила гидрохлорида (0,063 г, 0,108 ммоль), 2-хлор-N-[3-((2,6-диоксо-3-пиперидил)амино)фенил]ацетамида (0,033 г, 0,110 ммоль), йодида натрия (0,016 г, 0,108 ммоль) и DIEA (0,055 г, 0,431 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 50 °C. Через 3 часа раствор разбавляли ДМСО и очищали стандартными методами с получением указанного в заголовке соединения (0,034 г, 0,040 ммоль, выход 37%). MS (ESI) m/z 843 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 9,24 (d, J=1,83 Гц, 1 H), 8,82 (d, J=2,20 Гц, 1 H), 7,09-7,15 (m, 3 H), 6,98 (t, J=1,71 Гц, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,45 (t, J=1,90 Гц, 1 H), 6,25 (d, J=7,83 Гц, 1 H), 4,26-4,40 (m, 1 H), 4,08 (br t, J=5,81 Гц, 2 H), 3,25-3,30 (m, 2 H), 3,17 (br s, 2 H), 3,04 (s, 2 H), 2,67 (t, J=1,90 Гц, 2 H), 2,61 (d, J=7,34 Гц, 2 H), 2,52-2,52 (m, 1 H), 2,44 (br d, J=2,93 Гц, 2 H), 2,33 (dt, J=3,67, 1,83 Гц, 2 H), 2,12-2,21 (m, 3 H), 1,91-2,00 (m, 5 H), 1,70 (br d, J=7,83 Гц, 3 H), 1,51 (s, 7 H), 1,22-1,28 (m, 4 H), 1,15 (t, J=7,46 Гц, 4 H), 0,95 (d, J=6,60 Гц, 1 H), 0,81-0,88 (m, 4 H), 0,01-0,01 (m, 3 H), -0,03 - -0,01 (m, 6 H), -0,15 (s, 1 H).

[00362] **Диастереомер 2 5-(5-(4-(2-(8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил гидрохлорида.** Раствор диастереомера 2 трет-бутил-3-(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)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (0,365 г, 0,533 ммоль) в DCM (2,7 мл) обрабатывали 4,0 М раствором HCl в диоксане (3,33 мл, 13,3 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде соли HCl (0,361 г, 0,549 ммоль, количественный выход). MS (ЭИР) m/z 584 [M+1]⁺.

[00363] **Диастереомер 2 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-этилфенокс)этил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида.** Смесь диастереомера 2 5-(5-(4-(2-(8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)этокси)-3-этилфенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-7-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,100 г, 0,171 ммоль), 2-хлоро-N-[3-((2,6-диоксо-3-пиперидил)амино)фенил]ацетамид гидрохлорида (0,053 г, 0,179 ммоль), йодид натрия (0,026 г, 0,171 ммоль) и DIEA (0,119 мл, 0,685 ммоль) в 1,7 мл DMF перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Раствор разбавляли DMSO и очищали стандартными методами с получением указанного в заголовке соединения (0,059 г, 0,070 ммоль, выход 41%). MS (ESI) m/z 843 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,77 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 9,22 (d, J=1,96 Гц, 1 H), 8,76 (d, J=1,83 Гц, 1 H), 7,12-7,21 (m, 3 H), 6,98-7,04 (m, 2 H), 6,79 (dd, J=7,95, 0,98 Гц, 1 H), 5,90 (d, J=7,83 Гц, 1 H), 4,21-4,35 (m, 1 H), 4,10 (br t, J=5,87 Гц, 2 H), 3,25-3,30 (m, 1 H), 3,19 (br s, 2 H), 3,02 (s, 2 H), 2,57-2,68 (m, 6 H), 2,39-2,47 (m, 3 H), 2,33 (s, 1 H), 2,14-2,25 (m, 2 H), 1,97 (br d, J=6,85 Гц, 7 H), 1,85-1,91 (m, 1 H), 1,71 (br d, J=7,95 Гц, 3 H), 1,47 (br d, J=13,57 Гц, 3 H), 1,21-1,31 (m, 5 H), 1,17 (t, J=7,46 Гц, 4 H), 0,95 (d, J=6,72 Гц, 1 H), 0,81-0,89 (m, 3 H), 0,80-0,91 (m, 1 H), 0,01-0,01 (m, 1 H), -0,03 - -0,01 (m, 2 H).

Пример 27: 2-((2S,4S)-4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида и 2-((2S,4R)-4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



[00364] **(S)-трет-Бутил 4-(2-этокси-2-оксоэтилиден)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат.** К раствору гидрида натрия (1,13 г, 28,1 ммоль, 60 мас.%) в THF (50 мл) добавляли этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетат (5,78 г, 25,7 ммоль) по каплям при 0 °С. Холодную смесь перемешивали при 0°С в течение 10 минут, после чего по каплям добавляли раствор (S)-трет-бутил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 23,4 ммоль) в THF (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°С в течение 1 часа. Реакцию гасили добавлением водного раствора хлорида аммония (50 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (0-1% EtOAc/петролейный эфир) с получением (S)-трет-бутил 4-(2-этокси-2-оксоэтилиден)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (5,60 г, 19,7 ммоль, 84,3% выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,52-5,46 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,21-4,00 (m, 3H), 3,67-3,51 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,57-2,44 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,47-1,46 (m, 9H), 1,30-1,24 (m, 3H), 1,16-1,06 (m, 3H).

[00365] **(2S)-трет-Бутил 4-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат.** Смесь (S)-трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксоэтилиден)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (5,19 г, 18,3 ммоль), Pd/C (1,00 г, 10 мас.%) и MeOH (80 мл) перемешивали при 25°С в атмосфере водорода (15 psi) в течение 12 часов. Суспензию фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением (2S)-трет-бутил 4-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (5,50 г, неочищенный) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,15-4,09 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,70-1,68 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,25 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,18-1,13 (m, 3H), 1,09-1,03 (m, 1H).

[00366] **(2S)-трет-Бутил 4-(2-гидроксиэтил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат.** К раствору (2S)-трет-бутил 4-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (5,50 г, 19,2 ммоль) в THF (80 мл) добавляли алюмогидрид лития (0,87 г, 23,1 ммоль) порциями при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25°С в течение 1

ч. К реакционной смеси добавляли THF (50 мл) и сульфат натрия (20 г), а затем колбу помещали на ледяную баню. К перемешиваемой смеси по каплям добавляли воду (2,5 мл) и смесь перемешивали при 30°C в течение 0,5 часа. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить (2S)-*трет*-бутил 4-(2-гидроксиэтил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (4,61 г, 18,9 ммоль, 98,3% выход) как неочищенное бесцветное масло. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,91-3,86 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 7H), 3,08-3,01 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 6H), 1,42-1,40 (m, 9H), 1,31-1,27 (m, 1H), 1,17-1,15 (m, 3H).

[00367] **(2S)-*трет*-Бутил 4-(2-((3-бromo-5-нитропиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат.** К раствору (2S)-*трет*-бутил 4-(2-гидроксиэтил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (4,60 г, 18,9 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) добавляли гидрид натрия (1,13 г, 28,4 ммоль, чистота 60%, 1,5 экв.) при 0 °C. Смесь постепенно нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 часа. К смеси добавляли раствор 3-бром-2-хлор-5-нитропиридина (6,73 г, 28,4 ммоль, 1,5 экв.) в THF (10 мл) по каплям при 25 °C, а затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл × 2), и объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (0-7% EtOAc/петролейный эфир) с получением (2S)-*трет*-бутил-4-(2-((3-бром-5-нитропиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (6,01 г, 12,9 ммоль, выход 68,7%, чистота 96%) в виде желтого масла. MS (ESI) m/z 344,1 [M-100+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,95-9,01 (m, 1H), 8,59-8,64 (m, 1H), 4,30-4,59(m, 3H), 3,86-4,07 (m, 1H), 3,66-3,78 (m, 1H), 3,01-3,16 (m, 1H), 1,68-1,93 (m, 4H), 1,58-1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,33-1,43 (m, 1H), 1,17-1,21 (d, J=6,4 Гц, 1H), 1,11-1,16(d, J=7,2 Гц, 1H).

[00368] **(2S,4S)-*трет*-бутил 4-(2-((3-бromo-5-нитропиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат и (2S,4R)-*трет*-бутил 4-(2-((3-бromo-5-нитропиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат.** Диастереоизомеры (2S)-*трет*-бутил 4-(2-((3-бromo-5-нитропиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (7,29 г, 16,4 ммоль, 1 экв.) были разделены с помощью SFC, а затем дополнительно разделены с помощью хирального SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: 35% MeOH+0,1% аммиака; 3 мин) с получением *трет*-бутил (2S,4S)-4-[2-[(3-бromo-5-нитро-2-пиридил)окси]этил]-2-метил-пиперидин-1-карбоксилата (2,50 г, 5,61 ммоль, 34,2% выход, 99,7% чистота) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,96-9,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,59-8,64 (m, J=2,4 Гц, 1H), 4,50-4,59 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,88-3,98 (m, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,04-3,14 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,24-1,33 (m, 2H), 1,17-1,21 (d, J=6,4 Гц, 1H). *трет*-Бутил (2S,4R)-4-[2-[(3-бromo-5-нитро-2-пиридил)окси]этил]-2-метил-пиперидин-1-карбоксилат (3,600 г, 8,040 ммоль, 48,99% выход, 99,2% чистота) был выделен в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,96-9,03 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,59-8,65 (m, J=2,4 Гц, 1H), 4,35-

4,65 (m, 3H), 3,99 (br s, 1H), 2,74-2,95 (t, J=11,2Гц, 1H), 1,84-1,98 (m, 1H), 1,60-1,84 (m, 4H), 1,33-1,50 (m, 11H), 1,13-1,16 (d, J=7,2 Гц, 1H).

[00369] **(2S,4S)-трет-бутил 2-метил-4-(2-((5-нитро-3-винилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат и (2S,4R)-трет-бутил 2-метил-4-(2-((5-нитро-3-винилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат.** К смеси 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксоболюлан (0,19 г, 1,28 ммоль, 0,37 экв.) в диоксане (20 мл) и воде (10 мл) добавляли (2S,4S)-трет-бутил 4-(2-((3-бромо-5-нитропиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,50 г, 3,37 ммоль, 1 экв.), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,19 г, 0,17 ммоль, 0,05 экв.) и карбонат натрия (1,07 г, 10,1 ммоль, 3 экв.) одной порцией при 25°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Добавляли дополнительно 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксоболюлан (0,52 г, 3,37 ммоль, 1 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов. Остаток выливали в воду (50 мл), водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением (2S,4S)-трет-бутил 2-метил-4-(2-((5-нитро-3-винилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (0,62 г, 1,58 ммоль, 47,0% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88-9,01 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,39-8,53 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,77-6,92 (dd, J=17,6 Гц, J=10,8 Гц, 1H), 5,89-6,05 (d, J=17,6 Гц, 1H), 5,48-5,62 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4,45-4,60 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,85-4,00 (m, 1H), 3,65-3,82 (m, 1H), 3,00-3,19 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H), 1,73-1,90 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,23-1,32 (m, 2H), 1,16-1,21 (d, J=2,4 Гц, 3H).

[00370] Этим же методом был синтезирован (2S,4S)-трет-бутил-2-метил-4-(2-((5-нитро-3-винилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат (0,640 г, 1,630 ммоль, выход 78,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 336,5 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,96 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,46 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=17,6, 11,2 Гц, 1H), 5,98 (d, J=17,6 Гц, 1H), 5,54 (d, J=11,6 Гц, 1H), 4,53 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,30-4,48 (m, 1H), 3,85-4,10 (m, 1H), 2,77-2,94 (m, 1H), 1,81-1,95 (m, 1H), 1,68-1,80 (m, 3H), 1,59-1,66 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,34-1,43 (m, 1H), 1,09-1,17 (m, 4H).

[00371] **(2S,4S)-трет-Бутил 4-(2-((5-амино-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат и (2S,4R)-трет-бутил 4-(2-((5-амино-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат.** К раствору (2S,4S)-трет-бутил 2-метил-4-(2-((5-нитро-3-винилпиридин-2-ил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (0,62 г, 1,58 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли Pd/C (0,15 г, 10% мас.) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували водородом, и смесь перемешивали в атмосфере водорода (50 psi) при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, получая неочищенный (2S,4S)-трет-бутил 4-(2-((5-амино-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,42 г, 1,16 ммоль, 72,9% выход) в виде желтого масла. MS (ESI) m/z 364,6 [M+1]⁺; ¹H

ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46-7,50 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,87-6,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,23-4,28 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,03-3,13 (m, 1H), 2,49-2,57 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 1H), 1,73-1,87 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,07-1,25 (m, 8H).

[00372] Тот же метод, включающий дополнительно 0,96 экв. гидроксида аммония с чистотой 28% и повышенную температуру 45 °С, использовали для образования (2S,4R)-*трет*-бутил-4-(2-((5-амино-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,500 г, 1,380 ммоль, выход 91,3%) в виде светло-желтого масла. MS (ESI) m/z 364,5 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,35-4,55 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 2H), 3,85-4,05 (m, 1H), 3,05-3,60 (m, 2H), 2,75-2,95 (m, 1H), 2,53 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,82-1,96 (m, 1H), 1,63-1,76 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,15-1,20 (m, 3H), 1,00-1,14 (m, 4H).

[00373] (2S,4S)-*трет*-Бутил 4-(2-((3-этил-5-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино) пиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат и (2S,4R)-*трет*-бутил 4-(2-((3-этил-5-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат. Смесь (2S,4S)-*трет*-бутил 4-(2-((5-амино-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,42 г, 1,16 ммоль, 1 экв.), метил 2-бromo-2-метил-пропаноата (1,05 г, 5,78 ммоль, 5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,75 г, 5,78 ммоль, 5 экв.) перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл) и EtOAc (30 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл), и объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением (2S,4S)-*трет*-бутил 4-(2-((3-этил-5-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,42 мг, 0,91 ммоль, выход 78,4%) в виде желтого масла. MS (ESI) m/z 464,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46-7,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,92-6,95 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,22-4,29 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,86-3,96 (m, 1H), 3,66-3,76 (m, 5H), 3,02-3,12 (m, 1H), 2,48-2,56 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 1H), 1,74-1,87 (m, 4H), 1,45-1,49 (m, 14H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,14-1,19 (m, 6H).

[00374] (2S,4R)-*трет*-бутил 4-(2-((3-этил-5-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,141 г, 0,295 ммоль, 44,68% выход, 97% чистота) получали, следуя той же процедуре, с получением коричневого масла. MS (ИЭР) m/z 464,1 [M+1]⁺.

[00375] (2S,4S)-*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)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат и (2S,4R)-*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)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат. Смесь (2S,4S)-*трет*-бутил 4-(2-((3-этил-5-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)пиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,42 г, 0,91 ммоль, 1 экв.), 4-

изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (0,31 г, 1,36 ммоль, 1,5 экв.), TEA (0,27 г, 2,72 ммоль, 378 мкл, 3 экв.) и EtOAc (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 10 часов. LCMS показала, что было обнаружено 40% желаемого продукта, остаток выливали в воду (50 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Остаток очищали полупрепаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (78-100% ацетонитрила в воде+0,225% муравьиной кислоты, 11 мин) с получением (2S,4S)-*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)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,19 г, 0,29 ммоль, 32,6% выход) как бесцветного масла. MS (ESI) m/z 560,4 [M-100+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,89-8,03 (m, 3H), 7,81-7,87 (dd, J=8,4 Гц, J=1,6 Гц, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 4,34-4,44 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,85-3,97 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 2H), 3,04-3,14 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 2H), 1,91-2,03 (m, 1H), 1,69-1,89 (m, 5H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,46 (s, 10H), 1,18-1,30 (m, 9H).

[00376] Та же процедура обеспечивает (2S,4R)-*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)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (0,080 г, 0,112 ммоль, 37,12% выход, 98,9% чистота, муравьиная кислота) в виде желтого масла. MS (ESI) m/z 682,3 [M+Na]⁺.

[00377] **4-(3-(5-Этил-6-(2-((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)этокси)пиридин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил и 4-(3-(5-этил-6-(2-((2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)этокси)пиридин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил.** К смеси (2S,4S)-*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)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,19 г, 0,29 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли хлористый водород/MeOH (4 M, 0,3 мл, 4,17 экв.) одной порцией. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 час. Реакционную смесь концентрировали в *вакууме*, остаток выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл × 3), и объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл × 1), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Соединение 4-(3-(5-этил-6-(2-((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)этокси)пиридин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,13 г, неочищенный) получали в виде желтого масла. MS (ESI) m/z 560,4 [M+1]⁺.

[00378] Более низкая температура 10°C и 8 ч перемешивания требовались для синтеза 4-(3-(5-этил-6-(2-((2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)этокси)пиридин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,067 г, 0,112 ммоль, 99,16% выход, хлористый водород) в виде твердого вещества желтого цвета по той же методике. MS (ИЭР) m/z 560,3 [M+1]⁺.

[00379] **2-((2S,4S)-4-(2-((5-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид** и **2-((2S,4R)-4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид**. К смеси 4-(3-(5-этил-6-(2-((2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил)этокси)пиридин-3-ил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,13 г, 0,23 ммоль, 1 экв.) и 2-хлоро-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,10 г, 0,34 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,09 г, 0,68 ммоль, 3 экв.). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 12 часов. Смесь выливали в воду (30 мл) и перемешивали 10 мин. Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл × 3), и объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл × 5), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в *вакууме*. Остаток очищали стандартными методами, чтобы получить **2-((2S,4S)-4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид** (0,06 г, 0,07 ммоль, 31,1% выход, 98% чистота). MS (ESI) m/z 819,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,36-8,43 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,27-8,32 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,05-8,10 (dd, J=8,0 Гц, J=1,6 Гц, 1H), 7,95-8,05 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,50-7,60 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,93-7,08(m, 2H), 6,75-6,85(d, J=8,4 Гц, 1H), 6,32-6,46 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,80-5,96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,36-4,44 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,21-4,33 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 1H), 2,93-3,01 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,85-2,93 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 4H), 2,35-2,41 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,07-2,12 (m, 1H), 1,58-1,93 (m, 1H), 1,64-1,77 (m, 4H), 1,58 (br s, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,27-1,38 (m, 1H), 1,13-1,21 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,96-1,12 (m, 4H). Тот же синтез, за исключением времени реакции 48 ч, использовали для получения **2-((2S,4R)-4-(2-((5-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-этилпиридин-2-ил)окси)этил)-2-метилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида** (0,045 г, 0,054 ммоль, 48,13% выход, 98,18% чистота) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 819,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,39 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,29 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,81 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,40 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,18 (d, J=16,0 Гц, 1H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 5H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,93-1,70 (m, 5H), 1,58-1,51 (m, 8H), 1,39-1,34 (m, 1H), 1,17 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,00 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Анализы

КЛЕТОЧНЫЕ АНАЛИЗЫ

[00380] **Анализ деградации VCAP AP**. Тестируемые соединения были предварительно введены в 96-луночный планшет Corning CellBind с прозрачным дном (№

по каталогу 3300) с использованием акустического дозатора для получения серии концентраций из 10 точек при разведении 1:3 для каждого соединения. Конечная максимальная концентрация каждого соединения составляла 5 мкМ. DMSO в конечной концентрации 0,1% использовали в качестве контроля. Клетки VCaP, культивируемые в среде DMEM с 8% фетальной бычьей сывороткой (FBS), высевали по 50 тыс. клеток на лунку в объеме 200 мкл в планшете 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 использованием набора PathScan Total Sandwich AR ELISA (Cell Signaling Technology, Cat # 12580). Уровни AP в лунках, обработанных соединением, были нормализованы к уровню контроля DMSO и выражены как процент от контроля (PoC) (y). Четырехпараметрическая логистическая модель (сигмоидальная модель доза-реакция) была использована для определения DC₅₀, и EC₅₀ соединения с использованием следующего уравнения:

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

A=Y_{Min} (самый низкий уровень AP, нормализованный к контролю DMSO в ответ на обработку соединением, как определено с помощью аппроксимации кривой)

B=Y_{Max} (максимальный уровень AP, определяемый аппроксимацией кривой)

C=EC₅₀,

D=угловой коэффициент Хилла

x=концентрация соединения

EC₅₀=концентрация соединения, когда $y = (Y_{Max} - Y_{Min})/2$

DC₅₀=концентрация соединения, когда y=50% контроля DMSO (50% разложения AP)

y=уровень белка AP, приведенный к контролю DMSO

[00381] Самый низкий измеренный уровень AP, нормализованный к контролю DMSO в ответ на обработку соединением, названный значением Y, использовали для характеристики эффективности опосредованного соединением разрушения AP.

[00382] Каждое из соединений пиперидиндиона в Таблице 1 было протестировано в анализе разложения VCaP AP, и было обнаружено, что оно проявляет в нем активность. Было показано, что все соединения в Таблице 1 имеют DC₅₀ < 1 мкМ и Y < 50% от контроля DMSO.

[00383] **Анализ пролиферации раковых клеток предстательной железы.** Клетки VCaP или ENZR высевали из расчета 10 тыс. клеток на лунку в 96-луночные планшеты CellBind (Costar) с использованием среды DMEM+8% FBS. Клетки инкубировали в течение ночи при 37 °C, тестируемое соединение серийно разбавляли и добавляли в лунку. После семидневной инкубации среду для анализа удаляли путем переворачивания и планшет замораживали в течение ночи при -80 °C. Планшеты оттаивали 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 оттаивали до комнатной температуры и в каждую лунку добавляли 100 мкл буфера TNE (NaCl, Tris, EDTA) + краситель Hoescht (1,0 мг/мл, 1:400). Флуоресцентный сигнал измеряли при 460 нм. Все данные были нормализованы как процент от контроля DMSO. Четырехпараметрическая логистическая модель (сигмоидальная модель доза-реакция) была использована для определения значения GI₅₀ соединения с использованием следующего уравнения:

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

A=Y_{Min} (наименьшая жизнеспособность клеток в единицах люминесценции, нормализованная к контролю DMSO в ответ на обработку соединением, определенная с помощью аппроксимации кривой)

B=Y_{Max} (максимальная жизнеспособность клеток, измеренная как единица люминесценции, нормализованная к контролю DMSO, как определено с помощью аппроксимации кривой)

$$C=EC_{50},$$

D=угловой коэффициент Хилла

GI₅₀=концентрация соединения, когда $Y = (Y_{Max} + Y_{t_0})/2$

EC₅₀=концентрация соединения, когда $y = (Y_{Max} - Y_{Min})/2$

IC₅₀=концентрация соединения, когда Y=50% от контроля DMSO.

y=жизнеспособность клеток, измеренная в единицах люминесценции и нормализованная в процентах от контроля DMSO.

t₀=время, когда соединение было добавлено

[00384] Пиперидиндионовые соединения были или будут протестированы в анализе пролиферации клеток рака предстательной железы, и было показано или будет показано, что они обладают активностью в нем.

АНАЛИЗ IN VIVO

[00385] **Анализ деградации AP.** Анализы деградации AP in vivo проводили на мышях NSG, несущих опухоли ксенотрансплантата рака предстательной железы VCaP. Мышей-самцов NSG инокулировали клетками VCaP в боковой области над правой ногой. После инокуляции животных опухолям позволяли вырасти примерно до 500 мм³ перед рандомизацией. Рандомизированным животным вводили тестируемые соединения в составе 20% лабразола, 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 деградации AP. Уровни внутриопухолевого AP измеряли с помощью вестерн-блоттинга. Статистический анализ проводился с использованием одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA).

[00386] Пиперидиндионовые соединения были или будут протестированы в анализе деградации AP in vivo, и было показано или будет показано, что они обладают активностью в нем.

[00387] **Модель ксенотрансплантата рака предстательной железы VCaP.** Исследование ксенотрансплантата проводили на самцах мышей NSG с опухолями ксенотрансплантата рака предстательной железы VCaP. Мышам-самцам NSG подкожно инокулировали клетки VCaP во фланговой области над правой задней ногой. После инокуляции животных опухолям позволяли вырасти примерно до 200 мм³ перед рандомизацией. Во время рандомизации мышей с опухолями VCaP размером от 75 до 250 мм³ были объединены и рандомизированы в различные группы лечения. Тестируемые соединения, приготовленные в 20% лабразоле, 80% 25 мМ цитратном буфере pH 3, вводили в объеме дозы 5 мл/кг. Соединения вводили перорально один раз в день на протяжении всего исследования. Опухоли измеряли дважды в неделю с помощью штангенциркуля, и объем опухолей рассчитывали по формуле $W^2 \times L/2$. Статистический анализ выполняли с использованием одно- или двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

[00388] Пиперидиндионовые соединения были или будут протестированы на модели ксенотрансплантата рака предстательной железы VCaP, и было показано или будет показано, что они эффективны в качестве лечения рака предстательной железы на моделях.

Таблицы активности

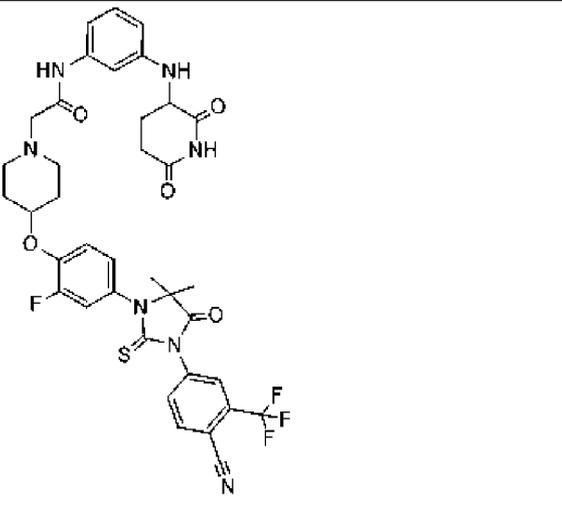
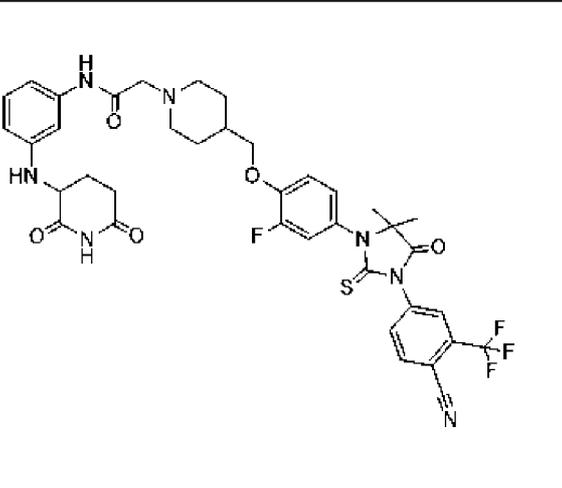
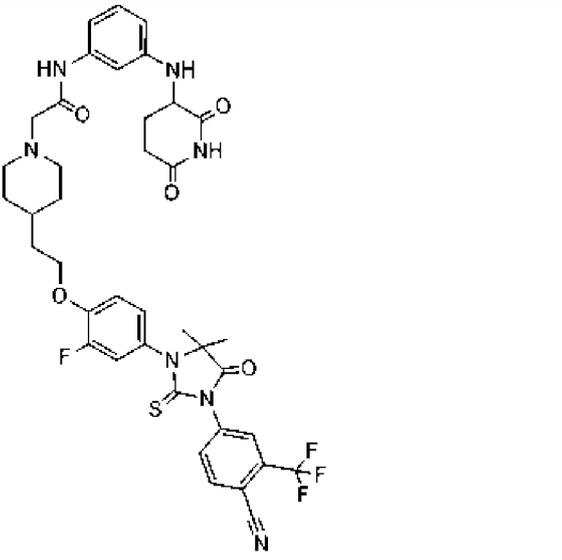
[00389] Каждое из пиперидиндионовых соединений в Таблице 1 было протестировано в одном или нескольких анализах деградации AP, показанных выше, к примеру, анализе деградации VCaP AP, и было обнаружено, что они обладают активностью.

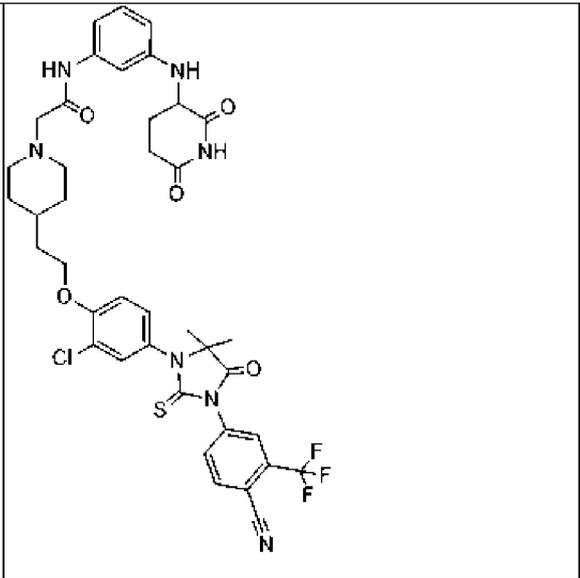
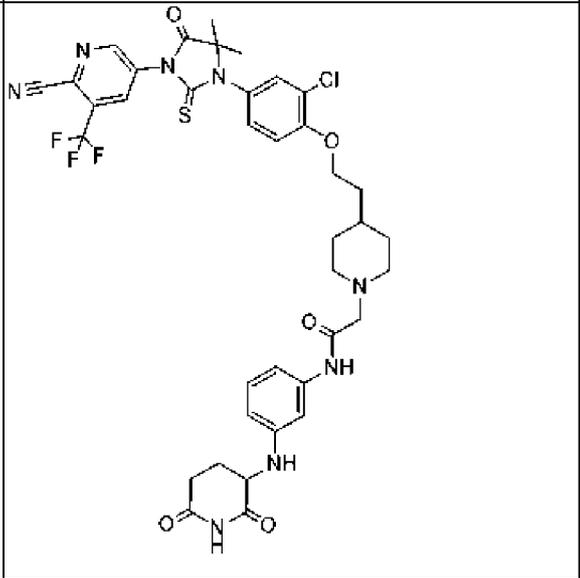
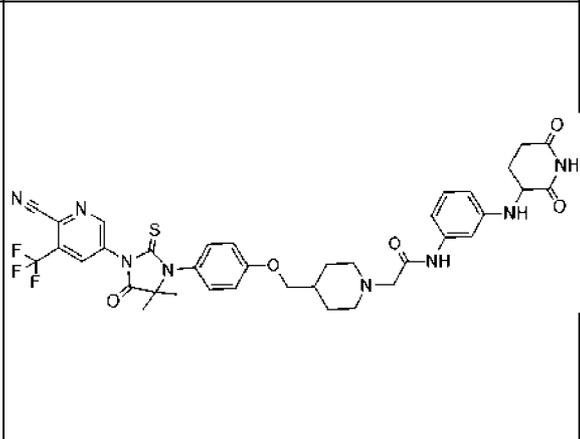
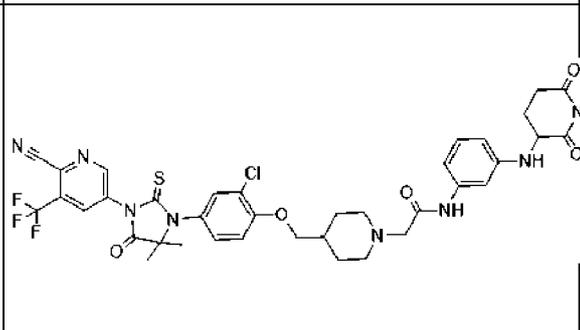
[00390] Было показано, что все соединения в Таблице 1 имеют $DC_{50} < 1$ мкМ и $Y < 50\%$ от контроля DMSO, при этом некоторые соединения имеют значение DC_{50} **C**: $DC_{50} \leq 0,10$ мкМ, некоторые - значение DC_{50} **B**: $0,10$ мкМ $< DC_{50} \leq 0,50$ мкМ, а для других - значение DC_{50} **A**: $0,50$ мкМ $< DC_{50} \leq 1,0$ мкМ.

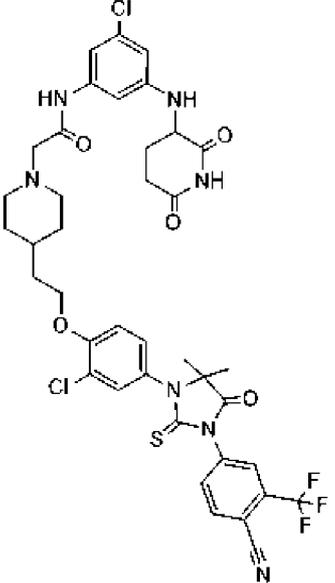
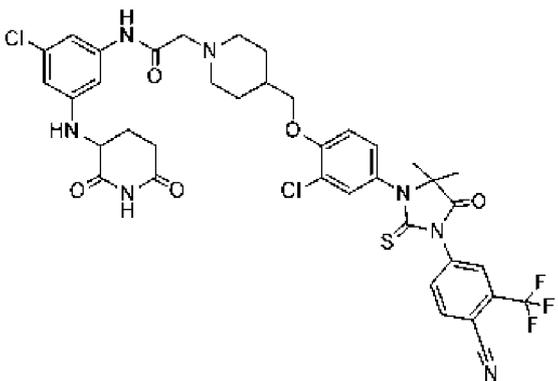
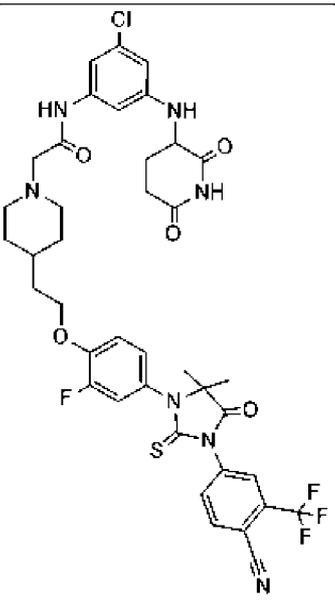
[00391] Кроме того, было показано, что соединения имеют значение Y эффективности разложения AP $< 50\%$ от контроля DMSO, при этом некоторые соединения имеют $0 < Y \leq 25\%$ (обозначено как *), некоторые соединения имеют $25\% < Y \leq 35\%$ (обозначено как **), и другие, имеющие $35\% < Y < 50\%$ (обозначено как ***).

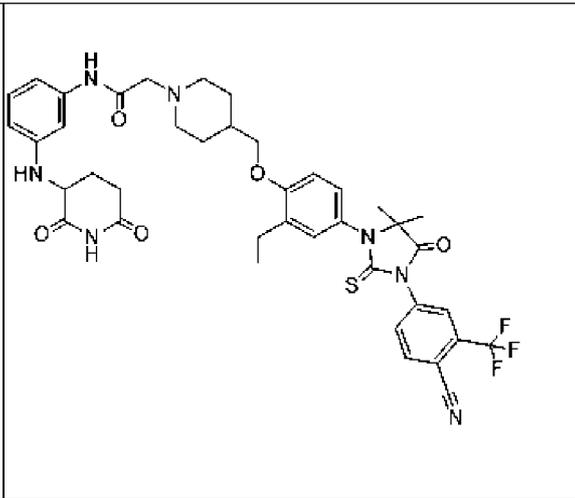
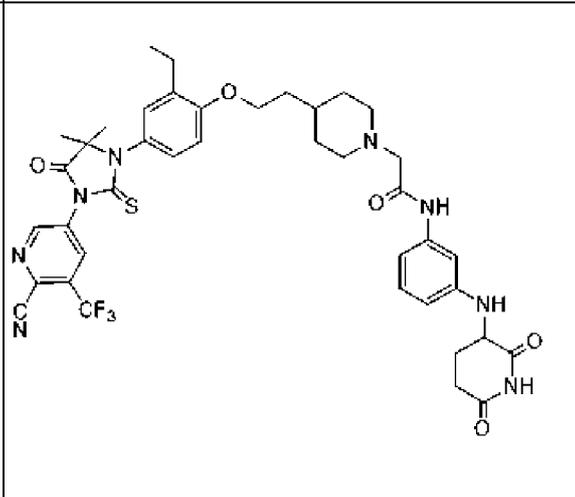
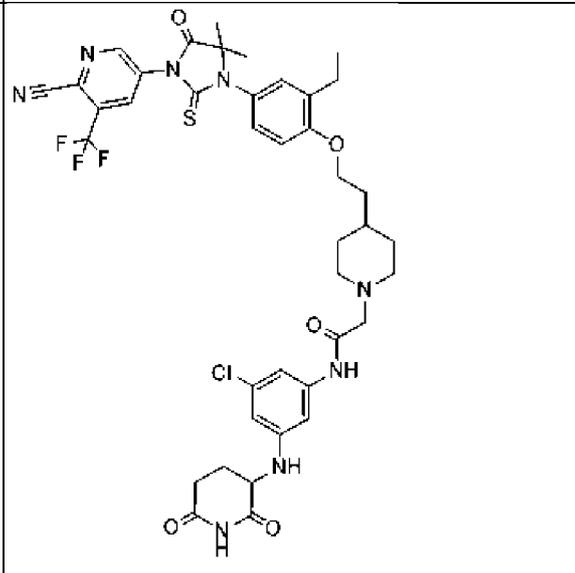
[00392] **Таблица 1.**

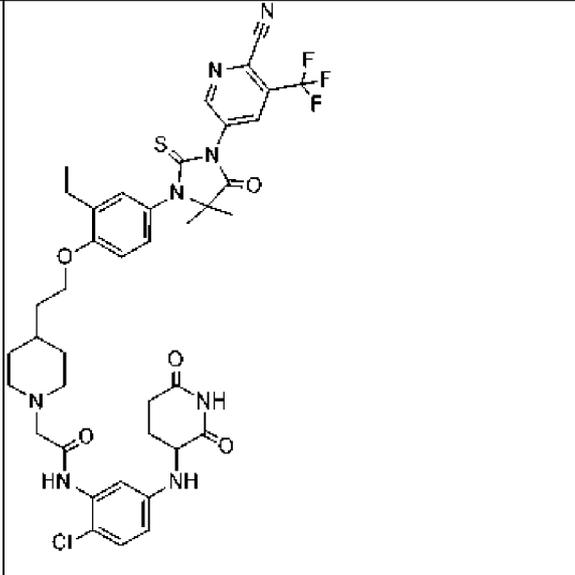
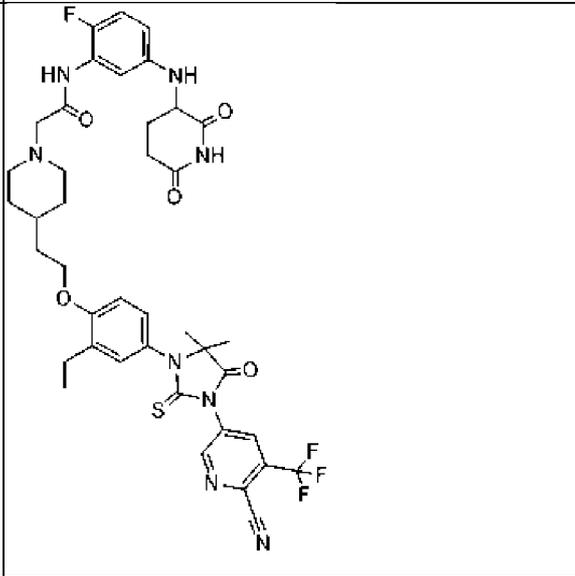
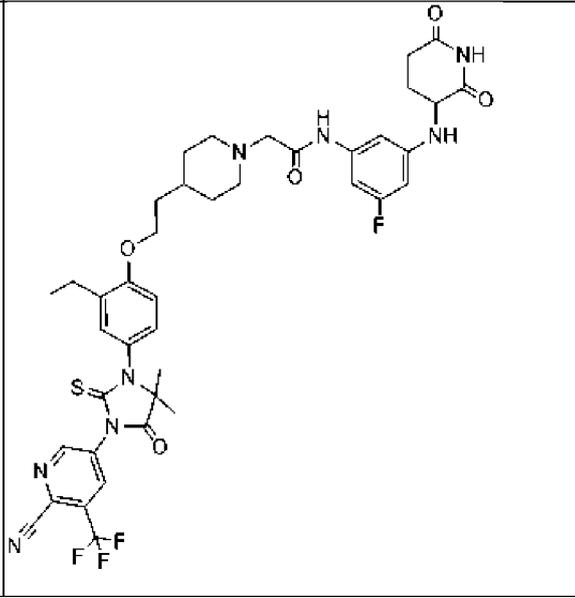
Сое д. №	Структура Соед.	Название Соед.	MH ⁺ Obs.	DC 50	Y

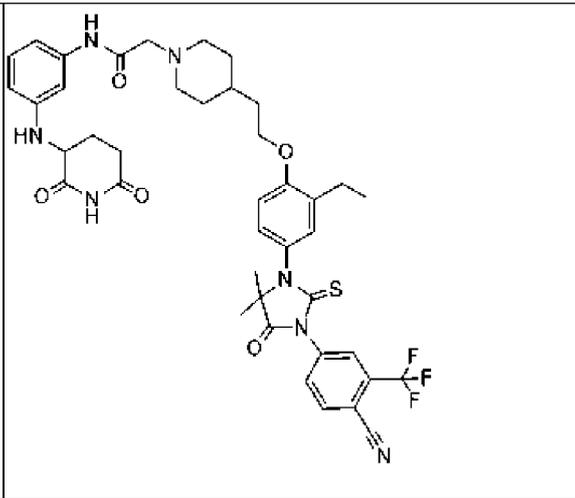
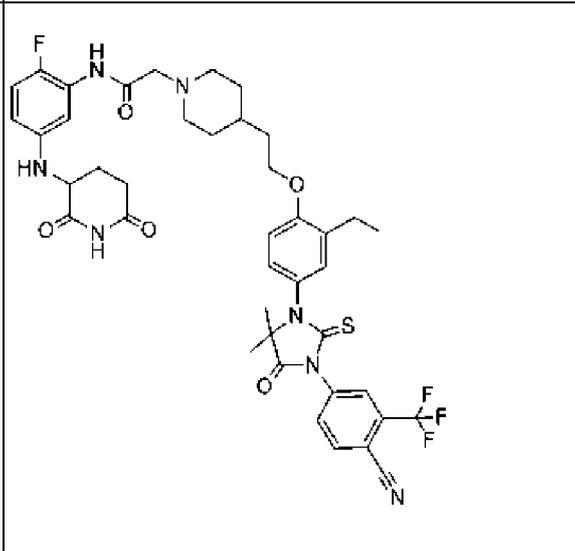
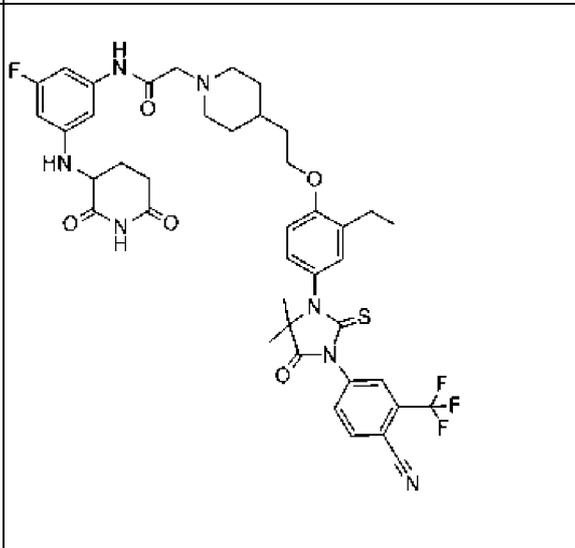
1		<p>2-(4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид</p>	766,0	С	**
2		<p>2-(4-((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)метил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид</p>	780,0	В	**
3		<p>2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-фторфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид</p>	794,0	В	**

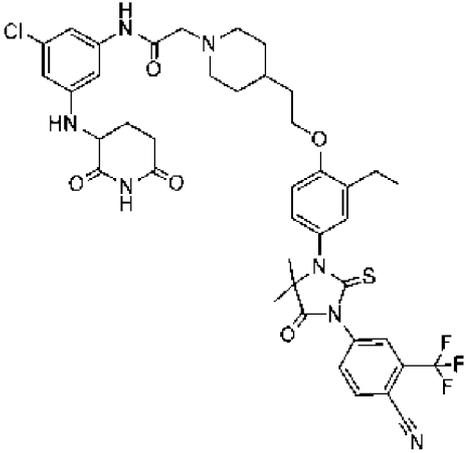
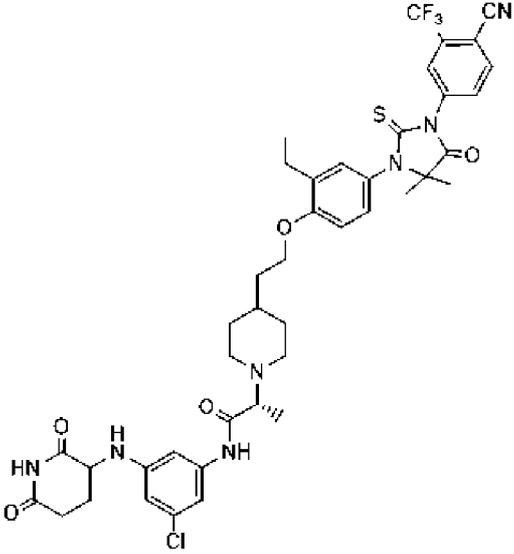
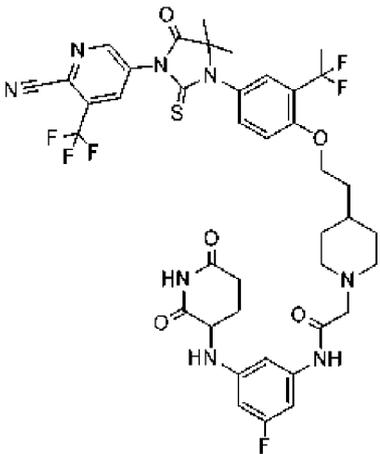
4		2-(4-(2-(2-хлоро-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	810,6	В	**
5		2-(4-(2-(2-хлоро-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	811,1	С	*
6		2-(4-((4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	763,2	В	**
7		2-(4-((2-хлоро-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)метил)пиперид	797,3	А	**

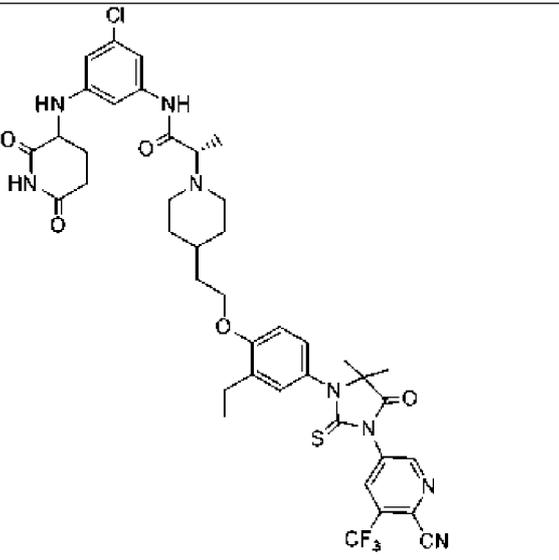
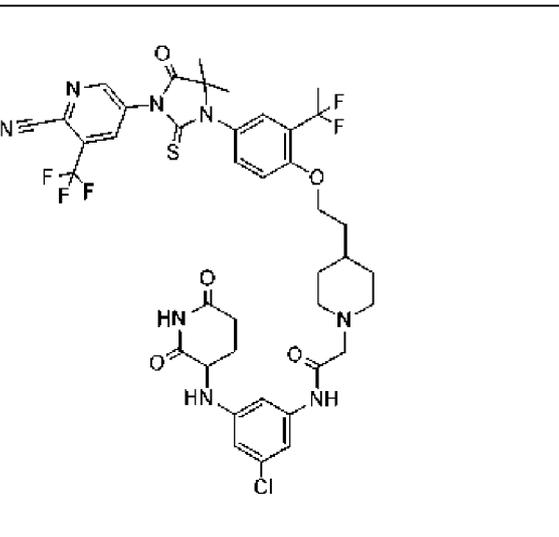
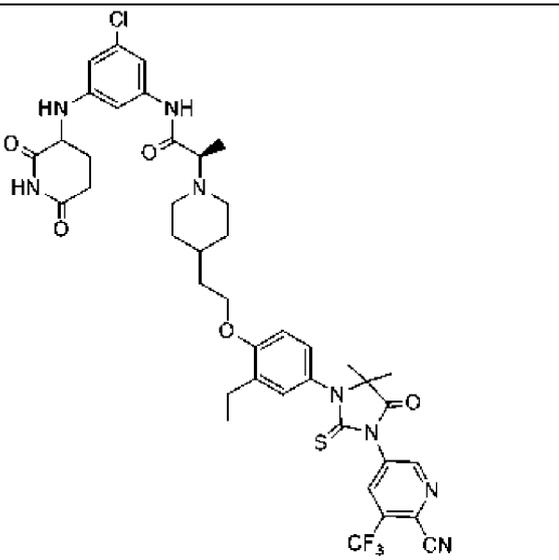
		ин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид			
8		2-(4-(2-(2-хлоро-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	845,2	В	*
9		2-(4-((2-хлоро-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)фенокси)метил)пиперидин-1-ил)-N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	832,2	А	** *
10		N-(3-хлоро-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)пиперидин-1-ил)ацетамид	828,2	В	**

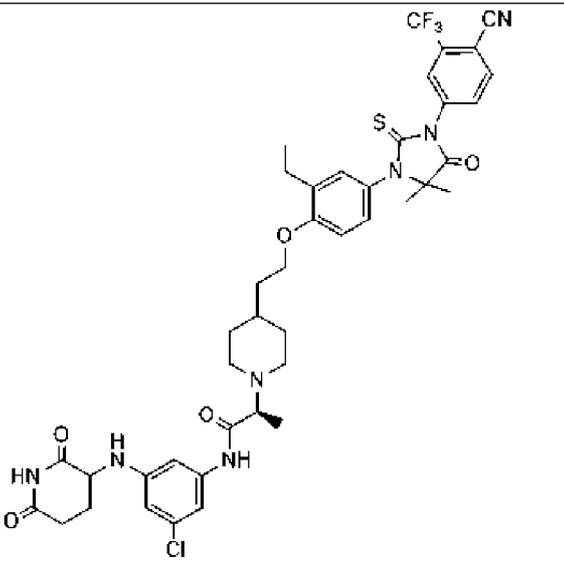
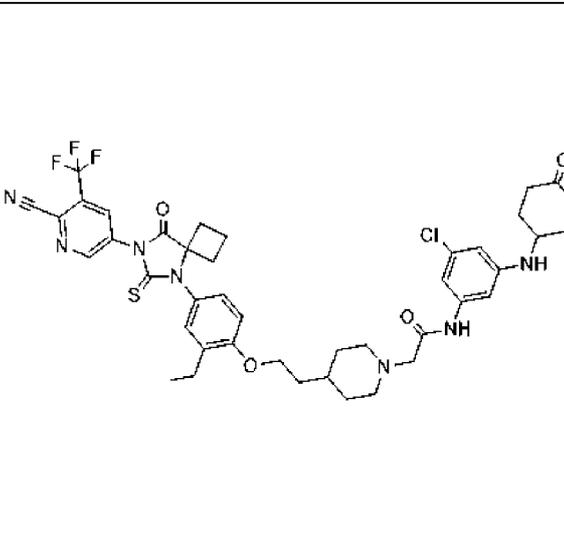
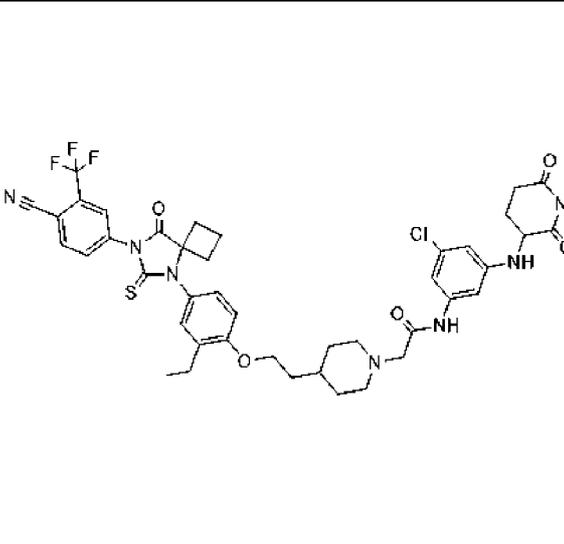
11		2-(4-((4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)метил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	790,4	В	**
12		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	825,2	С	*
13		N-(3-хлоро-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-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамид	839,3	С	*

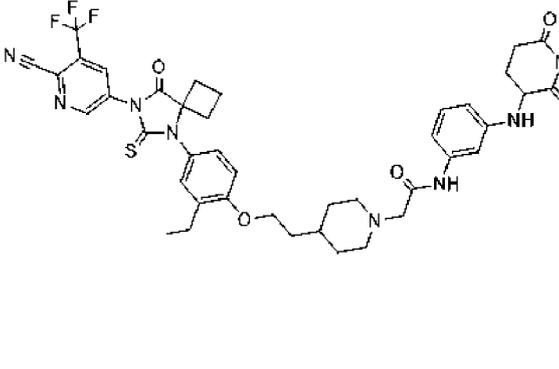
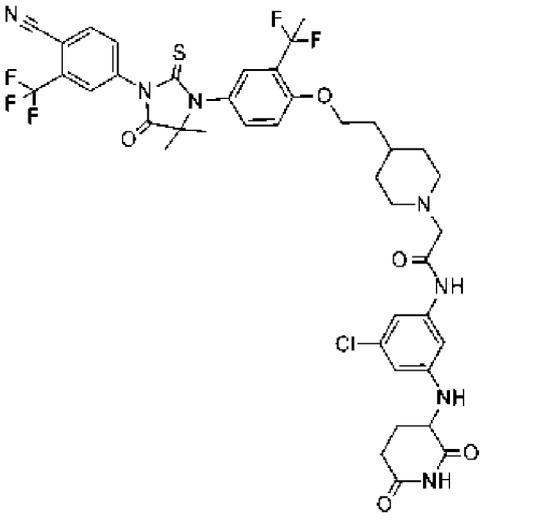
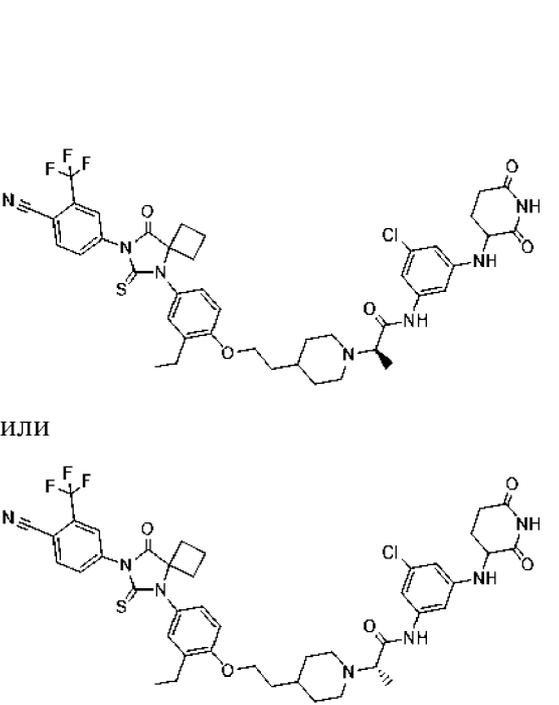
14		N-(2-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамид	839,2	В	*
15		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	823,3	С	*
16		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	823,0	С	*

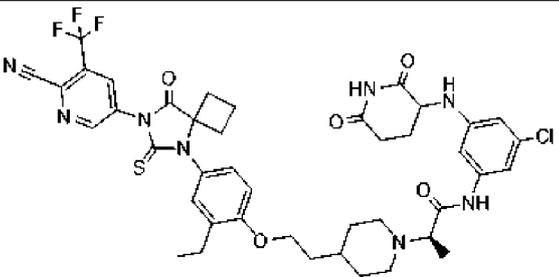
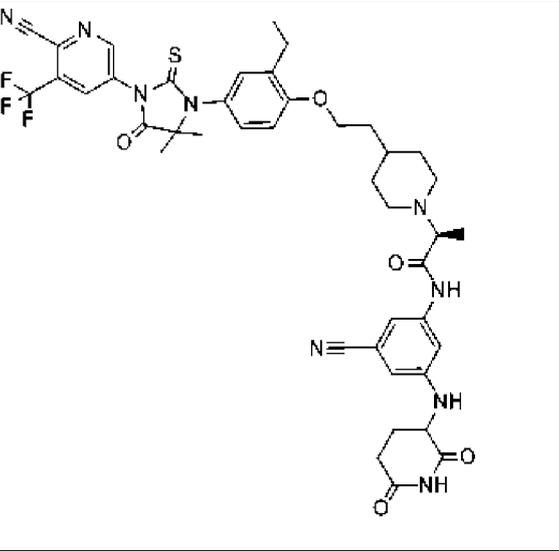
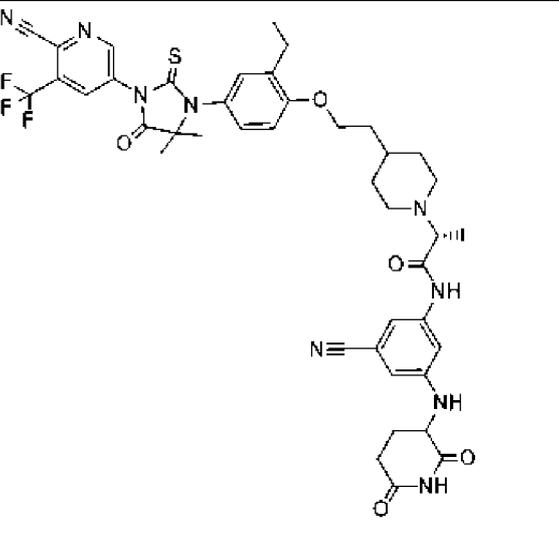
17		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	804,4	С	*
18		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	822,4	В	*
19		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	822,2	В	*

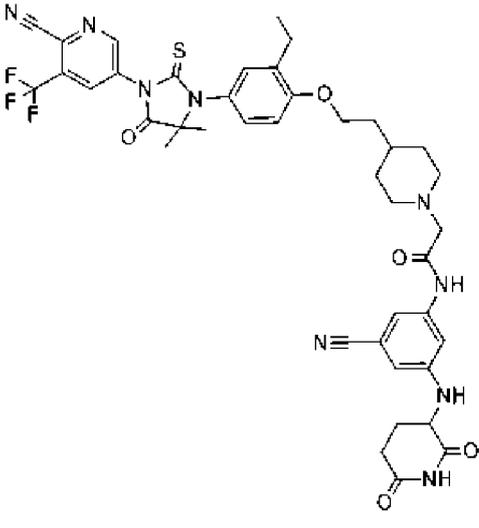
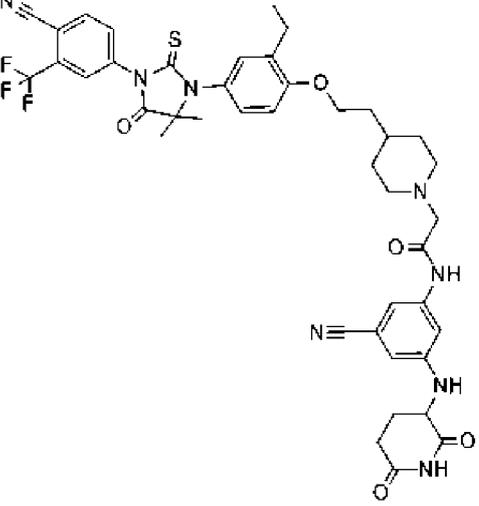
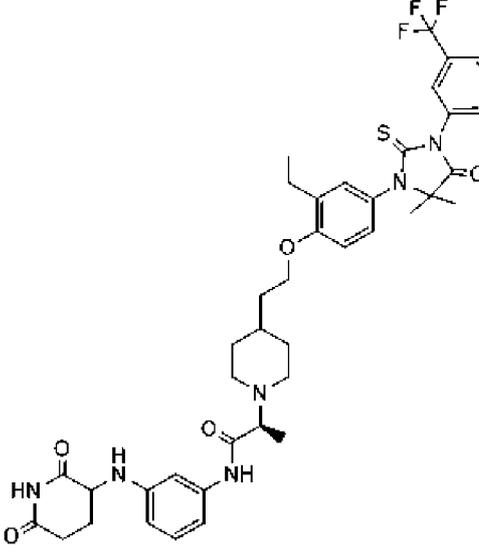
20		N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамид	838,2	С	*
21		(2R)-N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропанамид	853,2	В	*
22		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)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-5-фторфенил)ацетамид	859,2	С	*

23		(2S)-N-(3-хлоро-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-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропанамид	853,6	С	*
24		N-(3-хлоро-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-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамид	875,0	В	*
25		(2R)-N-(3-хлоро-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-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропанамид	853,7	С	*

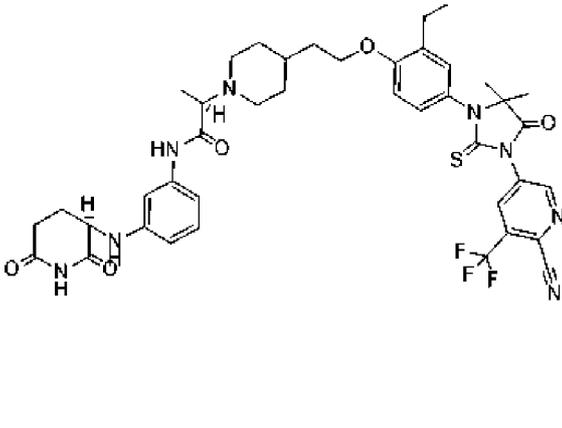
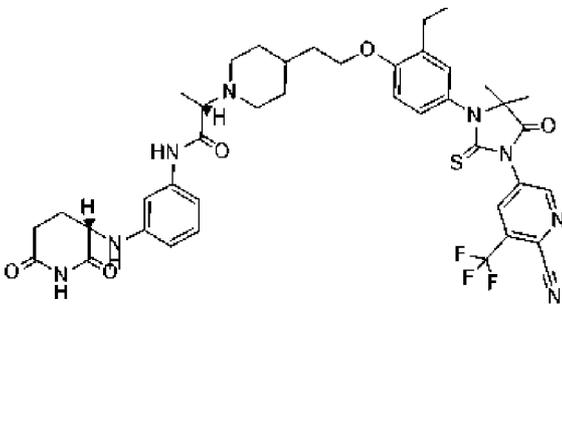
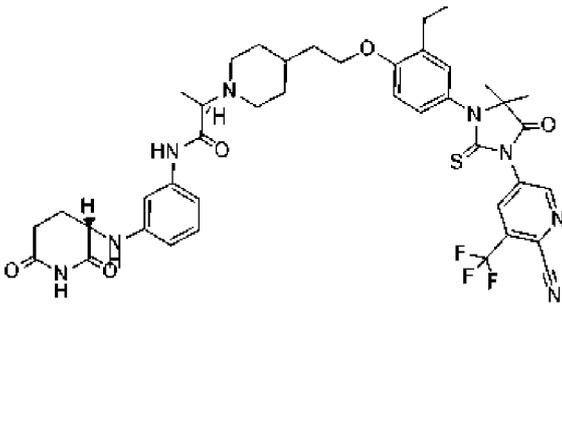
26		(2S)-N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропанамид	853,2	В	*
27		N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамид	851,3	С	*
28		N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамид	851,3	В	*

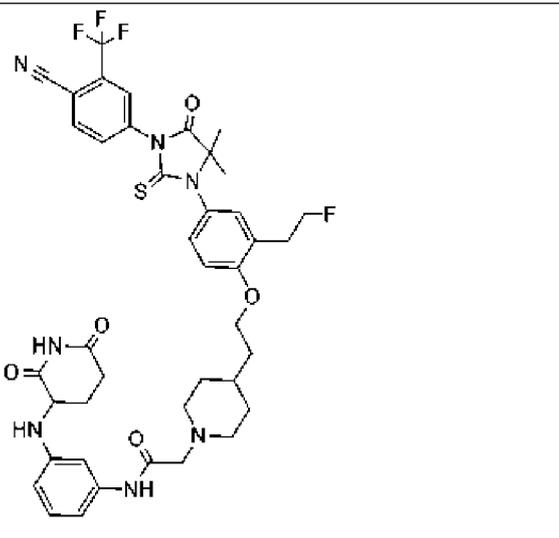
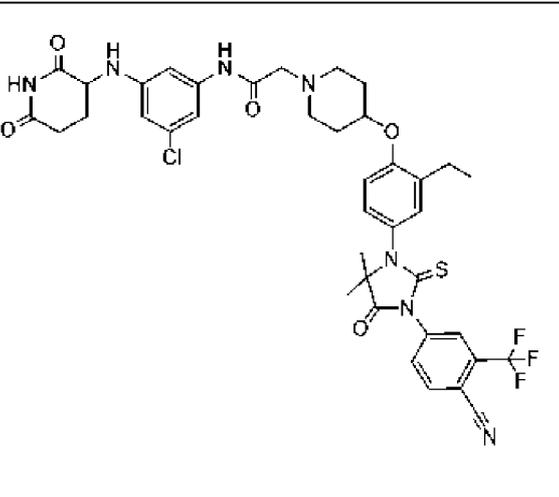
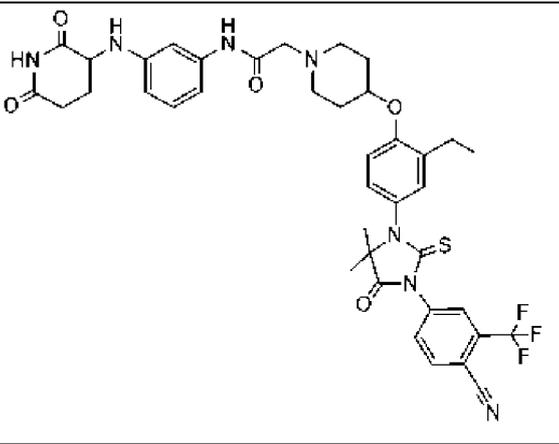
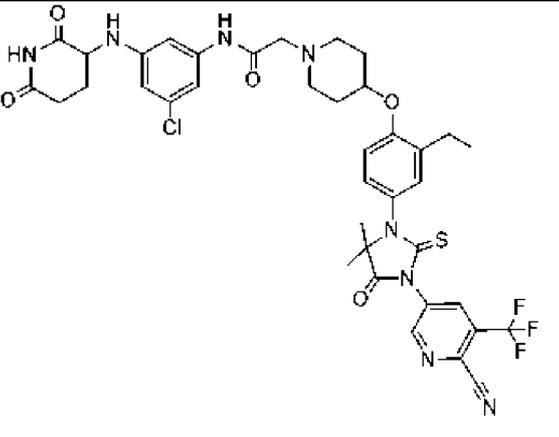
29		<p>2-(4-(2-(4-(7-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид</p>	817,3	С	*
30		<p>N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(1,1-дифторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>	874,2	В	*
31 Диа ст 1 32 Диа ст 2	<p>или</p> 	<p>(2R)-N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропанамид или (2S)-N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-</p>	864,3 864,3	В В	* **

		<p>этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропанамида или (2R)-N-(3-хлоро-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-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропанамида</p>			
37		<p>(2S)-N-(3-циано-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-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропанамида</p>	844,0	С	*
38		<p>(2R)-N-(3-циано-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-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)пропанамида</p>	844,0	С	**

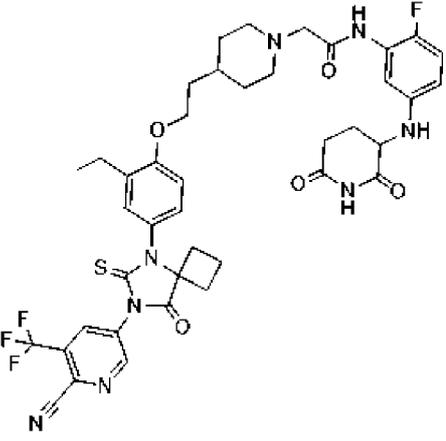
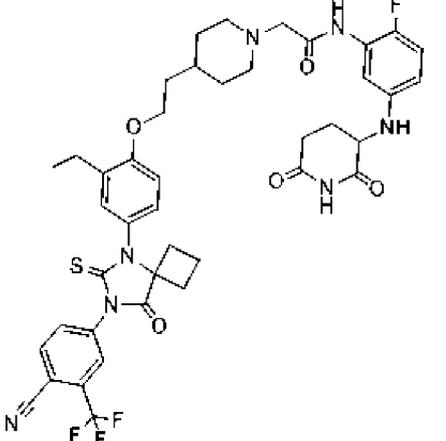
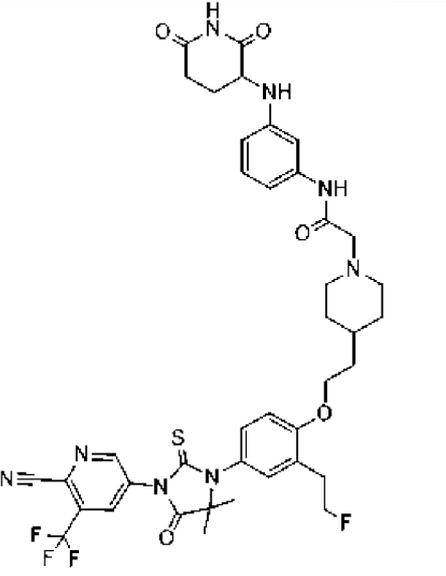
39		<p>N-(3-циано-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2-(4-(2-(4- (3-(6-циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2- этилфенокс)этил)пиперид ин-1-ил)ацетамид</p>	830,0	С	**
40		<p>2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2- этилфенокс)этил)пиперид ин-1-ил)-N-(3-циано-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид</p>	829,0	В	**
41		<p>(2S)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано- 3-(трифторметил)фенил)- 5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2- этилфенокс)этил)пиперид ин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)пропанамид</p>	818,2	С	*

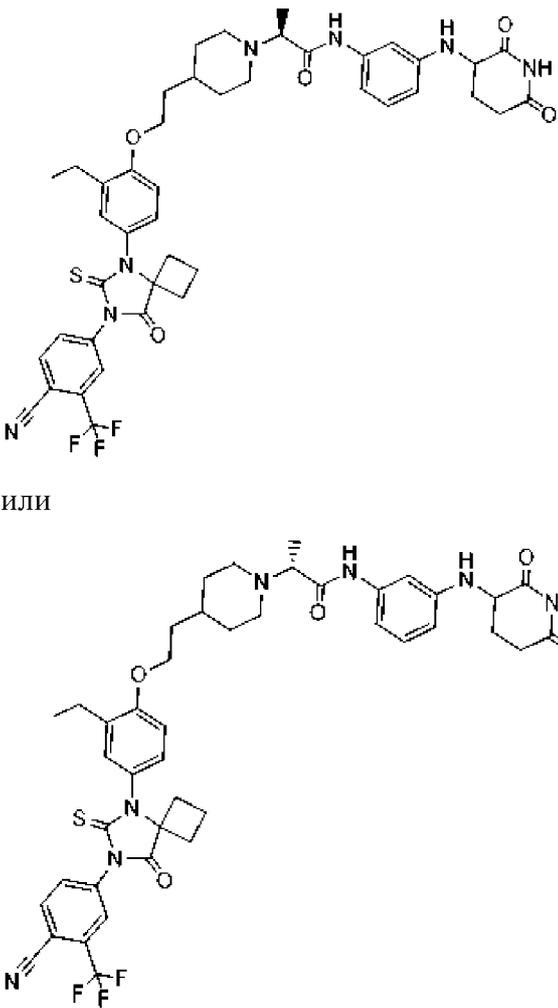
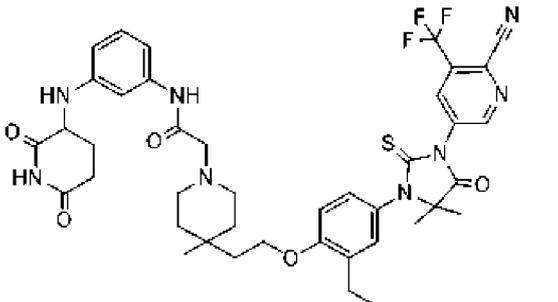
42		<p>(2R)-2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанамид</p>	818,2	В	**
43		<p>2-(4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид</p>	838,3	(M+Na C ⁺)	*
44		<p>(S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанамид</p>	819,4	С	*

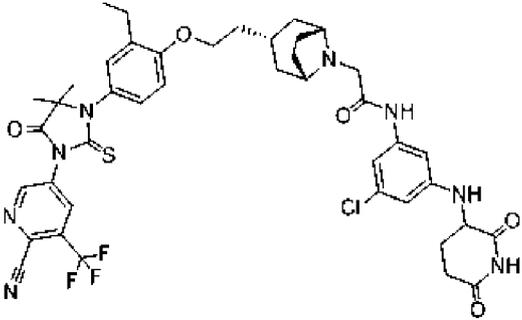
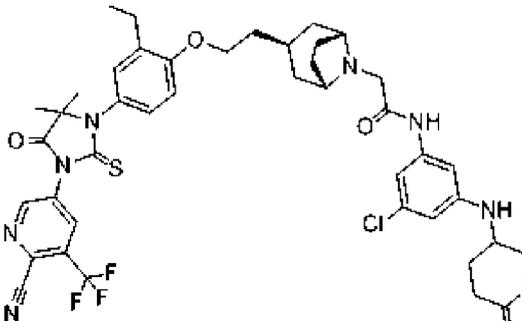
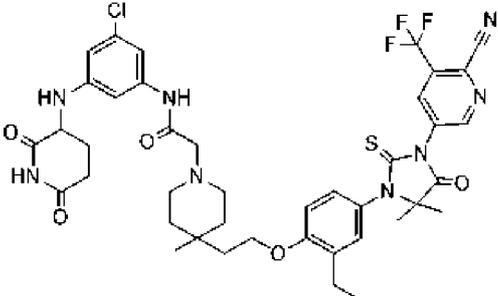
45		<p>(R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанами д</p>	818,6	С	*
46		<p>(S)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанами д</p>	819,4	С	*
47		<p>(R)-2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанами д</p>	819,4	С	*

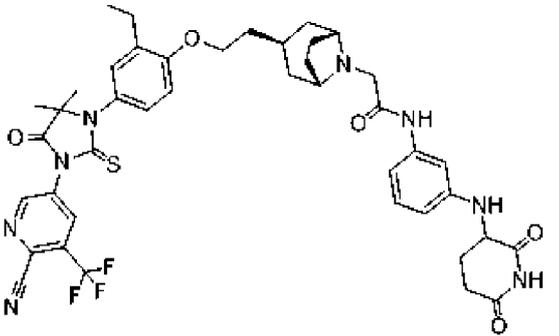
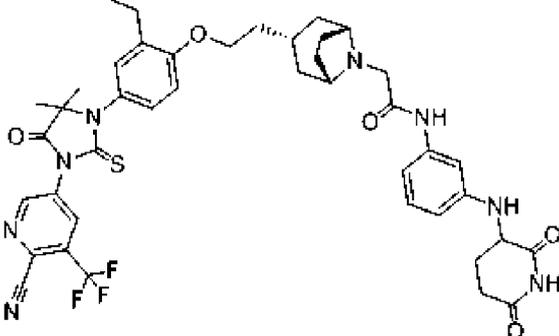
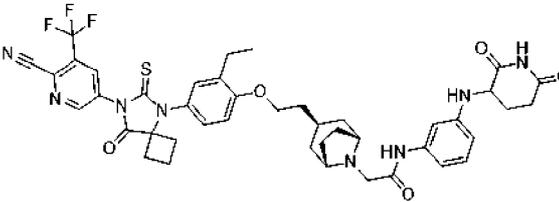
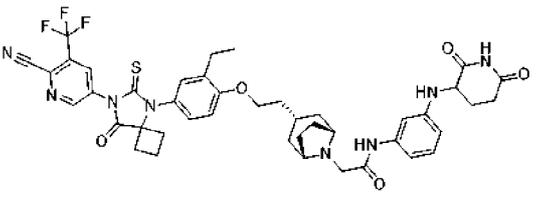
48		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(2-(2-(2-фторэтил)фенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	822,1	С	*
49		N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пиперидин-1-ил)ацетамид	810,2	В	**
50		2-(4-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	776,2	В	**
51		N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-(4-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)пиперидин-	811,2	С	*

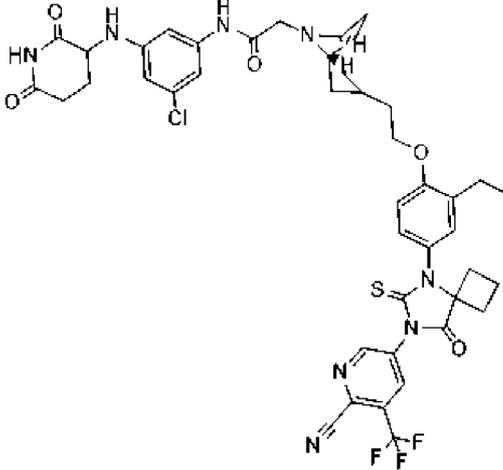
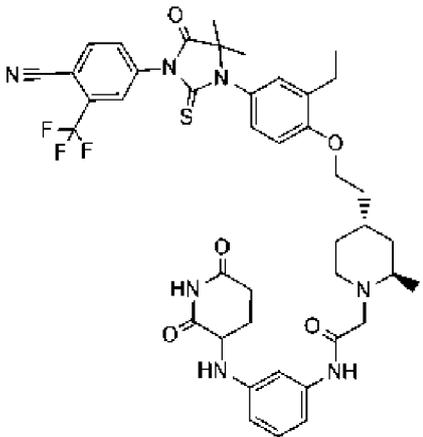
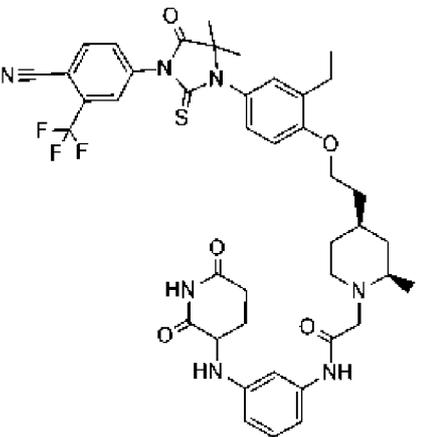
		1-ил)ацетамид			
52		2-(4-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	795,2	В	** *
53		2-(4-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфеноксипиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	777,2	С	**
54		2-((R)-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-этилфеноксипиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	845,3	С	*
Диа ст 1	или	или	845,3	В	*
55		2-((S)-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-этилфеноксипиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид			
Диа ст 2					

56		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)пиперидин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	835,4	В	*
57		2-(4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)ацетамид	834,4	В	*
58		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)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	823,3	С	*

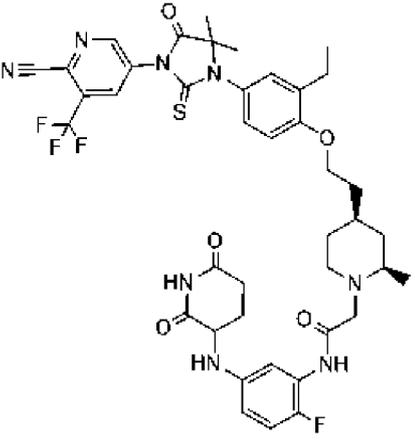
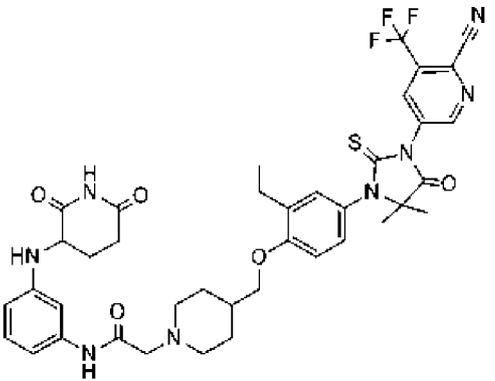
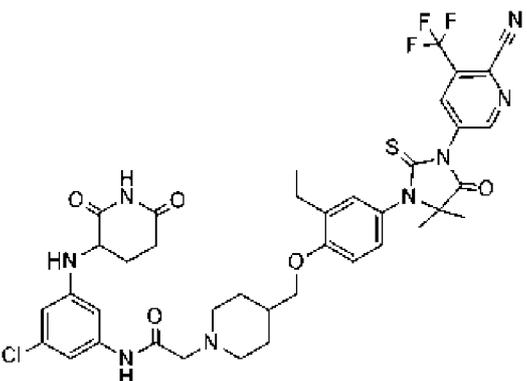
<p>59 Диа ст 1 или 60 Диа ст 2</p>		<p>(2S)-2-(4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанами д или (2R)-2-(4-(2-(4-(7-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7-дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)-2-этилфенокси)этил)пиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)пропанами д</p>	<p>852,1 (M +Na⁺) 852,1 (M +Na⁺)</p>	<p>B B</p>	<p>** **</p>
<p>61</p>		<p>2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-4-метилпиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид</p>	<p>819,2</p>	<p>C</p>	<p>*</p>

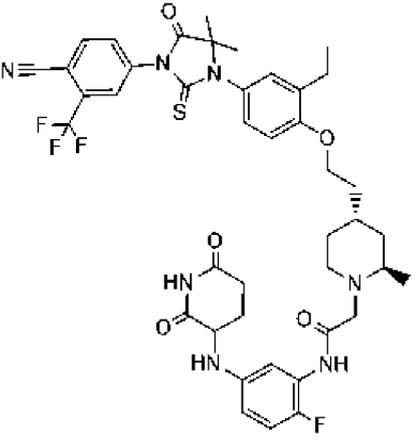
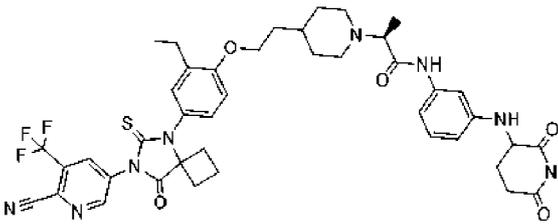
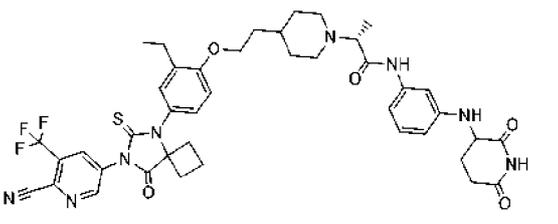
62 Диа ст 1 или 63 Диа ст 2	 или 	<p>N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((1R,3s,5S)-3-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)ацетамид</p> <p>или</p> <p>N-(3-хлоро-5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)-2-((1R,3r,5S)-3-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)ацетамид</p>	865,0 865,0	С С	* **
64		<p>N-(3-хлоро-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-этилфенокси)этил)-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамид</p>	853,2	В	*

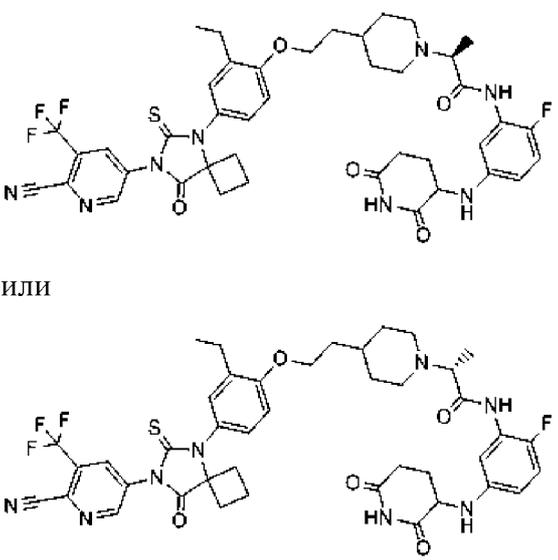
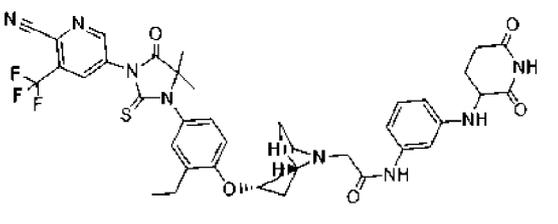
65 Диа ст 1		2-((1R,3r,5S)-3-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2-этилфенокси)этил)-8- азабицикло[3,2,1]октан-8- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид	831,0	С	*
66 Диа ст 2	<p>или</p> 	2-((1R,3s,5S)-3-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2-этилфенокси)этил)-8- азабицикло[3,2,1]октан-8- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид	831,0	С	*
67 Диа ст 1		2-((1R,3r,5S)-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)-8- азабицикло[3,2,1]октан-8- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид	843,0	С	**
68 Диа ст 2	<p>или</p> 	2-((1R,3s,5S)-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)-8- азабицикло[3,2,1]октан-8- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид	843,0	С	*

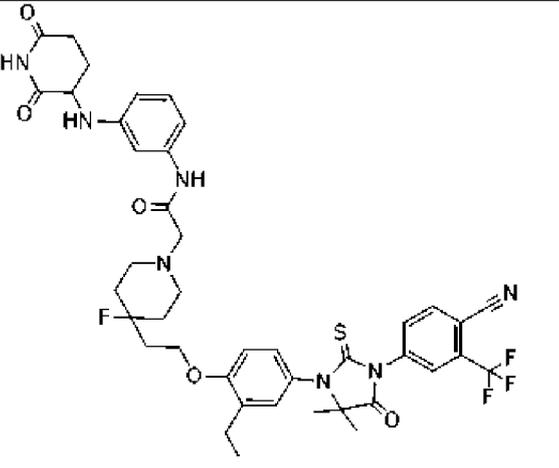
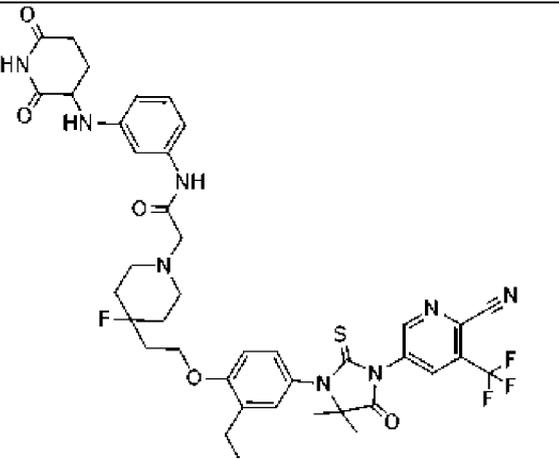
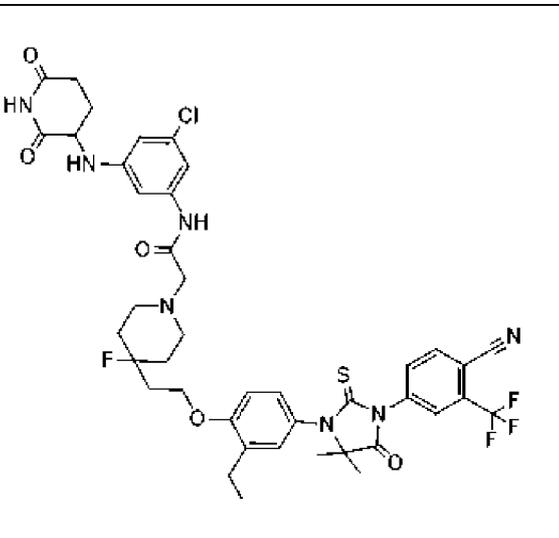
		ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7- дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)- 2-этилфенокси)этил)-8- азабицикло[3,2,1]октан-8- ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид			
69		N-(3-хлоро-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2-((1R,5S)- 3-(2-(4-(7-(6-циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-8-оксо-6-тиоксо-5,7- дiazаспиро[3,4]октан-5-ил)- 2-этилфенокси)этил)-8- азабицикло[3,2,1]октан-8- ил)ацетамид	877,0	В	**
70		2-((2R,4S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2-этилфенокси)этил)-2- метилпиперидин-1-ил)-N- (3-(2,6-диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид	818,21	С	*
71		2-((2R,4R)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2-этилфенокси)этил)-2- метилпиперидин-1-ил)-N- (3-(2,6-диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид	818,2	С	*

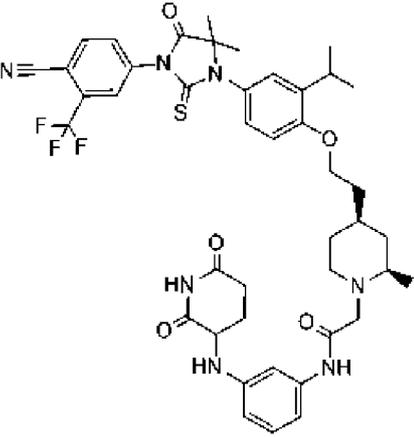
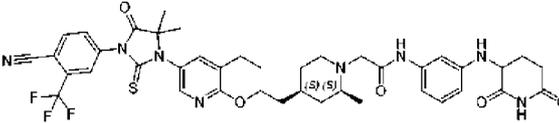
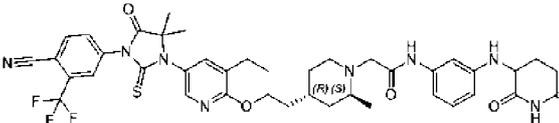
		<p>диазаспиро[3,4]октан-5-ил)- 2- этилфенокси)этил)пиперид ин-1-ил)-N-(5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)-2- фторфенил)пропанамид</p>			
76		<p>2-((2R,4S)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2-этилфенокси)этил)-2- метилпиперидин-1-ил)-N- (3-(2,6-диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид</p>	819,2	С	*
77		<p>2-((2R,4S)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2-этилфенокси)этил)-2- метилпиперидин-1-ил)-N- (5-(2,6-диоксопиперидин-3- иламино)-2- фторфенил)ацетамид</p>	837,2	В	*
78		<p>2-((2R,4R)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2-этилфенокси)этил)-2- метилпиперидин-1-ил)-N- (3-(2,6-диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид</p>	819,2	С	*

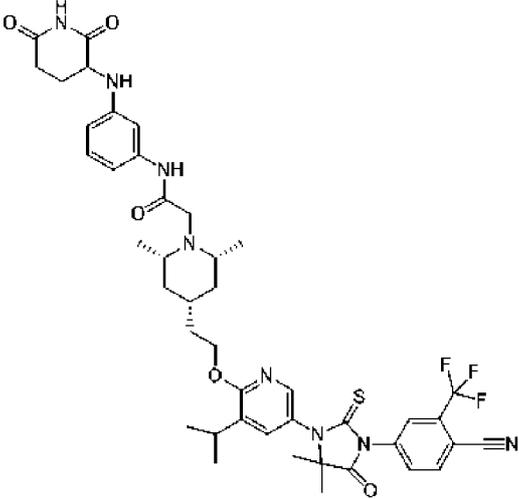
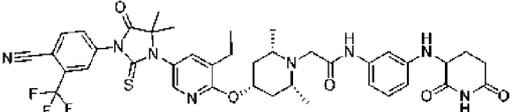
79		<p>2-((2R,4R)-4-(2-(4-(3-(6- циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2-этилфенокси)этил)-2- метилпиперидин-1-ил)-N- (5-(2,6-диоксопиперидин-3- иламино)-2- фторфенил)ацетамид</p>	837,0	B	**
80		<p>2-(4-((4-(3-(6-циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2- этилфенокси)метил)пипери дин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид</p>	791,0	C	**
81		<p>N-(3-хлоро-5-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)-2-(4-((4-(3- (6-циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2- этилфенокси)метил)пипери дин-1-ил)ацетамид</p>	825,0	C	**

82		<p>2-((2R,4S)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2-этилфенокси)этил)-2- метилпиперидин-1-ил)-N- (5-(2,6-диоксопиперидин-3- иламино)-2- фторфенил)ацетамид</p>	836,4	В	**
83 Диа ст 1		<p>(2S)-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)пиперид ин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)пропанами д</p>	831,3	С	*
84 Диа ст 2	<p>или</p> 	<p>или</p> <p>(2R)-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)пиперид ин-1-ил)-N-(3-(2,6- диоксопиперидин-3- иламино)фенил)пропанами д</p>	831,3	С	*

<p>85 Диа ст 1</p> <p>86 Диа ст 2</p>	<p>или</p> 	<p>(2S)-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)пиперидин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)пропанамид</p> <p>или</p> <p>(2R)-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)пиперидин-1-ил)-N-(5-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)-2-фторфенил)пропанамид</p>	<p>849,3</p> <p>849,3</p>	<p>В</p> <p>В</p>	<p>*</p> <p>*</p>
<p>87</p>		<p>2-((1R,3s,5S)-3-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид</p>	<p>803,6</p>	<p>А</p>	<p>**</p> <p>*</p>

88		2-(4-(2-(4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-4-фторпиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	822,3	С	*
89		2-(4-(2-(4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-этилфенокси)этил)-4-фторпиперидин-1-ил)-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-иламино)фенил)ацетамид	823,2	С	*
90		N-(3-хлоро-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)-4-фторпиперидин-1-ил)ацетамид	856,2	С	*

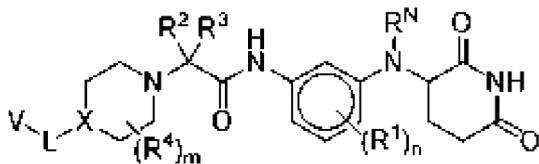
91		<p>2-((2R,4R)-4-(2-(4-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 2-изопропилфенокси)этил)- 2-метилпиперидин-1-ил)-N- (3-(2,6-диоксопиперидин-3- иламино)фенил)ацетамид</p>	832,4	А	**
92		<p>2-((2S,4S)-4-(2-((5-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 3-этилпиперидин-2- ил)окси)этил)-2- метилпиперидин-1-ил)-N- (3-((2,6-диоксопиперидин- 3-ил)амино)фенил)ацетамид</p>	819,5		
93		<p>2-((2S,4R)-4-(2-((5-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 3-этилпиперидин-2- ил)окси)этил)-2- метилпиперидин-1-ил)-N- (3-((2,6-диоксопиперидин- 3-ил)амино)фенил)ацетамид</p>	819,3		

94		<p>2-((2S,4r,6R)-4-(2-((5-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 3-изопропилпиридин-2- ил)окси)этил)-2,6- диметилпиперидин-1-ил)- N-(3-((2,6- диоксопиперидин-3- ил)амино)фенил)ацетамид</p>	846,3	А	**
95		<p>2-((2R,4r,6S)-4-((5-(3-(4- циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1-ил)- 3-этилпиридин-2-ил)окси)- 2,6-диметилпиперидин-1- ил)-N-(3-((2,6- диоксопиперидин-3- ил)амино)фенил)ацетамид</p>	804,3	А	**

[00393] Был процитирован ряд ссылок, описания которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (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 выбран из замещенного или незамещенного C_{1-3} алкила и галогена, или две группы R^4 , вместе с одним и тем же атомом углерода или смежными 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 CR^x ;

R^x представляет собой H, галоген или замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил;

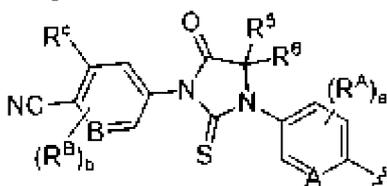
L представляет собой -O-, $-O(CH_2)_p-$ или $-(CH_2)_p-$;

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 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_{3-5} циклоалкил или 3-5-членный гетероциклил;

a равно 0-3; и

b равно 0-2.

2. Соединение по п. 1, где каждый R^1 независимо выбран из Cl, F, Br, CN, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$.

3. Соединение по п. 1, где каждый R^1 независимо выбран из Cl, F и CN.

4. Соединение по п. 1, где n равно 0.

5. Соединение по п. 1, где n равно 1.

6. Соединение по п. 1, где каждый из 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.

7. Соединение по п. 1, где каждый из 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. Соединение по п. 1, где каждый R^4 независимо выбран из метила и CH_2OH , 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 m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

13. Соединение по п. 1, где m равно 0, 1 или 2.

14. Соединение по п. 1, где две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный 4-7-членный гетероциклил.

15. Соединение по п. 1, где R^x представляет собой H.

16. Соединение по п. 1, где R^x представляет собой CH_3 .

17. Соединение по п. 1, где R^x представляет собой F.

18. Соединение по п. 1, где L представляет собой $-O-$, $-O(CH_2)-$ или $-O(CH_2)(CH_2)-$.

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 В представляет собой N.
22. Соединение по п. 1, где а равно 0, 1 или 2.
23. Соединение по п. 19, где каждый R^A независимо выбран из Cl, Br, F, метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, n-пентила, CH₂CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH(CH₃)₂, CH₂C(CH₃)₃, CF₃, CF₂CH₃, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂CH₂OH, CH(CH₃)CH₂OH, CH₂CH(CH₃)OH, циклопропила, циклобутила и циклопентила.
24. Соединение по п. 1, где каждый R^A независимо выбран из Cl, F, этила, изопропила, CF₂CH₃ и CH₂CH₂F.
25. Соединение по п. 20, где каждый R^A независимо выбран из Cl, F, этила, изопропила, CF₂CH₃ и CH₂CH₂F.
26. Соединение по п. 21, где каждый R^A независимо выбран из Cl, этила, изопропила, CF₂CH₃ и CH₂CH₂F.
27. Соединение по п. 1, где b равно 0.
28. Соединение по п. 1, где R^C представляет собой CF₃.
29. Соединение по п. 1, где R⁵ и R⁶ представляют собой метил, или R⁵ и R⁶ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.
30. Соединение по п. 1, где R⁵ и R⁶ представляют собой метил, или R⁵ и R⁶ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил.
31. Соединение из Таблицы 1.
32. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изотополога или стереоизомера и фармацевтически приемлемый носитель, связующее вещество или наполнитель.
33. Способ лечения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31.
34. Способ лечения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по п. 32.
35. Способ по п. 33 или п. 34, отличающийся тем, что заболевание, опосредованное андрогенами, представляет собой рак предстательной железы.
36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC).
37. Соединение по любому из пп. 1-31 для применения в способе лечения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором.
38. Фармацевтическая композиция по п. 32 для применения в способе лечения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором.

39. Соединение для применения по п. 37 или фармацевтическая композиция для применения по п. 38, отличающиеся тем, что заболевание, опосредованное андрогенами, представляет собой рак предстательной железы.

40. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 39, отличающиеся тем, что рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC).

По доверенности